

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ФАКТОРАХ РИСКА И ИСХОДАХ ЕЁ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Тибекина Л.М.¹,
Аль-Сахли У.А.^{1,2},
Флуд В.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»
(199034, г. Санкт-Петербург,
Университетская набережная, 7-9,
Россия)

² СПб ГБУЗ «Елизаветинская
больница» (195257, г. Санкт-Петербург,
ул. Вавиловых, 14, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Тибекина Людмила Михайловна,
e-mail: lmtibekina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Несмотря на большой выбор противоэpileптических препаратов (ПЭП), треть пациентов остаются устойчивыми к действию современных ПЭП. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) характеризуется невозможностью контроля над приступами у больного при применении по крайней мере двух адекватных схем ПЭП в эффективной суточной дозе в качестве монотерапии или в комбинации. При этом механизмами, ответственными за резистентность к фармакопрепаратам, в основном являются либо повышенное выведение ПЭП переносчиками из эпилептогенной ткани (гипотеза мультилекарственных транспортеров), либо снижение чувствительности рецепторов к лекарству в эпилептогенной ткани головного мозга. Предполагается наличие и других, но недостаточно изученных механизмов. С риском развития ФРЭ у пациентов с диагностированной эпилепсией связан ряд факторов, включая генетические, ятрогенные, пороки развития головного мозга и другие. Больные с ФРЭ имеют более высокую вероятность развития психопатологических расстройств (депрессия, тревога, психозы), доля которых значительно выше, чем в общей популяции. У них в 10 раз повышается риск летального исхода вследствие травм, снижения когнитивных функций и внезапной смерти (SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy). Приоритетным методом лечения ФРЭ является хирургическое. Раннее выявление ФРЭ имеет решающее значение для установления потенциальных альтернатив лечения и определения того, является ли пациент кандидатом на хирургическое вмешательство. Анализ данных клинических, инструментальных методов исследования оперированных больных ФРЭ в раннем и отдалённом послеоперационном периоде позволит выявить факторы неблагоприятного исхода и повысить эффективность лечения данной категории больных.

Целью исследования явилось изучение и обобщение данных литературы по патогенезу, факторам риска фармакоустойчивости к ПЭП больных эпилепсией с обоснованием необходимости своевременного выявления фармакорезистентности и направления пациентов с ФРЭ в специализированные центры для возможного оперативного лечения.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, патогенез, хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии, исходы хирургического лечения, факторы риска

Статья поступила: 05.07.2023

Статья принята: 27.05.2024

Статья опубликована: 15.07.2024

Для цитирования: Тибекина Л.М., Аль-Сахли У.А., Флуд В.В. Современные представления о фармакорезистентной эпилепсии, патогенезе, факторах риска и исходах её хирургического лечения. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 153-163. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.15

DRUG-RESISTANT EPILEPSY: CURRENT CONCEPTS, PATHOGENESIS, RISK FACTORS, OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT

Tibekina L.M.¹,
Al-Sahli O.A.^{1,2},
Flud V.V.¹

¹ Saint-Petersburg State University
(Universitetskaya embankment 7-9,
Saint-Petersburg 199034,
Russian Federation)

² Elizavetinskaya Hospital
(Vavilovskiy str. 14, Saint-Petersburg 195257,
Russian Federation)

Corresponding author:
Lyudmila M. Tibekina,
e-mail: lmtibeina@mail.ru

ABSTRACT

Despite the wide choice of antiepileptic drugs (AEDs), a third of patients remain resistant to the effects of modern AEDs. Drug-resistant epilepsy (DRE) is characterized by the inability to control seizures in a patient when using at least two adequate AED regimens at an effective daily dose as monotherapy or in combination. In this case, the mechanisms responsible for drug resistance are mainly either increased excretion of AEDs by transporters from epileptogenic tissue (the multidrug transporter hypothesis) or a decrease in the sensitivity of drug receptors in epileptogenic brain tissue. It is assumed that there are other mechanisms, but they remain understudied. A number of factors are associated with the risk of DRE developing in patients with diagnosed epilepsy, including genetic, iatrogenic, brain malformations, and others. Patients with DRE have a higher probability of developing psychopathological disorders (depression, anxiety, psychosis), the proportion of which is significantly higher than in the general population. They have a 10-fold increased risk of death due to injury, cognitive decline, and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). The priority treatment method for DRE is surgery. Early identification of DRE is critical for identifying potential treatment alternatives and determining whether a patient is a surgical candidate. Analysis of data from clinical and instrumental research of operated patients with DRE in the early and late postoperative period will allow us to identify factors of unfavorable outcome and to increase the effectiveness of treatment for this category of patients.

The aim was to study and to summarize literature data on the pathogenesis and risk factors of drug resistance to antiepileptic drugs in patients with epilepsy, justifying the need for timely identification of drug resistance and referral of patients with drug-resistant epilepsy to specialized centers for possible surgical treatment.

Key words: drug-resistant epilepsy, pathogenesis, surgical treatment of drug-resistant epilepsy, outcomes of surgical treatment, risk factors

Received: 05.07.2023
Accepted: 27.05.2024
Published: 15.07.2024

For citation: Tibekina L.M., Al-Sahli O.A., Flud V.V. Drug-resistant epilepsy: Current concepts, pathogenesis, risk factors, outcomes of surgical treatment. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 153-163. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.15

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных хронических инвалидизирующих неврологических заболеваний, от которого страдают более 70 млн человек во всём мире [1, 2]. Пациенты с эпилепсией имеют в 3,1 раза больше физических, умственных или социальных ограничений по сравнению с пациентами без эпилепсии вследствие когнитивных, психопатологических и других коморбидных заболеваний [3]. Несмотря на доступность более чем 20 современных противоэпилептических препаратов (ПЭП) для симптоматического лечения эпилепсии, около 30–40 % пациентов с эпилепсией остаются резистентными к фармакотерапии [1, 2, 4].

Для фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ) характерна невозможность достижения прекращения приступов при применении двух «адекватных» схем ПЭП в виде монотерапии или в комбинации [5]. Она считается мультифакториальным феноменом, имеющим в своей основе многочисленные генетические и приобретённые механизмы.

Среди генетических причин ФРЭ указывается повышенная скорость метаболизма ПЭП у лиц, гомозиготных или гетерозиготных по быстрому аллелю генов, биотрансформирующихся в печени [6]; снижение или отсутствие чувствительности рецепторов нейронов коры к ПЭП. Одним из приобретённых механизмов можно считать иницирование приступами эпилептогенеза с изменением нервной ткани посредством нейропластичности [7].

В последние годы развитие нейронаук, нейровизуализации и применение математических моделей на основе теории графов в клинической и фундаментальной неврологии позволило рассматривать эпилепсию как болезнь нейронных сетей [8]. У пациентов с эпилепсией выявлены нарушения структурного и функционального коннектомов, то есть совокупности структурных и функциональных сетей в нервной системе. В сетях выделяют узлы и связи между узлами (рёбра), в которых отмечаются изменения.

Узлы, как правило, соответствуют различным областям височной доли и экстратемпоральным структурам [9].

Медицинские и социальные последствия ФРЭ значительны для физического и психического здоровья пациента. Социально-экономические и психологические ограничения, которые снижают качество их жизни, повышают риск смертности [10]. У них, по данным многочисленных исследований, наблюдается более высокий уровень когнитивного дефицита, эмоциональных расстройств, психических заболеваний, имеются трудности или неспособность выполнять определённые социальные роли [11].

Качество жизни (КЖ) пациентов с эпилепсией имеет довольно низкий уровень. На это оказывают влияние наличие коморбидных расстройств со стороны психики и поведения, когнитивные нарушения, невозможность своевременно получить консультативную помощь профильного специалиста, высокая стоимость современных ПЭП. Наличие эпилептических приступов, личностные

особенности больных вызывают настороженное отношение к ним окружающих и стигматизацию таких пациентов в обществе.

Пациентам с фокальным началом приступов, принимающим два или более противосудорожных препарата в течение минимум 2 лет, или пациентам с выраженными побочными эффектами от приёма противосудорожных препаратов и в случае, если приступы влияют или ограничивают повседневную жизнь и её качество, показано хирургическое лечение [1, 12]. Удаление эпилептогенного очага пациентам с ФРЭ позволяет достичь полного контроля над приступами в среднем у 59–80 % пациентов [13–15], а также значительно улучшить их КЖ [16, 17].

Пациенты с эпилепсией, которым показано хирургическое лечение, нуждаются в оценке рисков отдалённых результатов операции, а также в оценке нейропсихологического статуса и уровня КЖ. Однако в настоящее время недостаточно перспективных долгосрочных исследований по эффективности и безопасности различных методов оперативного лечения больных с ФРЭ. Для оценки эффективности оперативного лечения важно определение прогностических факторов благоприятного исхода. Хирургическое лечение больных с ФРЭ в целом даёт хорошие результаты, однако объёмы и методы оперативного вмешательства, риски неблагоприятных исходов, состояние психоэмоциональной и когнитивной сферы, особенно в отдалённом послеоперационном периоде, остаются недостаточно изученными.

ПАТОГЕНЕЗ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

В последние годы было выявлено несколько предполагаемых механизмов, лежащих в основе лекарственной устойчивости при эпилепсии. На основании экспериментальных и клинических исследований были выдвинуты две основные нейробиологические теории: 1) снижение чувствительности к лекарству-мишени в эпилептогенной ткани головного мозга (гипотеза мишени); 2) удаление ПЭП из эпилептогенной ткани за счёт избыточной экспрессии переносчиков многих лекарств (гипотеза мультилекарственных транспортёров). Однако ни одна из них не объясняет полностью нейробиологическую основу фармакорезистентности [2, 18].

В соответствии с **гипотезой мишени**, фармакорезистентность рассматривается как результат отсутствия или потери чувствительности рецепторов ионных каналов и нейротрансмиттерных рецепторов к ПЭП [2, 19]. Предполагается, что для обеспечения противоэпилептического эффекта лекарство должно оказывать влияние на молекулы-мишени в головном мозге. Это прежде всего вольтаж-зависимые ионные каналы, рецепторы нейротрансмиттеров и транспортёры или метаболические ферменты, участвующие в высвобождении, поглощении и метаболизме нейротрансмиттеров [20].

В работе Т.А. Сажиной и соавт. (2019) отмечалось наличие локальных изменений структуры в области эпилептического очага и снижение активности рецепто-

ров к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК). Показано, что патологические процессы, затрагивающие глутамат- и ГАМК-ергические системы у больных с ФРЭ, сопровождаются изменением содержания апоптотических белков. Это могло быть одной из причин гибели нейронов [21]. Однако наличие значительного количества пациентов с резистентностью одновременно к нескольким ПЭП с различными механизмами действия не исключает и других механизмов резистентности.

Гипотеза мультилекарственных транспортёров. Известно, что липофильные вещества, к которым относятся ПЭП, транспортируются через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с помощью протеинов, в частности Р-гликопротеина (PGP, P-glycoprotein) и семейства белков, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью (MRP, multidrug resistance-associated protein) – протеинов, находящихся в мембране эндотелия капилляров [2, 18, 22]. Они способны перемещать обратно в кровяное русло избыток липофильных веществ, в том числе ПЭП, которые проникли путём диффузии за пределы ГЭБ. Показано также, что мультилекарственные транспортёры могут контролировать перемещение ПЭП из экстрацеллюлярных пространств мозга в эндотелиальные клетки с последующим выводом их в кровь [2, 23]. Управляет процессом перемещения веществ через ГЭБ специальная генетически детерминированная система. Эта система ограничивает прохождение через ГЭБ ионизированных гидрофильных веществ и крупных молекул.

Считается, что PGP и MRP в ГЭБ действуют как активный защитный механизм, ограничивающий проникновение липофильных веществ в мозг [24]. Большое разнообразие соединений, в том числе многие липофильные препараты, являются субстратами либо для PGP, либо для MRP, либо для обоих. Р-гликопротеин выделяется тканями с секреторной активностью (тонкой кишкой, печенью, почками) и на уровне кровь – ткань (ГЭБ, плацента, гематотестикулярный барьер), что определяет концентрацию препарата в организме, его выведение и концентрацию в восприимчивых тканях, таких как мозг [25]. Большинство ПЭП (фенобарбитал, окскарбазепин, ламотриджин, габапентин, топирамат и др.) являются субстратом для Р-гликопротеина [19].

Таким образом, повышенная экспрессия таких транспортеров в эпилептогенной ткани, вероятно, снижает количество лекарственного средства, достигающего эпилептических нейронов, что может быть вероятным объяснением фармакорезистентности.

Последние достижения в нейробиологии, особенно в области коннектомики (**гипотеза нейронных сетей**), позволяют детально оценить организацию, динамику и функции сети на индивидуальном уровне. Данные можно оценивать с использованием принципиальных форм сетевого анализа, основанных на теории графов, которые могут раскрыть паттерны организации, склонные к аномальной динамике и эпилептогенезу [26]. Одиночный патологический фокус вовлекает в эпилептогенез другие, отдалённые участки головного мозга, формируя эпилептическую систему. Подход с позиций коннектомики позволяет проводить оценку персонализированных мер

сетевой организации и выяснить вариабельность клинических исходов [26]. Гипотеза нейронных сетей требует дальнейших исследований для определения их структурно-функциональной организации при ФРЭ, а также изменений в процессе течения заболевания и на фоне лечения (медикаментозное и хирургическое).

Необходимо подчеркнуть значение приобретённых механизмов фармакорезистентности, в частности сами эпилептические приступы могут запускать киндлинг-механизм. Киндлинг (раскачка) представляет собой феномен, когда повторяющаяся субконвульсивная стимуляция определённых областей мозга приводит к прогрессирующему развитию судорожной активности [27]. Исходя из этого и недостаточно полной информации о фармакорезистентности с точки зрения клеточных и молекулярных факторов была сформулирована **гипотеза внутренней тяжести фармакорезистентности к ПЭП**. В соответствии с ней фармакорезистентность является неотъемлемым свойством эпилепсии, связанным с тяжестью заболевания [2, 28]. Согласно данной гипотезе, фармакорезистентность представляет собой результат воздействия нейробиологических факторов, обуславливающих тот или иной уровень тяжести заболевания в целом, то есть фенотипическую вариабельность данной формы эпилепсии [8, 29]. Следовательно, лекарственная устойчивость в этой ситуации может быть следствием факторов, лежащих в основе эпилепсии и тяжёлого её течения.

Помимо этого, несомненно, существуют и другие механизмы фармакорезистентности, которые необходимо идентифицировать и детально изучать.

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Выявление пациентов с ФРЭ и своевременное их направление на специализированное лечение часто задерживается. Такие пациенты больше подвержены высокому риску заболеваемости и смертности. Определение факторов риска ФРЭ и изменение подхода к лечению конкретного пациента позволяет избежать использования неэффективных ПЭП, побочных эффектов от лекарственной терапии и усугубления течения заболевания.

В клинической практике допускаются некоторые терапевтические ошибки, в результате которых не достигается контроль над приступами или даже ухудшается течение заболевания. Следовательно, с большой вероятностью эти ошибки неправильно указывают на наличие у пациентов ФРЭ. К таким ошибкам чаще относятся неправильная оценка типа приступов; наличие у больного состояния, имитирующего эпилепсию (психогенные неэпилептические приступы, обмороки, транзиторные ишемические атаки, метаболические нарушения, различные нарушения двигательной сферы, особенно экстрапирамидной системы, расстройства сна) и/или их сочетание с эпилепсией [5].

При лечении больных эпилепсией также, как и при лечении других заболеваний, могут иметь место ятроген-

ные или носорогенные факторы, снижающие или нивелирующие эффект проводимой терапии. Ятрогенные факторы связаны с врачебной деятельностью (неадекватная доза и/или неправильно выбранный препарат (или препараты), нерегулярность лечения больного, отмена препарата с диагностическими целями и др.). Носорогенные факторы связаны с поведением самого пациента [30]. К ним можно отнести несоблюдение больным правил приёма лекарства (кратности, дозировки) или прекращение его приёма и др.

Существуют факторы, провоцирующие приступы и, соответственно, увеличивающие риск развития ФРЭ. В связи с этим больной должен быть информирован о неблагоприятных влияниях на состояние здоровья стрессовых ситуаций, депривации сна, алкоголя, гипертермии и т. д. Спровоцировать приступы могут оперативные вмешательства, метаболические расстройства и гормональные нарушения, менструация, беременность, роды и др. [31]. Подобные провоцирующие факторы могут быть определены при первоначальном сборе анамнеза у пациента.

По мнению зарубежных исследователей, факторами риска развития ФРЭ могут быть ранний дебют заболевания и длительное его течение, частые приступы (особенно фокального типа). В анамнезе у этих пациентов нередко бывают указания на фебрильные судороги, возможно, эпилептический статус. Следует учитывать также полиморфность эпилептических приступов, неврологический дефицит или умственную отсталость на момент постановки диагноза. Относительно фармакорезистентности должно настораживать отсутствие ответа на первый ПЭП (при правильном его выборе), аномальная электроэнцефалограмма (ЭЭГ) и наличие интериктальной эпилептиформной активности [1, 32, 33].

Генетические факторы, вероятно, играют важную роль в возникновении многих эпилептических состояний – от классических идиопатических (генетических) генерализованных эпилепсий до эпилептических энцефалопатий, фокальной эпилепсии и ФРЭ. В последние годы многочисленные исследования показали, что генетическая изменчивость связана с лекарственной устойчивостью эпилепсии, включая гены потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов, а также гены метаболизма эндогенных и ксенобиотических веществ [34].

Эпилепсия является частым проявлением опухолей головного мозга. Тип опухоли головного мозга и её локализация, безусловно, будут определяющими факторами риска развития эпилепсии. Опухоли головного мозга, подверженные наибольшему риску судорожных припадков, – это медленно растущие первичные опухоли (глиомы низкой степени дифференцировки), опухоли с кровоизлиянием и множественные метастазы. Судороги, являющиеся симптомами опухоли головного мозга, трудно поддаются лечению. По мнению S. Dupont (2008), эволюция опухоли, модификации опухолевой и околоопухолевой ткани и связанные с ними методы лечения обычно ассоциируются с лекарственной устойчивостью при назначении ПЭП [35].

Пороки развития коры головного мозга (ПРКГМ) считаются одной из значимых причин эпилепсии и нарушений развития ребёнка. ПРКГМ представляют собой макроскопические или микроскопические аномалии коры головного мозга, возникающие вследствие нарушения этапов формирования кортикальной пластинки. В большинстве случаев они генетически детерминированы (имеются аномалии в генах, которые участвуют в пролиферации нейронов, миграции и слоении коры во время эмбриогенеза) [36]. Причиной возникновения ПРКГМ могут быть внутриутробные факторы, связанные с инфекцией, гипоксией, интоксикацией [5].

Ряд заболеваний (туберозный склероз, очаговая кортикальная дисплазия, гемимегалэнцефалия, лиссэнцефалия, подкорковая ламинарная гетеротопия, и др.) сопровождаются развитием ФРЭ [5, 37].

Как показывает практика, при височной эпилепсии наиболее частой гистопатологической находкой при оперативных вмешательствах, в случаях фармакорезистентности является мезиальный височный склероз с гибелью нейронов гиппокампа и смежных структур. Подобные изменения часто встречаются в амигдале, энторинальной коре, темпорополярных отделах коры и височной доле. У пациентов с ФРЭ, требующей хирургического вмешательства, наиболее частым гистологическим диагнозом у взрослых является склероз гиппокампа [38]. Выявлено, что кортикальные дисплазии, атипичные фебрильные судороги, опухоли головного мозга, черепно-мозговые травмы, церебральные мальформации имеют достаточно высокий риск поражения гиппокампальной области [39]. Все эти факторы приводят к снижению числа нейронов и гипервозбудимости непоражённой нервной ткани.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Основной причиной когнитивных, эмоциональных и поведенческих расстройств, которые обычно возникают у пациентов с ФРЭ, является судорожная активность [40].

Среди коморбидных расстройств, сопровождающих эпилепсию, особое место занимает депрессия, на долю которой приходится 4–12 % в период ремиссии и 20–55 % и более при ФРЭ. Депрессия чаще развивается у пациентов со структурной фокальной эпилепсией с частыми (более одного раза в месяц) приступами и принимающими 2–3 ПЭП [41, 42].

Учитывая межполушарную функциональную асимметрию мозга, можно предполагать о значении латерализации очага в возникновении депрессивных расстройств. В проведённых исследованиях по изучению зависимости риска развития депрессии от латерализации эпилептогенного фокуса были получены неоднозначные результаты. Однако большинство учёных считают, что депрессия более характерна для пациентов с левополушарной фокальной эпилепсией [43]. Это может быть объяснено тем, что больные с левосторонним очагом более критично относятся к своему состоянию,

а для пациентов с правосторонним полушарным повреждением характерно преуменьшение или отрицание негативных сторон своего поведения. A. Grabowska-Grzyb и соавт. (2006) установили, что из 203 больных ФРЭ депрессия наблюдается у 49,5 %. Было также показано, что депрессия и эпилепсия могут быть обусловлены одними и теми же причинами [44].

Подтверждена двусторонняя связь эпилепсии и депрессии, а также эпилепсии и суицидальности [45]. При этом депрессия может выступать независимым фактором риска развития первого неспровоцированного эпилептического приступа [46]. Следует отметить, что депрессивные расстройства при эпилепсии имеют свои особенности, отличаясь от депрессии при других неврологических заболеваниях и от первичной депрессии [47]. Депрессивные расстройства принято классифицировать по временной связи с эпилептическими приступами на: 1) преиктальную депрессию; 2) иктальную депрессию; 3) постиктальную депрессию. Преиктальная депрессия возникает за несколько часов, реже – суток, до начала приступа и характеризуется дисфорией, раздражительностью и тревожностью. Иктальная депрессия прослеживается обычно на фоне простых фокальных приступов. Они непродолжительные, стереотипные, ассоциированы с появлением чувства вины, ангедонией и суицидальными мыслями. Постиктальная депрессия длится несколько часов или дней после приступа, характеризуется повышенной восприимчивостью к фрустрирующим факторам, ангедонией, чувством беспомощности, вины, раздражительностью, ощущением несостоятельности. Возможны приступы плача, иногда суицидальные мысли и тенденции к суициду. В анамнезе у этих пациентов могут быть указания на большую депрессию или биполярное расстройство [47].

Тревожные расстройства у больных эпилепсией встречаются в 10–25 % случаев, по данным других авторов – в 50 % и более [48, 49].

Между клиническими проявлениями тревожного расстройства и эпилептическими припадками возможны причинно-следственные и временные взаимоотношения. Так, тревога, появление страхов могут предшествовать возникновению приступа, и нередко эти симптомы входят в структуру простых фокальных (чаще всего височных) и комплексных фокальных приступов с автоматизмами [50].

Поведенческие нарушения у пациентов с эпилепсией встречаются также чаще, чем в общей популяции. При ФРЭ они могут диагностироваться как самостоятельные расстройства или ассоциироваться с аффективными нарушениями (рекуррентными и биполярными депрессиями, дистимиями), как гиперкинетическое расстройство [50].

Причинно-следственные отношения изучены недостаточно, так как бывает сложно получить объективные сведения о наличии и типологии поведенческих нарушений на протяжении всей жизни больного эпилепсией.

Таким образом, изучение нарушений психоэмоционального статуса при ФРЭ остаётся актуальной проблемой современной неврологии и психиатрии. Возникновение психоэмоциональных расстройств является неотъемлемой составляющей течения ФРЭ и отражается

на общем состоянии пациента и его КЖ на разных стадиях развития заболевания.

У больных эпилепсией достаточно часто встречаются когнитивные нарушения, среди которых доминируют нарушения памяти, внимания и брадифрения в межприступном периоде. В патогенезе когнитивных нарушений важную роль играют органические повреждения структур мозга, нейрональная дисфункция, межприступная эпилептическая активность, повторные припадки, а также приём определённых ПЭП [51].

Судорожные приступы вызывают прогрессирующие клеточные и метаболические изменения, коррелирующие с гиппокампальной потерей нейронов, неонейрогенезом и синаптической реорганизацией, а также с повышенной восприимчивостью к вызванным и спонтанным припадкам. Возникают поведенческие и когнитивные нарушения, которые ухудшаются в зависимости от кумулятивного количества приступов [52]. Проблемы с памятью более выражены при фокальных эпилепсиях по сравнению с генерализованными формами эпилепсии, особенно страдает кратковременная память. Нарушения памяти коррелируют с длительным течением неконтролируемой эпилепсии [53].

ИСХОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Приоритетным методом лечения ФРЭ является хирургическое лечение. В настоящее время накапливаются данные об отдалённых результатах оперативного лечения пациентов с ФРЭ после различных видов хирургических вмешательств [54]. Однако единой точки зрения на эффективность разных методов лечения, факторы риска благоприятного и неблагоприятного исходов оперативного лечения нет. Хирургическому лечению эпилепсии обычно подвергаются молодые люди, которые нуждаются в оценке рисков и отдалённых результатов операции. К прогностическим факторам хорошего исхода оперативного лечения эпилепсии относят наличие структурных изменений головного мозга по данным нейровизуализации (мезиальный височный склероз, объёмный процесс), отсутствие фокальных кортикальных дисплазий и других корковых врождённых пороков развития. Кроме того, необходимо учитывать «согласованность» результатов нейровизуализации и электроэнцефалографического мониторинга, а также должен быть достаточный объём хирургической резекции эпилептогенного очага [12, 13, 55].

Традиционным хирургическим доступом считается передневисочная лобэктомия. Передняя височная лобэктомия с амигдалогиппокамэктомией (АМГЛЭ) включает резекцию медиального комплекса, который состоит из амигдалы, гиппокампа и парагиппокампальной извилины. Дополнительно резекции подвергается не вовлечённый в патологический процесс неокортекс. Во многих исследованиях было доказано, что АМГЛЭ превосходит по контролю над приступами длительную медикаментозную терапию у пациентов с ФРЭ [56, 57]. В настоящее время используют и другие хирургические техники.

К таким техникам относят стереотаксическую радиохирургию, лазерную интерстициальную термическую терапию под контролем магнитно-резонансной томографии (MgLiTT, MRI-guided laser interstitial thermal therapy), радиочастотную термокоагуляцию под навигацией стерео-ЭЭГ (SEEG-guided RFTC, stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation) [58]. В некоторых случаях хирургическое лечение ФРЭ невозможно. Ограничения связаны с наличием множества эпилептогенных очагов, невозможностью локализации очага или опасного для любого хирургического вмешательства расположения патологического субстрата (близость функционально значимых зон). Для таких пациентов используются методики нейростимуляции, включающие вагусную стимуляцию (vagus nerve stimulation), глубокую мозговую стимуляцию (deep brain stimulation), гибкую чувствительную стимуляцию (responsive neurostimulation) [58, 59].

Центральная эпилептогенная роль мезиальных височных структур при височной эпилепсии была продемонстрирована на животных моделях височной эпилепсии, а также при структурной церебральной патологии под контролем электрофизиологических и нейровизуализационных исследований. Таким образом, более целенаправленные мезиальные височные резекции, не затрагивающие височный неокортекс, – селективная амигдалогиппокампэктомия (САГЭ), – рассматривались как возможное средство обеспечения эквивалентного контроля приступов с меньшими нейропсихологическими последствиями [60, 61].

По данным крупного исследования (проспективное и ретроспективное), включающего 745 и 766 человек соответственно, перенёсших САГЭ и АМГЛЭ, доля исхода IA по J. Engel в общей группе составила 68 %. Для САГЭ этот показатель равнялся 66 %, для АМГЛЭ – 71 %. Метаанализ продемонстрировал статистически значимое снижение шансов на отсутствие приступов у пациентов, перенёсших САГЭ, по сравнению с пациентами, перенёсшими АМГЛЭ [62]. Согласно данным другого исследования, контроль над приступами при САГЭ был достигнут в 78,2 %, при АМГЛЭ – в 85,7 % случаев [63]. Ещё одно исследование указывает на хорошие результаты контроля над приступами и исход IA по J. Engel у больных ФРЭ: при АМГЛЭ – 72 %, при САГЭ – 71 % [64]. В другом метаанализе не было выявлено статистически значимых различий по исходам между АМГЛЭ и САГЭ [65].

По результатам проведённого нами исследования было выявлено, что у пациентов, перенёсших АМГЛЭ, наблюдался благоприятный исход по контролю над приступами. Исходы хирургического лечения были изучены у 31 пациента через 6 мес. после операции, у 21 пациента – через 1 год, у 2 пациентов – через 2 года. Доля пациентов с выраженным улучшением (I и II классы исходов по J. Engel) составила 87,1 %, 76,2 % и 50 %, соответственно периоду наблюдения [66]. Как правило, после операции пациенты остаются на уменьшенной дозе ПЭП, что снижает ожидаемый эффект операции и требует дальнейшего наблюдения за состоянием соматических и психических функций пациента с коррекцией или отменой фармакотерапии [59].

В середине прошлого столетия эффективность хирургического лечения эпилепсии оценивалась в основном по таким показателям, как полная или частичная ремиссия, снижение частоты приступов, степень изменений данных инструментальных методов исследования. В последние годы результаты хирургического лечения эпилепсии оцениваются не только по снижению частоты и/или прекращению эпилептических приступов, но и по улучшению КЖ, нейропсихологического статуса и когнитивной сферы оперированных больных.

Нейропсихологическая оценка функций определённых областей головного мозга, подлежащих резекции, и возможностей психического резерва пациента позволяет прогнозировать послеоперационное когнитивное расстройство. Успешная операция может остановить снижение умственных способностей из-за резистентного течения эпилепсии и изменить эту негативную тенденцию за счёт «высвобождения» функций, которые были вторично затронуты до операции [67]. Однако операция несёт в себе риск дополнительных нарушений, которые совместно с коморбидными расстройствами могут ускорить снижение когнитивных функций, особенно в пожилом возрасте. С нейропсихологической точки зрения важное значение имеет раннее выявление фармако-резистентности наряду с ранним и полным контролем приступов с максимальным сохранением функциональных тканей при хирургическом лечении [67]. Во многих работах демонстрируется превосходство САГЭ в сохранении нейрокогнитивных функций [68, 69].

В исследовании W. Chengxiong и соавт. (2018) сообщено о равных результатах по исходам J. Engel при САГЭ и АМГЛЭ, но при этом при АМГЛЭ отмечались худшие результаты по нейрокогнитивным нарушениям [70]. В крупном исследовании H. Clusmann сообщалось о лучших результатах после САГЭ в отношении внимания, вербальной памяти и общей нейропсихологической работоспособности [71]. U. Gleissner и соавт. (2002) сообщили о первых результатах через 3 месяца, а затем через год у 140 пациентов, перенёсших САГЭ. Они отметили, что более избирательная процедура может иметь важные когнитивные последствия. Через 3 месяца почти у половины пациентов с левосторонней САГЭ наблюдалась значительная потеря вербальной памяти; функциональные ухудшения были менее выражены при правосторонних операциях. Из 115 человек, которых обследовали в течение одного года, существенного восстановления вербальной памяти по сравнению с более ранним периодом времени не наблюдалось [72].

Проблема КЖ пациентов с ФРЭ связана не только с клиническими проявлениями болезни, но и с необходимостью постоянного приёма лекарств, с личностной реакцией на неё, со сложностями интеграции в социум и их стигматизацией. В медицинской литературе имеется более 80 опросников для оценки КЖ при эпилепсии. При этом во многих из них оценивается влияние эпилепсии в целом или отдельных её симптомов на жизнь пациента. Примером наиболее распространённого специального опросника для пациентов с эпилепсией является опросник Quality Of Life In Epilepsy Patients (QOLIE), пред-

ставленный в различных по объёму вариантах для взрослых (QOLIE-89, QOLIE-31 и QOLIE-10) [73–75].

По результатам систематического обзора A. Saadi и соавт. (2016), включающего данные более 7000 пациентов с эпилепсией, средняя оценка КЖ по опроснику QOLIE-31 составила 59,8 балла при максимальном значении 100 баллов. При этом в странах с высоким уровнем дохода этот показатель был значительно выше [75]. В других исследованиях с использованием различных опросников КЖ пациентов с эпилепсией показали положительное влияние хирургического лечения эпилепсии на этот показатель [76, 77]. По данным исследования V. Ives-Deliperi, J.T. Butler (2017) также отмечается существенное улучшение показателей КЖ по шкале QOLIE-31 у пациентов с ФРЭ после хирургического лечения через 6 и 12 месяцев по сравнению с пациентами, находящимися на медикаментозной терапии [77].

ВЫВОДЫ

Понимание механизмов, лежащих в основе резистентности к ПЭП, может помочь в разработке более эффективных терапевтических вариантов для пациентов с ФРЭ. Разработка ингибитора для Р-гликопротеина – важная задача фармакотерапии резистентных эпилепсий. Идентификация генов, влияющих на риск развития ФРЭ, имеет большое значение как для исследовательских, так и для клинических целей. Открытие новых генов и их эффектов может расширить наши знания о процессах, лежащих в основе предрасположенности к ФРЭ, что потенциально приведёт к открытию новых методов лечения.

Выявление пациентов с ФРЭ и своевременное оказание им специализированной помощи часто задерживается. Эти пациенты больше подвержены высокому риску коморбидных заболеваний и смертности. Однако выявление факторов риска ФРЭ и изменение подхода к лечению конкретного пациента позволяет избежать использования неэффективных ПЭП и побочных эффектов от них, усугубления течения заболевания и т.д.

Хирургическое лечение данной категории больных показывает хорошие результаты, однако объёмы и методы оперативного вмешательства, риски неблагоприятных исходов, состояние психоэмоциональной и когнитивной сферы, особенно в отдалённом послеоперационном периоде, остаются недостаточно изученными.

Оценка КЖ при ФРЭ необходима, как и другие показатели, для определения эффективности проводимого лечения и реабилитации пациентов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018; 59: 2179–2193. doi: 10.1111/epi.14596
2. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*. 2020; 72: 606–638. doi: 10.1124/PR.120.019539
3. Terman SW, Hill CE, Burke JF. Disability in people with epilepsy: A nationally representative cross-sectional study. *Epilepsy Behav*. 2020; 112: 107429. doi: 10.1016/J.YEBEH.2020.107429
4. Айвазян С.О. Предхирургическое обследование детей с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО; 2017. [Ayvazyan SO. Presurgical examination of children with drug-resistant focal epilepsy. Moscow: Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2017. (In Russ.)].
5. Котов А.С., Фирсов К.В., Санду Е.А. Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция. *Русский медицинский журнал*. 2021; (6): 33–39. [Kotov AS, Firsov KV, Sandu EA. Pharmacoresistant epilepsy. Clinical lecture. *RMJ*. 2021; (6): 33–39. (In Russ.)].
6. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В., Иващенко Д.В., Сосина К.А., Дроков А.П., и др. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; (1): 17–25. [Nasyrova RF, Sivakova NA, Lipatova LV, Ivashchenko DV, Sosina KA, Drokov AP, et al. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: Pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review*. 2017; (1): 17–25. (In Russ.)]. doi: 10.20333/2500136-2017-1-17-25
7. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. *Вестник эпилептологии*. 2013; (1): 3–7. [Rudakova IG, Belova YuA, Kotov AS. Drug resistant epilepsy is treatable. *Bulletin of Epileptology*. 2013; (1): 3–7. (In Russ.)].
8. Tavakol S, Royer J, Lowe AJ, Bonilha L, Tracy JL, Jackson GD, et al. Neuroimaging and connectomics of drug-resistant epilepsy at multiple scales: From focal lesions to macroscale networks. *Epilepsia*. 2019; 60: 593–604. doi: 10.1111/EPI.14688
9. Bernhardt BC, Bonilha L, Gross DW. Network analysis for a network disorder: The emerging role of graph theory in the study of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015; 50: 162–170. doi: 10.1016/J.YEBEH.2015.06.005
10. Denton A, Thorpe L, Carter A, Angarita-Fonseca A, Waterhouse K, Hernandez Ronquillo L. Definitions and risk factors for drug-resistant epilepsy in an adult cohort. *Front Neurol*. 2021; 12: 1–9. doi: 10.3389/FNEUR.2021.777888
11. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: A population-based study. *Neurology*. 2009; 73: 1041–1045. doi: 10.1212/WNL.0B013E3181B9C86F
12. Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, Braun KPJ, Aichholzer M, Amorim I, et al. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: A retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2020; 19: 748–757. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30220-9
13. Арешкина И.Г., Сапронова М.Р., Шнайдер Н.А., Народова Е.А., Дмитренко Д.В. Исходы хирургического лечения эпилепсии. *Доктор.Ру*. 2020; 19(4): 29–34. [Arashkina IG, Sapronova MR, Schnaider NA, Narodova EA, Dmitrenko DV Outcomes of epilepsy surgery. *Doctor.Ru*. 2020; 19(4): 29–34. (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-29-34
14. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В., и др. Результаты хирургиче-

ского лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. *Нейрохирургия*. 2017; (1): 15-22. [Krylov VV, Gekht AB, Trifonov IS, Lebedeva AV, Kaimovskii IL, Sinkin MV, et al. The surgical treatment outcomes in patients suffered from various types of pharmacoresistant epilepsy. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2017; (1): 15-22. (In Russ.)].

15. Witt JA, Krutenko T, Gädeke M, Surges R, Elger CE, Helmstaedter C. Accuracy of expert predictions of seizure freedom after epilepsy surgery. *Seizure*. 2019; 70: 59-62. doi: 10.1016/j.seizure.2019.06.030

16. Лебедева А.В., Меликян Э.Г., Степаненко А.Ю., Хомутов В.Е., Гехт А.Б. Динамика качества жизни у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при хирургических методах лечения. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011; (6): 67-70. [Lebedeva AV, Melikyan EG, Stepanenko AY, Khomutov VE, Guekht AB. Quality of life dynamics in pharmacoresistant epilepsy patients after epilepsy surgery. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2011; (6): 67-70. (In Russ.)]

17. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В., и др. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116(9-2): 13-18. [Krylov VV, Guekht AB, Trifonov IS, Lebedeva AV, Kaimovskii IL, Sinkin MV, et al. Outcomes of surgical treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116(9-2): 13-18. (In Russ.)]. doi: 10.17116/JNEURO20161169213-18

18. Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: Multiple hypotheses, few answers. *Front Neurol*. 2017; 8: 1-19. doi: 10.3389/FNEUR.2017.00301/BIBTEX

19. Литовченко Т.А. Резистентные эпилепсии: причины и методы лечения. *НейроNEWS: Психоневрология и нейропсихиатрия*. 2010; 6. [Litovchenko TA. Resistant epilepsies: Causes and treatments. *NeuroNEWS: Psychoneurology and Neuropsychiatry*. 2010; 6. (In Russ.)].

20. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6: 1-28. doi: 10.1101/CSHPERSPECT.A022780

21. Сажина Т.А., Ситовская Д.А., Забродская Ю.М., Бажанова Е.Д. Функциональный дисбаланс глутамат- и ГАМКергической нейрональных систем в патогенезе очаговой фармакорезистентной эпилепсии у человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 168(10): 519-522. [Sazhina TA, Sitovskaya DA, Zabrodskaya YuM, Bazhanova ED. Functional imbalance of glutamatergic and GABAergic neuronal systems in the pathogenesis of focal pharmacoresistant epilepsy in humans. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019; 168(10): 519-522. (In Russ.)].

22. Якушева Е.Н., Титов Д.С. Структура и функционирование белка множественной лекарственной устойчивости. *Биохимия*. 2018; 83: 1148-1172. [Yakusheva EN, Titov DS. Structure and function of the multidrug resistance protein 1. *Biochemistry (Moscow)*. 2018; 83: 1148-1172. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0320972518080043

23. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004; 5(7): 553-564. doi: 10.1038/nrn1430

24. König J, Müller F, Fromm MF. Transporters and drug-drug interactions: Important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol Rev*. 2013; 65: 944-966. doi: 10.1124/PR.113.007518

25. Langeh U, Chawla P, Gupta G, Das, Singh S. A novel approach to refractory epilepsy by targeting PGP peripherally and centrally: Therapeutic targets and future perspectives. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2020; 19: 741-749. doi: 10.2174/1871527319999200819093109

26. Gleichgerricht E, Kocher M, Bonilha L. Connectomics and graph theory analyses: Novel insights into network abnormalities in epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56: 1660-1668. doi: 10.1111/EPI.13133

27. Годухин О.В. Клеточно-молекулярные механизмы киндлинга. *Успехи физиологических наук*. 2005; 36: 41-54. [Godukhin OV. Cellular and molecular mechanisms of kindling. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2005; 36: 41-54. (In Russ.)].

28. Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy Curr*. 2008; 8: 127-130. doi: 10.1111/J.1535-7511.2008.00272.X

29. Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2013; 54(Suppl 2): 33-40. doi: 10.1111/EPI.12182

30. Котов А.С., Фирсов К.В. *Фармакорезистентная эпилепсия (руководство для врачей)*. М.: Медицинское информационное агентство; 2022. [Kotov AS, Firsov KV. *Pharmacoresistant epilepsy (guidelines for physicians)*. Moscow: Medical Information Agency; 2022. (In Russ.)].

31. Котов А.С. Эпилепсия у злоупотребляющих алкоголем и наркотиками. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 2015: 85-88. [Kotov AS. Epilepsy in alcohol and drug abusers. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 2015: 85-88. (In Russ.)]. doi: 10.17116/JNEURO201511510185-88

32. Roy PL, Ronquillo LH, Ladino LD, Tellez-Zenteno JF. Risk factors associated with drug resistant focal epilepsy in adults: A case control study. *Seizure*. 2019; 73: 46-50. doi: 10.1016/J.SEIZURE.2019.10.020

33. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018; 75: 279-286. doi: 10.1001/JAMANEUROL.2017.3949

34. Boschiero MN, Camporeze B, dos Santos JS, da Costa LB, Bonafé GA, de Queiroz LS, et al. The single nucleotide variant n.60G>C in the microRNA-146a associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2020; 162: 1-8. doi: 10.1016/J.EPLEPSYRES.2020.106305

35. Dupont S. Épilepsie et tumeurs cérébrales. *Rev Neurol (Paris)*. 2008; 164: 517-522. doi: 10.1016/J.NEUROL.2008.03.016

36. Andrade DM. Genetic basis in epilepsies caused by malformations of cortical development and in those with structurally normal brain. *Hum Genet*. 2009; 126: 173-193. doi: 10.1007/S00439-009-0702-1

37. Thompson SA, Kalamangalam GP, Tandon N. Intracranial evaluation and laser ablation for epilepsy with periventricular nodular heterotopia. *Seizure*. 2016; 41: 211-216. doi: 10.1016/J.SEIZURE.2016.06.019

38. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *New Engl J Med*. 2017; 377: 1648-1656. doi: 10.1056/NEJMOA1703784/SUPPL_FILE/NEJMOA1703784_DISCLOSURES.PDF

39. Patterson KP, Baram TZ, Shinnar S. Origins of temporal lobe epilepsy: Febrile seizures and febrile status epilepticus. *Neurotherapeutics*. 2014; 11: 242-250. doi: 10.1007/S13311-014-0263-4

40. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014; 37: 59-70. doi: 10.1016/J.YEBEH.2014.05.031
41. Kimiskidis VK, Triantafyllou NI, Kararizou E, Gatzonis SS, Fountoulakis KN, Siatouni A, et al. Depression and anxiety in epilepsy: The association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psychiatry.* 2007; 6(28): 1-8. doi: 10.1186/1744-859X-6-28
42. Yevstyhnieiev VV, Kysten OV, Lipatova LV, Sakovych RA, Kapustyna TV. Temporal epilepsy: Morphological substantiation of psychoemotional disorders. *International Neurological Journal.* 2016; (2): 13-18.
43. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: Etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia.* 1999; 40(Suppl 10): s21-s47. doi: 10.1111/J.1528-1157.1999.TB00884.X
44. Grabowska-Grzyb A, Nagańska E, Wolańczyk T. Hypersexuality in two patients with epilepsy treated with lamotrigine. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 663-665. doi: 10.1016/J.YEBEH.2006.01.005
45. Elliott JO, Lu B, Shneker B, Charyton C, Layne Moore J. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009; 14: 125-129. doi: 10.1016/J.YEBEH.2008.10.013
46. Меликян Э.Г., Гехт А.Б. Влияние коморбидных расстройств на качество жизни больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111: 91-97. [Melikian EG, Gekht AB. Effect of comorbidity on quality of life of patients with epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2011; 111(1): 91-97. (In Russ.)].
47. Воробьева О.В., Скрипкин А.Ю. Депрессия у пациентов, страдающих эпилепсией (особенности феноменологии и подходы к лечению). *Лечебное дело.* 2010: 96-104. [Vorobeva OV, Skripkin AYU. Depression in patients with epilepsy (phenomenology features and approaches to treatment). *Lechebnoe delo.* 2010: 96-104. (In Russ.)].
48. Zhong R, Li Z, Chen Q, Zhang H, Zhang X, Lin W. Effects of insomnia and levels of depression and anxiety symptoms on quality of life in people with epilepsy. *BMC Psychiatry.* 2022; 22: 1-6. doi: 10.1186/s12888-022-04154-0
49. Rauh R, Schulze-Bonhage A, Metternich B. Assessment of anxiety in patients with epilepsy: A literature review. *Front Neurol.* 2022; 13: 836321. doi: 10.3389/fneur.2022.836321
50. Марценковский И.А., Марценковская И.И. Расстройства психики и поведения при эпилепсиях: клиническая типология и терапевтические стратегии. *НейроNews: Психоневрология и нейропсихиатрия.* 2015; 5: 21-33. [Martsenkovsky IA, Martsenkovskaya II. Mental and behavioral disorders in epilepsy: Clinical typology and therapeutic strategies. *NeuroNews: Psychoneurology and Neuropsychiatry.* 2015; 5: 21-33. (In Russ.)].
51. Пизова Н.В. Эпилепсия и когнитивные нарушения: какой антиконвульсант выбрать? *Медицинский совет.* 2019; (9): 32-38. [Pizova NV. Epilepsy and cognitive impairment. How to choose an anticonvulsant drug? *Medical Council.* 2019; (9): 32-38. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-32-38
52. Holopainen IE. Seizures in the developing brain: Cellular and molecular mechanisms of neuronal damage, neurogenesis and cellular reorganization. *Neurochem Int.* 2008; 52: 935-947. doi: 10.1016/j.neuint.2007.10.021
53. Novak A, Vizjak K, Rakusa M. Cognitive impairment in people with epilepsy. *J Clin Med.* 2022; 11: 267-280. doi: 10.3390/JCM11010267
54. Петросян Д.В., Копачев Д.Н., Шаркова С.М., Кремнева Е.И., Драгой О.В., Михайлова Е.Н., и др. Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной структурной височной эпилепсией. *Нервные болезни.* 2021; (4): 42-47. [Petrosyan DV, Kopachev DN, Sharkova SM, Kremneva EI, Dragoi OV, Mikhailova EN, et al. Results of surgical treatment of patients with drug-resistant structural temporal lobe epilepsy. *Nervous Diseases.* 2021; (4): 42-47. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12375
55. Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, Flink R, Kumlien E, Källén K, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: A national prospective and longitudinal study. *Neurology.* 2013; 81: 1244-1251. doi: 10.1212/WNL.0B013E3182A6CA7B
56. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A randomized trial. *JAMA.* 2012; 307: 922-930. doi: 10.1001/JAMA.2012.220
57. Rathore C, Jeyaraj MK, Dash GK, Wattamwar P, Baheti N, Sarma SP, et al. Outcome after seizure recurrence on antiepileptic drug withdrawal following temporal lobectomy. *Neurology.* 2018; 91: e208-216. doi: 10.1212/WNL.0000000000005820
58. Субботина О.П., Тибеккина Л.М., Тонян С.Н. Клинико-диагностические особенности и эффективность хирургического лечения мезиальной височной эпилепсии. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2022; 181: 91-99. [Subbotina OP, Tibekina LM, Tonyan SN. Clinical diagnostic features and surgical outcomes of mesial temporal lobe epilepsy. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2022; 181(3): 91-99. (In Russ.)]. doi: 10.24884/0042-4625-2022-181-3-91-99
59. Charyyeva G, Tibekina LM, Subbotina OP. Pharmacoresistance in epilepsy and ways for overcoming it (literature review). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2020; 15: 184-197. doi: 10.21638/spbu11.2020.303
60. Hemb M, Palmini A, Paglioli E, Paglioli EB, Da Costa J, Azambuja N, et al. An 18-year follow-up of seizure outcome after surgery for temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84: 800-805. doi: 10.1136/JNNP-2012-304038
61. Yue J, Zhang CQ, Hou Z, Yang H. Subtemporal selective amygdalohippocampectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy: Systematic review of seizure and neuropsychological outcomes. *Epilepsy Behav.* 2020; 112: 1-6. doi: 10.1016/J.YEBEH.2020.107435
62. Hu WH, Zhang C, Zhang K, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. *J Neurosurg.* 2013; 119: 1089-1097. doi: 10.3171/2013.8.JNS121854
63. Wendling AS, Hirsch E, Wisniewski I, Davanture C, Ofer I, Zentner J, et al. Selective amygdalohippocampectomy versus standard temporal lobectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2013; 104: 94-104. doi: 10.1016/J.EPLEPSYRES.2012.09.007
64. Paglioli E, Palmini A, Portuguese M, Paglioli E, Azambuja N, Da Costa JC, et al. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: Selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg.* 2006; 104: 70-78. doi: 10.3171/JNS.2006.104.1.70
65. Jain P, Tomlinson G, Snead C, Sander B, Widjaja E. Systematic review and network meta-analysis of resective surgery

for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89: 1138-1144. doi: 10.1136/JNNP-2017-317783

66. Аль-Сахли У.А., Тибеккина Л.М., Спиричева Е.В., Самсонов Д.В. Исходы разных методов хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. *Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье: Материалы XXVI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей*. 2023: 593-594. [Al-Sahl OA, Tibekina LM, Spiricheva EV, Samsonov DV. Outcomes of different methods of surgical treatment of patients with drug-resistant epilepsy. *Fundamental Science and Clinical Medicine – Human and His Health: Proceedings of the XXVI International Medical-Biological Conference of Young Researchers*. 2023: 593-594. (In Russ.)]. doi: 10.32415/scientia_978-5-6049390-4-8

67. Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2004; 5: 45-55. doi: 10.1016/J.YEBEH.2003.11.006

68. Helmstaedter C, Richter S, Röske S, Oltmanns F, Schramm J, Lehmann TN. Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2008; 49: 88-97. doi: 10.1111/J.1528-1167.2007.01386.X

69. Krámská L, Šroubek J, Česák T, Vojtěch Z. One-year neuropsychological outcome after temporal lobe epilepsy surgery in large Czech sample: Search for factors contributing to memory decline. *Surg Neurol Int*. 2022; 13(248): 1-10. doi: 10.25259/SNI_335_2022

70. Chengxiong W, Dingyang L, Zhiquan Y, Zhuanyi Y. Clinical outcomes after medial temporal lobe epilepsy surgery: Anterior temporal lobectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018; 43: 638-645. doi: 10.11817/J.ISSN.1672-7347.2018.06.010

71. Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Osterlun B, Fimmers R, et al. Prognostic factors and outcome after dif-

ferent types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg*. 2002; 97: 1131-1141. doi: 10.3171/JNS.2002.97.5.1131

72. Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy: A study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43: 87-95. doi: 10.1046/J.1528-1157.2002.24101.X

73. Евстигнеев В.В., Бельская Г.Н., Кистень О.В., Пономарева И.В., Лузанова Е.И. Качество жизни и восстановительная терапия с использованием ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентной эпилепсией. *Международный неврологический журнал*. 2017; 90(4): 85-92. [Evstigneev VV, Belskaya GN, Kisten OV, Ponomareva IV, Luzanova EI. Quality of life and restorative treatment using repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with intractable epilepsy. *International Neurological Journal*. 2017; 90(4): 85-92. (In Russ.)]. doi: 10.22141/2224-0713.4.90.2017.107267

74. Меликян Э.Г., Мильчакова Л.Е., Лебедева А.В., Бондарева И.Б., Гехт А.Б. Возрастные аспекты исследования качества жизни больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112: 78-82. [Melikian EG, Milchakova LE, Lebedeva AV, Bondareva IB, Guekht AB. Age aspects of quality of life research in patients with epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012; 112(6-2): 78-82. (In Russ.)].

75. Saadi A, Patenaude B, Mateen FJ. Quality of life in epilepsy-31 inventory (QOLIE-31) scores: A global comparison. *Epilepsy Behav*. 2016; 65: 13-17. doi: 10.1016/J.YEBEH.2016.09.032

76. Edelvik A, Taft C, Ekstedt G, Malmgren K. Health-related quality of life and emotional well-being after epilepsy surgery: A prospective, controlled, long-term follow-up. *Epilepsia*. 2017; 58: 1706-1715. doi: 10.1111/EPI.13874

77. Ives-Deliperi V, Butler JT. Quality of life one year after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2017; 75: 213-217. doi: 10.1016/J.YEBEH.2017.08.014

Сведения об авторах

Тибеккина Людмила Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии и неврологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: lmtibekina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8347-4425>

Аль-Сахли Усама Абдулвахаб Мохаммед – клинический аспирант кафедры нейрохирургии и неврологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач-невролог, СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», e-mail: ysama2020@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8988-1240>

Флуд Виктор Васильевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нейрохирургии и неврологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: fludvictor@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9441-0155>

Information about the authors

Lyudmila M. Tibekina – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Neurosurgery and Neurology, Saint Petersburg State University, Russian Federation, e-mail: lmtibekina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8347-4425>

Osamah Abdulwahab Mohammed Al-Sahl – Postgraduate at the Department of Neurosurgery and Neurology, Saint Petersburg State University; Neurologist, Elizavetinskaya Hospital, e-mail: ysama2020@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8988-1240>

Viktor V. Flud – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Neurology and Neurosurgery, Saint Petersburg State University, e-mail: fludvictor@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9441-0155>