

Министерство здравоохранения Республики Беларусь  
Белорусская медицинская академия последипломного образования  
Кафедра неврологии и нейрохирургии

**О.В. Кистень**

**Актуальные аспекты  
эпилептологии**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО  
2018

УДК 616.853(075.9)

ББК 56.12я73

К 44

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования.

Протокол № 9 от 15.11. 2018 г.

**Авторы:**

*О.В. Кистень* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГУО «БелМАПО»

**Рецензенты:**

ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»

Кулеш С.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

**Кистень О.В.**

К 44

Актуальные аспекты эпилептологии: учебно-методическое пособие /О.В. Кистень.-Минск: БелМАПО, 2018 г. – 97 с.

ISBN 978-985-584-294-2

В пособии приведены современные представления о ключевых аспектах эпилептологии: современная классификация эпилепсий и приступов, возможности современных методов нейровизуализации в диагностике повреждений головного мозга у пациентов с эпилепсией, в том числе при фармакорезистентных формах. Описаны особенности морфофункциональных изменений вещества мозга, которые дают возможность оценивать течение эпилепсии и прогнозировать исходы коррекции пароксизмальных состояний. Рассматриваются современные тенденции медикаментозной и немедикаментозной терапии эпилепсии.

Пособие предназначено для врачей-неврологов.

УДК 616.853(075.9)

ББК 56.12я73

ISBN 978-985-584-294-2

© Кистень О.В., 2018

© Оформление БелМАПО, 2018

## Содержание

Общие положения	5
Новое определение эпилепсии	6
Современная классификация эпилепсий и приступов	6
Основные направления нейрофизиологической диагностики эпилепсии	12
Возможности нейровизуализации в эпилептологии	14
Современные направления медикаментозной терапии эпилепсии	61
Современные направления немедикаментозной терапии эпилепсии	84
Заключение	91
Литература	93

## Список сокращений

<b>АВМ</b>	- артериовенозные мальформации
<b>АЭП</b>	- антиэпилептические препараты
<b>ВЭ</b>	- височная эпилепсия
<b>ГАМК</b>	- гамма-аминомасляная кислота
<b>ДТ-МРТ</b>	- диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография
<b>МРА</b>	- магнитно-резонансная ангиография
<b>МРС</b>	- магнитно-резонансная спектроскопия
<b>МТС</b>	- мезиальный темпоральный склероз
<b>МСКТ</b>	- мультиспиральная компьютерная томография
<b>ОФЭКТ</b>	- однофотонная эмиссионная компьютерная томография
<b>АЭП</b>	- противосудорожные препараты
<b>КД</b>	- кетогенная диета
<b>ОЛН</b>	- относительная лучевая нагрузка
<b>ПЭТ</b>	- позитронная эмиссионная томография
<b>фМРТ</b>	- функциональная магнитно-резонансная томография
<b>ЧМТ</b>	- черепно-мозговая травма
<b><sup>1</sup>Н-МРС</b>	- протонная магнитно-резонансная спектроскопия
<b>ЭЭГ</b>	- электроэнцефалография
<b>BOLD</b>	- blood oxygen level dependent
<b>ILAE</b>	- International League Against Epilepsy

## Общие положения

На протяжении всей истории ученые пытались выявить причину эпилепсии, определить основные пути диагностики и лечения заболевания, определить прогноз и улучшить качество жизни пациентов.

По современным данным около 50 миллионов человек в мире страдают эпилепсией, что составляет 0,5-1% населения мира. Считается, что не менее одного приступа в течение жизни переносят 5-10% населения, при этом эпилепсия констатируется у 2% в популяции. В большинстве случаев течение данного заболевания является длительным. Риск развития эпилепсии у детей с задержкой умственного развития около 10%, с детским церебральным параличом – до 10%, у детей сочетания данной патологии – до 50%, у лиц, перенесших инсульт, – 22%. Эпилепсия является инвалидизирующим заболеванием: у 10-20% пациентов развивается деменция, у 1-8% психозы, а у 30-60% разнообразные непсихотические расстройства, что существенно нарушает социальную адаптацию пациентов с эпилепсией и приводит к снижению качества их жизни.

Несмотря на достигнутые успехи в исследовании проблемы эпилепсии, интерес к ней не только не ослабевает, но, несомненно, растет. Это связано, с одной стороны, с достижениями фундаментальных наук, позволившими создать и использовать принципиально иные медицинские технологии и открывшими новые возможности в изучении эпилептогенеза, с другой стороны – декларированными ООН и повсеместно внедренными правами человека. Определенное значение имели провозглашенное ВОЗ десятилетие изучения мозга и призыв Международной противозепилептической лиги: «Эпилепсия из тени». Все это стимулирует клинические и экспериментальные исследования, значительно расширяет спектр аспектов эпилепсии как проблемы. В настоящее время основными из них являются клинический, нейрофизиологический, психологический и социальный. На рубеже тысячелетий разработано и внедрено в клиническую практику не менее двух десятков новых эффективных препаратов для лечения эпилепсии. Дополняя ранее применяемые препараты первого и второго поколения, они создают новые возможности лечения подбором для каждого пациента индивидуальной терапии. Однако количество больных эпилепсией с фармакорезистентностью остается достаточно высоким.

Благодаря новой классификации эпилепсий 2017 года изменилась терминология, возможности и подход к диагностике, определения оптимальной противозепилептической терапии, что повышает качество оказания помощи людям с эпилепсией.

## **Новое определение эпилепсии**

Концептуальное определение эпилепсии было предложено в 2005 году группой экспертов Международной противоэпилептической лиги (ILAE) во главе с профессором Стэнфордского университета Робертом Фишером [1].

Это определение эпилепсии предусматривает развитие хотя бы одного эпилептического приступа.

Международная противоэпилептическая лига предложила в 2014 году определение термина «эпилепсия» как заболевания головного мозга, отвечающего следующим критериям:

1. не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 часа;
2. один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ( $\geq 60\%$ ) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет;
3. диагноз эпилептического синдрома.

Определяющим в практическом понимании термина «эпилепсия» является наличие двух неспровоцированных приступов с интервалом 24 часа.

Разрешение эпилепсии констатируют у лиц с зависящим от возраста эпилептическим синдромом при достижении более старшего возраста, а также при отсутствии эпилептических приступов последние 10 лет у пациентов, не лечившихся антиэпилептическими препаратами (АЭП) последние 5 лет. «Разрешение» не идентично «ремиссии» или «излечению» [2, 3].

Важным фактором является отсутствие определенности во многих ситуациях потенциальной эпилептогенности выявляемых поражений головного мозга по данным различных методов исследования, к примеру, МРТ. При этом установлено, что различные патологические процессы, оказывают неравноценный вклад на формирование эпилептогенности в каждом конкретном случае.

## **Современная классификация эпилепсий и приступов**

Новая классификация эпилепсий 2017 представлена доктором Ingrid E. Scheffer (Австралия), которая возглавляет Целевую группу ILAE по классификации эпилепсии, на Международном конгрессе по эпилепсии в Барселоне 2-6 сентября 2017 года. Ранее используемая классификация эпилепсий 1989 года устарела, хотя обращаться к ней будем долго.

Чтобы специалисты и пациенты использовали понятный язык, была предложена новая классификация эпилептических приступов и форм эпилепсий.

Причины пересмотра классификации 1981 года следующие:

- 1) некоторые виды судорог, например, тонические приступы или эпилептические спазмы, могут иметь как фокальное, так и генерализованное начало;
- 2) невозможность классифицировать приступы, о начальных проявлениях которых нет достаточной информации;
- 3) при ретроспективном описании часто не указываются уровень сознания или его изменения во время приступа;
- 4) есть термины, которые до сих пор не полностью приняты медицинским сообществом («парциальный», «простой парциальный», «сложный парциальный» и др.);
- 5) отсутствуют некоторые важные виды приступов.

Новая классификация эпилепсии 2017 – многоуровневая система. Несколько уровней классификации обусловлено большой вариабельностью доступных методов обследования пациентов (Рис. 1).

Начальной точкой является тип приступа.

Ключевые изменения в классификации эпилепсий 2017:

1. Классификация содержит три уровня диагностики:

Первый уровень: тип приступа (обозначает начало приступа) – фокальный, генерализованный, неизвестный.

Второй уровень: тип эпилепсии – фокальный, генерализованный, комбинированный (генерализованный и фокальный) и неизвестный.

Третий уровень: эпилептический синдром.

Классификация не затронула эпилептических синдромов, они остались прежними как в 1989 году.

2. Этиологический диагноз следует рассматривать на каждом этапе диагностики, что может нести значимые изменения в терапии.

Эпилепсия разделена на шесть этиологических категорий:

структурная, генетическая, инфекционная, метаболическая, иммунная и неизвестный этиологический фактор.

Четвертый уровень – коморбидные состояния.

Рабочая классификация типа приступа ILAE 2017 не является иерархической. Это означает, что уровни могут быть пропущены. Более того, классификация не рассматривает дифференциальный диагноз между эпилептическими и неэпилептическими пароксизмами.

Как пользоваться новой классификацией эпилепсий 2017? Во-первых, необходимо убедиться в том, что у пациента действительно эпилептические приступы. Для установления диагноза сначала следует классифицировать имеющиеся у пациента приступы. Классификация приступов разработана в

первую очередь для неврологов, которые должны дифференцировать тип приступов. Второй уровень классификации – определение формы эпилепсии; третий уровень – конкретный эпилептический синдром.

Отдельно следует учитывать коморбидность, под которой подразумевается интеллектуальные и психические нарушения. Особенное внимание уделено оценке когнитивных и поведенческих нарушений при эпилептических энцефалопатиях и энцефалопатиях развития.

Итак, сначала определяем какие приступы имеются у пациента: фокальные или генерализованные.

Фокальный приступ имеет происхождение из сетей нейронов, ограниченных одной гемисферой. Эти сети могут быть локальными или широко распространёнными. Фокальный приступ может иметь происхождение из подкорковых структур.

При широком распространении приступ становится билатеральным тонико-клоническим. Ранее используемый термин «вторично-генерализованный приступ» устарел и не рекомендован для использования.

Генерализованный приступ возникает в определённой точке с быстрым вовлечением нейронных сетей обеих гемисфер. Может включать корковые и подкорковые структуры, но необязательно всю кору. Следует отметить, что граница между фокальным и генерализованным приступами достаточно размыта.

Некоторые виды судорог, которые ранее были описаны только как генерализованные, могут проявляться во время генерализованных, фокальных и неклассифицируемых приступов. К ним относятся эпилептические спазмы, тонические, клонические, атонические и миоклонические приступы. Вместо «фокальный приступ со вторичной генерализацией» предлагается использовать термин «приступы с фокальным началом с переходом в билатеральный тонико-клонический приступ». Генерализованные судороги разделены на моторные и немоторные. Иногда наблюдается асимметричное начало генерализованных судорог, что затрудняет их разграничение от фокальных.

Сохраненное сознание означает, что человек осознает себя и окружающую среду во время приступа, даже если он неподвижен.

Классификация англоязычная, при переводе на многие языки возникли сложности в его корректности и возникло ряд вопросов.

Так вместо слова «consciousness» (по-русски – «сознание») используется термин «aware», который переводится как «осознание, активность, внимательность, знание о себе и окружающем мире». Поэтому, если строго переводить с английского, то получится «осознаваемые приступы с фокальным началом» и «приступы с фокальным началом и нарушением осознанности (осознания)».

Так как в русском языке уловить разницу между словом consciousness и aware невозможно, то их можно перевести как «фокальные приступы в ясном сознании» и «фокальные приступы с нарушением осознания».



Эти термины заменили старые термины простые и сложные парциальные приступы.

Остановка деятельности (или поведения) звучит как «behavior arrest».

В публикации на сайте ILAE Классификации эпилепсий 2017 можно найти новые аббревиатуры приступов. Глоссарий терминов: Focal YBR FAS - фокальный осознаваемый приступ, раньше назывался простой парциальный приступ. FBTCS - фокальный приступ с эволюцией в билатеральный тонико-клонический.

### Расширенная классификация приступов 2017

Начальные проявления – очаговые		Начальные проявления — генерализованные	Начальные проявления неизвестны
<b>С</b> сохранным сознанием	<b>С</b> нарушением сознания	<b>Двигательные:</b> тонико-клонические	<b>Двигательные:</b> тонико-клонические
<b>Двигательные симптомы на момент начала приступа:</b>		клонические	эпилептические спазмы
Автоматизм		миоклонические	
Атонические		миоклонически- тонически- клонические	<b>Недвигательные:</b>
Клонические		миоклонически- атонические	нарушение поведения
Эпилептические спазмы		атонические	
Гиперкинетические		эпилептические спазмы	
Миоклонические		<b>Не двигательные (абсанс):</b>	<b>Неклассифицируемые</b>
Тонические		типичные	
<b>Недвигательные симптомы на момент начала приступа:</b>		атипичные	
Автономные		миоклонические	
нарушение поведения		миоклония век (eyelid myoclonia)	
когнитивные нарушения			
эмоциональные нарушения			
нарушения чувствительности			
<b>От фокального к двустороннему тонико-клоническому</b>			

После определения типа приступов переходим ко второму этапу классификации эпилепсий: тип эпилепсии.

- Добавили новый тип эпилепсий: комбинированные (генерализованные и фокальные). Эта рубрика для случаев, при которых есть признаки как генерализованных, так и фокальных форм эпилепсии (например, Синдром Драве).
- Мультифокальные эпилепсии отнесены к фокальным.
- Этиология эпилепсий также не всегда бывает только структурной или генетической (например, туберозный склероз, цитомегаловирусный энцефалит).
- Вместо термина «симптоматическая» эпилепсия используем установленный этиологический фактор (структурная или инфекционная, или генетическая, или инфекционная, или метаболическая, или иммунная), иначе при сочетании этиологических факторов (структурная, инфекционная и т.д.).
- Вместо термина «вероятно симптоматическая» эпилепсия или «криптогенная» используем термин эпилепсия неизвестного этиологического фактора.
- Вместо термина «идиопатические» рекомендован термин «генетические».

Причиной генетических форм эпилепсии служит развитие мутации *de-novo*. Для большинства генетических форм эпилепсии мутации неизвестны, поэтому для установления диагноза не требуется молекулярно-генетическое исследование. К генетическим генерализованным эпилепсиям (ГГЭ) относятся детская абсансная эпилепсия (ДАЭ), ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ), ювенильная абсансная эпилепсия (ЮАЭ) и эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами. При ГГЭ мутация обычно неизвестна, молекулярно-генетическое тестирование не требуется. Диагноз ставится на основании клинической картины и исследования семейных форм заболевания.

- Устарел термин «доброкачественные». Эти формы чреваты серьёзными осложнениями. Например, при ДАЭ отмечают психосоциальные проблемы, при роландической эпилепсии — трудности в обучении. Поэтому вместо доброкачественных рекомендовано использовать термин самоограничивающиеся, или «самокупирующиеся», или «отвечающие на фармакотерапию», или фармакочувствительные формы (англ. *pharmacoresponsive*), которые должны использоваться в соответствующих случаях. «Самокупирующийся» относится к вероятному спонтанному разрешению синдрома.
- Кроме того, больше не рекомендуют использовать термины «злокачественный», «катастрофический».
- Термины «дискогнитивный», «простой парциальный», «сложный парциальный», «психический» и «вторично генерализованный» больше не используются.

Особое внимание уделено изучению эпилептических энцефалопатий или энцефалопатий развития, при которых эпилептическая активность сама по себе служит тяжёлым повреждающим фактором, что обуславливает серьёзные психические и поведенческие нарушения. По многим детским энцефалопатиям прогноз остаётся неблагоприятным даже после прекращения приступов, зачастую и после исчезновения эпилептической активности на ЭЭГ. В отличие от энцефалопатий с нарушением развития, начинающихся в утробе или после родов, эпилептические энцефалопатии могут начинаться в любом возрасте. Их течение во многом зависит от правильности назначения противоэпилептической терапии.

**Сводная таблица старых и новых терминов названия приступов:**

<u>Старый термин</u>	<u>Новый термин</u>
Лобный, височный, теменной парциальный	Фокальный
Вторичногенерализованный	Фокальный с эволюцией в билатеральный тонико-клонический
Сложный парциальный, диалептический, лимбический, психомоторный, психический, дискогнитивный	Фокальный с нарушением/изменением сознания, или фокальный с нарушением осознания
Аура, простой парциальный	Фокальный в сознании, или осознаваемый фокальный
Атонический, астатический	Фокальный или генерализованный атонический
Дакристический, геластический	Фокальный (осознаваемый или с нарушением осознания) эмоциональный (дакрстический, геластический)
Обонятельный, зрительный, вкусовой	Фокальный (осознаваемый или с нарушением осознания) сенсорный (Обонятельный, зрительный или вкусовой)
Джексоновский, роландический, сильвиарный	Фокальный осознаваемый моторный
Акинетический	Фокальный с остановкой деятельности, генерализованный абсанс
Застывание, замирание, остановка, замерзания, пауза	Фокальный (осознаваемый или с нарушением осознания) с остановкой деятельности
Дроп-атака	(Фокальный или генерализованный) атонический, (фокальный или генерализованный)

	тонический
Инфантильные спазмы	(Фокальные, генерализованные или неизвестного происхождения) эпилептические спазмы

В последнее время говорят не о нарушениях развития или эпилептической энцефалопатии, а о генетической патологии, лежащей в основе конкретного случая.

Старый термин «симптоматические генерализованные эпилепсии» относится как к энцефалопатиям, связанным с нарушением развития и приступами, к эпилептическим энцефалопатиям и к непрогредиентным энцефалопатиям, сопровождающимся генерализованными эпилептическими приступами.

Информация об эпилептических синдромах постоянно обновляется. В настоящее время не существует синдромов признанных и непризнанных ПЛАЕ. Синдромы остались прежними. Эпилептический синдром – это совокупность характеристик, включая тип приступа, данные ЭЭГ и нейровизуализации; часто имеет возраст-зависимый характер, провоцирующие факторы, хронозависимость и (иногда) прогноз. Может отмечаться характерная коморбидность – интеллектуальные и психические нарушения. Синдром может иметь ассоциированные этиологические, прогностические и терапевтические последствия. Он часто не соответствует этиологии эпилепсии, но определяет тактику лечения и наблюдения за пациентом.

## **Основные направления нейрофизиологической диагностики эпилепсии**

Важным для постановки клинического диагноза эпилепсии являются нейровизуализационные и нейрофизиологические критерии и заключение невролога, что определяет тактику лечебных мероприятий.

**ЭЭГ.** По мнению большинства авторов, первое место в скрининге и оценке эффективности лечения занимает электроэнцефалография (ЭЭГ), ЭЭГ-картирование и ЭЭГ-мониторирование. Метод ЭЭГ позволяет эффективно регистрировать эпилептическую активность головного мозга (в том числе выявлять скрытую - при использовании нагрузочных тестов), оценивать динамику течения процесса и эффективность проводимого лечения при длительном мониторинге. ЭЭГ зарекомендовала себя как высокоинформативный, неинвазивный и доступный метод диагностики [4].

При проведении ЭЭГ у пациентов выявляются изменения биоэлектрической активности, обусловленные снижением уровня восходящей активации коры. Нарушения биоэлектрической активности головного мозга в различные возрастные периоды у пациентов с эпилептическими приступами варьируют от незначительных до выраженных.

Вместе с тем, не обнаруживается четкого соответствия определенного паттерна ЭЭГ характеру и локализации морфологических изменений, а также типу эпилепсии [5].

При сопоставлении результатов визуального анализа и картированной ЭЭГ обнаружена значительно более высокая информативность последней при выявлении очагов межполушарной асимметрии. К примеру, при использовании только визуального анализа ЭЭГ у пациентов с посттравматической эпилепсией у 32% не было обнаружено очаговых изменений и эпилептиформных феноменов. Определение фокальности методом ЭЭГ-картирования служит прямым показанием к проведению МРТ с использованием специального протокола исследования.

ЭЭГ представляет собой первый этап в диагностике эпилепсии и является важным первичным методом для дифференциации пароксизмальных состояний различного характера. Выявление эпилептиформных нарушений по данным ЭЭГ является достаточно специфичным и широко используется для диагностики эпилепсии. Однако важно понимать, что «нормальная» ЭЭГ не исключает диагноза эпилепсии. Однократная процедура записи ЭЭГ выявляет специфическую активность у 29-38% взрослых пациентов, страдающих эпилепсией, при повторных регистрациях ЭЭГ эта цифра возрастает до 69-77% [6]. Чувствительность метода повышается за счет выполнения ЭЭГ вскоре после приступа, либо после депривация сна.

**ЭЭГ-мониторинг.** В ситуациях, когда клинические данные и стандартные исследования не позволяют уверенно поставить диагноз, в случаях редких приступов, при подозрении на неэпилептическое расстройство более эффективным методом является стационарный ЭЭГ-видеомониторинг. Особенностью методики является амбулаторная запись ЭЭГ в течении 24 часов, которая имеет преимущество, однако обычно не позволяет провести корреляцию ЭЭГ-данных и видеомониторинга в условиях специализированного стационара.

ЭЭГ-мониторинг позволяет обеспечить длительную регистрацию корковой активности с хорошим пространственным и временным разрешением у пациентов с эпилепсией и эпилептическим статусом, а также контролировать эффективности текущей терапии [7].

**ЭЭГ-картирование.** Это исследование связано с топографическим картированием электрической активности мозга с целью получения исходных данных в более наглядном виде, а в некоторых случаях, с помощью программ компьютерного анализа ЭЭГ.

Регистрация ЭЭГ сигналов определенного частотного диапазона позволяет создать пространственное распределение значений частотных модальностей и представить информацию в графическом изображении.

**Магнитоэнцефалография (МЭГ).** Новый неинвазивный инструмент для локализации эпилептической активности. МЭГ сопоставима по методологии с ЭЭГ, но в отличие от электрических потенциалов,

используемых при ЭЭГ, в МЭГ используются магнитные поля, на которые мягкие ткани головы оказывают минимальное влияние. Потенциальное преимущество МЭГ над ЭЭГ выражается в большей точности наблюдаемого сигнала, что позволяет выявлять источники генерации и проводить более точную локализацию пароксизмальной активности головного мозга. Клинические применения МЭГ зависят в основном от способности дипольного источника, который обеспечивает получение неинвазивной информации о нормальной или ненормальной функции дискретных областей коры головного мозга. МЭГ является важным инструментом выявления эпилептического фокуса и отображения локализации соматосенсорной либо моторной зоны в предоперационном планировании. Отображение центров речи и других когнитивных функций с помощью МЭГ является весьма перспективным направлением в настоящее время.

МЭГ обеспечивает локализацию источников эпилептического фокуса как у пациентов при условии отсутствия изменений на МРТ, так и с выявляемыми кистозными изменениями (к примеру - как результата посттравматической энцефаломалиции), при которых результаты МРТ являются неоднозначными вследствие неспецифичности изменений. Самое принципиальное различие между МЭГ и ЭЭГ - точность локализации источника. Поскольку МЭГ является более точной методикой, чем ЭЭГ, в отношении локализации источника патологической активности, ее применение приоритетно у пациентов с двусторонними синхронными спайками или мультифокальными изменениями на ЭЭГ. МЭГ играет важную роль в топической диагностике эпилептического фокуса, совпадающего с данными ПЭТ или ОФЭКТ (чувствительность метода составляет до 89%). МЭГ является эффективной методикой в хирургическом планировании опухолей или других эпилептогенных поражений, позволяющих минимизировать использование дорогостоящих инвазивных процедур и вероятность последующего послеоперационного неврологического дефицита. Неинвазивное получение информации о возможности полной резекции патологического фокуса в сочетании с топическими данными эпилептогенной области по результатам МЭГ играет важную роль в прогнозировании клинического результата.

МЭГ в сравнении с видео-ЭЭГ-мониторингом имеет более высокую чувствительность к источникам эпилептической активности и более точно локализует их: при сопоставлении результатов интериктальной (межприступной) и иктальной (приступной) МЭГ. Высокая чувствительность и специфичность делают МЭГ ценным инструментом на этапе дооперационной диагностики у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией [8].

## **Возможности нейровизуализации в эпилептологии**

Нейровизуализация определена как важный этап диагностики эпилепсии, определения этиологического и синдромального диагноза, прогноза и тактики лечения, являясь незаменимым инструментом для

дифференциации вещества мозга, желудочковой системы, субарахноидальных пространств и оболочек головного мозга.

Эпилепсия часто ассоциируется с различного рода структурными изменениями или метаболическими поражениями головного мозга. Современный неврологический подход в диагностике патологических изменений, лежащих в основе эпилепсии, зачастую опирается на информацию, предоставленную методами нейровизуализации, что способствует надлежащей классификации эпилептических расстройств, а также может очертить генетические нарушения, лежащие в основе некоторых синдромов. Особенно важно получение нейровизуализационных данных у пациентов с лекарственно резистентными приступами. Достижения в области локализации эпилептогенных фокусов с использованием методов нейровизуализации, существенно улучшили терапевтический успех, а также позволили определить показания к хирургическому лечению.

Несмотря на многолетнюю историю изучения эпилепсии и появление в последние годы новой генерации высокоэффективных антиэпилептических средств, 39% пациентов остаются резистентными к проводимой терапии. С развитием методов прижизненной визуализации головного мозга – МСКТ, магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) начался принципиально новый виток в изучении эпилепсии, разработке терапевтических методов и хирургической коррекции.

Современные методики нейровизуализации позволяют более определенно локализовать морфологические изменения головного мозга, обосновать особенности формирования эпилептогенного очага, роли локальной деструкции и состоянии неспецифических систем мозга.

Однако в клинике перед врачами, как правило, возникает ряд вопросов:

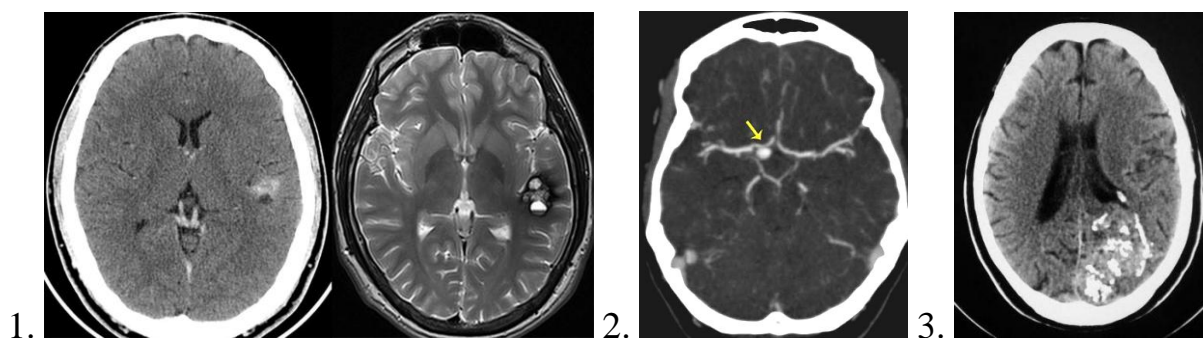
- какой метод нейровизуализации использовать с первую очередь?;
- совокупность каких методов является диагностическим минимумом и можно ли говорить о «золотом стандарте»?;
- в каком порядке необходимо проводить всю совокупность имеющихся методов и методик диагностики?

Для решения данных вопросов в первую очередь необходимо четкое представление о целях и задачах исследования, а также возможностей выбранного метода диагностики.

**Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).** После внедрения в практику мультиспиральной компьютерной томографии появились новые возможности в прямой визуализации очага эпилептогенеза. Выявляемые при МСКТ очаги уплотнения, арахноидальные кисты и кистоподобные изменения в оболочках, опухоли головного мозга, артериовенозные мальформации, гематомы и другие изменения качественно изменили представление о диагностике эпилепсии.

Международная противоэпилептическая лига (ILAE) в своих подходах к нейровизуализационным принципам исследования указывает, что МСКТ может быть методом выбора у пациентов с эпилепсией в случаях, когда МРТ недоступна. Согласно статистическим данным ILAE МСКТ может не выявить патологию у 50% пациентов с эпилептогенными структурными повреждениями, таких, как небольшие опухоли (ганглиоглиомы, доброкачественные нейроэпителиальные опухоли, гамартомы и др.) и сосудистые пороки развития (каверномы, ангиомы, телеангиоэктазии и др.) (рис. 1). Однако ILAE рекомендует пациентам, которые имеют резистентные приступы, пройти МР-исследование даже в том случае, если результаты МСКТ негативны.

Стандартная МСКТ без контрастирования и без использования МСКТ-ангиографии затруднительна в выявлении некоторых сосудистых поражений и опухолей, а также пороков развития. По мнению ряда авторов МСКТ имеет лишь ограниченную роль в оценке выявления поражений головного мозга у пациентов с резистентной эпилепсией: на МСКТ головного мозга в данной группе выявляются морфологические изменения лишь у 21-37 % случаев. Как правило, такие поражения требуют инвазивного лечения лишь в незначительном количестве случаев, а их обнаружение необходимо для последующего прогноза медикаментозного сопровождения этих пациентов.



**Рис. 1.** 1 – визуализация каверномы в левой височной доле по данным МСКТ и МРТ головного мозга, 2 – КТ ангиография головного мозга в предоперационном планировании аневризмы правой средней мозговой артерии (желтая стрелка), 3 – артериовенозная мальформация в левой затылочной доле с множественными кальцинатами и многочисленными сосудистыми каналами.

МСКТ у новорожденных и детей первых лет жизни с эпилепсией считается неприоритетной, т.к. метод связан с ионизирующим излучением и поэтому является резервным, уступая место ультразвуковому исследованию головного мозга (нейросонография). Однако при наличии определенных показаний МСКТ у таких пациентов позволяет обнаружить интракраниальные кровоизлияния, переломы, грубые пороки развития,

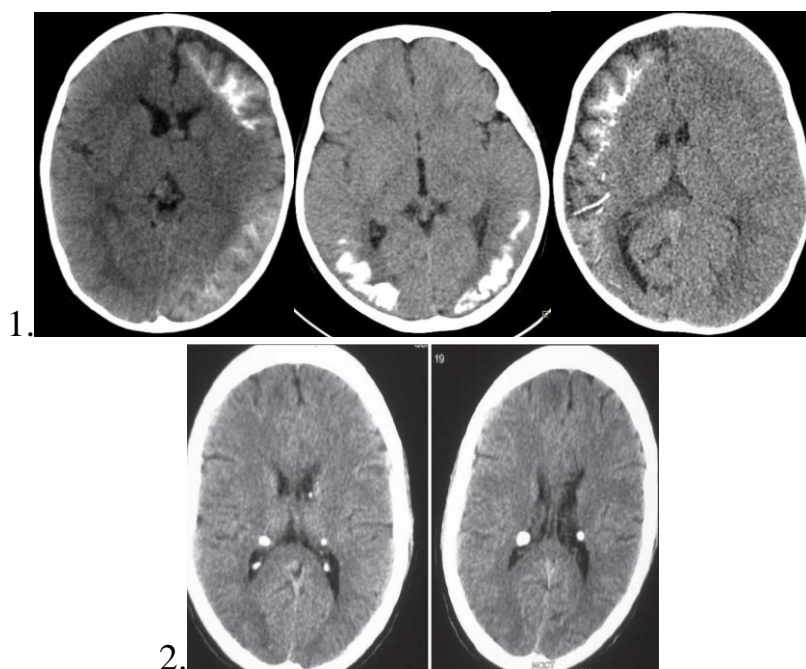


патологические изменения желудочковой системы и поражения, связанные с кальцификацией, что не всегда выявляется при проведении стандартной МРТ. У детей старшего возраста и взрослых МСКТ может являться методом выбора в предоперационном периоде, для быстрой визуализации свежих кровоизлияний, гидроцефалии и серьезных структурных изменений головного мозга.

Относительно низкая чувствительность и специфичность МСКТ у пациентов с эпилепсией связаны с достаточно низким разрешением и наличием артефактов в височной ямке при констатации мезиального темпорального склероза, являющегося распространенной патологией при резистентной эпилепсии. У пациентов первых двух лет жизни МСКТ в диагностике эпилепсии также уступает по эффективности МРТ. Данный факт объясняется неполной миелинизацией головного мозга, что затрудняет дифференцировку серого и белого вещества в рамках ограниченных возможностей тканевых (денситометрических) характеристик МСКТ в сравнении с МРТ.

Тем не менее, МСКТ имеет ряд преимуществ в сравнении с МРТ: более низкая стоимость, высокая скорость сканирования (получение изображений в считанные секунды) и, связанная с этим большая пропускная способность КТ-сканера, доступность и относительная простота в использовании метода. Данные преимущества обеспечивают соответствующую информативность изображений для большинства пациентов.

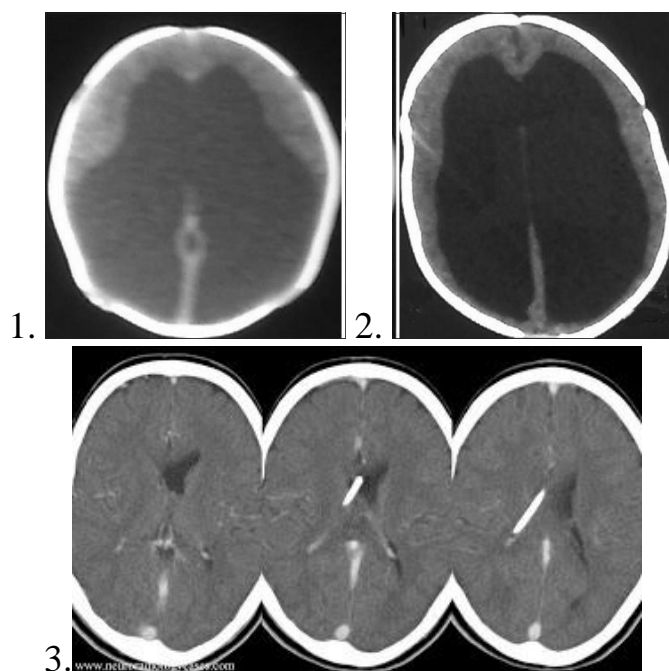
В группе пациентов с впервые выявленным приступом МСКТ позволяет выявлять основные патологические изменения, такие как ЧМТ, интракраниальные кальцинаты, кровоизлияния, инсульт, гидроцефалию, опухоли, артериовенозные мальформации и т.д. (рис. 2). У больных с впервые выявленными приступами, связанными с токсическим воздействием алкоголя, МСКТ выявляет морфологические изменения на макроструктурном уровне у 6% пациентов.



**Рис. 2.** 1 – МСКТ головного мозга при синдроме Sturge-Weber (выявление подкорковых кальцинатов (в некоторых случаях – подкорковая кальцификация по типу "рельсы трамвая"), уменьшение объема паренхимы мозга, изменения свода черепа и локальное расширение пазухи, увеличение ипсилатерального сосудистого; 2 – МСКТ головного мозга при туберозном склерозе с выявлением субэпендимальных кальцинатов.

Для большинства пациентов, которые обращаются с впервые возникшим приступом, даже в случае нормального неврологического осмотра, МСКТ-сканирование должно быть включено в протоколы обследования. Важно понимать, что пациенты с эпилепсией могут получить ЧМТ во время приступов, и, таким образом, повторное проведение МСКТ может быть необходимым в выявлении костно-травматических изменений, очагов контузии, субдуральных, эпидуральных кровоизлияний и их сочетаний.

Для послеоперационных пациентов МСКТ-визуализация является также методом выбора, так как она позволяет обнаружить кровотечение, гидроцефалию и инфаркты мозга, оценить зону размещения электрода (рис. 3).



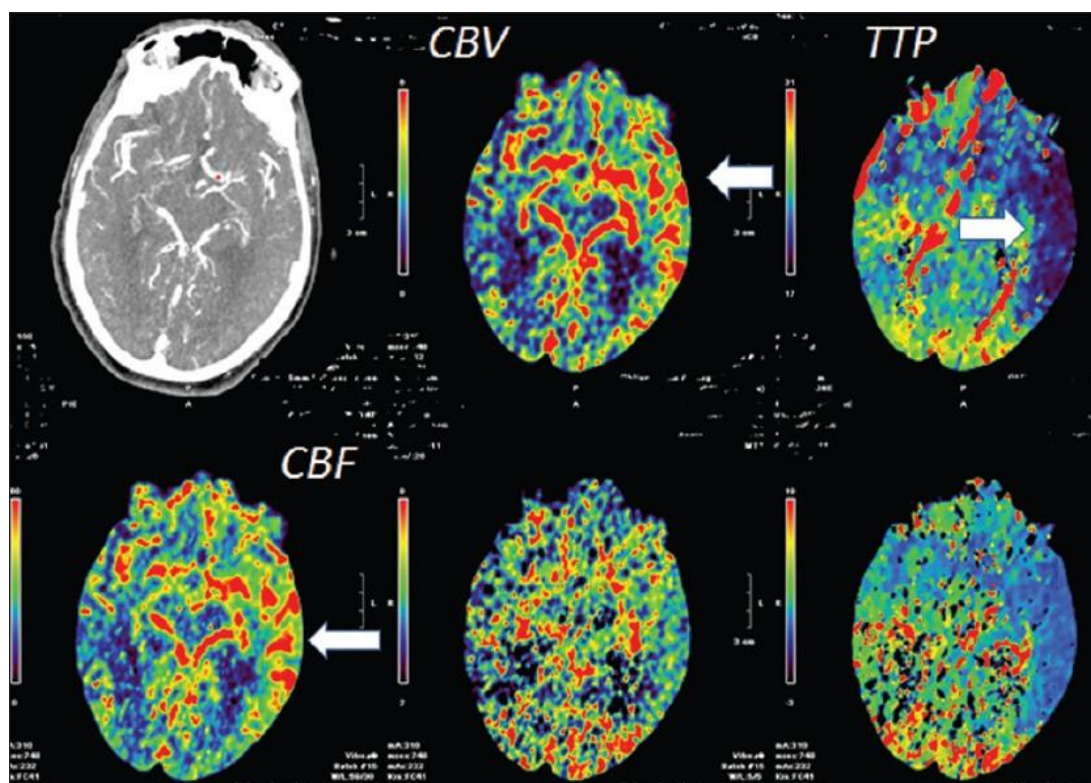
**Рис. 3.** 1 – КТ головного мозга пациента с обструктивной гидроцефалией с расширенными боковыми желудочками; 2 – контрольная КТ головного мозга через 2 недели после эндоскопической вентрикулотомии 3-го желудочка отражает уменьшение боковых желудочков; 3 – оценка эффективности шунта: асимметрия боковых желудочков, левый боковой желудочек шире, чем правый.

В настоящее время достаточно широко используется МСКТ перфузия как дополнительный диагностический метод, определяющий состояние сосудистого русла у пациентов с неврологическими нарушениями. Основными параметрами, учитываемыми при МСКТ перфузии головного мозга, являются: время до пика (time to peak (ТТР)), среднее время транзита (mean transit time (МТТ)), церебральный кровоток (cerebral blood flow (CBF)) и церебральный объем крови (cerebral blood volume (CBV)). В случае эпилептического приступа и в постиктальном состоянии отмечается уменьшение ТТР, повышение CBF и CBV. Подобная характеристика перфузии головного мозга позволяет предполагать наличие эпилептического фокуса. В случае ишемического инсульта отмечается повышение ТТР, снижение CBF и CBV, в то время как пенумбра отражает повышение ТТР, снижение CBF и повышение CBV (табл. 1) [9].

**Таблица 1.** Изменения, выявляемые при проведении МСКТ перфузии при инфарктах головного мозга, эпилепсии и синдроме задней обратимой энцефалопатии

Этиология	CBF	CBV	MTT	TTP
Инфаркт	↓	↓	↑	↑
Пенумбра	↓	↑	↑	↑
Эпиприступ	↑	↑	↓	↓
Синдром задней обратимой энцефалопатии	Обычно ↓ но может ↑	↑ или ↓	Сомнительный	↓

Постиктальные нарушения мозгового кровотока по данным перфузионной МСКТ встречаются до 37% случаев и, в связи с этим, атипичную перфузию головного мозга в сочетании с отсутствием окклюзии сосудов по данным МСКТ-ангиографии и неврологических признаков острого нарушения мозгового кровообращения следует рассматривать как метод обнаружения изменений мозга в постиктальном состоянии (рис. 4) [10, 11].



**Рис. 4.** КТ-перфузия в постиктальном состоянии: на уровне латеральной борозды в левой теменно-височной доле отмечается уменьшение TTP (стрелка), увеличение мозгового кровотока (CBF) (стрелка) и мозгового объема крови (CBV) (стрелка) отражающее увеличения притока крови в этих областях, без заметных изменений MTT [18].

Таким образом, МСКТ, МСКТ-перфузия имеют значение для диагностики ряда заболеваний:

- при необходимости выявления интракраниальных кальцинатов, переломов основания и свода черепа;
- при наличии острых гематом, которые по данным МРТ могут визуализироваться изоинтенсивными в T1W и T2W, что ведет к постановке ложноотрицательного диагноза и выбору неверной тактики лечения. Поэтому в остром периоде травмы, сопровождающимся судорожным приступом, предпочтительно выполнение МСКТ. Это обуславливается большей чувствительностью в отношении внутримозговых и оболочечных кровоизлияний малого объема и возможностью проведения исследования возбужденным пациентам;
- при наличии абсолютных или относительных противопоказаний к МРТ (например, у пациентов с кардиостимуляторами, клаустрофобией или металлическими имплантатами и др.).

**Магнитно-резонансная томография.** МРТ головного мозга является в настоящее время стандартом обследования пациентов с эпилепсией (рекомендации ILAE). МРТ головного мозга с помощью рутинных стандартных импульсных последовательностей предполагает обнаружение повреждений головного мозга различного характера (новообразования, сосудистые аномалии, корковых дисплазии и др.), которые не выявляются при проведении МСКТ. МРТ приоритетна для оценки макро- и микроструктурных изменений головного мозга у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. В таких случаях требуется проведение специальных протоколов и использование дополнительных методик сканирования.

Чувствительность МРТ в отношении выявления аномалий, пороков развития коры и микроструктурных изменений увеличивается с улучшением диагностического уровня МР-сканера (1,5 Тл, 3 Тл, использование мощных градиентных систем, специализированных катушек, и т.п.), набора импульсных последовательностей и обработки полученных данных (постпроцессинг). По литературным данным соответствующие поражения головного мозга выявляются с помощью МРТ у 80% пациентов с рефрактерными фокальными приступами и приблизительно у 20% пациентов с одиночными неспровоцированными приступами.

Повторное проведение МРТ может явиться необходимым условием для получения дополнительной информации для данного пациента и оценки динамики процесса.

Отмечается, что количественная МРТ, позволяющая определить темпоральный склероз, более специфична у взрослых, чем у детей. Следует отметить, что МР-картина атрофии гиппокампа, являясь маркером височной эпилепсии, не специфична, поскольку до 25% пациентов при

экстратемпоральной локализации очага могут иметь вторичную темпорализацию.

МРТ является надежным инструментом нейровизуализации до и после проведенного хирургического вмешательства. Появление специализированных методик МРТ приведет к возможности более четкой пространственной локализации эпифокуса.

С внедрением в медицинскую практику МРТ возникла необходимость сопоставления полученных данных с результатами клинических и параклинических обследований, что обеспечивает диагностику характера морфологических изменений и определение локализации стратегической зоны пароксизмальной активности.

Окончательное решение выбора тех или иных радиологических методик диагностики должно приниматься в рамках полученных клинических данных. В частности, рутинная МРТ с использованием контрастных препаратов является одним из наиболее эффективных методов диагностики при различного рода эпилептических приступах. При рефрактерной к лечению эпилепсии рейтинг МРТ составляет 8 и превосходит по предпочтительности КТ, ПЭТ-КТ, МЭГ и исследования других модальностей (табл. 3) [12].

МРТ является приоритетным исследованием и у пациентов с впервые возникшими приступами (табл. 4).

**Таблица 3.** Протокол оценки эффективности методов диагностики у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией

**Клиническое состояние:** Припадки и эпилепсия

**Вариант 1:**

**Рефрактерная к лечению эпилепсия; кандидат для операции/планирования.**

Метод диагностики	Рейтинг	Комментарии	ОЛН*
МРТ головы без контраста	8		О
МРТ головы до и после контраста	8	См. указания в отношении контраста в тексте под заголовком «Ожидаемые исключения»	О
FDG-ПЭТ головы	7	Может быть полезным для планирования операции	☼☼☼☼
КТ головы до и после контраста	6		☼☼☼
Функциональная МРТ (фМРТ) головы	6	Может быть полезным для планирования операции	О
МЭГ/ВМА	6	Может выявить участок начальной активности у пациентов без очагов (с нормальной МРТ), может позволить подтвердить локализацию очага, может содействовать адекватной установке интрацеребральных электродов. Может заменить инвазивные тесты и дать информацию, когда остальные методы приводят к разногласиям.	О
Tc-99m HMPAO SPECT головы	5	Может подтвердить локализацию очага	☼☼☼☼
КТ головы без контраста	5		☼☼☼
Рейтинг Шкала рейтинга: 1,2,3 Обычно не уместно; 4,5,6 Может оказаться уместным; 7,8,9 Обычно уместно			*Относительная Лучевая нагрузка

**Таблица 4.** Протокол оценки эффективности методов диагностики у пациентов с впервые возникшими судорожными приступами, не связанными с ЧМТ

**Клиническое состояние:** Припадки и эпилепсия

**Вариант 5:** Только что возникшие припадки, не связанные с травмой. Фокальный неврологический дефицит.

Метод диагностики	Рейтинг	Комментарии	ОЛН*
МРТ головы до и после контраста	8	В неотложной ситуации КТ может оказаться методом выбора О контрасте см. «Ожидаемые исключения»	О
МРТ головы без контраста	8	Если контраст противопоказан. В неотложной ситуации КТ может оказаться методом выбора	О
КТ головы до и после контраста	7	В неотложной ситуации КТ может оказаться методом выбора	☼ ☼ ☼
КТ головы без контраста	6	В неотложной ситуации КТ может оказаться методом выбора	☼ ☼ ☼
Tc-99m HMPAO SPECT головы	3		☼ ☼ ☼ ☼
FDG-ПЭТ головы	3		☼ ☼ ☼ ☼
Функциональная МРТ (фМРТ) головы	2		О
МЭГ/ВМА	2		О
Рейтинг Шкала рейтинга: 1,2,3 Обычно не уместно; 4,5,6 Может оказаться уместным; 7,8,9 Обычно уместно			*Относительная Лучевая нагрузка

В сравнении с МСКТ метод МРТ зарекомендовал себя как более информативный, чувствительный и специфичный. МРТ показывает высокую чувствительность в обнаружении эпилептогенных очагов у 55-62 % пациентов с височной эпилепсией и у 43-50% пациентов с экстратемпоральной эпилепсией в межприступном периоде [13].

Проведение МРТ у пациентов с эпилепсией проводится в следующих случаях:

- пациентам с очаговыми формами приступов в любом возрасте;
- при наличии любого типа эпилептических приступов с очагом эпилептической активности по данным ЭЭГ. Определение фокальности методом ЭЭГ-картирования является прямым показанием к проведению МРТ;
- наличие неврологической очаговой симптоматики при отсутствии эпилептической активности на ЭЭГ даже в случае наличия единичных приступов. Следует обращать внимание на наличие нарастающей неврологической симптоматики;
- некупируемые генерализованные приступы;
- наличие в анамнезе нейроинфекции, менингоэнцефалитов, нейротравмы;
- снижение эффективности схем АЭП или изменение характера и частоты приступов [14].

Соблюдение данных рекомендаций увеличило диагностическую эффективность МРТ, способствуя выявлению патологии в общем потоке



рутинных исследований. Оптимальным считается проведение МРТ с учетом клинических и ЭЭГ-данных, определяющих зону прицельной визуализации. Методология проведения МРТ должна определяться зонами интереса потенциального эпилептогенного поражения [15].

К абсолютным противопоказаниям к проведению МРТ относят наличие у пациентов кардиостимулятора, ферромагнитных послеоперационных имплантов в теле, клаустрофобии. К относительным противопоказаниям можно отнести беременность, наличие неферромагнитных клипс внутреннего уха, протезов клапанов сердца, некомпенсированной сердечной недостаточности.

Ограничением к проведению МРТ является неадекватное поведение пациента, зависимость от физиологического мониторинга (механической вентиляции легких, электрических инфузионных насосов). Следует помнить, что наличие косметического грима, интраоральных пломб, коронок, мостов могут в значительной степени затруднить проведение исследования при локализации процесса в зоне передней черепной ямки и интерпретацию полученных результатов. Данные проблемы возникают из-за искажения магнитного поля, что в дальнейшем ведет к нелинейной деформации получаемого изображения.

Чувствительность МРТ в выявлении поражений мозга у пациентов с эпилепсией связана с используемыми протоколами сканирования. С целью улучшения чувствительности и специфичности разработаны и рекомендованы к использованию протоколы МРТ-исследования у пациентов с эпилепсией (табл. 5) [16, 17].

Набор импульсных последовательностей в стандартном МР-протоколе при эпилепсии соответствует ряду условий:

1. T1W – изотропная 3D последовательность улучшает возможности в характеристике толщины коры и соотношения между серым и белым веществом и позволяет оценивать расположение серого вещества в атипичных местах (выявление гетеротопионов).

2. FLAIR в аксиальной и коронарной плоскостях выявляет корковые и подкорковые гиперинтенсивные очаги. Все очаги, выявленные в режим FLAIR, должны быть подтверждены на T2W.

3. T2\* или SWI – важная последовательность при поиске продуктов распада гемоглобина (посттравматических изменений, сосудистых мальформаций, кальцификации при туберозном склерозе, синдроме Стердж-Вебера, каверномах и ганглиомах) [18].

Объемные измерения (волюметрия) гиппокампа также могут помочь в диагностике, но выигрыш в чувствительности должен быть сбалансирован с учетом требований и опыта в выполнении количественных исследований.

Повышение интенсивности сигнала в T2W и потеря объема гиппокампа при мезиальном темпоральном склерозе (МТС) могут быть оценены визуально и количественно. Визуальный анализ выявляет асимметрию



гиппокампов при разности размеров более 20%, менее выраженная асимметрия требует количественной оценки объема.

**Таблица 5.** Рекомендуемые протоколы МРТ при эпилепсии

Стандартный МР-протокол при эпилепсии	• FLAIR в корональной плоскости
	• T1W 2 мм (изотропное сканирование)
	• Быстрый спин-эхо в аксиальной плоскости
	• Инверсия восстановления в аксиальной или корональной плоскости
Специализированный МР-протокол при эпилепсии	• Специализированная нейроваскулярная катушка
	• Тензор диффузии (DTI)
	• МРТ с контрастным усилением
	• МР-спектроскопия
	• Специальные методы анализа (SWI, fMRI и др.)
	• Волюметрия
	• Анализ кортикального паттерна, сегментация серое/белое вещество
	• Статистическое отображение параметров

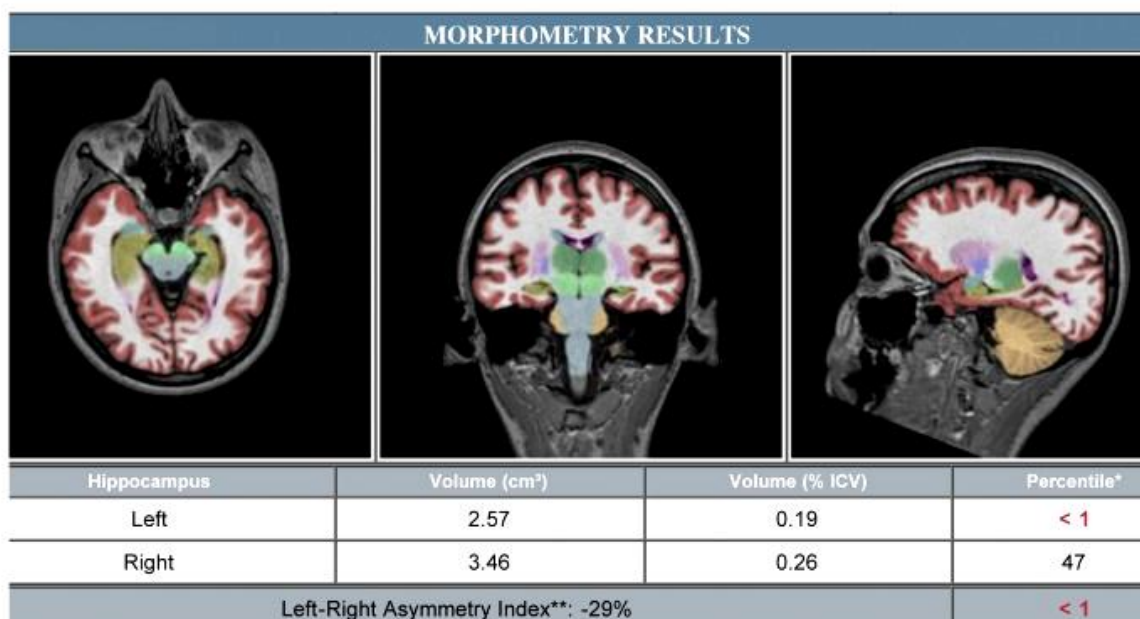
Доказано, что количественная оценка методом волюметрии является высокочувствительной (около 70%) и надежной методикой выявления темпорального склероза. Количественный анализ обеспечивает получение информации с использованием 3D-градиентных последовательностей или T2W (FSE, TSE). Волюметрия позволяет увеличить точность диагностики МТС и повышает чувствительность метода до 74-96%, а специфичность до 73-100% [19]. Количественная оценка объемов гиппокампа используется для получения диагностических данных и информации при проведении научных исследований.

МР-волюметрия гиппокампа позволяет дифференцировать пациентов с височной эпилепсией (ВЭ) от группы контроля с высокой чувствительностью (86,7-89,5%) и специфичностью (92,2-94,1%). По сравнению с инвазивной видео-ЭЭГ точность латерализации процесса составляет 88% (рис. 5) [20].

Инновационные технологии обработки МР-изображений, такие как сегментация, воксельная морфометрия, текстурный анализ, морфометрия коры и борозд позволяют увеличить чувствительность МРТ в выявлении микроструктурных нарушений. Компьютерный анализ структуры ткани с

использованием комплекса диффузии может способствовать обнаружению фокальной кортикальной дисплазии [21].

Причинами развития эпилепсии является широкий спектр патологических процессов. Многие патологические изменения головного мозга легко идентифицируются с помощью методов нейровизуализации, однако некоторые из них (к примеру, МТС, фокальная кортикальная дисплазия) могут быть выявлены только с использованием специализированных протоколов сканирования.

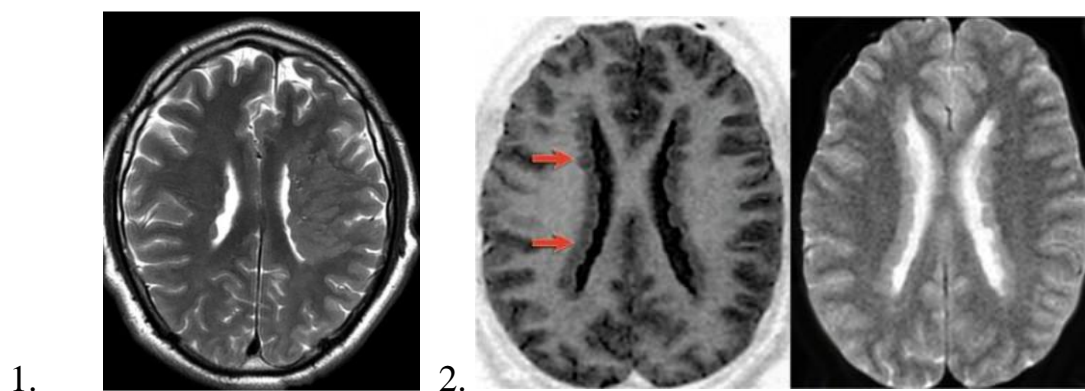


**Рис. 5.** Асимметрия объема гиппокампов (S<D) у пациента с левосторонней ВЭ. Сравнение объемов позволяет определять одностороннюю (один объем ниже 95% доверительного интервала) или двустороннюю атрофию гиппокампов (оба объема ниже 95% доверительного интервала) относительно данных группы контроля [32].

Одной из основных причин фармакорезистентной эпилепсии, обнаруживаемой при проведении МРТ, является мезиальный темпоральный склероз. МТС характеризуется наличием атрофических изменений гиппокампа в сочетании с потерей нейронов и глиозом в СА1, СА3, СА4 субполях гиппокампа. К факторам прогрессирующего повреждения гиппокампа, ведущим к развитию темпорального склероза, относят сочетание повторных приступов с наличием фебрильных судорог, нейроинфекции или нейротравмы. Приоритет в диагностике данной патологии принадлежит МРТ. На полученных сканах выявляется гиппокампа́льная атрофия на T1W, повышение интенсивности сигнала от гиппокампа на T2W и FLAIR-режимах, снижение интенсивности сигнала от

гиппокампа на импульсной последовательности инверсия-восстановление (inversion recovery = IR), расширение височного рога бокового желудочка и утрата внутренней дифференцировки структуры гиппокампа.

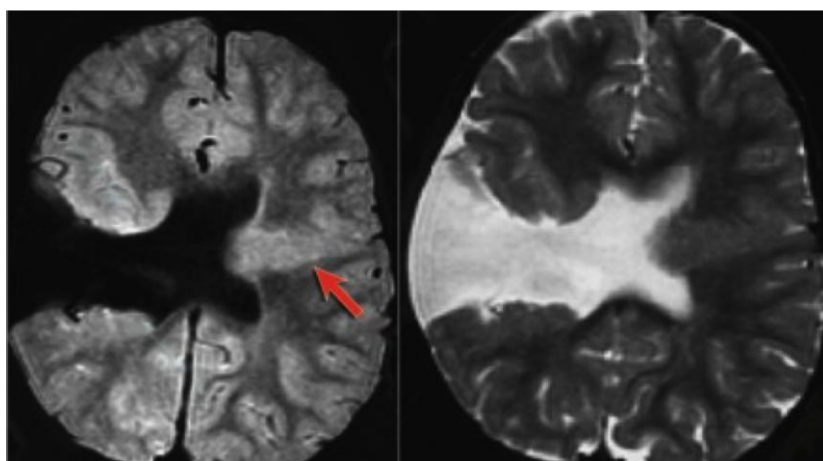
Пороки развития головного мозга – обширная группа патологических изменений, в диагностике которых МРТ играет ведущую роль. Кортикальные дисплазии состоят из зон «аномального» строения коры головного мозга с нарушением структуры серого-белого вещества и изменением толщины корковой мантии и являются частой причиной эпилепсии у детей, поэтому их выявление в рамках данной проблемы достаточно актуально. Изменения кортикального паттерна могут быть небольшими по размеру, это диктует необходимость использования при МРТ трехмерных методов реконструкции и импульсной последовательности инверсия-восстановление (IR) в «подозреваемых» регионах коры головного мозга. Обнаружение фокальных кортикальных дисплазий на МРТ у пациентов с экстратемпоральными приступами имеет значение в выборе тактики лечения и прогнозировании течения заболевания. МРТ позволяет определять диффузные нарушения развития кортикального паттерна: лиссэнцефалия, гетеротопия, гемимегалэнцефалия, шизэнцефалия, фокальные подкорковые гетеротопии (рис. 6, 7).



**Рис. 6.** Субэпендимальная гетеротопия. 1 – T2-взвешенное изображение: двусторонняя субэпендимальная гетеротопия (преимущественно левосторонняя) в сочетании с фокальной кортикальной дисплазией в левой лобно-теменной области; 2 – изображение инверсия-восстановление и T2-взвешенное изображение (определяется атипичное субэпендимальное расположение серого вещества – протяженные гетеротопии).

Данные МРТ у пациентов с гетеротопиями серого вещества коррелируют с двигательными, психологическими составляющими и степенью тяжести приступов. Например, при двусторонней шизэнцефалии размер расщелины связан с интеллектуальными и моторными нарушениями. Результаты нейровизуализационных исследований могут привести к обоснованной «молекулярной» диагностике и выявлению генетических

«поломок». МРТ высокочувствительна и специфична в выявлении лиссэнцефалии и гетеротопии, при которых патоморфологические изменения коррелируют с генотипическими данными. Агирия теменно-затылочной локализации является следствием *Lis1* мутации, в то время как изменения в лобной доле являются вторичными. Пациенты с семейной перивентрикулярной гетеротопией имеют более высокую вероятность наличия филаминовой мутации. Таким образом, фенотип МР-изображений помогает определить генотип и оказать помощь в дальнейшем генетическом консультировании этих пациентов.



**Рис. 7.** Двусторонняя шизэнцефалия. На МРТ определяется формирование «щели» от коры к желудочкам головного мозга, стенки щелей выстланы патологически утолщенной корой (красная стрелка).

Всем пациентам с симптомами полиморфных или фокальных приступов должно быть проведено нейровизуализационное исследование. МРТ считается методом выбора для пациентов с приступами и наличием координаторных нарушений. МРТ показана при отсутствии патологических изменений на ранее проведенной КТ в случае прогрессирования неврологического дефицита. Повторное проведение МРТ показано в течение 2-5 лет даже в случае полученных ранее негативных результатов у пациентов с резистентными приступами.

Важно понимать, что выявление патологических изменений по данным МРТ не означает, что данное поражение является причиной эпилепсии. Обоснование эпилептогенности очага требует проведения дополнительных исследований с использованием электрофизиологического и клинического мониторинга. Наличие мезиального темпорального склероза и корковых аномалий развития с определенной долей значимости могут быть эпилептогенными, в то время как обнаружение кистозных изменений в белом веществе головного – менее вероятными причинами развития эпилепсии.

МРТ у пациентов с впервые выявленными приступами определяет дальнейшую тактику лечения. Наличие локальных поражений мозга повышает риск последующего рецидива приступов.

T1- и T2-взвешенные изображения (T1W и T2W) у пациентов с эпилепсией должны быть получены с шагом сканирования не более 2-3 мм. При этом проведение корональных и аксиальных срезов является обязательным условием. Использование контрастных препаратов («Гадовист», «Омнискан», «Оптимарк» и т.п.) не является обязательным, однако может быть необходимым в диагностике новообразований, сосудистых поражений, ангиоматоза, синдром Стердж-Вебера и т.п.

Рутинная МРТ может являться основой для структурной и функциональной нейровизуализации у пациентов с эпилепсией. В связи с тем, что миелинизация белого вещества головного мозга является физиологически незавершенной в первые 2 года жизни, дифференцировка между белым и серым веществом затруднена и создает сложности в выявлении нарушений развития головного мозга (корковых дисплазий, гетеротопий серого вещества и др.). В силу данной причины кратность проведения МРТ должна определяться периодом завершения процессов миелинизации.

При отсутствии изменений по данным стандартных протоколов МРТ необходимо использовать другие методы нейровизуализации, такие как ОФЭКТ и ПЭТ для выявления микроструктурных изменений и улучшения понимания патофизиологии эпилепсии.

Возможности рутинной МРТ во многих случаях не позволяют обнаружить соответствующий морфологический субстрат, лежащий в основе локально-обусловленной эпилепсии. Это диктует необходимость проведения специальных методик МРТ и функциональных методов нейровизуализации.

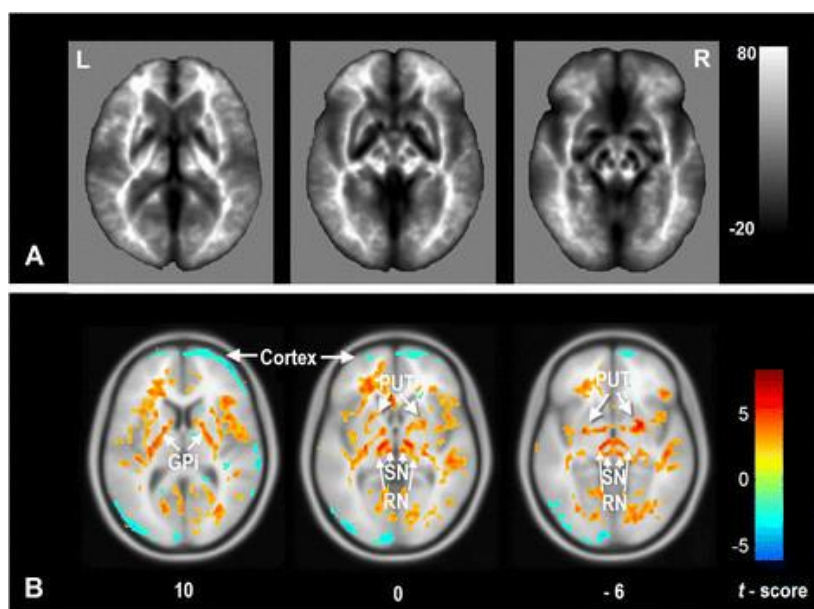
1. Специализированные методики МРТ:  
использование парамагнетиков, перфузионные исследования;  
SWI (susceptibility weighted imaging);  
DWI (diffusion weighted imaging);  
диффузионная тензорная МРТ (DTI – diffusion tensor imaging);  
МР-ангиография (включая ASL);  
МР-спектроскопия;  
функциональная МРТ (фМРТ).
2. Методы ядерной медицины:  
однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ);  
позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и основанные на ней комбинированные методики (ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ), позволяющие совмещать результаты высокого пространственного разрешения с функциональными данными о метаболических изменениях в различных отделах головного мозга.

Функциональная нейровизуализация используется для локализации мозговой дисфункции путем выявления нарушений обмена веществ или

кровотока головного мозга. Обнаружение криптогенных поражений является одной из основных целей функциональной оценки. Указанные технологии позволяют не только прижизненно изучать патоморфологические изменения в различных интракраниальных структурах, которые проявляются разнообразными дефицитарными симптомами, но и уточнить некоторые механизмы эпилептогенеза.

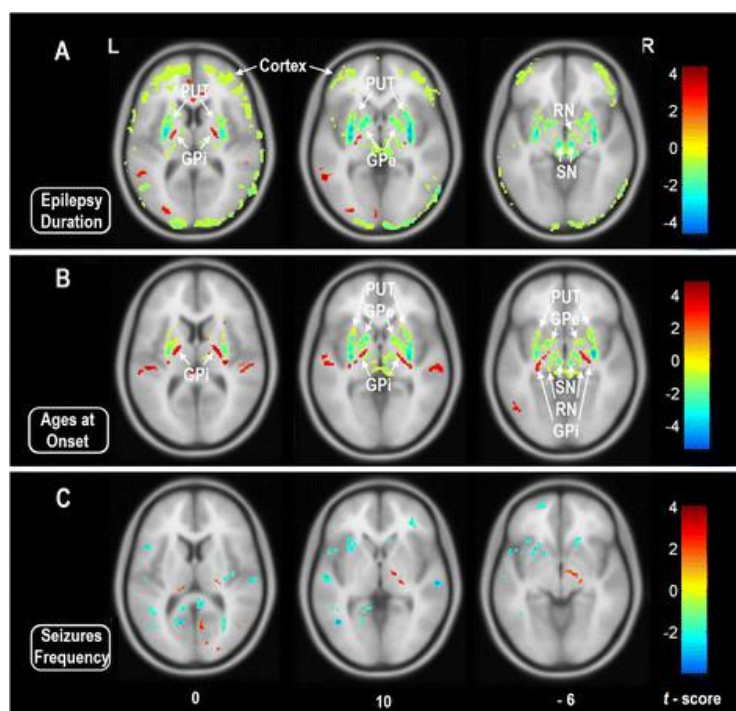
**МР-изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля (SWI - susceptibility weighted imaging).** Последовательность T2\*GRE/SWI должна быть частью рутинного протокола у пациентов с эпилепсией, поскольку увеличивает чувствительность обнаружения кальцинатов и сосудистых мальформаций, которые могут быть причиной приступов [22].

При измерении фазовых значений с помощью SWI у пациентов с мезиальным темпоральным склерозом была выявлена повышенная концентрация железа в корковых структурах и ее снижение в подкорковых областях (рис. 8, 9).



**Рис. 8.** Сравнение фазовых показателей головного мозга у пациентов с МТС и у здоровых добровольцев по данным SWI последовательности. **А** – по данным Т-теста отмечаются более низкие значения фазовых показателей в подкорковых ядрах, что соответствует более высокой концентрации железа, чем в других структурах ГМ. **В** – Т-тест показывает увеличение концентрации железа у пациентов с МТС в неокортексе и снижение концентрации железа в подкорковых структурах, включая бледный шар (GPI), красные ядра (RN) и черную субстанцию (SN).





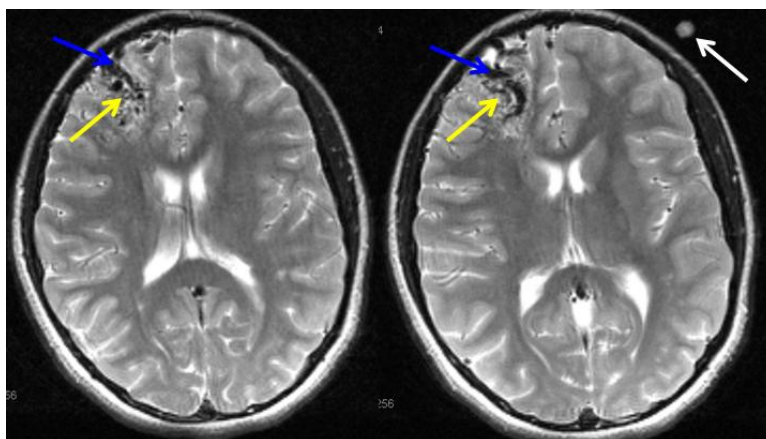
**Рис. 9.** Корреляционный анализ значений фазовых переменных SWI с длительностью эпилепсии (А), возрастом дебюта (В) и частотой приступов (С) у пациентов с МТС. **А** – в корковых и подкорковых структурах обоих полушарий отмечается отрицательное соотношение фазовых переменных SWI, что отражает корреляцию между концентрацией железа в этих областях мозга и продолжительностью эпилепсии; **В** – отрицательная корреляция между фазовыми показателями в подкорковых структурах и возрастом дебюта приступов; **С** – отсутствие корреляция между фазовыми показателями SWI и частотой приступов.

Отрицательная корреляция концентрации железа в скорлупе, бледном шаре, черной субстанции и красных ядрах может сигнализировать о перераспределении железа в мозге, вовлеченном в эпилептический процесс. Изменения концентрации железа связаны не только с прогрессированием заболевания, но и с наличием провоцирующих факторов, что в целом может явиться потенциальным биомаркером течения заболевания у пациентов с мезиальным темпоральным склерозом [23, 24].

**МР-ангиография (МРА)** позволяет неинвазивно визуализировать сосудистое русло и получать данные о нормальных и патологических артериальных и венозных сосудах головного мозга, в том числе с использованием контрастного препарата.

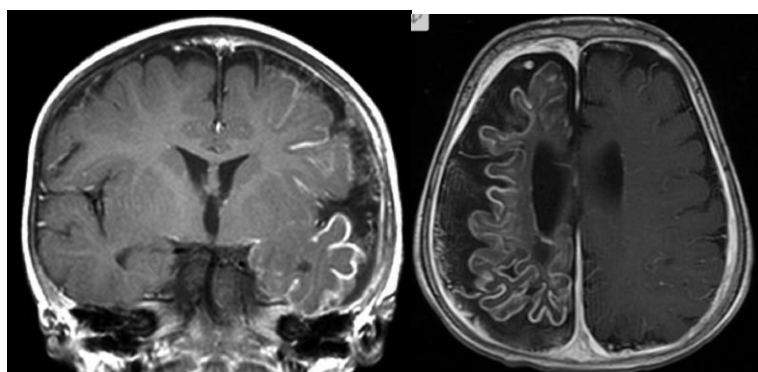
Использование МРА в оценке кровотока у пациентов с эпилепсией в настоящее время достаточно изучено (рис. 10). Многочисленные исследования показали высокую чувствительность и специфичность МРА в общей популяции и у пациентов с эпилепсией, однако в некоторых случаях

требуется сопоставление с данными дуплексного сканирования и традиционной ангиографии.



**Рис. 10.** МРТ головного мозга, АВМ в правой лобной доле (желтые стрелки), дренирующая вена АВМ (синие стрелки). Белой стрелкой отмечен специальный маркер, который позволяет определить локализацию АВМ во время операции [25].

В ходе проведения стандартного исследования головного мозга у пациентов с эпилепсией МР-ангиография является методом выбора в поиске различного рода артерио-венозных мальформаций, кавернозных ангиом, выявлении синдрома Стердж-Вебера и др. (рис. 11).

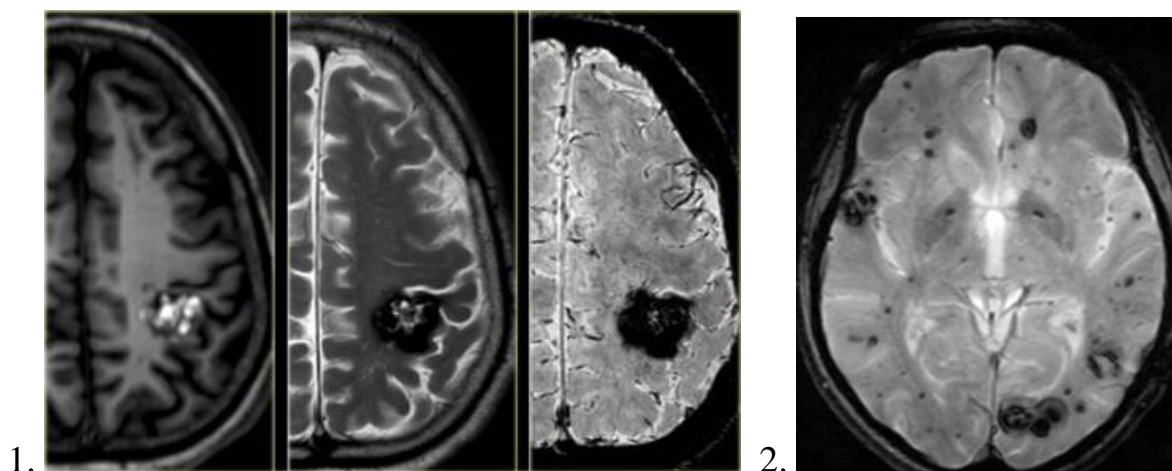


**Рис. 11.** Корональный и аксиальный постконтрастные МР-сканы пациентов с синдромом Sturge-Weber. Отмечается диффузное левостороннее лептоменингеальное контрастное усиление и атрофия левого полушария головного мозга [26].

МРА позволяет оценить характер поражения, бассейн кровоснабжения, наличие дренирующих сосудов при визуализации артериовенозных мальформаций. Проведение МРА является важным при планировании хирургического лечения, а также при подозрении на множественное поражение (к примеру, кавернозная ангиома) [27].



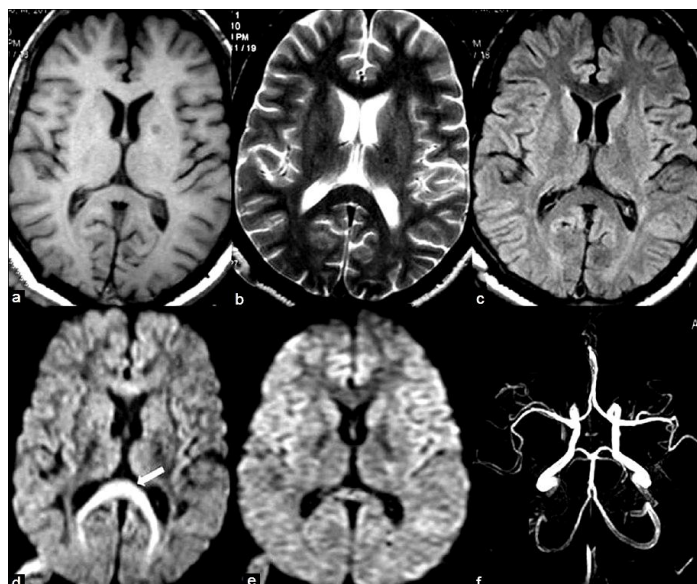
Супратенториальные каверномы составляют примерно 80% случаев всех интракраниальных каверном (Рис. 12).



**Рис. 12.** 1 – кавернома в постцентральной извилине на T1W, T2W и SWI представляет собой округлое образование гетерогенной интенсивности (popcorn-sigh), четко отграниченное от окружающей мозговой ткани. Характерным признаком кавернозных мальформаций является гипоинтенсивный в T2W ободок сигнала по периферии мальформации за счет отложения гемосидерина; 2 – множественные каверномы у пациента с семейной формой заболевания.

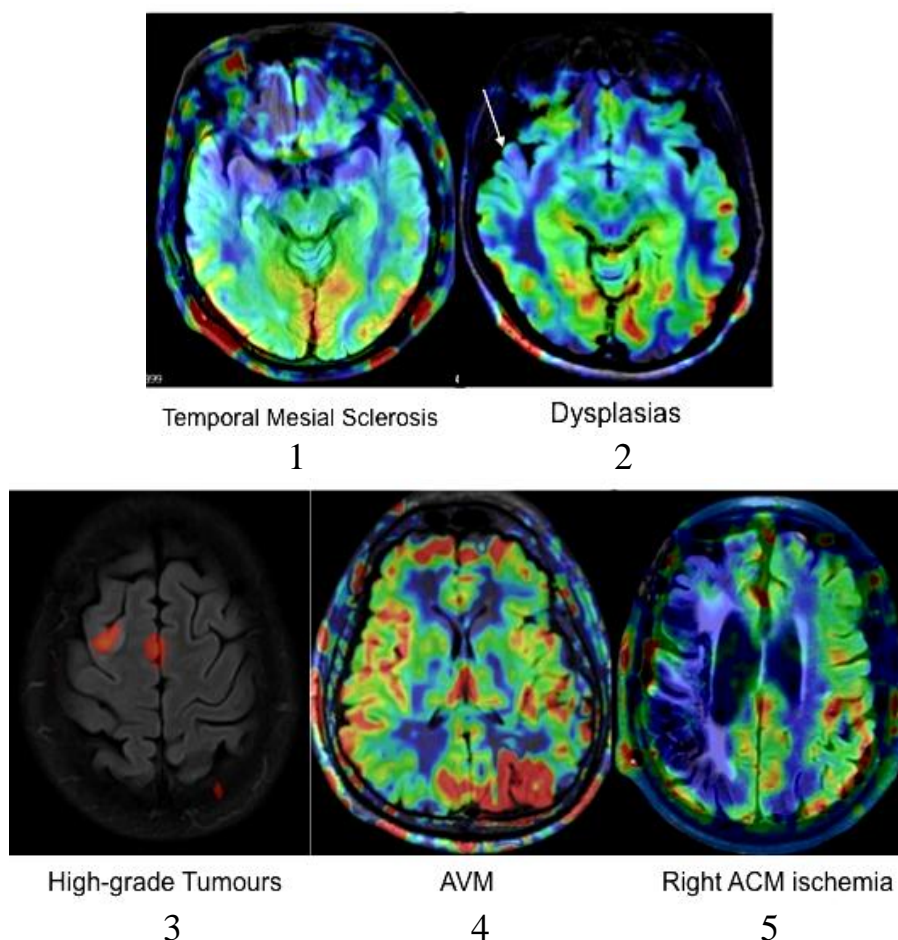
Наиболее часто каверномы встречаются в лобных и височных долях головного мозга. Значимым проявлением каверном являются приступы, которые обусловлены кровоизлиянием.

МР-ангиография представляет важную диагностическую информацию у пациентов с эпилептическим статусом и позволяет оценивать зоны гиперперфузии в сочетании с данными DWI для определения наличия цитотоксического отека, что необходимо для локализации эпилептогенного фокуса (рис. 13) [28].



**Рис. 13.** МРТ и МР-ангиография головного мозга у пациента с фармакорезистентной эпилепсией. T1-взвешенное изображение (a), T2-взвешенное изображение (b), последовательность инверсия-восстановление (c) режим с диффузным увеличением интенсивности сигнала валика МТ (симптом "бумеранг") на DWI (d). Контрольная DWI (e) через 6 месяцев отражает полное разрешение патологических сигналов в структуре валика МТ. По данным МР-ангиографии (f) каких-либо аномалий выявлено не было [29].

**Метод отслеживания болюса меченых артериальных спинов (arterial spin labeling=ASL).** Метод ASL обеспечивает визуализацию кровотока с высоким разрешением, что открывает широкие перспективы его клинического применения для диагностики острых нарушений мозгового кровообращения, опухолей, дегенеративных заболеваний, эпилепсии, а также для проведения фундаментальных неврологических исследований. Являясь методикой, сочетающей в себе возможности обычной (без использования контрастных препаратов) МР-ангиографии и контрастной МР-перфузии, ASL не требует использования контрастного вещества, что обеспечивает определенные преимущества у пациентов с противопоказаниями к их введению (рис. 14). ASL использует поступающий магнитно-меченый артериальный поток в качестве эндогенного контрастного агента в головном мозге с возможностью проведения оценки перфузии. Вариации параметров перфузии при различных физиологических и патофизиологических процессах представляют в настоящее время особый интерес в научно-исследовательских и клинических целях.

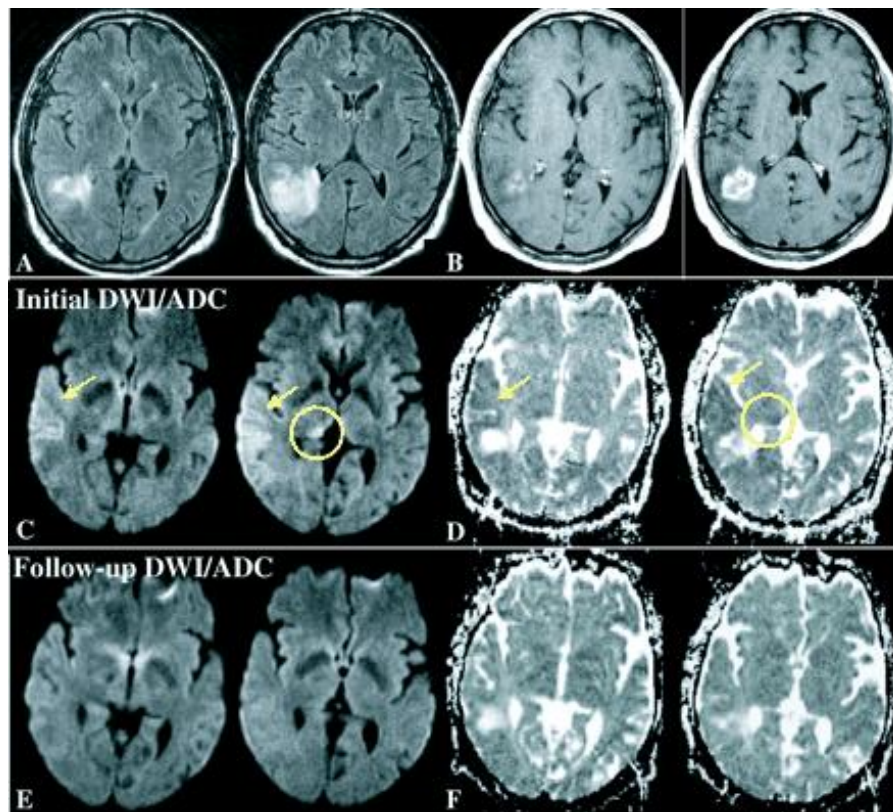


**Рис. 14.** Применение ASL в разных клинических ситуациях. 1, 2 – при эпилепсии: наблюдается снижение мозгового кровотока (cerebral blood flow - CBF) у пациента с мезиальным темпоральным склерозом и дисплазией, что коррелирует с гипометаболизмом по данным ПЭТ и помогает в определении эпилептогенного фокуса; 3 – у пациента с опухолью высокой степени дифференцировки ASL показывает высокий CBF, что коррелирует с CBF в перфузионных исследованиях с внутривенным контрастированием; 4 – при сосудистой патологии ASL позволяет выявлять мелкие артериовенозные мальформации, в зоне которых отмечается повышение CBF; 5 – в зонах гемодинамических нарушений данные ASL позволяют оценить CBF [30, 31]

По мнению ILAE ASL должна быть частью стандартного протокола сканирования у пациентов с эпилепсией [32, 33].

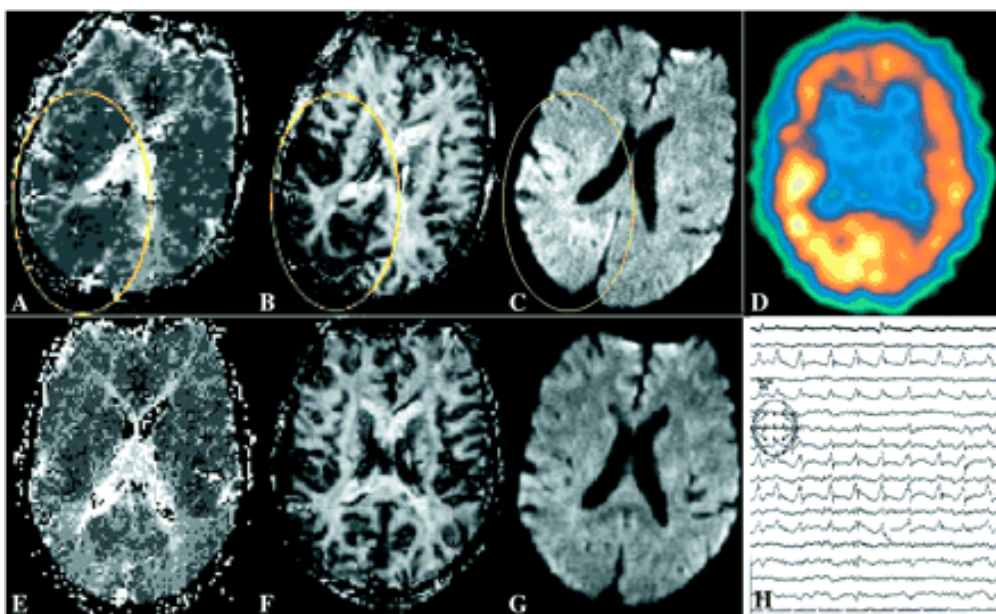
**МР-перфузия и диффузионная взвешенная МРТ.** Методики диффузионной взвешенной МРТ (DWI) и перфузионной МРТ в основном применяются в клинической практике при остром нарушении мозгового кровообращения, но могут предоставить дополнительную информацию о состоянии головного мозга в перииктальных фазах у пациентов с эпилепсией (рис. 15) [34]. Снижение коэффициента диффузии (ADC) и признаки гиперперфузии часто констатируются у пациентов с эпилепсией. В эпилептическом статусе по данным DWI и перфузионной МРТ выявляется

региональное снижение коэффициента диффузии в проекции гиппокампа, области таламуса и, реже, в участках коры головного мозга (рис. 16) [35]. Клиническое течение эпилепсии, результаты ЭЭГ и ОФЭКТ и изменения, обнаруженные на МРТ, коррелируют с наличием гиперсинхронной активности.



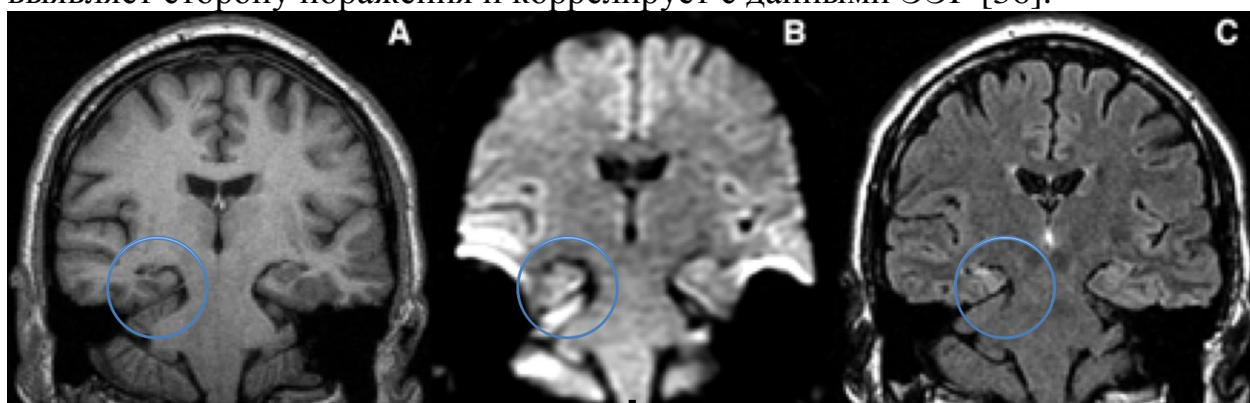
**Рис. 15.** МРТ головного мозга у пациента с глиобластомой. А – T2-взвешенные изображения FLAIR; В – T1-взвешенные изображения: после введения контрастного вещества отмечается его накопление в структуре образования в правой височно-теменной области с наличием центрального некроза. С – DWI, D – ADC: отмечается ограничение диффузии и гиперинтенсивность на DWI в проекции правого таламуса (желтый круг), а также в височной и теменной областях коры (стрелки). На картах ADC гиперинтенсивный сигнал отмечается в зоне контрастирования глиобластомы (что отражает увеличение диффузии), в то время как перифокальная зона гипоинтенсивности отражает вовлечение корковых структур (отмечено стрелками). DWI (E) и ADC карты (F) демонстрируют нормализацию сигнальных характеристик в зонах с исходно сниженной диффузией, без динамических изменений в структуре опухолевого поражения.





**Рис. 16.** Сопоставление данных DWI, перфузионной МРТ, контрольной МРТ, ОФЭКТ и ЭЭГ у пациента в начале приступа. Перфузионная МРТ (время до пика) (А), объем церебральной крови (В) и DWI (С) демонстрируют гиперперфузию и гиперинтенсивность на DWI в правой затылочно-теменной области (отмечено овидом). Эти данные коррелирует с площадью гиперперфузии по данным ОФЭКТ (D). Повторные МРТ-исследования показывают нормализацию гиперперфузии и диффузии в зоне выявленных нарушений (E-G). ЭЭГ отражает преходящие односторонние эпилептиформные нарушения, характерные для начала приступа (H).

Для оценки результатов диффузионной тензорной МРТ используется также показатель средней диффузионной способности (СДС, ADC), повышение значений которого связано с дефектом нейрогенеза либо потерей клеток с последующим увеличением экстрацеллюлярного пространства (рис. 17). Интериктальное отображение коэффициента диффузии эффективно выявляет сторону поражения и коррелирует с данными ЭЭГ [36].



**Рис. 17.** Корональные срезы головного мозга пациента с правосторонним МТС, иллюстрирующие морфологические данные на T1W в виде уменьшения объема правого гиппокампа (А), данные DWI (В), изменение интенсивности сигнала поврежденного гиппокампа (С).

Таким образом, сочетание перфузионных МРТ и DWI дает возможность неинвазивно оценивать гемодинамику и изменения сигнальных характеристик в гиппокампе, таламусе и различных областях коры у пациентов с эпилепсией на различных этапах течения заболевания и эпилептическим статусом.

**Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ-МРТ) с МР-трактографией.** Этот метод основан на измерении величины и направления диффузии молекул воды в веществе мозга. Использование DTI позволяет провести трехмерную реконструкцию волокон белого вещества, а также обнаружить и оценить повреждение проводящих путей и установить корреляцию структурных повреждений и неврологического дефицита.

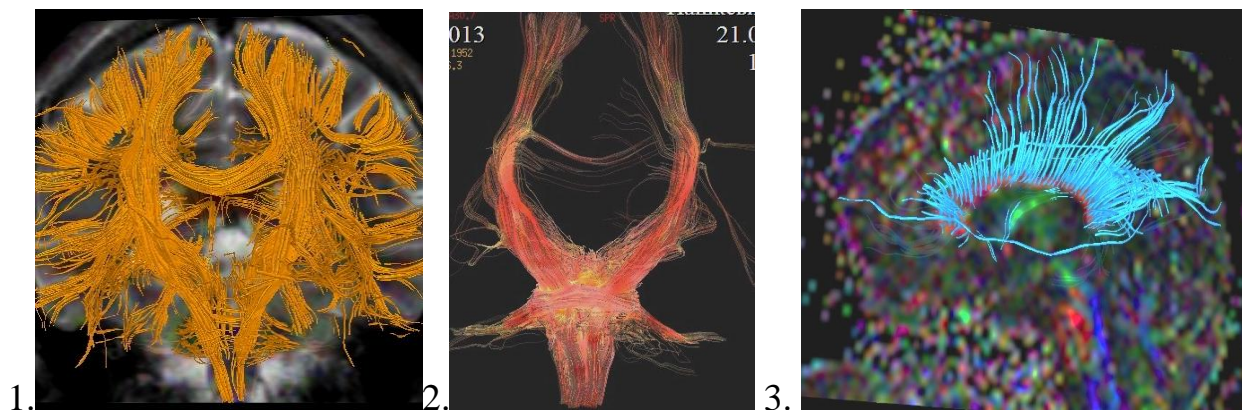
Анизотропия движения молекул воды в белом веществе головного мозга стала применяться начала внедрения диффузионной взвешенной МРТ. Было установлено, что движение молекул воды вдоль волокон белого вещества происходит гораздо активнее, чем в перпендикулярных направлениях. Именно эта разница и легла в основу получения диффузионных тензорных изображений.

Тензор диффузии представляет собой математическое описание величины и направления диффузии молекул воды в трехмерном пространстве и дает возможность получить данные о величине анизотропии диффузии и направлении максимальной диффузии в каждом вокселе (воксель – элемент объемного изображения, определяемый трехмерными координатами). Диффузионная взвешенная МРТ основана на измерении диффузии воды в каждом объемном элементе (вокселе) изображения. В результате чего формируется диффузионная матрица, из которой можно получить 3 числовых значения и 3 вектора, описывающих силу и направление диффузии в выбранной точке. Из значений тензора возможно вычислить некоторые скалярные индексы – фракционная анизотропия (ФА) и средняя диффузионная способность (СДС). При различных патологических процессах происходит нарушение линейной организации проводящих путей, так как мембраны аксонов являются препятствием для ее диффузии в других направлениях. Тензор диффузии определяется величиной и направлением диффузии молекул воды в трехмерном пространстве, позволяя получить данные о величине анизотропии и направления диффузии в каждом вокселе, обладающем трехмерными координатами. Из значений тензора вычисляются некоторые скалярные индексы (средняя диффузионная способность – ADC, фракционная анизотропия – FA). Эти значения тензора отражают структурные поломки и наличие специфических патологических процессов.

Средняя диффузионная способность (ADC) характеризует усредненное движение молекул в среде независимо от направленности и отражает изменения размера и целостности клеток. Фракционная анизотропия (FA) представляет собой величину разности свойств среды по различным направлениям внутри этой среды и характеризует целостность структур,

принимает значения от 0 (изотропная диффузия) до 1 (полностью анизотропная диффузия).

Качество получаемых ДТ-МРТ зависит от многих параметров, относящихся к методике проведения сканирования, использования радиочастотных катушек, к «классу» МР-томографа (рис. 18).



**Рис. 18.** Сравнение качества получаемых МР-трактограмм на сканерах 1,5 Тл (1) и 3,0 Тл (2) в корональной плоскости. МР-трактография в сагиттальной плоскости (3) с оценкой проводящих путей, проходящих селективно через мозолистое тело (собственные данные).

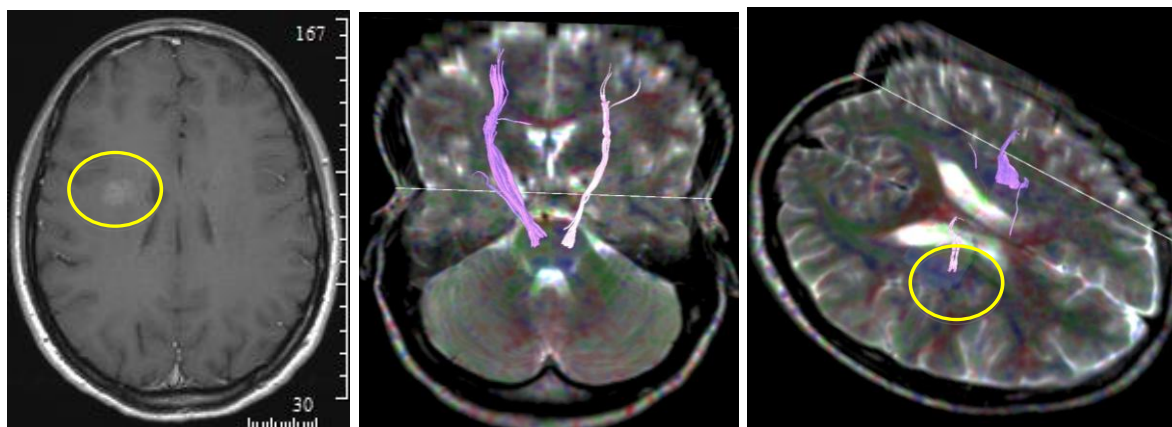
У пациентов с височной эпилепсией и односторонним склерозом гиппокампа были выявлены значимые нарушения ADC и FA в обоих гиппокампах по сравнению с группой здоровых испытуемых. Чувствительность и специфичность метода может изменяться в связи с выбором ROI (region of interest). Данный факт объясняется частичным «объемным» эффектом, который отражает более высокие значения ADC в склерозированных гиппокампах из-за сочетанного вовлечения в воксель гиппокампа и ликвора [37].

ДТ-МРТ является методом визуализации, который дает представление о структурной целостности проводящих путей белого вещества головного мозга как при отсутствии видимых патоморфологических изменений, так и оценить состояние проводящих путей в структуре измененных участков головного мозга (рис. 19). Результаты диффузионной тензорной МРТ показали обширные двусторонние поражения белого вещества у пациентов с височной эпилепсией, которые выходят далеко за пределы височной доли, в т.ч. у пациентов с односторонними МТС [38]. В настоящее время мезиальный темпоральный склероз ассоциирован с височной эпилепсией, однако микроструктурные изменения выявляются и за пределами височной доли.

Наличие выявляемых с помощью DTI структурных изменений может считаться биомаркером для диагностики и мониторинга пациентов с данной патологией.



DTI-трактография позволяет визуализировать пучки, исходящие из наружного коленчатого тела, что является важным для предоперационной подготовки с целью предотвращения возможных зрительных дефектов. Вместе с тем, отсутствие стандартизированных протоколов трактографии зрительной лучистости делает сравнение результатов исследований затруднительным [39].



**Рис. 19.** Визуализация хода трактов в структуре телеангиоэктазии: обеднение трактографической картины в зоне телеангиоэктазии отмечено желтым овалом (собственные данные).

Проведение диффузионной тензорной МРТ с трактографией позволило определить микроструктурные изменения у обследованных нами 46 пациентов с эпилепсией. При анализе параметров обнаружено снижение уровня интеграции белого вещества. Наиболее важным показателем интеграции белого вещества мозга является значение ФА. Данный показатель в группе контроля составил 0,56 ( $0,54 \div 0,57$ ) для передних квадрантов и 0,565 ( $0,56 \div 0,57$ ) – для задних квадрантов. Обследованные нами пациенты с фармакорезистентной эпилепсией имели билатеральное снижение значений ФА: для передних отделов мозга – 0,52 ( $0,5 \div 0,55$ ), для задних – 0,53 ( $0,52 \div 0,54$ ). Межполушарная асимметрия по данному параметру выявлена лишь для задних квадрантов, основная область которых представлена височными долями ( $Z=-2,4$ ;  $p=0,015$ ), при этом преимущественная редукция ФА определялась в полушарии с эпифокусом ( $p<0,05$ ). У пациентов, находящихся в ремиссии более 1 года, значения ФА также отличались от контрольных, кроме значений для заднего квадранта полушария, контралатерального эпилептическому фокусу ( $p<0,05$ ).

Для изучения механизмов микроструктурных изменений производился расчет значений СДС. В группе здоровых добровольцев значения данного показателя составили 0,83 ( $0,80 \div 0,86$ ) для передних квадрантов и 0,85 ( $0,80 \div 0,88$ ) для задних квадрантов. Средняя диффузионная способность в группе пациентов с фармакорезистентной эпилепсией отличалась от контрольных значений для переднего квадранта полушария с

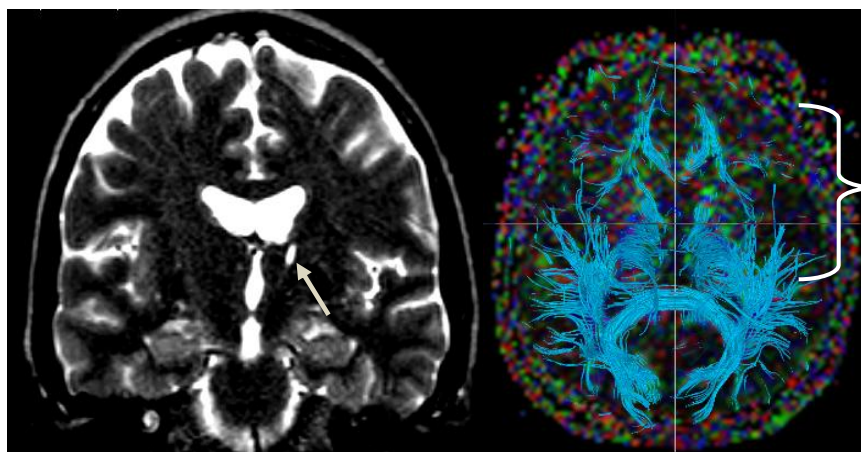


эпилептическим фокусом и задних отделов обоих полушарий мозга ( $p < 0,05$ ). СДС в группе пациентов, находящихся в ремиссии более 1 года, была увеличена по сравнению с контролем только в заднем квадранте полушария, содержащего эпифокус ( $Z=2,48$ ,  $p=0,013$ ). Обращает внимание отсутствие изменений значений СДС в передних отделах полушарий (лобные доли мозга) в группе пациентов с ремиссией заболевания. Данный показатель может быть важным фактором в отношении прогноза клинического течения заболевания.

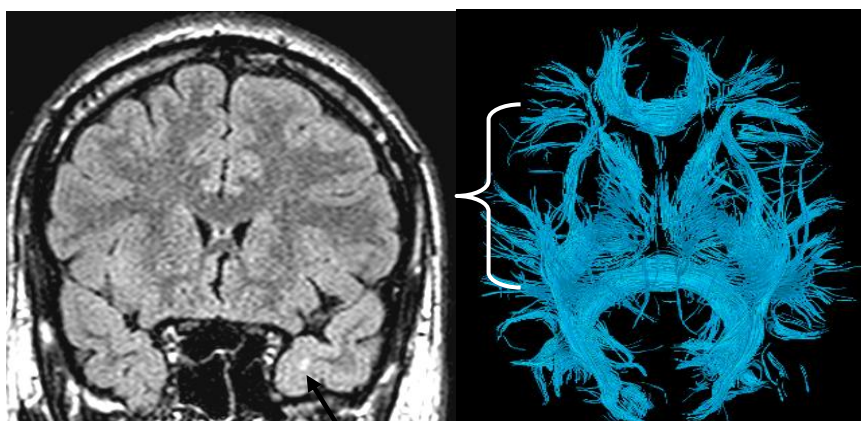
Полученные результаты позволили выявить достоверную разницу значений СДС на стороне эпилептического очага у пациентов, находящихся в стойкой ремиссии по сравнению с фармакорезистентными больными (для передних квадрантов  $0,87$  ( $0,84 \div 0,90$ ) и  $0,90$  ( $0,86 \div 0,93$ ), для задних квадрантов –  $0,88$  ( $0,86 \div 0,89$ ) и  $0,90$  ( $0,88 \div 0,91$ ), соответственно ( $p < 0,05$ )). Для значений фракционной анизотропии отличий между указанными группами пациентов не было обнаружено.

Корреляционный анализ выявил достоверную связь ФА передних отделов полушария, содержащего эпилептический фокус, и ЦОБЖ ( $R=-0,52$ ,  $p=0,009$ ), а также ФА заднего квадранта этого полушария и размеров III желудочка ( $R=-0,28$ ,  $p=0,0001$ ). Показатели СДС передних и задних отделов обоих полушарий имеют положительную связь с размерами боковых и III желудочка, более значимую для передних отделов полушария на стороне локализации эпилептогенного фокуса ( $R=0,58$ ,  $p < 0,0001$ ). Выявлена связь снижения значений ФА ( $R=-0,46$ ,  $p < 0,0001$ ) и повышения СДС ( $R=0,35$ ,  $p < 0,0001$ ) заднего квадранта гомолатерально эпилептогенному очагу с длительностью заболевания. Увеличение размеров IV желудочка не имело корреляционной связи с параметрами ФА и СДС. Имело место определенное взаимоотношение между фракционной анизотропией в полушарии с эпилептическим фокусом и показателем степени тяжести приступов ( $R=0,38$ ,  $p < 0,05$ ), что может быть прогностическим критерием в оценке эффективности лечебных мероприятий. Данное обстоятельство требует дальнейшего изучения и анализа результатов достаточного клинического материала.

Соответствие зон нарушения трактов патологически измененным регионам белого вещества мозга. При визуальной оценке симметричности трактов выявлено, что уменьшение их представленности на стороне очага характерно для пациентов с кортикальной дисплазией или экстрагиппокампальным расположением визуализируемых очагов поражения (рис. 20А). В случае наличия мезиального темпорального склероза у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии было обнаружено «обеднение» трактографической картины в противоположном полушарии ( $R=0,66$ ;  $t=4,07$ ;  $p=0,0005$ ) (рис. 20В), что может быть связано с киндлинг-эффектом и феноменом контралатеральной гиппокампальной деафферентации (уменьшение представленности трактов на стороне, противоположной очагу поражения) [40].



А



В

А – Уменьшение представленности трактов (скобка) на стороне очага поражения (стрелка);

В – Уменьшение представленности трактов (скобка) на стороне, противоположной очагу поражения, у пациента с участком глиоза (стрелка) в медиобазальных отделах левой височной доли

**Рис. 20.** Особенности трактографической картины в зависимости от характера поражения головного мозга

Наличие асимметрии трактов оказалось взаимосвязанным со значениями ФА и СДС – на стороне визуальных нарушений, где количество линий трактов было меньшим, отмечалось снижение фракционной анизотропии и увеличение средней диффузионной способности ( $R=0,99$ ;  $p<0,05$ ).

Длина трактов в передних квадрантах в контрольной группе составила 27,9 (25,4÷29,7) мм, в задних – 46,0 (43,1÷47,7) мм. Значения данных показателей в группе пациентов с эпилепсией значимо не отличались от контроля ( $p>0,05$ ).

Согласно полученным результатам у обследованных пациентов были выделены четыре кластера распределения зон со сниженными по сравнению

с контролем значениями фракционной анизотропии, визуализируемые при трактографии:

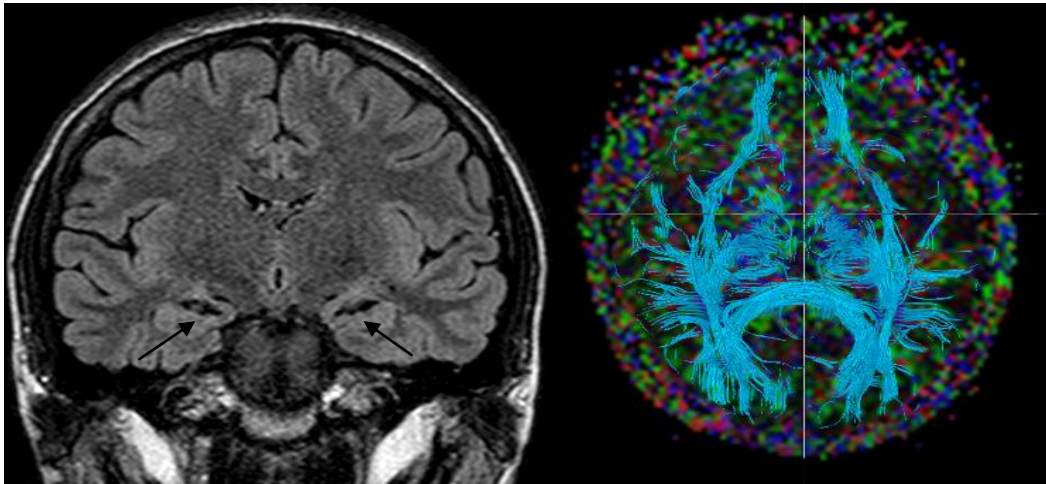
1. снижение представленности трактов в лобных отделах мозга,
2. снижение представленности трактов в наружных отделах полушарий мозга моно- или билатерально,
3. редукция передней и/или задней комиссуры,
4. сочетание вышеперечисленных изменений.

Наличие этих кластеров в определенной степени свидетельствует о «заинтересованности» различных регионов мозга в ходе реализации epileptического припадка и является предиктором характера течения заболевания.

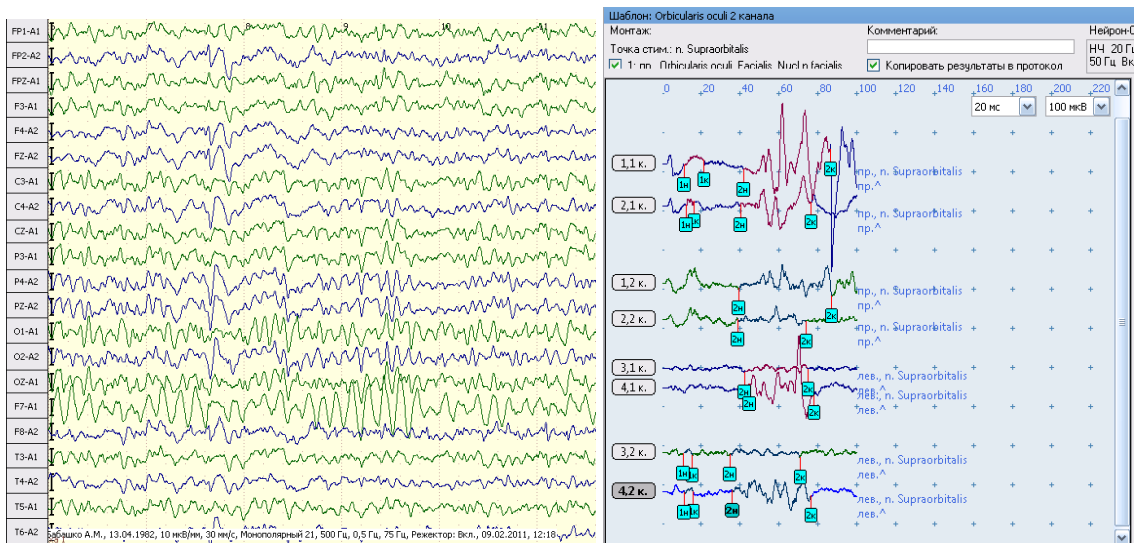
В частности, наличие первого варианта вышеперечисленных кластеров (снижение представленности трактов в лобных отделах мозга) оказалось характерным для пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии ( $R=0,46$ ,  $p=0,0005$ ) (рис. 21). Данный кластер был характерен для пациентов, труд которых не отличался интеллектуальным напряжением, и отсутствовало творческое хобби ( $R=0,39$ ,  $p=0,02$ ), заболевание начиналось в раннем детском возрасте ( $R=0,53$ ,  $p=0,0001$ ), а эпилепсия на ЭЭГ регистрировалась билатерально ( $R=0,7$ ,  $p<0,0001$ ) и отмечалось повышение средней амплитуды тета-ритма ( $R=0,58$ ,  $p=0,0003$ ).

Этот тип кластера оказался единственным, имеющим корреляционную связь с показателями мигательного рефлекса (укорочение латентности пика R1 и R2, увеличение длительности пика R2) ( $R>0,5$ ,  $p<0,05$ ), что может свидетельствовать об участии структур лобных долей в регуляции стволовой деятельности. У пациентов с данным типом кластера эффективность ритмической транскраниальной магнитной стимуляции оказалась менее выраженной по сравнению с другими изменениями трактографической картины ( $R=0,46$ ,  $p=0,005$ ).

Снижение представленности трактов в наружных отделах полушарий мозга коррелировало с типом дебюта эпилепсии: для начала заболевания в виде генерализованного тонико-клонического приступа было характерно билатеральное «обеднение» трактов, для фокального начала – монолатеральное снижение представленности проводников ( $R=0,42$ ,  $p=0,03$ ) (рис. 22).



A

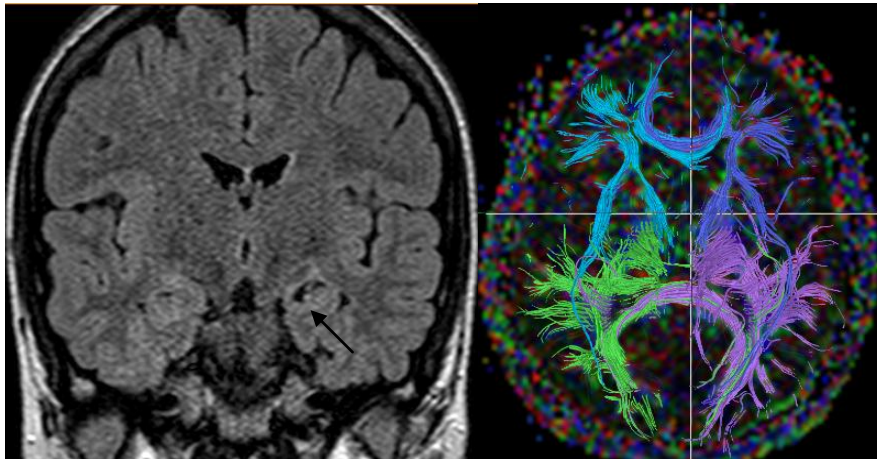


B

A – МРТ и трактография, B – ЭЭГ и мигательный рефлекс

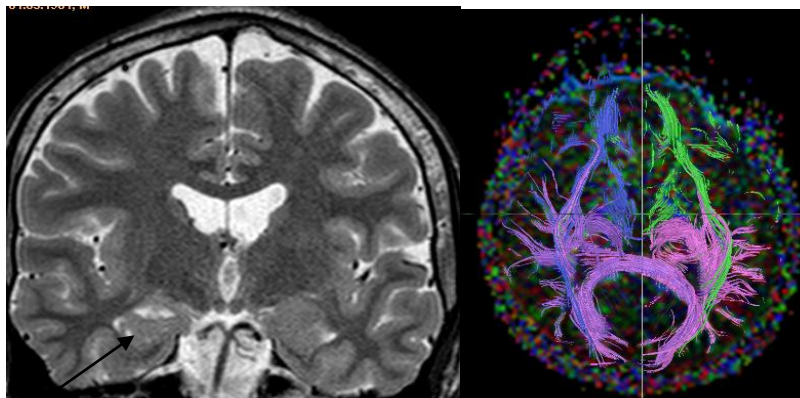
**Рис. 21.** Уменьшение представленности трактов в лобных отделах мозга в сочетании с редукцией трактографической визуализации передней комиссуры, компьютерная ЭЭГ и мигательный рефлекс у пациентки Б. с билатеральным мезиальным темпоральным склерозом



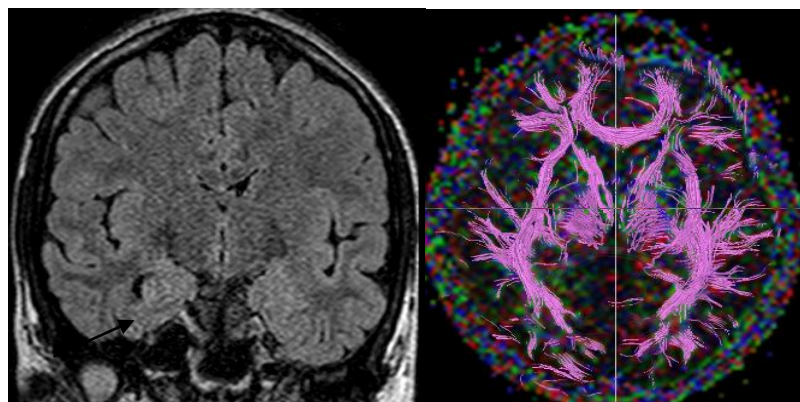


**Рис. 22.** Снижение представленности трактов билатерально в наружных отделах полушарий мозга у пациента левосторонним мезиальным темпоральным склерозом (стрелка)

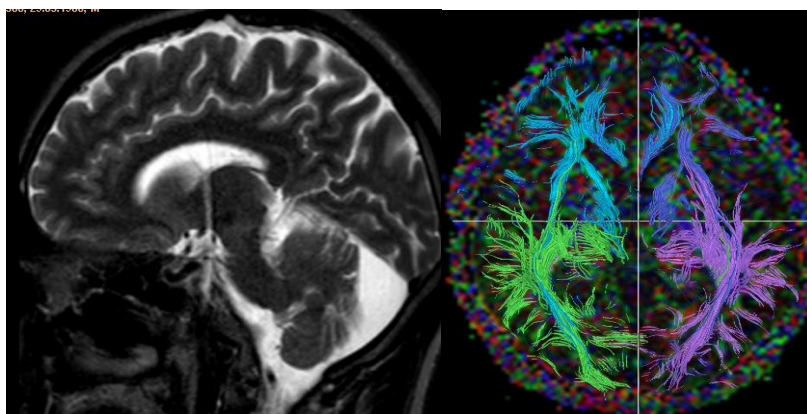
Отсутствие передней и/или задней комиссур больших полушарий коррелировало только с латентным периодом когнитивного потенциала Р300 ( $R=0,39$ ,  $p=0,029$ ), без связи с другими нейрофизиологическими и клиническими характеристиками ( $p>0,05$ ) (рис. 23). Таким образом, целостность мозолистого тела коррелирует с когнитивными функциями.



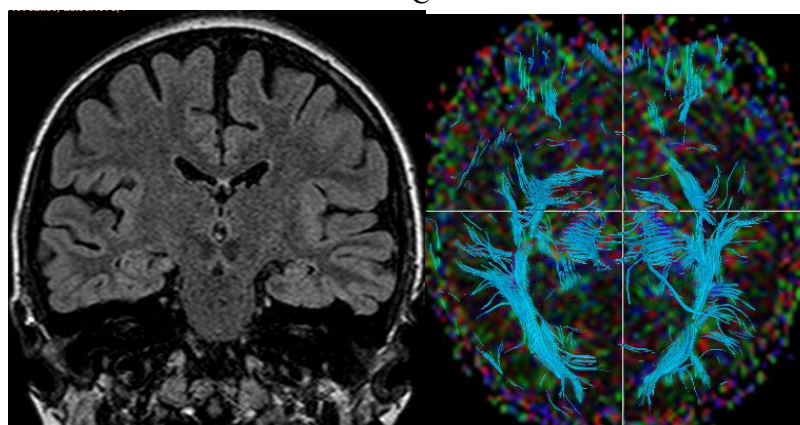
А



В



С



Д

А – Уменьшение представленности трактов передней комиссуры у пациента с мезиальным темпоральным склерозом;

В – Уменьшение представленности трактов задней комиссуры у пациентки с перинатальной патологией;

С – Уменьшение представленности трактов передней и задней комиссуры у пациента с кортикальной дисплазией (синдром Денди-Уокера);

Д – Сочетание нескольких кластеров редукции трактов: отсутствие визуализации обеих комиссур, резкое снижение представленности трактов в лобных и наружных частях височно-теменно-затылочных отделов.

**Рис. 23.** Варианты редукции трактографической визуализации передней и задней комиссуры

Интеграция белого вещества мозга связана с психоэмоциональными нарушениями и когнитивными функциями. Корреляционная связь выявлена для патологического снижения значений ФА и повышения СДС с результатами тестирования по шкале Бека и опроснику Спилбергера-Ханина ( $R=-0,2$ ;  $p<0,001$ ), а также со значениями латентности пика Р300 ( $R=0,23$ ;  $p<0,001$ ). При этом латентный период Р300 коррелировал с ФА передних квадрантов полушария, где локализовался эпилептогенный очаг ( $p<0,001$ ) и СДС каждого из квадрантов обоих полушарий мозга ( $p<0,05$ ).

Корреляционный анализ показателей диффузионной тензорной МРТ и результатов электроэнцефалографии. Изучение особенностей ЭЭГ-картины и значений ФА показало корреляционную связь между наличием эпилептической активности и снижением ФА ( $R=-0,7$ ;  $t=-2,44$ ;  $p=0,01$ ). Нормальные значения амплитуды, частоты и индекса альфа-ритма были характерны для пациентов с неизменными параметрами ФА ( $p<0,05$ ). Инверсия альфа-ритма и повышение индекса тета-ритма сопровождалась снижением значений ФА ( $R=-0,61$ ;  $t=-2,8$ ;  $p=0,001$ ). Следует отметить, что появление вспышек тета-ритма не имело корреляционной связи ни с одним из показателей диффузионной тензорной МРТ. Обнаружение положительной корреляции фокусирования тета-ритма и нормальных значений ФА ( $R=0,27$ ;  $t=7,1$ ;  $p=0,00001$ ) позволяет предположить, что обнаружение данного ЭЭГ-феномена характерно для относительно сохранных структур мозга, имеющих потенциальную возможность эффективного включения ингибиторных механизмов.

Таким образом, в группе пациентов с эпилепсией, в отличие от контрольной, обнаружено наличие дискретных регионов аномально измененного белого вещества мозга, при этом патологические изменения локализовались не только в эпилептогенном, но и в противоположном полушарии. Из характеристик ДТ МРТ для выявления структурных повреждений более специфичным оказалось значение ФА, а для определения прогноза течения заболевания – СДС и «обеднение» картины трактов в наружных отделах височных долей, особенно при феномене контралатеральной гиппокампальной деафферентации.

Регионы белого вещества с патологическими показателями ФА и СДС соответствовали зонам измененных трактов не только лимбического круга, но и зонам внутри- и межполушарных связей, объединяющих лобные, височные, теменные и затылочные доли мозга.

Выделение специфических кластеров поражения трактов мозга при эпилепсии важно для определения прогноза течения заболевания и вероятной возможности возникновения когнитивных нарушений.

Состояние целостности мозолистого тела обеспечивает стабильность когнитивного и эмоционального статуса пациента. Среди характеристик ментальных функций наиболее чувствительным к изменениям интеграции белого вещества мозга оказался латентный период P300, что, вероятно, является следствием нарушения межполушарного интегрального взаимодействия, обеспечиваемого сохранностью мозолистого тела.

Патологические изменения ЭЭГ-картины при эпилепсии во многом обусловлены нарушением интеграции трактов мозга.

Проведение диффузионной тензорной МРТ с трактографией позволяет расширить представления о микроструктурных изменениях целостности серого и белого вещества при эпилепсии и уточнить этиологический структурно-метаболический подтип данного заболевания согласно рекомендациям Международной противэпилептической Лиги.

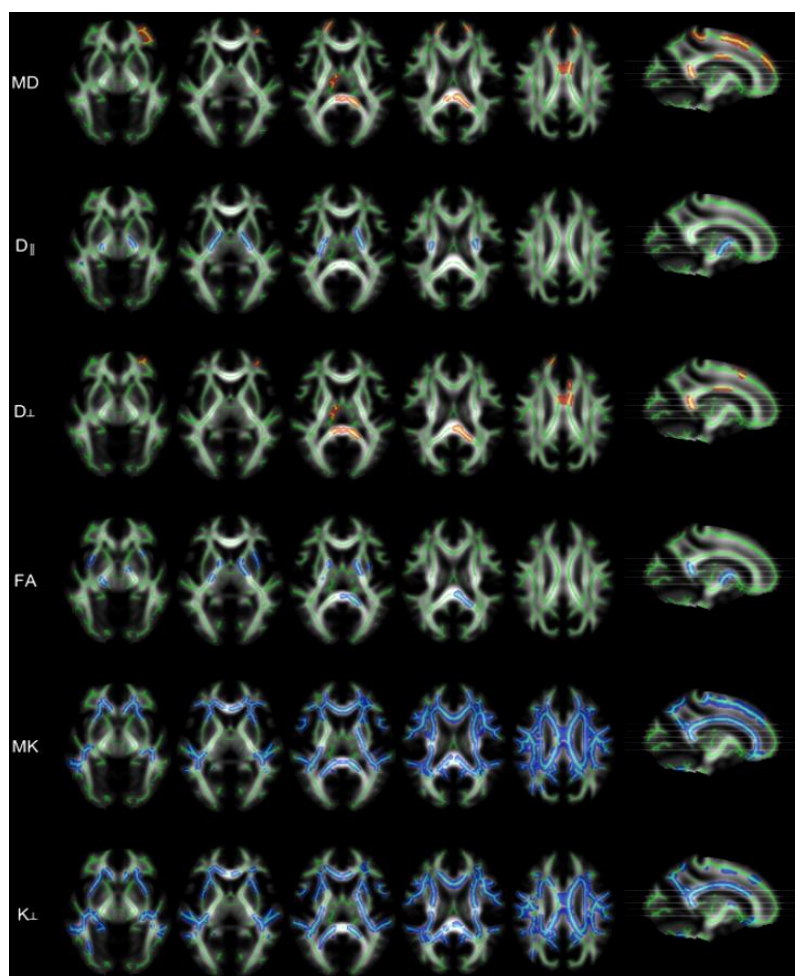
Полученные результаты показали, что эпилепсия характеризуется разнообразными изменениями проводников белого вещества мозга, которые приводят к разобщению отдельных регионов мозга, что в свою очередь обуславливает дальнейшее нарушение связей между кортикальными и субкортикальными отделами и изменяет передачу информации. В частности, отсутствие комиссур мозолистого тела при трактографии является предиктором развития в последующем клинически значимых когнитивных нарушений.

Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография является информативной методикой в определении структурных поражений мозга у пациентов с эпилепсией. Использование данного метода позволило выявить наличие структурных поражений у всех обследованных нами пациентов, а также дать количественную оценку фракционной анизотропии структур белого вещества, вовлекаемого в эпилептический процесс.

Более современные модели диффузионных последовательностей могут иметь большую эффективность применения в понимании микроструктурных изменений ткани мозга при эпилепсии и становятся доступными в программном обеспечении современных МР-сканеров.

Примером этому является использование диффузионного куртозиса (diffusion kurtosis imaging – DKI). Последний характеризует степень отклонения диффузии от гауссовой модели распределения, что позволяет выделить сигнал от внешних и внутренних отделов аксона в каждом вокселе. Данный метод используется при фокальной и генерализованной эпилепсиях и показывает более высокую чувствительность, чем DTI (рис. 24).





**Рис. 24.** Воксельное сравнение групп здоровых и пациентов с генерализованной эпилепсией с использованием пространственной статистики, основанной на трактах (tract-based spatial statistics (TBSS)): отмечается значительное увеличение (красный цвет), значительное снижение (синий цвет) с наложением на «скелет» (зеленый цвет) параметров средней диффузии (MD), радиальной диффузии ( $D_{\parallel}$ ), осевой диффузии ( $D_{\perp}$ ), фракционной анизотропии (FA), среднего куртозиса (МК) и радиального куртозиса ( $K_{\perp}$ ) [41].

На ДТ-МРТ у пациентов с кортикальными дисплазиями выявляются микроструктурные изменения мозолистого тела. Эти данные свидетельствуют, что при эпилепсии, связанной с кортикальными дисплазиями, изменения белого вещества выходят за рамки макроскопических повреждений, определяемых при использовании стандартных протоколов сканирования [42]. В настоящее время недостаточно изучено участие мозолистого тела в реализации эпилептических приступов. Микроструктурные изменения в МТ коррелируют с когнитивной дисфункцией [43, 44, 45]. Передняя и средняя часть МТ (midcallosal regions) совместно с затылочными и лобными долями принимают участие в когнитивной обработке информации и познавательных процессах, что

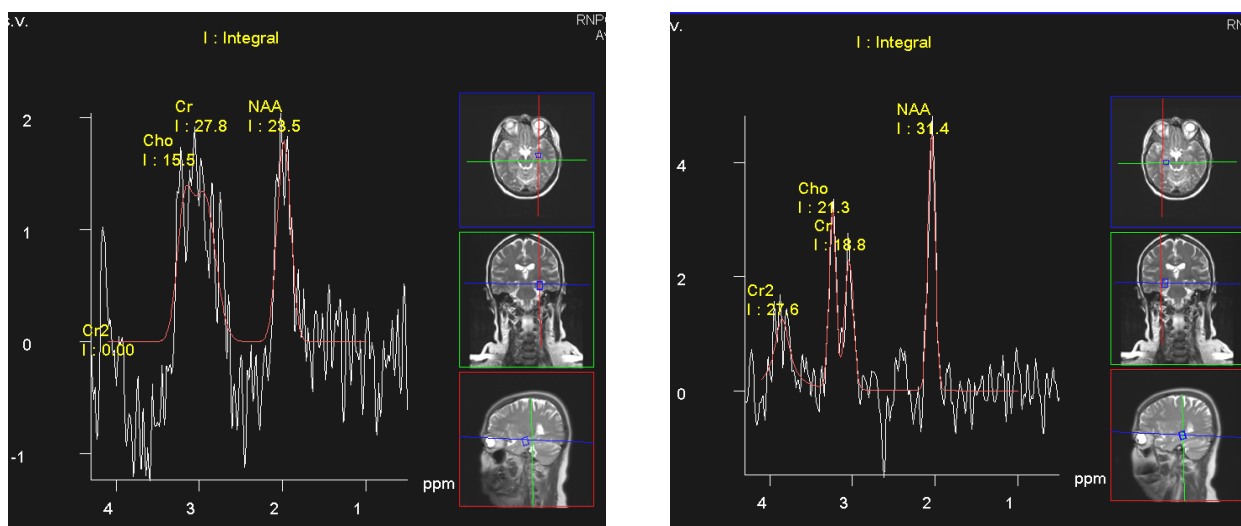
определяет индивидуальный уровень интеллекта. Однако при височной эпилепсии, вызванной мезиальным темпоральным склерозом, не было выявлено корреляций уровня интеллекта с изменениями в МТ [46].

**МР-спектроскопия.** Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) является методом неинвазивного измерения конкретных биохимических метаболитов, основанном на эффекте «химического сдвига» – изменения резонансной частоты протонов. В зависимости от МР-сканера существуют различные варианты спектроскопии: по водороду ( $^1\text{H}$ ), по фосфору ( $^{31}\text{P}$ ) и др. Менее распространенная в клинических условиях  $^{31}\text{P}$ -спектроскопия предназначена для измерения фосфолипидного обмена и фосфатных соединений с высокой энергией. Исследования показали наличие в эпилептогенном регионе нарушений, характеризующихся аномальными пиками неорганического фосфокреатина.  $^{31}\text{P}$ -спектроскопия менее чувствительна, чем протонная, однако, с учетом дополнительной информации по метаболической активности  $^{31}\text{P}$ , она является потенциально полезной для диагностики локализации процесса.

$^1\text{H}$ -спектроскопия ( $^1\text{H}$ -МРС) часто используется в клинической практике и отражает аномальные пики N-ацетил-аспартата (NAA) митохондриальных нейрональных соединений, креатина (Cr) и холина (Cho) у пациентов с эпилепсией. Выявляемые изменения обычно состоят из снижения соотношения NAA-сигнала и увеличения пиков холина, креатина и миоинозитолфосфатов. Эти спектроскопические данные коррелируют с гистологическими характеристиками снижения содержания нейронов, их дисфункцией и увеличением глиальных клеток.

Клинические исследования свидетельствуют, что протонная спектроскопия высокочувствительна в обнаружении метаболических изменений в эпилептогенных регионах головного мозга. В большой группе пациентов с височной эпилепсией были выявлены аномальные значения соотношения NAA/Cr. Эти изменения чаще были односторонними, а у 54% – билатеральными [47]. Аналогичные результаты получены у пациентов с подтвержденным темпоральным склерозом: односторонние изменения выявлены в 96 % случаев, а двусторонние – в 45 % случаев. При использовании  $^{31}\text{P}$ -спектроскопии у 75 % пациентов с височной эпилепсией было обнаружено одностороннее изменение соотношения PCr/Pi (фосфокреатинина и неорганического фосфора) [48].

При проведении протонной спектроскопии отмечается значительное снижение соотношения NAA/Cr и NAA/(Cr+Cho) в гиппокампе на стороне эпилептического очага по сравнению с противоположным полушарием. Изменения этих соотношений используются для латерализации эпилептического фокуса (рис. 25, 26) [49].



**Рис. 25.** Снижение коэффициента NAA/Cho+Cr в левом гиппокампе при МР-спектроскопии (собственные данные).

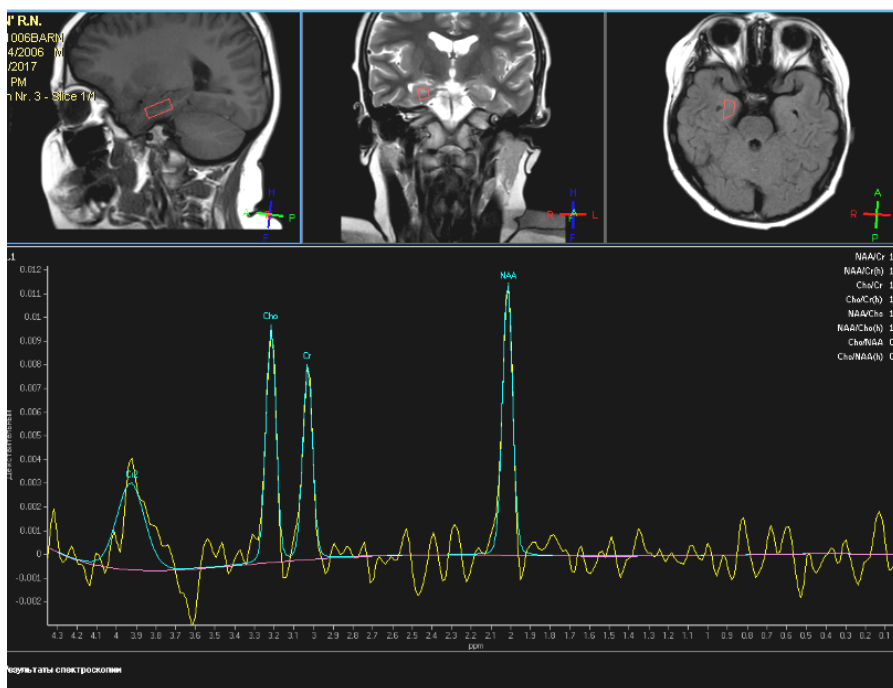
Протонная спектроскопия оказалась чувствительным методом для выявления метаболических нарушений в различных областях мозга у пациентов с височной эпилепсией ( $NAA/(Cr+Cho) < 0,7$ ), что дополняет данные ЭЭГ.

У пациентов с рефрактерной височной эпилепсией были выявлены изменения соотношения NAA/Cr в обоих полушариях. Причем у пациентов с частыми генерализованными билатеральными тонико-клоническими приступами обнаружен наиболее низкий уровень NAA/Cr (рис. 26).

Имеются результаты, свидетельствующие об обратимости метаболических расстройств гомотопных областей мозга после успешного хирургического лечения эпилепсии. Это свидетельствует о том, что возникают дополнительные повреждения зон мозга, которые нередко сопровождают течение эпилепсии. В подобных случаях  $^1H$ -спектроскопия играет важную роль как метаболический маркер прогрессирования заболевания.

Результаты исследований показывают, что  $^1H$ -МРС может применяться в качестве дополнительного метода в диагностике МТС для четкой латерализации эпилептического очага в сопоставлении с данными ЭЭГ и клиническими проявлениями.

Специфичность МРС в диагностике МТС составляет около 50%, чувствительность – 96%. МРС является методом выбора в диагностике височной эпилепсии благодаря высокой чувствительности по сравнению с другими методами визуализации [50].



**Рис. 26.** Снижение соотношения NAA/Cr в правом гиппокампе по данным  $^1\text{H}$ -MPC у пациента эпилепсией (собственное наблюдение).

Исследования нейромедиаторов с использованием МР-спектроскопии позволяют контролировать эффективность назначенной терапии. Данное обстоятельство обосновывается возможностью измерения концентраций гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата при проведении спектроскопии. Известно, что у пациентов с эпилепсией повышено внутриклеточное содержание глутамата в гиппокампе и неокортексе. Информация о высоком содержании глутамата может свидетельствовать о его участии в формировании эпилептического фокуса.

Концентрация глутамата в нейронах патологически изменяется на фоне приема противоэпилептических препаратов. По данным МР-спектроскопии обнаружено, что уровень глутамата в коре затылочной доли повышаются у пациентов со сложными парциальными приступами, а у 40% пациентов, получавших карбамазепин, фенитоин или вальпроат, его концентрация снижается.

ГАМК является основным тормозным нейромедиатором и принимает участие в регуляции возбудимости коры, тем самым лимитируя течение эпилепсии. МР-спектроскопия стала неинвазивным и безопасным методом измерения внутриклеточной концентрации ГАМК и ее метаболитов. Прием противоэпилептических препаратов, увеличивающих концентрацию ГАМК или улучшающих ГАМК-эргическое ингибирование, блокирует развитие фотопароксизмальной эпилепсии. Было выявлено, что у 60% пациентов с рефрактерной фокальной эпилепсией, получавших традиционные АЭП, отмечается нормализация уровня ГАМК в затылочных долях [51]. У пациентов с резистентной эпилепсией отмечается снижение уровня ГАМК на

фоне приема карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, примидона, вальпроата или комбинаций этих лекарственных средств. В то же время вигабатрин, топирамат, габапентин или зонисамид повышают концентрацию ГАМК [52].

Интересные данные получены у здоровых добровольцев, получавших топирамат, габапентин и ламотриджин. После приема этих препаратов отмечалось увеличение уровня ГАМК в течение 3-х часов. У пациентов с рефрактерной эпилепсией пероральный прием габапентина, топирамата или вигабатрина увеличивает внутриклеточное содержание ГАМК в зрительной коре в течение 1-2 часов [53].

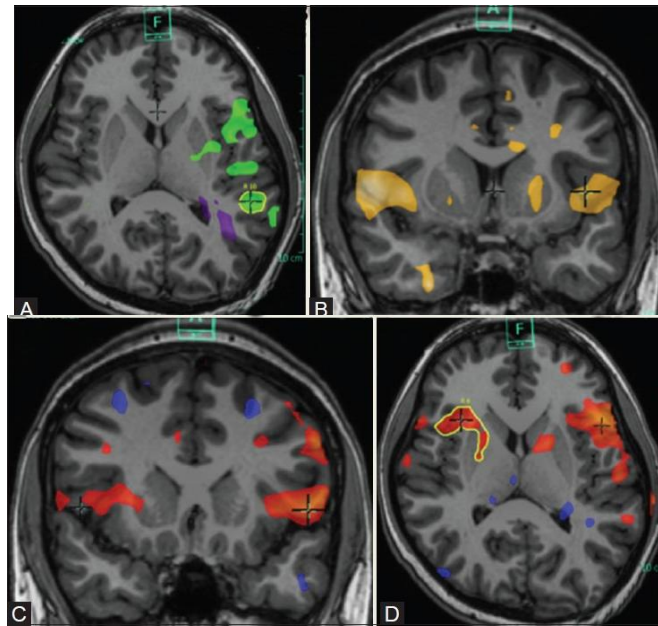
Пациентам с эпилепсией при низкой концентрации ГАМК может индивидуально назначаться терапия, обеспечивающая увеличение уровня ГАМК или снижение содержания глутамата. Таким образом, МР-спектроскопия позволяет получать информацию для последующей коррекции тактики лечения эпилепсии [54].

**Функциональная МРТ (фМРТ).** При этом исследовании используются быстрые импульсные последовательности, которые регистрируют изменения оксигенации крови (BOLD – blood oxygen level dependent). Данная методика МРТ применяется для исследования пациентов с эпилепсией и создания высокоточных функциональных карт с определением активности важных двигательных корковых центров. В достаточном количестве фМРТ-исследований показана активация первичной сенсомоторной коры во время движения, что демонстрирует соматотопическую организацию этого региона.

Неинвазивные высокотехнологичные методики МРТ в настоящее время играют одну из ключевых ролей в предоперационном обнаружении очага судорожной активности и представляют собой основание для успешной хирургии эпилепсии. BOLD-МРТ позволяет точно локализовать корковые представительства и их по отношению к фокусу эпилептогенеза.

Клиническая значимость карт функциональной локализации в предоперационном периоде важна для определения распространенности опухолевого процесса и решения вопроса об объеме резекции. В случае топографической близости очага поражения к первичной сенсомоторной коре центральной борозды определение точной локализации активированной области относительно поражения является важным для топической диагностики и сохранения функционального состояния корковых структур.

фМРТ обеспечивает определение локализации центра речи в предоперационном периоде, позволяет минимизировать послеоперационную сохранность способности говорить и понимать речь (рис. 27).



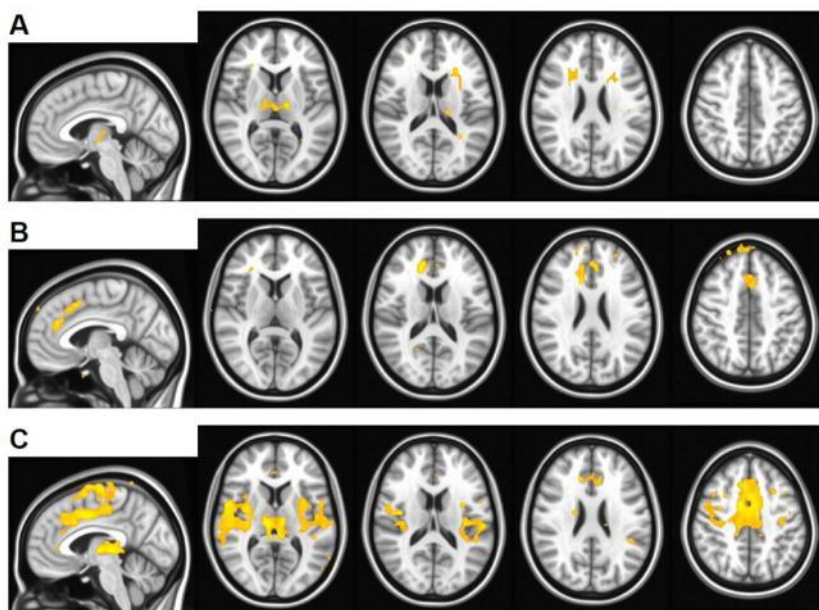
**Рис. 27.** Функциональная диссоциации речевых сетей. А – семантическая задача демонстрирует ее латерализацию в левой нижней лобной извилине и задних отделах височной доли (зеленые пятна); В – задание «генерирования тихого слова» не демонстрирует зоны очевидного превосходства с активацией локусов в нижней лобной, правой средней височной, левой верхней и нижней височных извилинах; С – задание «генерирования тихого глагола» показывает двустороннюю активацию с левосторонней латерализацией (красные пятна); D – задание «завершение предложения» показывает латерализацию в левой нижней лобной извилине и задних отделах верхней височной извилины [55].

Некоторые исследования показали корреляцию между результатами МРТ и интракаротидного амобарбиталового теста (тест Wada), который проводится для определения функциональной организации корковых отделов полушарий мозга: какое из полушарий мозга контролирует память, способность говорить и понимать речь. Эта информация необходима нейрохирургу для предотвращения таких осложнений, как потеря памяти и нарушения речи при операциях на височной доле. фМРТ применяется для изучения когнитивных функций с использованием усовершенствованных стимулирующих парадигм и более современных методов визуализации, однако данная методика требует дополнительного анализа.

В клинической практике функциональная МРТ нашла свое применение в специализированных нейрохирургических и неврологических стационарах как одна из важных методик в оценке возможного нейрохирургического лечения для проведения «органосохраняющих» операций с минимально возможным воздействием на функционально значимые участки коры головного мозга и проводящие пути.



Отмечено, что одновременное использование ЭЭГ и фМРТ (комбинированная методика ЭЭГ-фМРТ) позволяет потенциально превзойти возможности ЭЭГ в отношении чувствительности и дает возможность отображения гемодинамических сетей головного мозга, связанных с конкретными спонтанными и спровоцированными эпилептическими событиями. Это обеспечивает получение более детальной информации о локализации процесса с последующим выбором хирургической тактики лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии (рис. 28) [56].

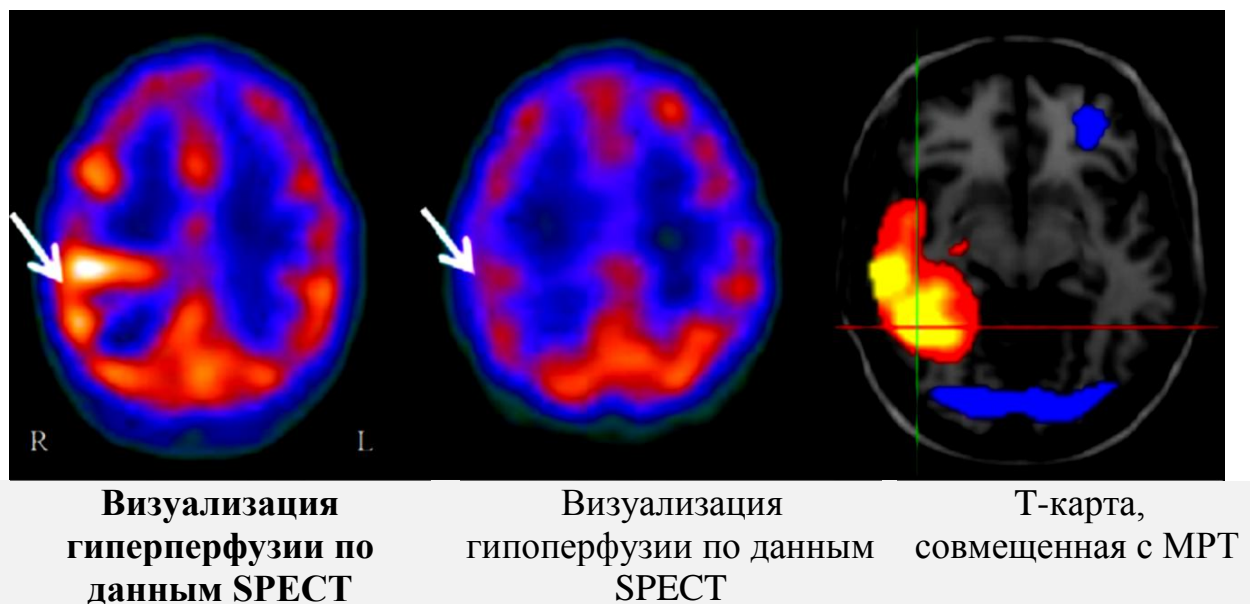


**Рис. 28.** фМРТ при генетической эпилепсии выявляет преимущественную активацию зрительного бугра (А) либо коры (В), связанную с генерализованными спайками (generalized spike and wave discharges - GSWD). Одновременная активация обоих таламусов и коры (С) является наиболее частой картиной по данным ЭЭГ-фМРТ [57].

Оценка структурных изменений головного мозга у пациентов с генерализованной генетической эпилепсией может дополняться ДТГ, что позволяет комплексно измерять и оценивать анатомические и функциональные связи.

**Однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ/SPECT).** Эта методика ядерной медицины, позволяющая проводить количественную и качественную оценку региональной перфузии головного мозга. ОФЭКТ более доступна, чем позитронно-эмиссионная томография и более дешевая. ОФЭКТ не является скрининговым методом, но играет важную роль в предоперационном планировании. Использование ОФЭКТ при эпилепсии связано с необходимостью установления корреляции приступов с повышенной иктальной региональной перфузией или уменьшением межприступной перфузии головного мозга. Многочисленные исследования с

использованием динамических и статических ОФЭКТ продемонстрировали наличие межприступной временной гипоперфузии головного мозга (до 50% пациентов с верифицированной височной эпилепсией). Тем не менее, у 5-10% пациентов имеет место гипоперфузия в противоположной височной области, что увеличивает возможность ложной латерализации. Интериктальное сканирование может быть использовано в качестве базового исследования для сравнения с иктальным или постиктальным состоянием (рис. 29).

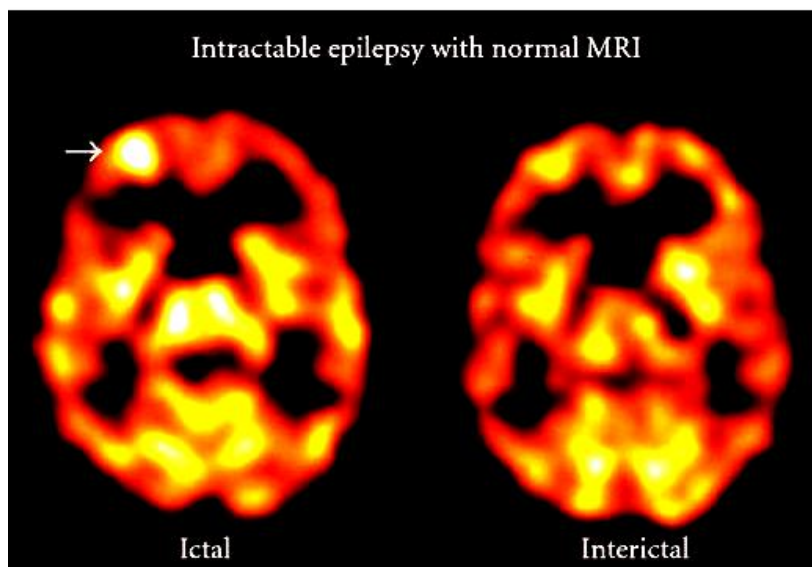


**Рис. 29.** Использование ОФЭКТ и МРТ при эпилепсии для оценки региональной перфузии головного мозга [58].

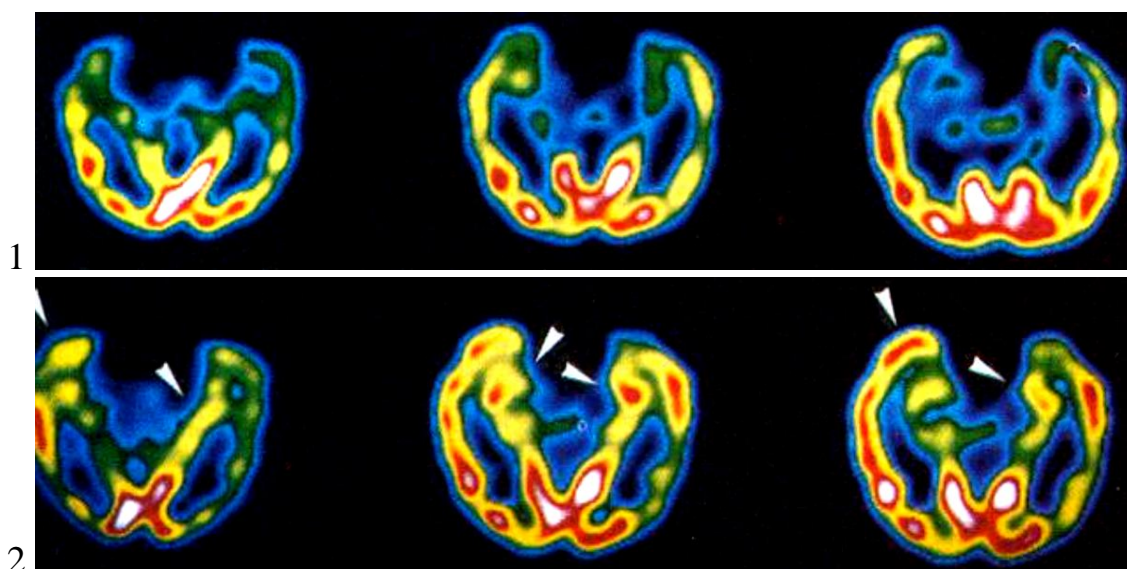
Чувствительность ОФЭКТ составляет в иктальном периоде 90% для височной и 81% для экстраатемпоральной эпилепсии (рис. 30). В межприступном интервале чувствительность позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), ОФЭКТ и МРТ при височной эпилепсии составляет 84%, 66% и 55%, соответственно. В отличие от интериктальных исследований, иктальная или постиктальная ОФЭКТ при экстраатемпоральной эпилепсии более точно указывает локализацию фокуса патологической активности. Многочисленные исследования показали фокусное увеличение перфузии у 90% пациентов. Иктальная ОФЭКТ при височной эпилепсии также полезна для локализации процесса с чувствительностью в диапазоне от 60% до 90%. Практика комбинирования иктальных и межприступных исследований является эффективной. Было показано, что точность такого метода может быть повышена при сопоставлении интериктальной и иктальной ОФЭКТ с последующим совмещением полученных изображений на МРТ.



ОФЭКТ головного мозга, как метод выбора для уточнения показаний к оперативному лечению височной эпилепсии, выполняется в межприступном и иктальном периодах (рис. 31). Интериктальные исследования показывают уменьшение регионального церебрального кровотока (РЦК) в височной доле, в то время как иктальные ОФЭКТ демонстрируют увеличение его у 91% пациентов. Полученные данные подтверждают эффективность ОФЭКТ в локализации эпилептогенного очага и определении показаний для выполнения височной лобэктомии [59].



**Рис. 30.** Иктальная Тс-99m ОФЭКТ (hexamethyl-propylene amine oxime (Тс-99m НМРАО)) головного мозга выявляет фокус гиперперфузии в правой лобной области у пациента с резистентной эпилепсией. ОФЭКТ в межприступном периоде показывает нормальную перфузию в этой области. Полученные данные отражают ценность иктальной ОФЭКТ при отсутствии видимых морфологических изменений по данным стандартной МРТ [91].



**Рис. 31.** 1 – межприступная ОФЭКТ показывает гипоперфузию в левой височной доле; 2 – иктальная ОФЭКТ демонстрирует битемпоральную гиперперфузию (стрелки) [93].

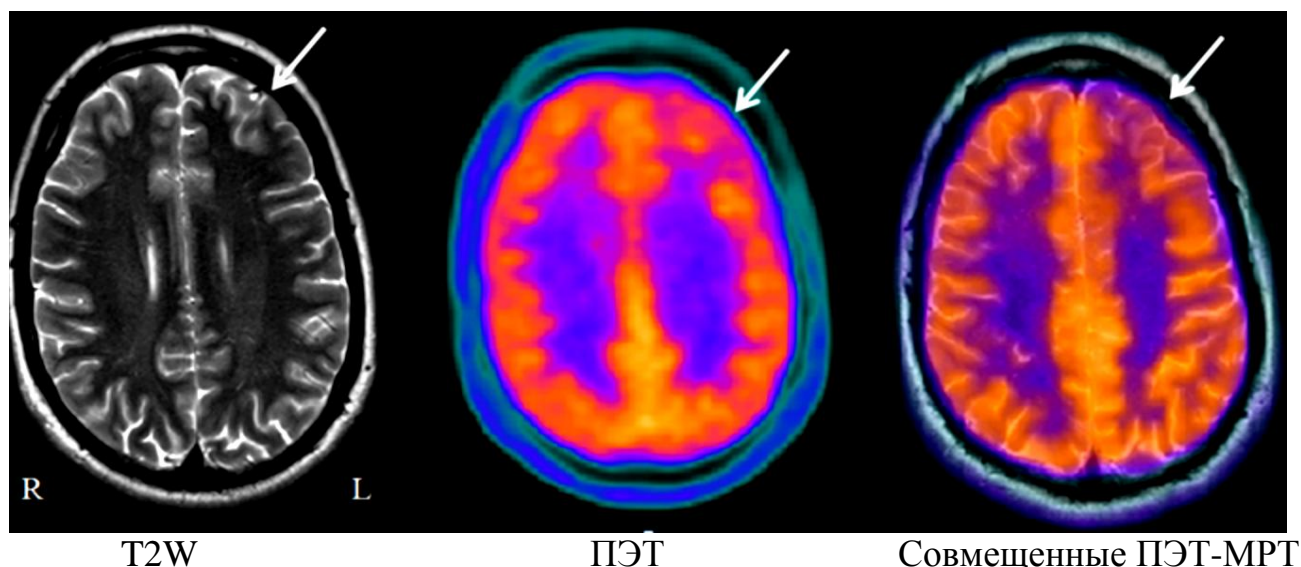
Доказано, что межприступная или иктальная ОФЭКТ имеет ограниченную ценность, которая, тем не менее, необходима для изучения иктальных моделей распространения. Наличие межприступной перфузии не коррелирует с ответом на лечение, а также не является прогностическим фактором в отношении возникновения приступов. Однако, иктальные модели ОФЭКТ отражают важность прогнозирования хирургического результата у пациентов с темпоральной или экстратемпоральной эпилепсией [60].

Чувствительность иктальной ОФЭКТ выше, чем в интериктальном периоде, что обусловлено значительным увеличением РЦК. Чувствительность иктальной ОФЭКТ составляет 97-100%, постиктальной – до 77% в выявлении очага эпилептогенеза, в то время как в межприступный период показывает самую низкую чувствительность – до 44 % [61].

**ПЭТ, ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ.** ПЭТ-КТ является действующим клиническим стандартом в крупных неврологических центрах. Использование ПЭТ-МРТ при эпилепсии продолжает активно изучаться. Сочетание высоких тканевых характеристик МРТ головного мозга с получением метаболической информации может способствовать уточнению локализации зоны эпилептогенеза.

ПЭТ-нейровизуализация предоставляет широкий спектр функциональной и метаболической информации для понимания механизмов неврологических заболеваний и выбора терапевтических стратегий. ПЭТ является наиболее эффективным у пациентов с эпилепсией, которые являются кандидатами для хирургии. В большинстве исследований используют фтордезоксиглюкозу (ФДГ) в межприступном состоянии. При

височной эпилепсии интериктальные исследования показывают гипометаболические области в эпилептогенных регионах примерно у 70 - 80% пациентов. Изменения при этом более обширны, чем ЭЭГ нарушения, и показывают вовлечение ипсилатеральных отделов теменной области. В случаях отрицательных результатов МРТ выполнение ПЭТ может оказаться решающим в определении локального патологического процесса (рис. 32).

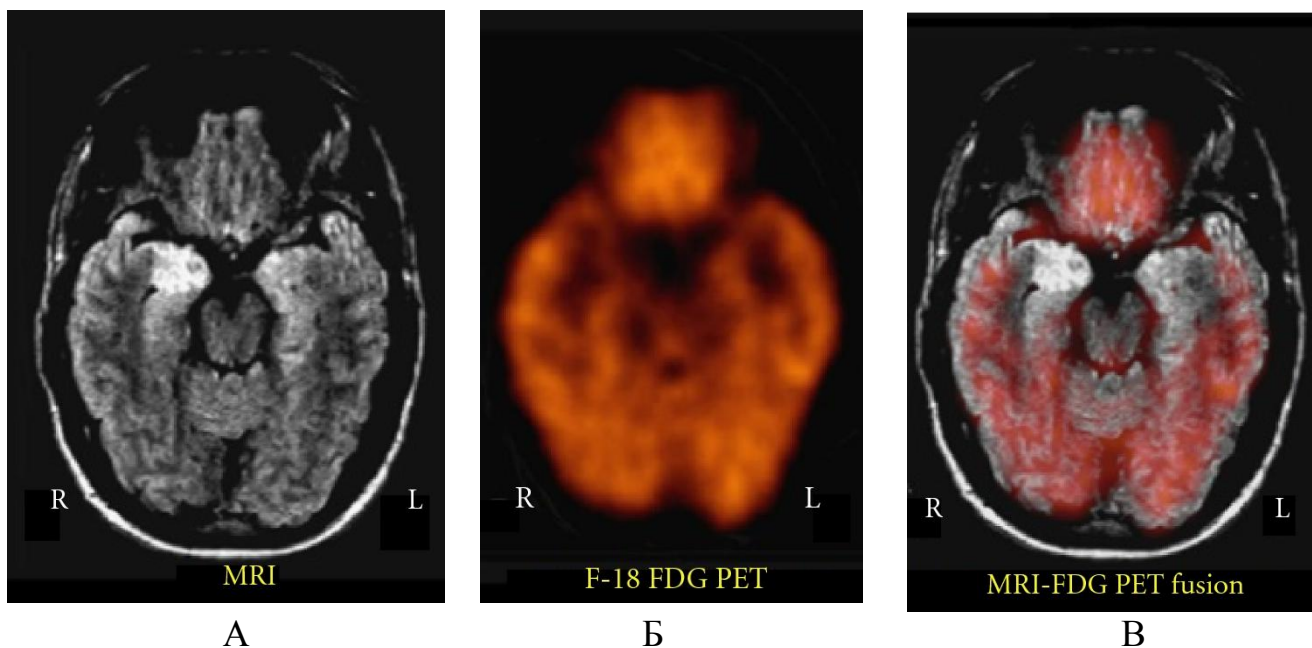


**Рис. 32.** ПЭТ-МРТ, выполненная в межприступном периоде, отражает участок гипометаболизма в левой лобной доле, соответствующий зоне эпилептогенеза (стрелки) [90].

При экстратемпоральной эпилепсии результаты интериктальных ПЭТ - ФДГ недостаточно чувствительны, особенно при нормальной МРТ. ПЭТ более чувствительна у новорожденных и младенцев с фокальными припадками, так как чаще всего сочетается с пороками развития. Соответствие регионарной метаболической аномалии по данным ПЭТ и патологической активности на ЭЭГ является предиктором эффективного хирургического лечения.

ПЭТ-ФДГ, более информативна у пациентов с гиппокампальным склерозом (рис. 33). На МРТ отмечается гиперинтенсивный сигнал в T2W режиме в проекции правого гиппокампа, в то время как ПЭТ-ФДГ отражает фокальное уменьшение концентрации ФДГ в данной области.

В отличие от использования ПЭТ-ФДГ лиганд-нейрорецепторные исследования могут повысить чувствительность и специфичность в конкретных клинических условиях, констатируя повышенное или пониженное распределение в различных регионах в межприступном состоянии. Это свидетельствует о преимуществе данного метода визуализации, особенно при наличии нескольких потенциально важных структурных поражений и сложности определения истинного эпилептогенного фокуса.



**Рис. 33.** Пациент с височной эпилепсией и гиппокампальным склерозом. А – МРТ фиксирует аномально высокую интенсивность сигнала в медиобазальных отделах правой височной доли (область гиппокампа); Б – ПЭТ-ФДГ выявляет снижение локальной утилизации ФДГ в области гиппокампа; В – совмещенное МРТ-ПЭТ изображение иллюстрирует снижение ФДГ, что соответствует области повышения интенсивности сигнала по данным МРТ.

Внедрение в клиническую практику  $^{11}\text{C}$ -метил-L-триптофан-ПЭТ позволяет провести дифференциацию между эпилептогенным и неэпилептогенным поражениями в межприступном состоянии у пациентов с МТС.

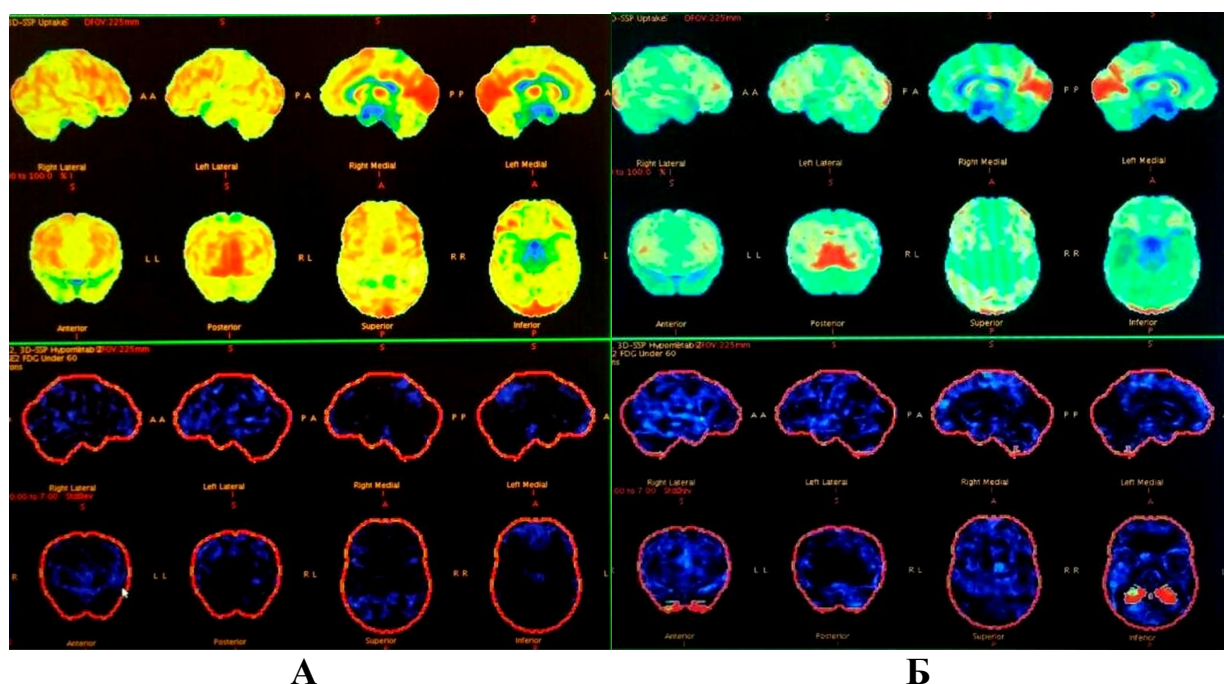
Недавние исследования показали, что АМТ-ПЭТ может обнаружить эпилептический фокус у пациентов с нормальной МРТ. Маркировка бензодиазепинами с  $^{11}\text{C}$  – флумазенилом (центральный антагонист бензодиазепиновых рецепторов) показала уменьшенное связывание последнего в эпилептогенном фокусе. Флумазенил-меченная ПЭТ является более надежным методом диагностики, чем исследования с ФДГ, однако результаты могут варьировать при анализе иктальных/интериктальных состояний.

ПЭТ как диагностическая процедура является ведущей методикой для предоперационной локализации эпилептического фокуса, когда имеется диагностическая неопределенность. Например, наличие локального гиперметаболизма в отсутствие патологических изменений на ЭЭГ может явиться показанием для хирургического вмешательства.

При проведении ПЭТ-исследований у пациентов с эпилепсией в Республике Беларусь использовалась программа постпроцессинговой обработки Cortex ID, позволившая обнаружить зоны гипометаболизма,



которые не выявлялись при стандартной визуальной оценке, у 19% «ПЭТ-негативных» пациентов (рис. 34) [62].



**Рис. 34.** Результаты Cortex ID у пациентки Ш. с височной (А) и пациентки Г. с затылочной (Б) эпилепсией (собственные наблюдения)

Таким образом, фМРТ более эффективна в определении зон высших корковых функций, а ПЭТ и ОФЭКТ дает информацию о тонких функциональных изменениях, связанных с эпилепсией, которые невозможно определить по данным МРТ.

## Современные направления медикаментозной терапии эпилепсии

Представленные в данном разделе позиции о современной терапии эпилепсии основаны на рекомендациях ILAE и опыте специалистов в данной области неврологии [63].

Современные достижения в области эпилептологии заключаются в создании современной классификации эпилепсии; широком применении метода видео-ЭЭГ мониторинга и внедрении в практику новых методов и опций нейровизуализации. Генерация новых эффективных антиэпилептических препаратов привели к тому, что эпилепсия вышла в разряд курабельных заболеваний. Сейчас приблизительно у 65-70% пациентов удается достичь ремиссии или значительного уменьшения частоты приступов.

Основой медикаментозной терапии эпилепсии является длительный регулярный прием антиконвульсантов для предупреждения возникновения эпилептических приступов.

Главная цель лечения эпилепсии – достижение полного исчезновения приступов (контроля над приступами) при отсутствии клинически значимых побочных эффектов [64]. Тем не менее приблизительно у 20% пациентов АЭП не всегда бывают достаточно эффективны. Такие пациенты рассматриваются как кандидаты для нейрохирургического лечения эпилепсии, а также для применения альтернативных методов терапии (стимуляция вагусного нерва, кетогенная диета).

Кроме того, в настоящее время представления о целях лечения эпилепсии значительно расширились и стали включать оценку качества жизни больных, которая охватывает различные сферы жизни пациента: физическое и психическое здоровье, получение образования, возможность полноценного социального и психологического функционирования [65].

Необходимым условием для назначения любого метода лечения эпилепсии служит достоверность диагноза «эпилепсия». По данным литературы, у 25% пациентов, получающих лечение по поводу эпилепсии, диагноз установлен ошибочно (у этих больных отсутствуют истинные эпилептические приступы и возникают пароксизмальные состояния другой этиологии).

Следующим важным этапом для назначения адекватной терапии после установления диагноза «эпилепсия», правильного определения типа приступов и эпилептического синдрома является выбор АЭП, который зависит от типа приступов.

Медикаментозное лечение эпилепсии можно начинать с монотерапии. Приблизительно у 50-70% пациентов на фоне лечения одним правильно выбранным АЭП в терапевтической дозе удается достичь полного устранения приступов (или уменьшения их частоты до минимума) при отсутствии (или при минимальной выраженности) побочных эффектов. Количество пациентов, у которых возможно достижение ремиссии при монотерапии, значительно варьирует в зависимости от типа приступов и формы эпилепсии. У 30-50% пациентов приходится прибегать к политерапии. Следует стремиться достичь полного освобождения от приступов или значительного уменьшения их количества без развития медикаментозных осложнений противосудорожной терапии. В отдельных случаях сохранение редких приступов с минимальными клиническими проявлениями и даже более частых приступов, не представляющих опасности для больного, может быть более целесообразно, чем увеличение числа или дозы АЭП, приводящее к снижению качества его жизни.

Неотъемлемым компонентом терапии эпилепсии является знание побочных реакций противосудорожной терапии, их своевременное выявление и коррекция. Поскольку побочные реакции АЭП могут снижать качество жизни в большей степени, чем само заболевание, то баланс между терапевтическим действием и побочными эффектами АЭП является основной задачей в лечении эпилепсии. Главная цель лечения не может быть достигнута без подробного анамнеза заболевания, оценки частоты и

характера эпилептических приступов, сопутствующей терапии других заболеваний и индивидуальных особенностей в каждом клиническом случае. Пациенты, родственники или опекуны пациентов должны получить подробную информацию о целях медикаментозного лечения эпилепсии, его эффективности, побочных эффектах и продолжительности терапии. Иначе высока вероятность низкой комплаентности и отсутствия доверия между врачом и пациентом.

Выделяют несколько категорий пациентов с эпилепсией, которые требуют особого внимания и терапевтического подхода при лечении эпилепсии: дети, пожилые пациенты, женщины (особенно, детородного возраста).

Лечение эпилепсии в большинстве случаев следует начинать с монотерапии АЭП первого выбора: эти препараты обычно наиболее эффективны, и вероятность появления побочных эффектов при их применении менее высока. Определение препарата первого выбора зависит от множества факторов и их значение существенно различается при применении препарата в монотерапии или в политерапии. На выбор препарата влияют основные характеристики АЭП: эффективность при определенных типах приступов (специфичность терапевтического действия), спектр терапевтической эффективности и сила терапевтического действия; безопасность, переносимость и спектр побочных реакций (иногда тяжелых и угрожающих жизни); особенности фармакокинетики, фармакодинамики, скорость титрования (время, необходимое для достижения терапевтически эффективной дозы), лекарственные взаимодействия и механизм действия, необходимость в проведении лабораторных исследований на фоне лечения, частота введения и простота применения, стоимость лечения. При Фармакокинетика, фармакодинамика, лекарственные взаимодействия и механизм действия препарата, а также общая стоимость лечения приобретают особое значение при политерапии.

Таким образом, выбор АЭП прежде всего определяется типом приступов. В зависимости от специфичности терапевтического действия, некоторые АЭП могут быть высоко эффективны при отдельных типах приступов и эпилептических синдромах и противопоказаны – при других, так как могут вызывать учащение или их утяжеление (аггравацию). Характерным примером является карбамазепин – один из препаратов первого выбора при фокальных приступах, однако назначения этого препарата при генетических генерализованных эпилепсиях следует избегать.

Такие препараты, как карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, тиагабин и вигабатрин, не эффективны или противопоказаны при генетических генерализованных эпилепсиях. При фокальных приступах эффективны карбамазепин, клобазам, габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, тиагабин, топирамат, вальпроат, вигабатрин и зонисамид. Этосуксимид не эффективен при фокальных приступах, а эффективность



клоназепам не подтверждена данными доказательной медицины. При фокальных генерализованных билатеральных тонико-клонических приступах эффективны карбамазепин, клобазам, габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, тиагабин, топирамат, вальпроат, вигабатрин и зонисамид. Этосуксимид не эффективен и вызывает аггравацию такого рода судорожных приступов, а эффективность клоназепам не доказана. При генерализованных билатеральных тонико-клонических приступах эффективны карбамазепин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, топирамат, вальпроат, зонисамид. Габапентин, тиагабин и габапентин не эффективны, данные об эффективности клобазам не достаточны; клоназепам и этосуксимид могут вызывать аггравацию [66].

Наиболее часто встречается аггравация таких типов эпилептических приступов, как миоклонические приступы и абсансы. Их аггравацию могут вызывать карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, тиагабин и вигабатрин. Ламотриджин также может вызывать аггравацию миоклонических приступов, однако он эффективен при абсансах. Фенобарбитал может быть эффективен при миоклонических приступах и вызывать аггравацию абсансов; фенитоин не эффективен при миоклонических приступах и ухудшает течение абсансов. В лечении последних эффективны клоназепам, этосуксимид, топирамат (эффективность при абсансах не имеет надежных доказательств), леветирацетам, вальпроат и зонисамид (надежные данные об эффективности при абсансах отсутствуют); эффективность клобазам при обоих типах приступов не подтверждена надежными данными [67].

Вероятность достижения контроля над приступами зависит от силы терапевтического действия препарата. Оптимальная и часто достижимая цель лечения – полный контроль над приступами (клинико-электроэнцефалографическая ремиссия). Редукцию частоты приступов более чем на 50% принимают за положительный эффект от проводимой терапии, хотя этот показатель нельзя рассматривать как оптимальный терапевтический эффект. Однако его часто принимают за основу при оценке эффективности лечения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Спектр терапевтического действия играет важную роль в лечении пациентов, у которых трудно точно классифицировать эпилептические приступы как генерализованные или фокальные. В таких случаях рекомендуется применение АЭП широкого спектра, которые эффективны при разных типах фокальных и генерализованных приступов. К ним относятся, например, вальпроаты и леветирацетам.

Абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция – основные фармакокинетические параметры, определяющие фармакокинетический профиль препарата и оказывающие значительное влияние на эффективность, побочные реакции, взаимодействие с другими препаратами [68]. В терапии эпилепсии следует отдавать предпочтение выбору антиконвульсанта с наиболее благоприятным фармакокинетическим профилем. К ним относятся:

лакосамид, леветирацетам, вигабатрин, габапентин и прегабалин. Наименее благоприятный фармакокинетический профиль имеют: тиагабин, зонисамид, фенобарбитал, вальпроаты, карбамазепин и фенитоин. Промежуточное положение по оценке фармакокинетических параметров занимают: топирамат, этосуксимид, окскарбазепин и ламотриджин.

Большинство АЭП метаболизируются в печени с участием ферментов цитохрома P450 (CYP) и уридин-дифосфат-глюкоронил-трансферазы. Метаболизм в печени характерен для карбамазепина, фенобарбитала, клобазама, фенитоина, клоназепама, тиагабина, зонисамида, этосуксимида, топирамата, ламотриджина, вальпроатов и окскарбазепина. Некоторые АЭП вызывают индукцию ферментов печени – стимуляцию продукции и увеличение содержания ферментов CYP. Это приводит к увеличению скорости метаболизма лекарственных препаратов, метаболизирующихся при помощи ферментов CYP, что способствует снижению концентрации этих препаратов в плазме. К индукторам ферментов печени (системы цитохрома CYP) относятся: карбамазепин (в меньшей степени – окскарбазепин), фенитоин, фенобарбитал и топирамат. Эффект индукции, в отличие от ингибирования ферментов печени, сохраняется в течение нескольких дней после отмены препарата, оказывающего индуцирующее действие. На препараты, имеющие активные метаболиты, индукторы могут оказывать менее выраженное влияние, однако индукция ферментов печени может увеличить концентрацию метаболита и усилить токсическое действие без повышения концентрации основного препарата в плазме.

Индукторы ферментов увеличивают скорость элиминации других веществ, метаболизирующихся в печени, что приводит к целому ряду существенных недостатков этих препаратов. К таким недостаткам относятся:

- повышение риска лекарственных взаимодействий при политерапии;
- повышение клиренса эстрогена и гестагенных компонентов гормональных контрацептивов, сопровождающееся снижением их уровня в плазме, а, следовательно, и снижением эффективности гормональной контрацепции (индукторы ферментов CYP3A4);
- возможность снижения уровня метаболизирующихся в печени половых гормонов у женщин при длительном применении, что может привести к отдаленным неблагоприятным эффектам на эндокринную функцию будущего ребенка;
- активация метаболизма витамина D, который осуществляется в печени, приводящая к гипокальциемии, остеомаляции (развитие рахита у детей) и остеопорозу. В связи с этим целесообразно проводить заместительную терапию препаратами кальция и витамином D.

Ингибирование ферментов печени обычно происходит по механизму конкурентного ингибирования за связывание с рецептором определенного типа. Вальпроаты – основные ингибиторы ферментов печени. Добавленный к терапии препарат подавляет или блокирует ферменты, участвующие в

метаболизме другого препарата, что в свою очередь приводит к снижению скорости его метаболизма и повышению его концентрации в плазме.

Ингибиторы карбоангидразы, к которым относится топирамат (а также сультаим, зонисамид и ацетазоламид), уменьшают экскрецию цитрата с мочой и повышают рН мочи, что приводит к повышению риска развития метаболического ацидоза. Это в свою очередь повышает риск развития нефролитиаза; перегрева во время физических упражнений и при высокой температуре окружающей среды; остеомалации (рахит у детей) и/или остеопороза с повышением риска переломов; также снижается скорость роста у детей, оказывая отрицательное влияние на окончательный рост (у взрослых).

Отсутствие влияния на ферменты печени – серьезное преимущество, особенно, у пациентов, получающих сопутствующую терапию и страдающих заболеваниями печени. К препаратам, которые не метаболизируются в печени и выделяются через почки, относятся леветирацетам, габапентин, прегабалин и вигабатрин.

Многие АЭП имеют разные лекарственные формы. Различные лекарственные формы одного и того же АЭП могут иметь разную биодоступность. Это объясняет снижение эффективности лечения или появление признаков токсического действия препарата при переходе с одной лекарственной формы АЭП на другую. Некоторые АЭП, например, карбамазепин, имеют лекарственные формы с контролируемым высвобождением действующего вещества, отличающиеся лучшей биодоступностью, чем традиционные формы этих препаратов. Важно учитывать основные пути метаболизма и элиминации АЭП, особенно у больных с нарушением функции печени и почек. Применение препарата в удобных для пациента лекарственных формах (микрогранулы, капли, сиропы) имеет особенно большое значение как в детской практике, так и у взрослых, испытывающих трудности при глотании таблеток или капсул, которые в некоторых случаях могут быть достаточно большого размера. Парентеральное введение препарата проводится в тех случаях, когда пероральное введение временно невозможно. Леветирацетам – единственный из новых АЭП, имеющий лекарственные формы как для перорального, так и для внутривенного введения [69].

Лекарственные взаимодействия – это фармакокинетические и фармакодинамические изменения, возникающие при одновременном применении разных лекарственных препаратов. Эти процессы часто становятся причиной снижения эффективности лечения и появления побочных реакций. Большинство АЭП могут вступать в многочисленные лекарственные взаимодействия, которые могут быть аддитивными, синергичными или антагонистическими. Они могут иметь положительное или отрицательное влияние или приводить к комбинации положительных и отрицательных эффектов. В ряде случаев лекарственные взаимодействия могут иметь положительное значение (повышение эффективности лечения,

снижение риска нежелательных явлений или сочетание этих эффектов). Примером является комбинация ламотриджина и вальпроата (повышение терапевтической эффективности в сочетании с увеличением риска побочных реакций и тератогенности). Тщательный клинический мониторинг и знание потенциальных взаимодействий лекарственных средств, которые могут возникать в результате индукции или ингибирования ферментов печени, позволяет избежать многих проблем в процессе лечения.

У разных АЭП механизм действия значительно отличается, а для многих препаратов полностью не изучен. Основные предполагаемые механизмы действия применяемых в настоящее время АЭП: блокада вольтаж-зависимых ионных каналов (каналы для ионов  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ ), повышение активности ингибиторной ГАМКергической системы и снижение активности возбуждающей глутаматергической системы. Для таких препаратов, как карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин и фенитоин, основной механизм действия – блокада вольтаж-зависимых натриевых каналов. Усиление ГАМКергического тормозного (ингибирующего) действия характерно для клобазама, клоназепама, тиагабина (ингибитор обратного захвата ГАМК в нейронах и глиальных клетках) и вигабатрина (селективное необратимое ингибирование ГАМК-трансаминазы). Этосуксимид блокирует кальциевые каналы Т-типа. Габапентин и прегабалин оказывают модифицирующее влияние на  $Ca^{2+}$ -каналы и высвобождение нейромедиаторов. Множественный (многокомпонентный) механизм действия, с преобладанием (или включением в качестве одного из компонентов) блокады вольтаж-зависимых натриевых каналов выявлен у фенобарбитала, топирамата, вальпроатов и зонисамида. Механизм действия леветирацетама — модулирующее влияние на функцию синаптических пузырьков (связывание с пресинаптическим протеином SV2A, находящимся в синаптических пузырьках) – вероятно, отличается от механизмов действия всех других АЭП.

В клинической практике знание механизма действия играет особенно важную роль в лечении таких типов приступов, при которых известен их патофизиологический механизм. Например, препараты с преимущественно ГАМКергическим действием, такие как тиагабин и вигабатрин, противопоказаны при абсансах, так как возникновению приступов этого типа способствует активация ГАМК-В-рецепторов. При политерапии не рекомендуется назначение комбинации АЭП с одним и тем же механизмом действия, так как вероятность появления новых или повышение тяжести существующих побочных реакций существенно возрастает, а вероятность усиления терапевтического эффекта при применении подобной комбинации мала.

Начало лечения с низких доз и медленная скорость повышения дозы необходимы при применении ламотриджина (при быстром наращивании дозы повышен риск возникновения кожной сыпи) и топирамата (повышен риск когнитивных нарушений при быстром увеличении дозы препарата), а из

старых АЭП – при приеме фенобарбитала. Для достижения терапевтической дозы при лечении этими препаратами требуется период длительностью 6-8 нед. Такой принцип медленного титрования АЭП известен как «начало с низкой дозы и медленное повышение дозы» (start low – go slow). АЭП, при применении которых возможно быстрое титрование дозы, имеют преимущество перед препаратами, требующими медленного повышения дозы в начале терапии. Однако медленное титрование создает условия для более длительного сохранения приступов, так как увеличивается период времени до достижения терапевтической дозы, позволяющей купировать приступы. Медленное титрование может привести к снижению комплаентности терапии. При применении большинства других АЭП необходимо титрование, занимающее приблизительно 4 недели. При лечении леветирацетамом (Летирам®, Кеппра®) нет необходимости в медленном и длительном титровании дозы препарата – стартовая (начальная) доза леветирацетама часто практически эквивалентна эффективной терапевтической поддерживающей дозе.

При проведении противоэпилептической терапии необходим контроль лабораторных показателей и других показателей состояния пациента. Целью такого контроля являются: выявление побочных реакций, связанных с приемом некоторых АЭП (например, окскарбазепин или вальпроат); терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) или контроль концентрации АЭП в плазме. Необходимость в проведении многочисленных лабораторных исследований также снижает комплаентность, повышает стоимость лечения. Наибольший объем и высокая частота лабораторных исследований необходимы при применении: карбамазепина (гематологические токсические нарушения, гипонатриемия, ТЛМ), ламотриджина (реакции идиосинкразии, ТЛМ), окскарбазепина (гипонатриемия), фенитоина (гематологические и гепатотоксические нарушения, ТЛМ), топирамата (метаболический ацидоз, ТЛМ), вальпроатов (гепатотоксичность) и зонисамида (метаболический ацидоз, ТЛМ). Считается, что наименьший объем лабораторных исследований требуется при применении леветирацетама, клобазама, клоназепама, прегабалина и тиагабина.

АЭП, требующие введения более 2 раз в день, а таких большинство, неудобны в применении для пациента и могут снижать комплаентность больных, особенно в отношении правильного выполнения назначений врача. Требуемая частота введения часто определяется по периоду полувыведения препарата. Фенитоин и фенобарбитал – старые АЭП, имеют преимущество в этом отношении, в связи с тем, что эти препараты достаточно принимать 1 раз в день перед сном. Режим приема 3 раза в день может быть рекомендован для габапентина и иногда – для карбамазепина, прегабалина и окскарбазепина. Для некоторых препаратов 3-кратный прием в сутки рекомендуется при их применении в высокой суточной дозе (для того, чтобы равномерно разделить суточную дозу на несколько приемов), чтобы

избежать возникновения нежелательных побочных реакций, связанных с высокой пиковой концентрацией препарата в плазме.

Старые АЭП в целом, как класс препаратов и в частности четыре из шести АЭП, вошедшие в клиническую практику до 1990 г. (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), относятся к индукторам ферментов печени. Индукция ферментов не только создает затруднения при проведении политерапии, но также вызывает многочисленные рассмотренные выше изменения. АЭП, индуцирующие ферменты печени, вступают в важные взаимодействия со многими часто применяющимися препаратами (например, варфарин, оральные контрацептивы, антагонисты кальциевых каналов, препараты, применяющиеся для химиотерапии и многие другие). Вальпроаты, напротив, являются мощным ингибитором ферментов печени.

Существуют противоречивые представления о влиянии вальпроатов на гормональный статус. Кроме того, ингибирование ферментов приводит к важным лекарственным взаимодействиям с другими АЭП, а также с препаратами других классов. Новые препараты вызывают значительно меньше лекарственных взаимодействий. Многие из новых АЭП практически не оказывают влияния на систему ферментов CYP450 и другие пути метаболизма [70]. Однако подобное обобщение (хотя и верно, если старые и новые АЭП рассматривать как два различных «класса» препаратов, в целом) требует уточнения: некоторые новые АЭП вызывают не меньше, а в какой-то степени и больше лекарственных взаимодействий, по сравнению со старыми АЭП. Новые АЭП нельзя рассматривать, как абсолютно безопасные препараты. Все новые АЭП, кроме леветирацетама [71] и габапентина, иногда вызывают сложные неблагоприятные лекарственные взаимодействия.

*Принципы лечения недавно диагностированной эпилепсии.* Недавно диагностированная эпилепсия – общий термин, применяемый для всех форм эпилепсии, которые были диагностированы недавно, независимо от причины и прогноза заболевания. Этот термин может применяться для любого пациента любого возраста с любыми типами эпилептических приступов, в первый раз обратившегося за медицинской помощью в связи с пароксизмальными нарушениями, которые расцениваются, как эпилептические приступы. Недавно диагностированная эпилепсия не является диагностической или терапевтической категорией. Цель применения этого термина – подчеркнуть, что эти пациенты требуют особого внимания в отношении диагноза и лечения, которое в большинстве случаев необходимо. Диагноз, впервые установленный на этой стадии, и впервые назначенное лечение может оказать значительное влияние на всю дальнейшую жизнь больного, а также и жизнь членов его семьи. Недавно диагностированная эпилепсия – не синоним вновь возникшей эпилепсии (дебюта эпилептических приступов), и отождествление этих понятий не верно. Во многих случаях дебют эпилептических приступов на много лет предшествует первичному обращению за медицинской помощью. Ведение



пациентов с недавно диагностированной эпилепсией требует точной диагностики как типа приступов, так и эпилептического синдрома [72].

Так как лечение эпилепсии предполагает длительный (в течение многих лет, а иногда и всей жизни) прием АЭП, назначение противоэпилептической терапии должно быть основано на четких критериях диагностики. Назначение противоэпилептической терапии строго показано пациентам с высокой частотой эпилептических приступов и высоким риском повреждения в результате эпилептического приступа. Устранение провоцирующих факторов может играть важную профилактическую роль (и позволяет избежать назначения АЭП), как при некоторых рефлекторных приступах. У больных, нуждающихся в регулярной противоэпилептической терапии, препарат первого выбора должен быть определен в зависимости от типа приступов. АЭП, эффективные при фокальных формах эпилепсии, могут ухудшить состояние больных с генетическими генерализованными эпилепсиями. Даже у пациентов с разными формами генерализованной генетической эпилепсии, АЭП, эффективные при приступах одного типа, могут агgravировать приступы других типов.

Рекомендации по применению старых и новых АЭП в лечении эпилептических приступов и основных эпилептических синдромов (взято с изменениями из «Panayotopoulos Principles of Therapy in the Epilepsies A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment» [73].

Перед назначением постоянной противоэпилептической терапии у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией врач должен быть уверен в следующем: 1) у пациента возникают эпилептические приступы (это требует тщательного проведения дифференциального диагноза и исключения любых других состояний, напоминающих эпилептические приступы); 2) эпилептические приступы, возникающие у больного, требуют назначения терапии (необходима точная диагностика эпилептического синдрома и типа приступов, определения их частоты и тяжести, вероятности рецидива или ремиссии, провоцирующих факторов, индивидуальных проблем, переживаний и вопросов, возникающих у конкретного пациента и членов его семьи, а также соотношения рисков и преимуществ противоэпилептической терапии); 3) выбор АЭП для конкретного пациента с определенными типами приступов проведен оптимально.

Препарат выбора – это препарат, который с наибольшей вероятностью (по сравнению с другими препаратами) будет эффективно предупреждать возникновение эпилептических приступов в монотерапии, не вызывая при этом непереносимых побочных реакций. Необходимо крайне внимательно подходить к вопросам выбора АЭП и исключать препараты, которые могут быть не эффективны или ухудшать течение определенных типов приступов. Назначение АЭП, которые не эффективны при типах приступов, диагностированных у больного, противопоказано, так как результатом их применения будет появление побочных реакций в сочетании с продолжением

приступов, которые в большинстве случаев могут быть успешно купированы при правильном выборе препарата.

Стартовая (начальная) доза и режим титрования выбранного препарата должны соответствовать существующим рекомендациям, в зависимости от возраста пациента и особенностей клинической ситуации. Принимая решение о начале лечения и повышении дозы выбранного АЭП, необходимо также учитывать следующее: 1) у части пациентов, особенно, с недавно диагностированной эпилепсией, терапевтический ответ на первый АЭП может быть достигнут на низкой дозе препарата, и возможна более выраженная склонность к развитию нежелательных побочных реакций (биологических, когнитивных или поведенческих), что в 15% случаев приводит к отмене АЭП; 2) у некоторых пациентов нежелательные реакции развиваются даже при приеме препарата в дозах, не достигающих нижней границы терапевтического уровня, в то время как другие пациенты резистентны к АЭП даже в дозах, находящихся на верхней границе терапевтического уровня; 3) у пациентов с одним и тем же типом приступов при приеме одного и того же АЭП контроль над приступами может быть достигнут в разных случаях при концентрациях препарата в плазме ниже, в пределах или выше терапевтического уровня. Таким образом, **правильная доза АЭП – минимальная доза, позволяющая достигнуть контроля над приступами без появления побочных реакций**. Титрование дозы в зависимости от переносимости повышает общую эффективность лечения. Общий положительный эффект лечения может уменьшаться, если доза АЭП превышает верхнюю границу, определяющую хорошую переносимость препарата.

Необходимо объяснить пациенту, что такие минимально выраженные побочные реакции, как повышенная утомляемость или сонливость, обычно появляются в начале терапии и не требуют прекращения наращивания дозы за исключением тех случаев, когда они нарушают повседневную активность пациента. Следует предупредить пациента о необходимости незамедлительно сообщать о возникновении любых реакций идиосинкразии, таких как кожная сыпь (даже легко выраженная), чтобы предотвратить появление серьезных, иногда угрожающих жизни, побочных реакций. Первую (тестовую) дозу АЭП оптимально принять на ночь, перед сном. Если возникают побочные реакции на препарат, вызывающие выраженный дискомфорт, следует снизить тестовую дозу препарата на половину и сделать вторую попытку введения препарата следующим вечером. Пациент имеет право увеличить или уменьшить время наращивания дозы в зависимости от его индивидуальной реакции на АЭП. Если прекращение приступов достигается на каком-то этапе в процессе наращивания дозы, эту дозу препарата следует рассматривать как поддерживающую (даже если эта доза ниже рекомендуемой терапевтической).

*Монотерапия.* При эпилепсии предпочтительна монотерапия, так как именно при монотерапии достигаются наиболее благоприятные показатели

эффективности, вероятность возникновения побочных реакций и лекарственных взаимодействий сведена к минимуму и отмечается улучшение комплаентности. Монотерапия правильно выбранным АЭП в правильно выбранной терапевтической дозе позволяет достичь полного контроля над приступами у 50-70% пациентов. В одном исследовании [74], практически у половины пациентов с любой недавно диагностированной формой эпилепсии (симптоматической или идиопатической) была достигнута ремиссия при приеме одного (первого) АЭП, при этом более чем в 90% случаев ремиссия была достигнута при приеме препарата в средней терапевтической дозе. При сохранении эпилептических приступов титрование дозы до верхней границы, обеспечивающей удовлетворительную переносимость препарата, контроль над приступами достигается приблизительно у 20% пациентов.

Лечение выбранным АЭП будет считаться неэффективным (рассматривается как «неудача лечения») при появлении непереносимых побочных реакций, сохранении эпилептических приступов или при появлении новых типов приступов, связанных с лечением. В любом из этих случаев рекомендуется начинать лечение другим АЭП, который, по мнению врача, должен быть эффективен в данном случае. При этом доза первого АЭП должна постепенно снижаться до полной отмены и перехода на монотерапию другим АЭП. Замена АЭП должна проводиться осторожно: первый препарат медленно отменяют только после того, как доза второго препарата достигает терапевтического уровня.

*Рациональная политерапия.* Политерапия должна назначаться только при неэффективности монотерапии АЭП: в тех случаях, когда монотерапия не позволяет достичь контроля над приступами. Если различные курсы комбинированной терапии не приводят к оптимальному результату, необходимо придерживаться схемы лечения (монотерапия или политерапия), позволяющей достичь наилучший эффект в каждом конкретном случае – поддерживать оптимальный баланс между эффективностью (уменьшением частоты приступов) и переносимостью. Риски, связанные с политерапией, включают: повышение частоты побочных эффектов, повышение частоты неблагоприятных лекарственных взаимодействий, повышение риска тератогенности, невозможность оценить эффективность и побочные эффекты каждого АЭП отдельно и низкую комплаентность. Низкая комплаентность или неправильное понимание и выполнение инструкций врача при проведении противоэпилептической терапии – основная причина неэффективности лечения.

Необходимость в проведении рациональной политерапии может возникать у 30-50% пациентов, у которых не удалось достичь удовлетворительного контроля над приступами при приеме одного АЭП. Этот показатель выше у пациентов со структурно-метаболической фокальной эпилепсией, чем у пациентов с генетической генерализованной эпилепсией. При эпилептической энцефалопатии практически всегда требуется назначение политерапии. Вначале второй препарат добавляют к АЭП,

показавшему наилучшую эффективность и переносимость при монотерапии. Выбор второго, а иногда и третьего препарата зависит от многих факторов: эффективность, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия с другими препаратами, механизм действия и необходимость в проведении лабораторных исследований. Политерапия более чем тремя АЭП не рекомендована, так как приводит к усилению выраженности побочных реакций, при этом, практически не улучшая контроль над приступами (частота приступов уменьшается незначительно или не изменяется).

Перед переходом на политерапию необходимо подробно рассмотреть возможные и вероятные причины неэффективности монотерапии. Необходимо тщательно проанализировать обстоятельства, которые часто требуют переоценки диагноза и исключить следующие ситуации: приступы больного имеют неэпилептический генез; у данного пациента сочетаются истинные эпилептические и неэпилептические приступы; у пациента возникают фокальные, а не генерализованные приступы (или наоборот); АЭП, применяющийся в монотерапии, не подходит для определенного типа приступов у данного больного в связи с наличием противопоказаний (например, тиагабин и карбамазепин противопоказаны при абсансах и миоклонических приступах, а ламотриджин противопоказан при миоклонических эпилепсиях), низкой эффективностью (например, карбамазепин или ламотриджин при инфантильных спазмах) или абсолютной неэффективностью (например, сукцинимиды при генерализованных билатеральных тонико-клонических приступах); низкая комплаентность, варьирующая от нежелания принимать лекарство до периодических пропусков приема дозы АЭП (например, в результате забывчивости); нарушение рекомендаций по исключению явных провоцирующих факторов, таких как депривация сна, злоупотребление алкоголем и др.

Идеальный профиль АЭП, применяемого при политерапии, включает все те же факторы, которые играют важную роль при монотерапии, однако, акцент должен быть сделан на следующих факторах: сила терапевтического действия, которая может изменяться (увеличиваться или уменьшаться) в результате фармакокинетических и фармакодинамических лекарственных взаимодействий; безопасность и переносимость – эти параметры часто ухудшаются в результате фармакокинетических и фармакодинамических лекарственных взаимодействий; лекарственные взаимодействия с другими АЭП (возможны фармакокинетические, фармакодинамические взаимодействия или их сочетание). Повышение концентрации сопутствующих АЭП и усиление фармакодинамических лекарственных взаимодействий может приводить к появлению токсических эффектов. Напротив, снижение концентрации АЭП может привести к учащению и утяжелению эпилептических приступов, создавая «порочный круг» в процессе лечения.

За исключением леветирацетама и габапентина, все другие новые АЭП могут вызывать сложные, неблагоприятные лекарственные взаимодействия.

Из новых АЭП лекарственные взаимодействия наиболее часто встречаются при приеме ламотриджина. В том числе, для ламотриджина характерно: применение различных доз и схем титрации при комбинации ламотриджина с индукторами ферментов печени или вальпроатом; фармакодинамические взаимодействия, усиливающие токсическое действие и тератогенность противоэпилептической терапии; снижение уровня препарата более чем на половину во время беременности или на фоне применения гормональной контрацепции.

При проведении политерапии АЭП с одним и тем же механизмом действия могут вызывать аддитивный эффект, а при комбинации АЭП с различными механизмами действия может возникать синергичный эффект [75]. АЭП-блокаторы натриевых каналов в комбинации с другими АЭП, усиливающими ГАМКергическую нейротрансмиссию или имеющими множественный (многокомпонентный) механизм действия, в целом более эффективны по сравнению с комбинацией двух АЭП-блокаторов натриевых каналов [76]. При комбинации АЭП с одинаковым механизмом действия вероятность повышения эффективности лечения снижается, а вероятность усиления побочных реакций значительно повышается. Леветирацетам имеет уникальный механизм действия, отличающийся от механизма действия других АЭП [77].

*Переход с политерапии на монотерапию.* Результаты исследований старых и новых АЭП показали, что многие пациенты могут быть с успехом переведены с политерапии на монотерапию без ухудшения (или даже с улучшением) контроля над приступами. В этих случаях АЭП, который, после тщательной оценки всех факторов, оценивают, как наименее эффективный, постепенно отменяют. Понятие «постепенно» иногда означает – в течение нескольких недель или месяцев. Для некоторых АЭП (таких как фенобарбитал и бензодиазепины) отмена должна проводиться особенно медленно, чтобы исключить возникновение приступов, связанных с отменой препарата.

*Отмена АЭП.* Полную отмену АЭП следует проводить в следующих случаях: у пациентов, приступы которых имеют неэпилептическую природу (эпилептические приступы отсутствуют); у пациентов с возраст-зависимыми и возраст-лимитированными эпилептическими синдромами, достигшими того возраста, в котором обычно наступает ремиссия (например, роландическая эпилепсия); у пациентов с ремиссией эпилептических приступов продолжительностью более 3-5 лет, за исключением эпилептических синдромов, требующих длительной противоэпилептической терапии (таких, как юношеская миоклоническая эпилепсия – ЮМЭ).

Отмена АЭП должна проводиться крайне медленно, с поэтапным уменьшением дозы небольшими частями в течение многих недель или месяцев. Частота рецидивов увеличивается при более быстрой отмене АЭП. Кроме того, быстрая отмена АЭП повышает риск возникновения приступов, непосредственно связанных с эффектом отмены некоторых АЭП

(фенобарбитал и бензодиазепины). Отмена АЭП должна проводиться только после подробного обследования и повторной оценки состояния пациента. Выявление даже редких эпилептических приступов (с минимальными клиническими проявлениями, иногда даже не заметными для окружающих и больного) указывает на активное заболевание. Появление таких приступов в процессе отмены АЭП требует возобновления приема препаратов.

Избыточное лечение (*over-medication*), в том числе, применение слишком большого числа АЭП, чрезмерно высокие дозы и продолжительность приема, не желательно, однако встречается часто. Необходимо регулярно оценивать эффективность лечения, чтобы убедиться в том, что пациент не остается длительное время на терапии, которая не эффективна, плохо переносится или вообще не нужна (не обоснована, не целесообразна) в данном конкретном случае, а также, чтобы убедиться, что пациент правильно выполняет назначения врача.

Даже отсутствие патологической эпилептиформной активности на ЭЭГ не гарантирует безопасную отмену АЭП. Тем более, икctalные ЭЭГ-аномалии в сочетании с клиническими проявлениями эпилептических приступов (например, миоклонические приступы или абсансы) – четкий показатель необходимости продолжения адекватной противосудорожной терапии.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) – измерение терапевтических границ концентрации АЭП. Значения терапевтической концентрации препарата в плазме – статистические стандарты, полученные в популяционных исследованиях, которые отражают баланс между противосудорожной активностью препарата и дозозависимыми побочными эффектами терапии [78]. Стандартные границы терапевтического уровня, опубликованные в литературе – концентрация препарата, при которой у большинства больных достигается контроль над приступами. Когда концентрация превышает верхнюю границу терапевтического уровня, у большинства больных появляются дозозависимые побочные эффекты. При проведении ТЛМ обычно измеряют общую концентрацию АЭП в плазме (сумма концентраций свободного и связанного с белками плазмы препарата). Возможно измерение свободной концентрации АЭП, однако это не имеет важного значения в клинической практике за исключением случаев, когда на процесс связывания АЭП с белками могут влиять такие факторы, как прием других препаратов, беременность, заболевания печени и почек и гипоальбуминемия.

ТЛМ играет важную роль в процессе ведения больных эпилепсией, однако при определении эффективной терапевтической дозы необходимо в первую очередь ориентироваться на клинические критерии эффективности и переносимости лечения, так как зависимость между клиническими критериями и концентрацией препарата в плазме имеет значительные индивидуальные различия. У некоторых пациентов хороший контроль над приступами достигается при концентрации АЭП в плазме, не достигающей



нижней границы среднего терапевтического уровня, у других больных ремиссии удается достичь только при концентрации АЭП выше верхней границы среднего терапевтического уровня. У некоторых пациентов побочные реакции отсутствуют при «токсической» концентрации АЭП в плазме, у других – непереносимые побочные реакции возникают даже при минимальной концентрации АЭП в плазме. Основное правило ТЛМ – индивидуальный подход к оценке концентрации препарата в плазме. Уровень АЭП считается «терапевтическим» только в том случае, если у пациента достигнут контроль над приступами и отсутствуют побочные реакции, независимо от показателей ТЛМ. Доза АЭП считается адекватной, если при приеме препарата в этой дозе достигнут контроль над эпилептическими приступами, а побочные реакции отсутствуют или выражены легко. Доза АЭП считается высокой при появлении непереносимых побочных реакций, независимо от достижения контроля над приступами. Некоторые клинические ориентиры имеют более ценное значение, чем определение концентрации препарата в плазме. Например, появление диплопии при лечении карбамазепином или окскарбазепином – признак чрезмерно высокой дозы препарата, независимо от его концентрации в плазме.

Хотя мониторинг плазменной концентрации АЭП в настоящее время проводится реже, ТЛМ играет важную роль в клинической практике для максимизации терапевтического эффекта и минимизации побочных реакций. Он применяется селективно и по показаниям для решения специфических для каждого больного фармакокинетических и фармакодинамических вопросов [79]. Отсутствуют явные преимущества коррекции дозы в зависимости от концентрации препарата в плазме по сравнению с клиническим ответом [80]. Регулярное «формальное» проведение ТЛМ у пациентов с контролируруемыми приступами, у которых отсутствуют побочные реакции, может быть нецелесообразно. Однако некоторые изменения состояния здоровья пациентов могут быть не всегда клинически выражены, поэтому в целом все же следует придерживаться принятого стандарта наблюдения.

Минимальная концентрация АЭП играет важную роль при выяснении причины недостаточной эффективности лечения, а максимальная (пиковая) концентрация АЭП в плазме – при оценке токсического действия препарата.

Из старых АЭП чаще всего требуют измерения концентрации в плазме фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин. Хотя раньше считалось, что при применении новых АЭП нет необходимости в измерении концентрации этих препаратов в плазме, ТЛМ имеет важное значение при лечении ламотриджином, топираматом и зонисамидом [81]. Например, уровень топирамата в плазме снижается на 1/3-1/2 при сопутствующей терапии препаратами, индуцирующими ферменты печени [82]. Однако для других новых АЭП ТЛМ играет меньшую роль в связи с существованием широких индивидуальных различий концентрации, на которой достигается терапевтический эффект препарата и появляются побочные эффекты.

ТЛМ играет особенно важную роль в следующих ситуациях [83]: 1) для определения «базовой» эффективной концентрации у пациентов, достигших стабилизации на фоне терапии; в дальнейшем это значение концентрации будет рассматриваться, как референтное (использоваться для сравнения) в случае рецидива эпилептических приступов, во время беременности, при необходимости политерапии или введения в схему лечения других препаратов; 2) для выявления возможных причин недостаточной эффективности или отсутствия эффекта; 3) для оценки потенциальных причин токсического действия.

Проведение ТЛМ осложнено при политерапии, так как маловероятно совпадение пределов терапевтической концентрации АЭП при монотерапии или при комбинации с другими АЭП; например, токсическое действие карбамазепина или вальпроата появляется при более высокой концентрации АЭП в плазме при монотерапии, чем при комбинированной терапии.

ТЛМ играет особенно важную роль при лечении ламотриджином и окскарбазепином во время беременности, так как беременность значительно уменьшает концентрацию этих препаратов в плазме.

Для АЭП с коротким периодом полувыведения (например, карбамазепин) образцы крови для определения концентрации препарата в плазме получают перед приемом первой дозы, когда концентрация препарата в крови снижается до минимального значения (это целесообразно при оценке неэффективности лечения) и/или в период ожидаемой пиковой (максимальной) концентрации препарата в плазме (это целесообразно при оценке токсического действия препарата). Для АЭП с длительным периодом полувыведения время забора крови для анализа не имеет столь важное значение в связи с менее выраженными колебаниями концентрации препарата в плазме в течение дня.

Опубликованный в 2006 г. Отчет Международной противоэпилептической лиги (ILAE) – наиболее авторитетный обзор, основанный на данных доказательной медицины, в котором представлен анализ всех аспектов эффективности АЭП в инициальной монотерапии эпилептических приступов. В отчете рассматривались данные доказательной медицины об эффективности АЭП в инициальной монотерапии ЮМЭ, детской абсансной эпилепсии (ДАЭ) и роландической эпилепсии. В анализе потенциально значимых отчетов в период с 1940 г. до июля 2005 г. применялась рейтинговая (оценочная) шкала классов доказательности: от класса I «наилучший», т.е. наиболее высокий, до класса IV «наихудший», т.е. наиболее низкий. Уровень доказательности полученных выводов (заключений) ранжировался от уровня А (высокая степень надежности) до уровня F (низкая степень надежности). В отчете ILAE говорилось о том, что окончательный выбор АЭП для пациента с недавно диагностированной или нелеченой эпилепсией в каждом индивидуальном случае должен проводиться с учетом силы терапевтического действия и общей эффективности лечения каждым АЭП вместе с другими факторами, такими

как безопасность и переносимость АЭП, фармакокинетические свойства, лекарственные формы и стоимость лечения. При выборе АЭП для конкретного больного врач и пациент должны обсудить все важные факторы, а не только силу терапевтического действия и общую эффективность лечения [84].

На основании доступных данных по эффективности АЭП были разработаны рекомендации уровня А и В для следующих категорий пациентов: взрослые с недавно диагностированными или нелечеными фокальными приступами: карбамазепин (А), фенитоин (А) и вальпроат (В); дети с недавно диагностированными или нелечеными фокальными приступами: окскарбазепин (А); пожилые пациенты с недавно диагностированными или нелечеными фокальными приступами: ламотриджин (А) и габапентин (А); взрослые с генерализованными билатеральными тонико-клоническими приступами: ни один из АЭП не достигает уровня А или В; дети генерализованными билатеральными тонико-клоническими приступами: ни один из АЭП не достигает уровня А или В; дети с абсансами: ни один из АЭП не достигает уровня А или В; роландическая эпилепсия: ни один из АЭП не достигает уровня А или В; ювенильная миоклоническая эпилепсия: ни один из АЭП не достигает уровня А или В.

В обзоре Panayotopoulos «Principles of Therapy in the Epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment» автор предлагает следующие рекомендации, основанные на данных доказательной медицины: вальпроат – наиболее эффективный препарат при генерализованных эпилепсиях, однако его применение в монотерапии при фокальных эпилепсиях не обосновано; вигабатрин и тиагабин не эффективны при абсансах и аггравируют приступы этого типа; габапентин – наименее эффективный из новых АЭП при фокальных эпилепсиях и не эффективен при генетической генерализованной эпилепсии; ламотриджин не должен применяться в монотерапии при ювенильной миоклонической эпилепсии; при этой форме эпилепсии терапевтический эффект ламотриджина проявляется преимущественно в комбинации с вальпроатом; леветирацетам – наиболее перспективный из новых АЭП в лечении фокальных и генерализованных эпилепсий [85].

*Безопасность и переносимость противоэпилептической терапии.* Вопросы безопасности противоэпилептической терапии играют особенно важную роль в связи с длительностью лечения и необходимостью регулярного приема АЭП (ежедневно, обычно несколько раз в день). Показатели безопасности терапии значительно варьируют у разных АЭП. Негативные последствия терапии, связанные с побочными реакциями, могут перевешивать любой положительный эффект терапии, связанный с редукцией приступов. Так как в настоящее время в арсенале врача-эпилептолога имеется множество эффективных АЭП, есть возможность избегать назначения при лечении эпилепсии препаратов с серьезными

побочными реакциями, особенно, препаратов, вызывающих фатальные побочные реакции, тератогенный эффект и побочные реакции, значительно снижающие качество жизни пациентов. Из новых АЭП леветирацетам рассматривается как препарат с наилучшей переносимостью, минимально выраженными побочными реакциями. Карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал и зонисамид могут вызывать реакции идиосинкразии и синдром гиперчувствительности, который может привести к летальному исходу.

У женщин, детей и пожилых пациентов наиболее высок риск развития побочных реакций при приеме некоторых АЭП; в то же время у этих особых категорий пациентов чаще встречаются побочные реакции определенного типа. Например, при приеме вальпроата наибольший риск развития побочных реакций существует у младенцев и женщин детородного возраста. Женщины более чувствительны к некоторым специфическим побочным реакциям АЭП, чем мужчины, в том числе отмечают: негативное влияние вальпроатов на репродуктивную функцию; повышение массы тела и синдром поликистозных яичников; косметические нарушения (фенитоин); риск тератогенности (препараты, относящиеся к категории D – обладающие тератогенным действием); снижение эффективности гормональной контрацепции и вероятность возникновения беременности (АЭП-индукторы ферментов печени и ламотриджин).

Дети более чувствительны к некоторым специфическим побочным реакциям АЭП, чем взрослые, в том числе отмечают: гепатотоксичность и нарушение функции поджелудочной железы при приеме вальпроатов; синдром гиперчувствительности при приеме ламотриджина; гиперактивность и когнитивные нарушения при приеме фенобарбитала; ангидроз при приеме топирамата.

Необходимо учитывать возможность перекрестной чувствительности к АЭП, которые могут вызывать синдром гиперчувствительности; назначение АЭП этой группы не рекомендуется пациентам, у которых в прошлом возникали реакции идиосинкразии на любой из этих препаратов. Появление кожной сыпи – ранний индикатор, требующий немедленной отмены препарата в связи с опасностью развития синдрома Стивенса–Джонсона и синдрома гиперчувствительности.

При проведении противоэпилептической терапии у детей необходимо тщательно контролировать негативное влияние на рост и массу тела. Изменение последней, связанное с лечением, является важной проблемой, особенно у женщин (так как у этой категории пациентов повышен риск развития синдрома поликистозных яичников). Повышение массы тела может вызывать следующие АЭП: габапентин, прегабалин, вальпроат, вигабатрин и карбамазепин (влияние на массу тела последнего встречается реже и менее выражено). Значительное снижение массы тела (которое может иметь стойкий характер) может быть вызвано приемом топирамата (а также

зонисамида и фелбамата). Ламотриджин, леветирацетам и фенитоин на этот показатель не влияют.

Если рассмотреть побочные действия и осложнения АЭП в зависимости от влияния на системы органов, то можно отметить следующее.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, запоры, поносы, анорексия, повышение аппетита, боли в животе) относятся к наиболее распространенным побочным эффектам АЭП, особенно оказывающих влияние на ферменты печени – вальпроаты, карбамазепин и др. Легкие и умеренно выраженные желудочно-кишечные расстройства, не проходящие самостоятельно или при снижении дозы, как правило, не требуют отмены препарата и корригируются на фоне симптоматической терапии (препараты, улучшающие функцию печени, ферменты и препараты, улучшающие моторику желудочно-кишечного тракта, антацидные препараты).

Один из распространенных побочных эффектов – повышение уровня печеночных ферментов. Известно, что повышение уровня аминотрансфераз наблюдается у 30-50% пациентов, принимающих АЭП группы вальпроевой кислоты, что может являться дозозависимым обратимым состоянием и наблюдаться в инициальном периоде терапии. В этом случае отмены препарата не требуется; целесообразным будет проведение курсов гепатопротекторной терапии. Это бессимптомное повышение уровня ферментов печени следует отличать от развития лекарственного гепатита с развитием печеночной недостаточности. Токсический гепатит относится к реакциям идиосинкразии и характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. Риск его развития выше у детей до 2-3 лет (особенно в условиях политерапии) у пациентов с метаболическими нарушениями, заболеваниями печени в семейном анамнезе и при одновременном применении салицилатов (аспирина). Отмена вальпроатов и симптоматическая терапия в некоторых случаях не препятствуют прогрессированию печеночной недостаточности. Больные и их родственники должны быть информированы о проявлениях первых симптомов печеночной недостаточности и при их появлении немедленно обратиться к врачу. Для снижения риска гепатопатии необходим регулярный контроль уровня энзимов печени, билирубина, протромбина в первые 6 мес терапии. Рекомендуется прекращать лечение вальпроевой кислотой при превышении уровня ферментов печени в 3 раза. Возможно развитие гепатотоксического эффекта при приеме фелбамата, фенитоина и карбамазепина. При заболеваниях печени рекомендуется избегать назначения фенобарбитала и примидона, особенно учитывая седативный эффект барбитуратов, который может мешать правильной оценке печеночной энцефалопатии.

К числу серьезных осложнений, которые крайне редко могут встречаться при приеме вальпроевой кислоты или карбамазепина, относятся панкреатит, поэтому нарушение функции поджелудочной железы является противопоказанием к назначению этих препаратов.

Гематологические побочные реакции. АЭП могут вызывать побочные реакции и осложнения со стороны органов кроветворения, к ним относятся редкие осложнения – апластическая анемия, агранулоцитоз, мегалобластическая анемия, а наиболее часто встречаются лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения. Наибольшим гематотоксическим действием обладает фелбамат. В целом большинство негативных влияний на кровь носит дозозависимый характер. Целесообразно назначение фолиевой кислоты, как стимулятора гемопоэза. Необходимо проводить мониторинг анализов крови. Наиболее часто дозозависимые нарушения со стороны крови (снижение тромбоцитов, нарушение свертываемости) связано с назначением вальпроатов. Такие провоцирующие факторы, как инфекции и прием некоторых препаратов (антиагрегантов, например, аспирин), могут усугубить имеющиеся нарушения и привести к декомпенсации видимого клинического благополучия. Поэтому при возникновении вирусных инфекций у детей, больных эпилепсией и получающих противоэпилептическую терапию, прием салицилатов строго противопоказан. Оперативные вмешательства у пациентов, находящихся на терапии препаратами вальпроевой кислоты, следует проводить с учетом этих данных.

Побочные реакции и осложнения со стороны кожи, ее придатков и слизистых оболочек. Кожные сыпи являются одним из наиболее частых побочных эффектов АЭП. Риск этого осложнения может быть сведен к минимуму, если терапия начинается с низких доз и наращивание дозы происходит медленно. При появлении пятнисто-папулезной сыпи препарат должен быть отменен. При применении ламотриджина риск развития кожных высыпаний повышается в детском возрасте, в сочетании с вальпроевой кислотой и при быстром наращивании дозы препарата. Наиболее редким, но опасным осложнением являются синдром Стивенса-Джонсона и его крайнее проявление, токсический эпидермальный некролиз или синдром Лайела. Синдром Стивенса-Джонсона зарегистрирован при приеме ламотриджина, фенитоина, карбамазепина и вальпроевой кислоты. Обязательная отмена препарата при появлении даже незначительно выраженной сыпи связана с вероятностью трансформации сыпи в синдром Стивенса-Джонсона, если препарат не будет отменен.

У больных, получающих фенитоин, может наблюдаться гиперплазия десен. Развитие лекарственной алопеции и ее выраженность зависит как от принимаемого препарата, так и от индивидуальных особенностей пациента. Лекарственно индуцированная алопеция обычно бывает диффузной и обратимой. Выпадение волос может развиваться при применении вальпроевой кислоты, карбамазепина и фенитоина. Выпадение волос может быть менее выраженным на фоне местной терапии – шампуни на основе плаценты и трав (крапива, корень лопуха и др.), уменьшаться после снижения дозы или самопроизвольно прекращаться через 8-12 мес терапии. Вырастающие вновь волосы могут быть более кудрявыми, чем прежде,



иногда они несколько отличаются по цвету. Выпадение волос может быть связано с гипотиреозом, развивающимся на фоне приема АЭП и с гиперандрогенией. С приемом лекарственных препаратов также может быть связан и избыточный рост волос (гирсутизм, гипертрихоз).

**Системные заболевания.** Это редкие осложнения противоэпилептической терапии. Волчаночно-подобный синдром может развиваться на фоне приема фенитоина, этосуксимида, карбамазепина, ламотрижина. Лечение ламотрижином может осложняться развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания и рабдомиолиза. При приеме карбамазепина возможно развитие острых легочных реакций аллергического происхождения.

Синдром гиперчувствительности является идиосинкразической системной реакцией. Это редкое, но потенциально фатальное осложнение противоэпилептической терапии. Клинические проявления включают лихорадку, экзантему (макулопапулезная сыпь), лимфаденопатию, лейкоцитоз в сочетании с эозинофилией и/или лимфоцитозом. В некоторых случаях определяется вовлечение в патологический процесс одного или несколько органов с развитием гепатита, нефрита, пневмопатии и др. Синдром описан при приеме фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала. Подтверждением диагноза синдрома гиперчувствительности может быть реакция пролиферации моноцитов периферической крови в ответ на введение препарата. Назначение препарата противопоказано, если синдром гиперчувствительности на фоне приема препарата наблюдался не только у самого больного в прошлом, но также и у его ближайших родственников.

**Поражение сердечно-сосудистой системы.** Существует небольшой риск развития дисфункции сердечно-сосудистой системы у молодых здоровых пациентов на фоне приема карбамазепина, однако в целом это встречается крайне редко. Следует иметь в виду возможность развития подобных осложнений у предрасположенных людей (особенно у лиц со слабостью синусового узла). Группу риска составляют и дети с туберозным склерозом и рабдомиомой. Среди осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в процессе приема карбамазепина описано нарушение сердечной проводимости, гипертензия и застойная сердечная недостаточность. Другие АЭП, как правило, не оказывают негативного влияния на сердечно-сосудистую систему.

**Нарушение функции почек.** АЭП крайне редко вызывают поражения почек, и, чаще всего, поражение почек является одним из компонентов мультисистемной реакции. Нефрит (остро развившийся) может быть компонентом синдрома гиперчувствительности. Это осложнение встречается крайне редко при приеме препаратов вальпроевой кислоты, фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала. Нефролитиаз в редких случаях развивается у 1-1,5% взрослых, получающих топирамат. В большинстве случаев образование камней наблюдается у больных мужского пола. Многие пациенты не нуждаются в хирургическом лечении, что может быть

обусловлено в одних случаях аутоэксекрецией микролитов, в других – применением лизирующих препаратов, иногда – литотрипсии. Поэтому топирамат следует с осторожностью назначать пациентам группы риска по мочекаменной болезни (при указании в наследственном анамнезе на мочекаменную болезнь и/или наличии гиперкальциурии). Риск может быть повышен у больных, принимающих сопутствующие препараты, способствующие нефролитоазу. В целях профилактики образования мочевых конкрементов рекомендуют использовать адекватную гидратацию организма и избегать ингибиторов кальция, в частности, ацетазоламида. Лечение ламикталом может осложниться развитием почечной недостаточности.

Влияние на костно-мышечную систему. Назначение вальпроатов и карбамазепина может приводить к развитию остеопороза. Необходимо назначать препараты кальция в сочетании с витамином D.

Эндокринные и обменные нарушения. Прием АЭП может приводить к появлению таких эндокринных нарушений, как увеличение массы тела, нарушение менструального цикла (олиго-, аменорея), гиперандрогенизм, поликистоз яичников, субклинический гипотиреоз. Наиболее часто выраженное увеличение массы тела ассоциируется с приемом препаратов вальпроевой кислоты, редко – карбамазепина. Прибавка в массе может быть причиной отмены препарата, особенно у девочек-подростков, однако при высокой эффективности антиконвульсантов это решение является ошибочным: необходимо продолжать прием препарата в сочетании с такими мероприятиями, как диета, доступные для пациента физические упражнения, прием препаратов, улучшающих деятельность печени и желудочно-кишечного тракта. При выраженном ожирении необходимо наблюдение эндокринолога. Фенитоин, фенобарбитал, вальпроат натрия и карбамазепин могут вызывать подъем уровня липопротеидов высокой плотности.

Снижение массы тела – один из основных отдаленных эффектов терапии топираматом. При выраженном снижении массы тела может потребоваться его отмена.

АЭП могут оказывать влияние на уровень женских и мужских половых гормонов. Некоторые авторы отмечают, что препараты вальпроевой кислоты могут вызвать ожирение и поликистоз яичников, особенно в тех случаях, когда лечение начинается ранее 25-летнего возраста, о чем необходимо помнить лечащему врачу и проводить мониторинг соматического состояния пациентки, исследуя гормональный профиль и проводя ультразвуковое исследование. При приеме вальпроатов возможно нарушение менструального цикла.

Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и вальпроаты могут оказывать влияние на функцию щитовидной железы. Гипотиреоз чаще регистрируют у лиц, проживающих в районах с избыточным содержанием йода, и, напротив, гипертиреоз превалирует в местах с дефицитом йода. Клинически выраженные нарушения чаще возникают у больных с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе.

Могут наблюдаться также и другие гормональные и обменные нарушения. Гипонатриемия представляет собой достаточно редкий дозозависимый эффект карбамазепина и его аналога окскарбазепина; может сочетаться с задержкой жидкости и послужить причиной появления нарушений со стороны ЦНС, включая тошноту, летаргию и головокружение.

Неврологические и психические расстройства. Большинство АЭП могут оказывать неблагоприятное влияние на функцию ЦНС. Наиболее нейротоксичными препаратами считаются барбитураты, гидантоины и бензодиазепины. Из нейротоксических реакций наиболее часто встречаются – нарушения когнитивных функций, нарушения в аффективно-личностной сфере, гиперкинезы, седативный эффект, головная боль, головокружение, нарушения сна, диплопия, атаксия, нарушения слуха и зрения, и такие специфические нарушения, как трудности подбора слов (при приеме топирамата). Подчеркнем, что практически нет АЭП, которые не вызывали бы нейротоксических реакций.

Таким образом, при рациональном подборе АЭП достигается максимальная эффективность терапии (снижение частоты приступов), и во многих случаях удается избежать возникновения побочных эффектов терапии, а при их своевременном выявлении симптоматическая корригирующая терапия может позволить продолжать прием АЭП. Такой подход к ведению больного (рациональная противоэпилептическая терапия) значительно сказывается на здоровье пациента, а, следовательно, и на качестве его жизни.

## **Современные направления немедикаментозной терапии эпилепсии**

Проблема фармакологической резистентности эпилепсии, несмотря на появление множества «новых» антиэпилептических препаратов, продолжает оставаться актуальной до настоящего времени. Доля фармакорезистентных пациентов среди больных эпилепсией не изменилась за последние 20 лет и составляет около 30%. Неэффективность терапии антиконвульсантами наносит непоправимый вред здоровью пациентов, их социальной адаптации и реабилитации.

В этой связи, одной из задач эпилептологии является усовершенствование и поиск новых, альтернативных медикаментозному, способов лечения фармакорезистентных эпилепсий. Современные международные стандарты предусматривают следующие немедикаментозные подходы при рефрактерной эпилепсии: хирургическое лечение, кетогенная диета и имплантация стимулятора n.Vagus (VNS-терапия). Ряд физических факторов в качестве неинвазивной альтернативной и сочетанной терапии эпилепсии находятся на различных этапах разработки и исследования эффективности у пациентов с эпилепсией в различных возрастных группах (микрополяризация мозга, низкоинтенсивная

ультразвуковая стимуляция, неинвазивная стимуляция блуждающего нерва, стимуляция тройничного нерва). Некоторые технологии подразумевают инвазивное вмешательство – реверсивная стимуляция, глубокая стимуляция мозга.

Безусловно, в первую очередь, следует оценивать возможности хирургического лечения, т.к. в настоящее время именно оперативное вмешательство является наиболее эффективным при некурабельной фокальной эпилепсии. Полное удаление эпилептогенной зоны позволяет пациентам навсегда освободиться от эпилептических приступов и пожизненной зависимости от терапии антиконвульсантами. Однако далеко не всем больным с резистентной эпилепсией показано хирургическое лечение. В этих случаях используются другие альтернативные методы, среди которых ведущая роль принадлежит кетогенной диете (КД).

### **Кетогенная диета**

*Механизм действия кетогенной диеты.* Механизм действия кетогенной диеты до конца не изучен. Наиболее вероятным действующим началом являются кетоновые тела (ацетоацетат и  $\beta$ -гидроксибутират), которые, в условиях имитации голодания, становятся энергетическим субстратом для мозга. Вероятнее всего, кетоновые тела запускают целую серию биохимических процессов, результатом которых является подавление эпилептических приступов и эпилептической активности.

*Принципы составления кетогенной диеты.* Кетогенный рацион предусматривает резкое снижение количества углеводов при увеличении содержания жиров. В этих условиях происходит переключение энергетического обмена с углеводного на липидный, что сопровождается накоплением кетоновых тел, которые, как полагают, и оказывают противосеизмический эффект.

Соотношение жиров к сумме белков и углеводов в рационе составляет от 4 к 1 до 3 к 1, в зависимости от индивидуальных особенностей больного. Белок регламентирован возрастной нормой. Энергетическая ценность несколько снижена и составляет примерно 2/3 от физиологической нормы. Приемы пищи равномерно распределяются в течение дня. Диета сопровождается назначением витаминно-минеральных комплексов.

Количество углеводов в питании резко ограничивают, также исключают все непищевые источники углеводов (медикаменты, средства гигиены).

Используется классический вариант кетогенной диеты, где в качестве источников жиров используются комбинации натуральных растительных и животных масел. Кетогенное меню включает общедоступные во всех регионах страны проживания пациента продукты питания.

*Показания для проведения кетогенной диеты:* формы эпилепсии, резистентные к терапии антиконвульсантами, специфические метаболические расстройства (нарушение транспорта глюкозы I тип,

дефицит дегидрогеназного комплекса, врожденный дефицит фосфофруктокиназы и другие заболевания).

*Противопоказания для проведения кетогенной диеты:*

- текущие энцефалопатии вследствие основного неврологического или соматического заболевания

- соматические заболевания (печени, почек, сердца) с нарушением функционального состояния органа

- некоторые митохондриальные заболевания (дефицит пируваткарбоксилазы, дефекты транспорта и окисления свободных жирных кислот)

- наличие показаний для хирургического лечения (относительное противопоказание)

*Возможные побочные эффекты кетогенной диеты:* задержка физического развития (в связи с субкалорийным рационом, минимальным по возрасту количеством белка) – корректируется в случае появления; нарушения функционального состояния ЖКТ: желудка (гастроэзофагеальный рефлюкс); желчного пузыря; поджелудочной железы (описан панкреатит) и др.; дислипидемия; гипогликемия; изменения со стороны мочевыделительной системы: кристаллурии (гиперурастурия, гиперкальциурия и др.); изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT, дилатационная кардиомиопатия; нарушения минерального обмена: остеопороз – витамин D-дефицитная остеопения.

Необходимо отметить, что побочные эффекты, вынуждающие отменить кетогенную диету, наблюдаются лишь у 8,5% пациентов. В остальных случаях они носят временный характер или могут корректироваться.

*Протокол обследования и лечения кетогенной диеты:*

1. Согласование необходимости применения кетогенной диеты – консультация невролога-эпилептолога;
2. Обследование пациента: оценка соматического, нутритивного и неврологического статуса (с анализом частоты приступов за последний месяц и фармакомониторингом антиконвульсантов);
3. Клинико-инструментальные обследования (клинические и биохимические исследования крови и мочи, ЭЭГ, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек).

По результатам комплексного обследования выдается заключение о возможности назначения КД.

Разработка кетогенного рациона и индивидуального алгоритма его введения (возможно, как постепенное увеличение кетогенного соотношения, так и использование голодной паузы);

В домашних условиях проводить контроль:

- самочувствия ребенка, количества и характера припадков, учета фактического питания;

- уровня кетонов в моче и глюкозы в крови, диуреза;

Пациентам находящимся на КД необходимо регулярное обследование:  
- через 3 месяца, а затем каждые 6 месяцев (при необходимости чаще).

*Особенности начального периода (введения) кетогенной диеты.*

Алгоритм назначения кетогенной диеты, предусматривает дифференцированную тактику ведения пациентов с учетом его индивидуальных метаболических особенностей, которые влияют на динамику уровня глюкозы в крови и кетонов в моче. В результате использования этого алгоритма снижается количество осложнений диетотерапии и, у большинства, необходимость пребывания в стационаре.

*Протокол соблюдения пациентами кетогенной диеты:*

Ежедневно – контроль кетоновых тел в моче, дневник питания и приступов.

Ежемесячно – клинический анализ мочи.

Ежеквартально – клинический анализ крови с гемосиндромом, биохимический анализ мочи, антропометрия.

Один раз в 6 месяцев – биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭКГ, ЭХО-КГ.

Через 3 месяца от начала диеты, а в дальнейшем каждые 6 месяцев, осмотр диетолога и невролога, при необходимости, проведение коррекции диеты и противосудорожной терапии (нередко имеет место феномен возвращения чувствительности к антиконвульсантам на фоне кетогенной диеты).

Сроки проведения кетогенной диеты в случае хорошей эффективности (сокращение количества приступов более, чем на 50%) варьируют от 1 до 3-х лет в зависимости от переносимости, наличия и степени побочных эффектов, желания семьи продолжать или отменять диетотерапию.

*Эффективность кетогенной диеты.* По нашим данным, полное и стойкое купирование приступов (ремиссия) возникает у 20% пациентов, т.е у каждого пятого. Эта цифра может показаться невысокой, но при этом следует учитывать, что данные пациенты страдают наиболее тяжелыми, инвалидизирующими формами эпилепсии, которым не в состоянии помочь ни один ныне существующий противоэпилептический препарат. Если также взять во внимание, что таким пациентам не показано хирургическое лечение, то кетогенная диета представляется, пожалуй, единственным общедоступным методом лечения в этой ситуации.

У остальных пациентов мы наблюдали следующие результаты: сокращение числа приступов более чем на 75% отмечается 20% пациентов, а более чем на 50% – у 8-10%.

Таким образом, положительный эффект в отношении частоты приступов прослеживается у половины пациентов. Отсутствие эффекта, по нашим данным, наблюдается приблизительно у 30% больных.

Помимо этого, следует учитывать значительное снижение интенсивности, тяжести и продолжительности эпилептических приступов, положительные сдвиги в отношении двигательных и психических функций



(самообслуживание, навыки гигиены, способность к передвижению и коммуникабельность) у большинства пациентов.

При соблюдении разработанного протокола, КД может обеспечить близкие к оптимальным параметрам нутритивного статуса и физического развития ребенка, что подразумевает: индивидуальный подход к ее назначению, профилактику побочных действий диетотерапии, тщательный мониторинг параметров нутритивного и соматического статуса и его своевременную коррекцию.

Перечисленное возможно только при условии участия в работе квалифицированных специалистов – диетологов и неврологов-эпилептологов.

Итак, показанием к назначению кетогенной диеты является стойкая резистентность к антиконвульсантам, а также отсутствие показаний к хирургическому лечению. Поэтому контингент больных, которым проводится кетогенная диета, представляет собой наиболее тяжелую группу пациентов, страдающих эпилепсией с частыми, медикаментозно некупируемыми эпилептическими приступами, приводящими к нарушениям психических и двигательных функций.

### **Стимуляция блуждающего нерва**

Стимуляция блуждающего нерва, VNS (vagus nerve stimulation), рассматривается как возможный способ лечения при фармакорезистентной эпилепсии. В настоящее время в мире более 20 000 пациентам имплантирована система VNS Therapy®. Данная система имеет мультипрограммный импульсный генератор, позволяющий стимулировать блуждающий нерв и уменьшать частоту и тяжесть эпилептических приступов. Метод VNS используется в качестве дополнительной терапии к антиконвульсантам у взрослых и подростков старше 12 лет, которые имеют фокальные приступы, рефрактерные к антиконвульсантам. Обычно стимулятор программируется для работы в режиме генерации импульсов длительностью 500 мкс частотой 30 Гц в течение 30 секунд с перерывами 5 минут. Стимулятор устанавливается подкожно в области грудной клетки, провода подводятся к блуждающему нерву на шейном уровне. Выполняется разрез вдоль боковой поверхности грудной клетки слева с последующей подкожной имплантацией стимулятора. Затем выполняется второй, горизонтальный разрез слева в нижней части шеи вдоль кожной складки, провода от стимулятора подводятся к блуждающему нерву. Имплантируемое устройство стимуляции представляет собой плоскую батарею, шириной около 4 см и толщиной 10-13 мм в зависимости от модификации. Процедура длится 1-1,5 часа, выполняется под общей анестезией, в этом случае иногда может потребоваться госпитализация на сутки. Некоторые хирурги выполняют процедуру под местной анестезией, пациенты выписываются в тот же день.

Интенсивность и другие параметры стимуляции подбираются индивидуально. Интенсивность устанавливается обычно в диапазоне от 1 до 3 миллиампер с частотой 30 Гц, а длительность одного импульса составляет 500 микросекунд. Задается время стимуляции (например, 7 или 30 секунд), интервалы между стимуляцией (например, 14 секунд или 5 минут). Стандартная установка определяется 30 секундной стимуляцией с интервалами в 5 минут. При необходимости в любой момент можно принудительно перевести устройство в режим стимуляции, для этого используется специальный магнит, который в нужный момент подводят на близкое расстояние к имплантированному устройству. Принудительная стимуляция используется у пациентов, испытывающих ауру перед приступом, позволяя таким образом предотвратить дальнейшее развитие пароксизма.

Число эпилептических приступов у пациентов с использованием VNS Therapy® уменьшается более чем на 50%, а у части из них удается добиться полной редукции приступов. Важно отметить, что толерантность к терапевтическому эффекту у больных не развивается, когнитивных, седативных, аффективных, визуальных, поведенческих и координационных расстройств не отмечено, а местные побочные эффекты (изменение голоса, покашливание, дискомфорт в грудной клетке, тошнота) носят преходящий характер [86].

Следует отметить, что в течение последних пяти лет активно разрабатывается методика неинвазивной стимуляции блуждающего нерва, а также методика стимуляции тройничного нерва (eTNS).

Одним из неинвазивных методов является транскраниальная микрополяризация, которая оказалась достаточно эффективной, особенно при комбинированном использовании с противоэпилептическими препаратами [87].

### **Транскраниальная магнитная стимуляция**

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция является перспективным методом в лечении эпилепсии.

В Республике Беларусь разработана новая технология терапии эпилепсии с использованием сочетания минимальных терапевтических доз антиконвульсантов и рТМС (инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения РБ 13.04.2012 г., регистрационный номер 058-0412; Способ лечения эпилепсии: патент 17619 Республики Беларусь) [88]. Воздействие импульсным магнитным полем осуществляли над зоной проекции височной доли головного мозга с использованием большого кольцевого индуктора ИК-02-150 магнитного стимулятора Нейро-МС. Выбор расположения индуктора был связан с возможностью воздействия на структуры височной доли, в частности, на гиппокамп. Исходя из современных представлений, гиппокамп является релейной структурой, функциональное состояние которой играет ключевую роль в блокаде или

реализации приступов вне зависимости от характера приступов и локализации первичного очага. Сторона стимуляции определялась в зависимости от результатов клинического, МРТ и ЭЭГ обследования. Использовали частоту стимуляции 1 Гц при интенсивности импульсного магнитного поля 20% от максимальной магнитной индукции. Предварительное математическое моделирование распределения магнитного поля и индуцированных им токов позволило определить, что при данном значении интенсивности ИМП в структурах височной доли (гиппокампе) возникают токи надпороговой величины. Продолжительность процедуры составляла 10 минут, курс стационарного лечения 10 ежедневных процедур.

Совокупность данных, полученных на различных экспериментальных моделях и в клинической практике, позволяют сделать вывод о том, что рТМС, оказывая противосудорожное действие, способна прямо или опосредованно модулировать состояние возбуждающих и тормозных процессов мозга [89].

Наши исследования показали, что систематическая рТМС обеспечивает нейропротекцию, а в функциональном отношении приводит к достаточно выраженным позитивным сдвигам в когнитивной и психоэмоциональной сферах и повышает значимо качество жизни. Таким образом, нейропротекторный эффект рТМС может быть составляющей комплексного терапевтического эффекта при эпилепсии [90, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 91].

Показатель NNT (number needed to treat), характеризующий число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы получить положительный результат у одного пациента, составил 1,79 для сочетанной терапии с использованием рТМС. Значение данного показателя соответствует высокой эффективности предлагаемого способа лечения.

В первую очередь, важным является определение клинико-нейрофизиологических и невровизуализационных предикторов, наличие которых указывает на высокую вероятность подавления приступов в течение первого месяца от начала сочетанной терапии. Согласно нашим данным, 54,2% пациентов в течение первого месяца после сочетанной терапии не имели приступов ( $p=0,00001$ ), к окончанию второго месяца – у 41,9% ( $p=0,00001$ ), третьего месяца – у 35,0% ( $p=0,00001$ ). У 29,4% пациентов противосудорожный эффект длился шесть месяцев ( $p=0,0001$ ).

Получение ожидаемого эффекта в течение первого месяца после рТМС было ассоциировано с количеством приступов в неделю (не более 3-х) до проведения сочетанной терапии (ОШ=12,4, ДИ 1,6–93,9,  $p=0,04$ ). Важным предиктором редукции частоты приступов явился их минимальный полиморфизм – сочетание не более двух типов приступов (ОШ=5,58, ДИ 0,97–31,99,  $p=0,04$ ). Наименее результативной была сочетанная терапия в случае наличия сложных парциальных приступов (ОШ=18,9, ДИ 4,23–84,47,  $p=0,00008$ ) и длительности заболевания более 10 лет (ОШ=2,68, ДИ 1,09–6,59,  $p=0,02$ ).

Помимо клинических результатов, определены нейровизуализационные факторы, которые способны обеспечить вероятность снижения частоты приступов, включая показатели фракционной анизотропии полушария с локализацией эпилептического очага (ОШ=5,58, ДИ 0,97–31,99,  $p=0,03$ ). Таким образом, эффективность сочетанной терапии с использованием рТМС зависит от ряда факторов, наиболее благоприятными из которых является отсутствием сложных парциальных приступов, общая частота приступов не более 3-х в неделю, длительность заболевания менее 10 лет и отсутствие значимых структурных повреждений по данным диффузионной тензорной МРТ, что позволяет проводить рТМС с предсказуемым результатом ее эффективности [92, 93, 94, 95].

## **Заключение**

Качественная нейровизуализация головного мозга является принципиальным требованием ПЛАЕ относительно диагностики эпилепсии. Объединение новых методов нейровизуализации привело к более глубокому пониманию патофизиологии эпилепсии, способствуя выяснению основных механизмов различных форм эпилептических расстройств, а также созданию предпосылок к более полному пониманию о их причинно-следственной связи.

Современные структурные и функциональные методики нейровизуализации привели к колоссальному эффекту в диагностике и лечении эпилепсии. МРТ – метод выбора в диагностике различных патологических изменений головного мозга ввиду ее высокой чувствительности и специфичности при выявлении структурных изменений. Стандартные и специализированные методики МРТ обеспечивают в настоящее время четкое понимание анатомических и метаболических изменений, а в ряде случаев дают возможность судить о функциональном состоянии головного мозга. Идентификация макро- и микроструктурных поражений, определение характера и степени выраженности основной патологии и выявления сопутствующих поражений - это приоритетные векторы применения МРТ в стационарах различного уровня оказания медицинской помощи.

С внедрением современных методик нейровизуализации, разработкой новых типов и развития существующих модальностей оборудования, использование новых методов сбора данных, инновационных технологий сканирования и постпроцессинговой обработки отмечается уменьшение доли криптогенных случаев эпилепсии.

Проведение оценки показателей DTI головного мозга, изучение данных FA и ADC отдельных анатомических структур и регионов головного мозга, построение МР-трактограмм позволит улучшить качество диагностики эпилепсии, детализировать поражения на микроструктурном уровне (в т.ч.

при отсутствии видимых морфологических изменений при стандартном МР-сканировании), установить причины, механизмы развития эпилепсии для своевременной и целенаправленной терапии.

Своевременная диагностика эпилепсии наряду с рациональной ее терапией позволит значительно улучшить качество жизни пациентов с данной патологией, а также изменить отношение врачей и общества к этому заболеванию.

## Литература:

- <sup>1</sup> Fisher R. S. et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types // *Epilepsia*, 2017. – Т. 58. – №. 4. – С. 531-542.
- <sup>2</sup> Scheffer I. E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*, 2017. – Т. 58. – №. 4. – С. 512-521.
- <sup>3</sup> Fisher R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*, 2017. – Т. 58. – №. 4. – С. 522-530.
- <sup>4</sup> <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/70/section2.html>.
- <sup>5</sup> Мухин К.Ю. Височная эпилепсия / К.Ю. Мухин // *Журн. неврол. и психиатр.*, 2000. – Т. 100, №9. – С. 48-57.
- <sup>6</sup> Карлов В.А. Эпилепсия как клиническая и нейрофизиологическая проблема / В. А. Карлов // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2000. – Т.100, №9. – С. 7-15
- <sup>7</sup> Scheuer ML. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit. / Scheuer ML // *Epilepsia*, 2002; 43 Suppl № 3. – С. 114.
- <sup>8</sup> Коптелова А. М. Применение магнитоэнцефалографии в дооперационном обследовании пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. /А. М. Коптелова, Н. А. Архипова, А. Л. Головтеев, В. А. Чадаев О. А. и соавторы.// *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*», 2013. – № 6. – С. – 14-21.
- <sup>9</sup> Shushrutha Hedna V. Seizure Mimicking Stroke: Role of CT Perfusion / V. Shushrutha Hedna, Prerak P Shukla, Michael F Waters // *Journal Clinical Imaging Sci*, 2012, № 2. – С. 32.
- <sup>10</sup> Gelfand JM Cerebral perfusion-CT patterns following seizure. / Gelfand JM, Wintermark M, Josephson SA // *European Journal of Neurology*, 2010. – №17 (4). – С. – 594-601.
- <sup>11</sup> W.R. Guerrero The role of perfusion CT in identifying stroke mimics in the emergency room: a case of status epilepticus presenting with perfusion CT alterations / W.R. Guerrero, H. Dababneh, S. Eisenschenk // *Int J Emerg Med.*, 2012. – № 5. – С. 4.
- <sup>12</sup> Franz J. Wippold Expert Panel on Neurologic Imaging / Franz J. Wippold II; Rebecca S. Cornelius, Edgardo J. et al. // *AJNR* November 2008 № 29. P. 1998-2000.
- <sup>13</sup> J von Oertzen Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy /J von Oertzen, H Urbach, S Jungbluth, M Kurthen, et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2002. – № 73 С. – 643-647.
- <sup>14</sup> John S Duncan Magnetic Resonance Imaging of the Epilepsies / John S Duncan // *ACNR*, 2008. – Vol. 8 № 4. – С. 5-8.
- <sup>15</sup> З.В. Черняк Методы нейровизуализации в диагностике эпилепсии: обозрение по материалам журнала "Epilepsia" за 1998-2000 гг. / З.В.Черняк // *Неврологич. журн.*, 2001. – Т. 6, N. 4. – С. 59-63.
- <sup>16</sup> Laurens De Cocker Role of MRI in Epilepsy / L. De Cocker, F. D'Arco, Ph. Demaerel, R. Smithuis // <http://www.radiologyassistant.nl/en/p4f53597deae16/role-of-mri-in-epilepsy.html>
- <sup>17</sup> <http://radres.ucsd.edu/documents/Neuro/Neuro-MRI-Protocols.pdf>
- <sup>18</sup> <http://www.radiologyassistant.nl/en/p4f53597deae16/role-of-mri-in-epilepsy.html>
- <sup>19</sup> Briellmann RS. Increased anterior temporal lobe T2 times in cases of hippocampal sclerosis: A Multi-Echo T2 relaxometry study at 3 T / Briellmann RS, Syngienotis A, Fleming S, Kalnins RM et al.// *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 № 25 С. 389.
- <sup>20</sup> Farid N Temporal lobe epilepsy: quantitative MR volumetry in detection of hippocampal atrophy / Farid N, Girard HM, Kemmotsu N, Smith ME et al. // *Radiology*. 2012. – № 264 (2). – С. 542.
- <sup>21</sup> Rajan J. Focal Cortical Dysplasia (FCD) lesion analysis with complex diffusion approach. / Rajan J, Kannan K, Kesavadas C, Thomas B. // *Comput Med Imaging Graph* 2009 № 33 С. 553.



- 
- <sup>22</sup> Saini J. Susceptibility weighted imaging in the diagnostic evaluation of patients with intractable epilepsy. / Saini J, Kesavadas C, Thomas B, Kapilamoorthy TR. et al. // *Epilepsia*. 2009 № 50(6). C. 1462-1473.
- <sup>23</sup> Zhang Z. Brain iron redistribution in mesial temporal lobe epilepsy: a susceptibility-weighted magnetic resonance imaging study / Z. Zhang, W. Liao, B. Bernhardt, Zh. Wang et al. // *BMC Neuroscience* 2014, № 15. C. 117.
- <sup>24</sup> Ke Y Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders / Ke Y, Ming Qian Z // *Lancet Neurol* 2003 № 2(4) C. 246-253.
- <sup>25</sup> <http://neuroangio.org/patient-information/patient-information-brain-arteriovenous-malformation/> Gr. D. Jackson
- <sup>26</sup> <http://radiopaedia.org/articles/sturge-weber-syndrome-1>
- <sup>27</sup> Kuzniecky R., Jackson Gr. D. *Magnetic Resonance in Epilepsy: Neuroimaging Techniques*. Second Edition, 2004. – 442 p.
- <sup>28</sup> Cianfoni A. Seizure-induced brain lesions: A wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities / Cianfoni A, Caulo M, Cerase A. et al. // *European Journal of Radiology* 2013; № 82 C.1964-1972.
- <sup>29</sup> Malhotra H. Boomerang sign: Clinical significance of transient lesion in splenium of corpus callosum / H. Malhotra, R. Garg, M. Vidhate, P. Sharma // *Official journal of Indian Academy of Neurology* 2012 № 15 Issue: 2 C. 151-157.
- <sup>30</sup> Armario Bel D. Relation between Willis Polygon anatomy and interhemispheric asymmetries of cerebral blood flow: measured with 3 T MRI and Arterial Spin Labeling technique / D. Armario Bel, A. Pla Esperanzi, D. Pareto, R. Mitjana Penella, et al. // *ECR* 2013. C. 1-17.
- <sup>31</sup> Lim YM. Usefulness of pulsed arterial spin labeling MR imaging in mesial temporal lobe epilepsy / Lim YM, Cho YW, Shamim S et al. // *Epilepsy Res* 2008 № 82 C.183-189.
- <sup>32</sup> Pendse N. Interictal arterial spin-labeling MRI perfusion in intractable epilepsy / N. Pendse, M. Wissmeyer, S. Altrichter, M. Vargas et al. // *Journal of neuroradiology* 2009 №5 C. 6.
- <sup>33</sup> Pendse N. Interictal arterial spin-labeling MRI perfusion in intractable epilepsy / Wissmeyer M, Altrichter S. et al. // *Journal of neuroradiology* 2010 № 37 C. 60-63.
- <sup>34</sup> Szabo K. Diffusion-Weighted and Perfusion MRI Demonstrates Parenchymal Changes in Complex Partial Status Epilepticus / Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J et al. // *Brain* 2005 № 128 (Pt 6). C. 1369-1376.
- <sup>35</sup> Chatzikonstantinou A Features of acute DWI abnormalities related to status epilepticus / Chatzikonstantinou A, Gass A, Förster A, Hennerici MG, Szabo K // *Epilepsy Res*. 2011 № 97(1-2) C. 45.
- <sup>36</sup> Pereira G. Apparent diffusion coefficient mapping of the hippocampus and the amygdala in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy / G. Pereira, Rosado P. // *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 № 27 C. 671-683.
- <sup>37</sup> Yoo SY Apparent diffusion coefficient value of the hippocampus in patients with hippocampal sclerosis and in healthy volunteers / Yoo SY, Chang KH, Song IC et al. // *AJNR Am J Neuroradiol* 2002 № 23 C. 809-812.
- <sup>38</sup> Gross DW. Diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy / Gross DW// *Epilepsia*. 2011; № 52-4 C. 32.
- <sup>39</sup> Lilja Y. Strengths and limitations of tractography methods to identify the optic radiation for epilepsy surgery / Lilja Y, Nilsson DT. // *Quant Imaging Med Surg*. 2015 № 5(2) C. 288-99.
- <sup>40</sup> Опыт применения диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии в морфологической диагностике эпилепсии / В.В. Евстигнеев, О.В. Кистень, И.В. Булаев, Р.А. Сакович // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. – 2012. – № 4 (16). – С. 97.

- 
- <sup>41</sup> Lee CY. Diffusional kurtosis imaging reveals a distinctive pattern of microstructural alternations in idiopathic generalized epilepsy / Lee CY, Tabesh A, Spampinato MV, Helpert JA et al. // *Acta Neurol Scand* 2014 № 130 C.148-155.
- <sup>42</sup> Andrade CS. Diffusion abnormalities of the corpus callosum in patients with malformations of cortical development and epilepsy / Andrade CS, Leite CC, Otaduy MC, Lyra KP et al. // *Epilepsy Res.* 2014 № 108(9) C. 15-33.
- <sup>43</sup> M. Park Lesions in the splenium of the corpus callosum: Clinical and radiological implications / M. Park, S. Hwang, S. Jung, S. Hong, S. Kwon// *Neurology Asia* 2014 № 19(1) C. 79.
- <sup>44</sup> Rimkus C. Corpus callosum microstructural changes correlate with cognitive dysfunction in early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis: axial and radial diffusivities approach / Rimkus C., Junqueira T., Lyra KP, et al. // *Multiple Sclerosis International* 2011. C. 7.
- <sup>45</sup> Sperling R.A. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study / R. A. Sperling, C. R. G. Guttmann, M. J. Hohol et al. // *Archives of Neurology*, 2001 № 58 (1), C. 115-121.
- <sup>46</sup> Schneider Ch. Relation of callosal structure to cognitive abilities in temporal lobe epilepsy / Ch. Schneider. // *Front. Neurol.*, 2014. C 54-56.
- <sup>47</sup> Cendes F. Magnetic Resonance Spectroscopy in Epilepsy: Clinical Issues / F. Cendes, R. C. Knowlton, E. Novotny, Li Li Min et al.// *Epilepsia*, 2002 № 43 (1), C. 32-39.
- <sup>48</sup> Kuzniecky R. Clinical applications of MR spectroscopy in epilepsy / Kuzniecky R. // *Neuroimaging Clin N Am.* 2004 № 14(3) C. 507.
- <sup>49</sup> Xu MY Proton MR Spectroscopy in Patients with Structural MRI-Negative Temporal Lobe Epilepsy / Xu MY, Ergene E., Zagardo M., Tracy PT et al.// *J Neuroimaging*. 2015 May 26. C. 122-123.
- <sup>50</sup> Aydin H. Value of Proton-MR-Spectroscopy in the Diagnosis of Temporal Lobe Epilepsy; Correlation of Metabolite Alterations with Electroencephalography / H. Aydin, N. A. Oktay, V. Kizilgoz, E. Altin, I. Gunes Tatar, B. Hekimoglu // *Iran J Radiol.* 2012 № 9(1) C. 1-11.
- <sup>51</sup> Treiman DM GABAergic mechanisms in epilepsy / Treiman DM // *Epilepsia*. 2001 № 42 (3) C. 8-12.
- <sup>52</sup> Kuzniecky R. Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans / Kuzniecky R, Hetherington H, Ho S. et al. // *Neurology* 1998 № 51. C. 627.
- <sup>53</sup> Manor D. The rate of turnover of cortical GABA from [1-C-13] glucose is reduced in rats treated with the GABA-transaminase inhibitor vigabatrin (gamma-vinyl GABA). / Manor D, Rothman DL, Mason GF, et al. // *Neurochem Res* 1996 № 21 C. 1031-41.
- <sup>54</sup> Levy LM. GABA-based evaluation of neurologic conditions: MR spectroscopy / Levy LM, Degnan AJ. // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Feb № 34(2) c. 259-265.
- <sup>55</sup> Ganesan K. Clinical utility of BOLD fMRI in preoperative work-up of epilepsy / Ganesan K., Ursekar M. // *Indian J Radiol Imaging.* 2014. № 24(1) C. 22-36.
- <sup>56</sup> Kay B. EEG/fMRI contributions to our understanding of Genetic Generalized Epilepsies / B. Kay, J. P. Szaflarski// *Epilepsy Behav.* 2014 May; C. 129-135.
- <sup>57</sup> Graan LA Methods and utility of EEG-fMRI in epilepsy / Graan LA, Lemieux L, Chaudhary UJ. // *Quant Imaging. Med Surg.* 2015 № 5(2) C. 300-312.
- <sup>58</sup> <https://www.ucl.ac.uk/nuclear-medicine/research/researchabstracts/Epilepsy>
- <sup>59</sup> Markand O.N. Single photon imaging computed tomography (SPECT) for localization of epileptogenic focus in patients with intractable complex partial seizures / O.N. Markand, W. Shen, H.M. Park, A.R. Siddiqui et al. // *Epilepsy Res Suppl.* 1992 № 5 C. 121.
- <sup>60</sup> S. Kim Clinical value of the first dedicated, commercially available automatic injector for ictal brain SPECT in presurgical evaluation of pediatric epilepsy: comparison with manual injection / S. Kim, D. L. Holder, Ch.M. Laymon, D. L. Tudorascu, et al. // *J Nucl Med* 2013 № 54 C. 732-738.
- <sup>61</sup> S. Kim SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with F-18 FDG PET / S.

---

Kim, J. M. Mountz // *International Journal of Molecular Imaging*. 2011. С. 9.

<sup>62</sup> Евстигнеев, В.В. Результаты первого опыта использования позитронно-эмиссионной томографии в Республике Беларусь для диагностики эпилепсии / В.В. Евстигнеев, Р.А. Сакович, О.В. Кистень // *Международный неврологический журнал*. – 2017. – № 3 (89). – С. 110-118.

<sup>63</sup> Воронкова К.В., Пылаева О.А., Косякова Е.С. с соавт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(6): 24-36

<sup>64</sup> Glauser T.A. Controversies in blood-level monitoring: reexamining its role in the treatment of epilepsy / Pippenger C.E. // *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 8): 6-15.

<sup>65</sup> Воронкова К.В., Пылаева О.А., Косякова Е.С. с соавт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(6): 24-36.

<sup>66</sup> Воронкова К.В., Пылаева О.А., Косякова Е.С. с соавт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(6): 24-36.

<sup>67</sup> Panayotopoulos Principles of Therapy in the Epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer 2007: 155-184.

<sup>68</sup> Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.С. Рациональная антиэпилептическая фармакология. Руководство для врачей. М: Бином пресс 2008; 192.

<sup>69</sup> Воронкова К.В., Пылаева О.А., Косякова Е.С. с соавт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(6): 24-36.

<sup>70</sup> French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-1260.

<sup>71</sup> Patsalos P. N. The pharmacokinetic characteristics of levetiracetam. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003; 25: 123-129.

<sup>72</sup> Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-175.

<sup>73</sup> Panayotopoulos Principles of Therapy in the Epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer 2007: 155-184.

<sup>74</sup> Kwan P., Brodie M.J. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1255-1260.

<sup>75</sup> Schmidt D., Elger C., Holmes G.L. Pharmacological overtreatment in epilepsy: mechanisms and management. *Epilep Res* 2002; 52: 3-14.

<sup>76</sup> Deckers C.L., Knoester P.D., de Haan G.J. et al. Selection criteria for the clinical use of the newer antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2003; 17: 405-421.

<sup>77</sup> Lynch B.A., Lambeng N., Nocka K. et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9861-9866.

<sup>78</sup> Guidelines for therapeutic monitoring on antiepileptic drugs. Commission on Antiepileptic Drugs, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 585-587.

<sup>79</sup> Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-1120.

<sup>80</sup> Jannuzzi G., Cian P., Fattore C. et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in Epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 222-230.

<sup>81</sup> Tomson T., Dahl M., Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD002216.

<sup>82</sup> Battino D., Croci D, Rossini A. et al. Topiramate pharmacokinetics in children and adults with epilepsy: a case-matched comparison based on therapeutic drug monitoring data. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 407-416.

- 
- <sup>83</sup> Johannessen S.I., Battino D., Berry D.J. et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 347-363.
- <sup>84</sup> Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-1120.
- <sup>85</sup> Panayotopoulos Principles of Therapy in the Epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer 2007: 155-184.
- <sup>86</sup> Privitera, M.D. Vagus nerve stimulation for partial seizures / Privitera, M.D., Welty T.E., Ficker D.M., Welge J. // The Cochrane Library [Electronic resource]. – Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd., 2004. - Issue 3. – Mode of access: <http://update-software.com/abstracts/ab002896.htm>. - Date of access: 17.12.2011.
- <sup>87</sup> Noninvasive Brain Stimulation Protocols in the Treatment of Epilepsy: Current State and Perspectives / Nitsche M. A., Paulus W. // *Neurotherapeutics*. – 2009. – Vol. 6. – P. 244-250.
- <sup>88</sup> Кистень, В.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в эпилептологии / О.В. Кистень, В.В. Евстигнеев. – Вильнюс: «Grafija», 2013. – 368 с.
- <sup>89</sup> Кистень О.В., Евстигнеев В.В., Дубовик Б.В. Экспериментальное обоснование сочетанного применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции и антиконвульсантов. *Медицинские новости*. 2012; № 1: 83-88.
- <sup>90</sup> Евстигнеев В.В., Кистень О.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексной терапии эпилепсии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7, № 2: 20-26.
- <sup>91</sup> Евстигнеев В.В., Кистень О.В. Качество жизни – индикатор эффективности сочетанной терапии эпилепсии низкими дозами антиконвульсантов и транскраниальной магнитной стимуляции. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012; 4, № 3: 41-47.
- <sup>92</sup> Кистень, О.В. Клинические эффекты ритмической транскраниальной магнитной стимуляции во времени при эпилепсии / О.В. Кистень // *ArsMedica*. – 2013. – № 6 (56). – С. 86-98.
- <sup>93</sup> Кистень, О.В. Возможные противосудорожные механизмы ритмической транскраниальной магнитной стимуляции и предикторы ее эффективности / О.В. Кистень, В.В. Евстигнеев // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 18-23.
- <sup>94</sup> Качество жизни и восстановительная терапия с использованием ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентной эпилепсией / В.В. Евстигнеев, Г.Н. Бельская, О.В. Кистень, И.В. Пономарева, Е.И. Лузанова // *Международный неврологический журнал*. – 2017. – № 4 (90). – С. 85-92.
- <sup>95</sup> Кистень, О.В. Обоснование и клиническая эффективность ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в лечении резистентной эпилепсии / О.В. Кистень, В.В. Евстигнеев // *Инновационные технологии в медицине*. – 2018. – № 1 (6). – С. 10-28.

---

Учебное издание

**Кистень Ольга Васильевна**

## **Актуальные аспекты эпилептологии**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 15.11. 2018. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 5,81. Уч.- изд. л. 8,87. Тираж 100 экз. Заказ 251.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

