

ВЕРОЯТНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

К.В. Фирсов, А.С. Котов, М.Г. Амирханян

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Резюме

Формы эпилепсии, устойчивые к медикаментозному лечению, представляют собой важную медицинскую и социальную проблему.

Цель работы. Оценка вероятности достижения ремиссии после коррекции терапии у пациентов с фармако-резистентной фокальной эпилепсией.

Материал и методы. В исследование были включены 309 пациентов, разделенных на три разнородные группы: группа пациентов с фокальной фармакорезистентной эпилепсией; группа пациентов с суперрефрактерной фокальной эпилепсией; группа контроля — пациенты, ранее не получавшие лечения. Обследование включало сбор анамнеза, клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, анализ данных медицинской документации. Осуществлялась коррекция терапии.

Результаты. После коррекции терапии ремиссия у пациентов в группе 1 была достигнута у 27,8% пациентов, улучшение — у 27,1%, отсутствие эффекта — у 45,1%; в группе 2 ремиссия была достигнута у 13,2% пациентов, улучшение — у 28,6%, отсутствие эффекта — у 58,2%; в группе 3 ремиссия была достигнута у 41,2% пациентов, улучшение — у 32,9%, отсутствие эффекта — у 25,9%. Негативные прогностические факторы не продемонстрировали достоверной корреляции с отсутствием эффекта от терапии.

Заключение. После коррекции терапии удалось добиться ремиссии у ряда пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, при этом негативные прогностические факторы не исключают вероятности достижения ремиссии.

Ключевые слова: эпилепсия; фокальная; эффективность; фармакорезистентность; диагностика; лечение.

Для цитирования: Фирсов К.В., Котов А.С., Амирханян М.Г. Вероятность достижения ремиссии после коррекции терапии у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(3):36–43. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-36-43

Для корреспонденции: Фирсов Константин Владимирович, e-mail: firsovkonst@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Фирсов К.В., <https://orcid.org/0000-0002-3291-7994>; e-mail: firsovkonst@yandex.ru

Котов А.С., <https://orcid.org/0000-0001-6260-6989>; e-mail: alexeykotov1980@gmail.com

Амирханян М.Г., <https://orcid.org/0000-0002-7117-7423>; e-mail: sciencelife@mail.ru

THE PROBABILITY OF ACHIEVING REMISSION AFTER CORRECTION OF THERAPY IN PATIENTS WITH PHARMACORESISTANT FOCAL EPILEPSY

K. V. Firsov, A. S. Kotov, M. G. Amirchanyan

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

Abstract

Drug-resistant forms of epilepsy are an important medical and social problem.

Goal of the work. Evaluation of the probability of achieving remission after correction of therapy in patients with drug-resistant focal epilepsy.

Material and methods. The study included 309 patients divided into three heterogeneous groups: a group of patients with focal pharmacoresistant epilepsy; a group of patients with super refractory focal epilepsy; control group — patients who had not previously received treatment. The examination included history taking, clinical and neurological examination, routine EEG and/or EEG video monitoring, MRI of the brain, and analysis of medical records. Therapy was adjusted.

Results. After correction of therapy, remission in patients in Group 1 was achieved in 27.8% of patients, improvement — in 27.1%, no effect — in 45.1%; in Group 2, remission was achieved in 13.2% of patients, improvement — in 28.6%, no effect — in 58.2%; in Group 3, remission was achieved in 41.2% of patients, improvement — in 32.9%, no effect — in 25.9%. Negative prognostic factors did not show a significant correlation with the lack of effect of therapy.

Conclusion. After correction of therapy, remission was achieved in several patients with drug-resistant focal epilepsy, while negative prognostic factors do not exclude the possibility of achieving remission.

Key words: epilepsy; focal; efficacy; pharmacoresistance; diagnosis; treatment.

For citation: Firsov K.V., Kotov A.S., Amirchanyan M.G. The probability of achieving remission after correction of therapy in patients with pharmacoresistant focal epilepsy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(3):36–43. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-36-43

For correspondence: Konstantin V. Firsov, e-mail: firsovkonst@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Firsov K.V., <https://orcid.org/0000-0002-3291-7994>; e-mail: firsovkonst@yandex.ru

Kotov A.S., <https://orcid.org/0000-0001-6260-6989>; e-mail: alexeykotov1980@gmail.com

Amirchanyan M.G., <https://orcid.org/0000-0002-7117-7423>; e-mail: sciencelife@mail.ru

Received 23.01.2023

Accepted 25.04.2023

Сокращения: АПМ — антиприступные медикаменты; Ж — женщины; М — мужчины; МРТ — магнитно-резонансная томография; РКТ — рентгеновская компьютерная томография; ФРЭ — фармакорезистентная фокальная эпилепсия; ФЭ — фокальная эпилепсия; ЭЭГ — электроэнцефалография; EEG — electroencephalography; MRI — magnetic resonance imaging.

Введение. Формы эпилепсии, устойчивые к медикаментозному лечению, представляют собой важную медицинскую и социальную проблему. Неподдающиеся коррекции эпилептические приступы вызывают у пациентов социальные и финансовые проблемы, снижают качество жизни. Перед эпилептологом стоит задача раннего выявления фармакорезистентности в целях предотвращения длительного периода неэффективной терапии. К сожалению, в реальной клинической практике выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом нередко происходит только после длительного безуспешного лечения различными препаратами.

Целью работы была оценка вероятности достижения ремиссии после коррекции терапии у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (ФРЭ).

Материал и методы. В исследование были включены 309 пациентов, из них 145 (46,9%) мужчин (М) и 164 (53,1%) женщины (Ж) с фокальной эпилепсией (ФЭ) в возрасте старше 18 лет, у которых диагноз устанавливался в соответствии с определением эпилепсии 2014 г., классификациями эпилепсий и эпилептических приступов 2017 г., эпилептических синдромов 2022 г. [1–4].

В исследование не включались следующие пациенты: некомплаентные; имеющие в анамнезе неэпилептические приступы любой этиологии; с острыми симптоматическими приступами.

Пациенты были разделены на три группы: группа 1 — пациенты, не получившие эффекта от двух адекватных попыток терапии правильно подобранными антиприступными медикаментами (АПМ) в терапевтической дозе в режиме двух последовательных монотерапий или монотерапии с последующей дуотерапией, соответствующие критериям ФРЭ 2010 года [5] ($n = 133$, из них 66 (49,6%) М и 67 (50,4%) Ж); группа 2 — пациенты, не получившие эффекта от четырех и более адекватных попыток терапии АПМ — группа пациентов с суперрефрактерной

фокальной эпилепсией ($n = 91$, из них 32 (35,2%) М и 59 (64,8%) Ж); группа 3 — пациенты, ранее не получавшие АПМ, — группа контроля ($n = 85$, из них 47 (55,3%) М и 38 (44,7%) Ж).

Клиническое обследование проводилось по общепринятой методике на каждом визите и включало сбор анамнеза, оценку соматического и неврологического статуса. Анализ подвергались данные медицинской документации, отражающие предыдущие периоды наблюдения за пациентом. Инструментальные методы исследования включали проведение пациентам ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинга, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) (при невозможности проведения МРТ) или осуществлялся анализ ранее проведенных нейровизуализационных исследований.

Исследование являлось ретроспективно-проспективным, лонгитюдным. После первичного осмотра всем пациентам корректировалась или назначалась впервые (в группе контроля) терапия.

Объективный контроль эффективности терапевтических мероприятий проводился на основании данных анамнеза и дневника приступов, ведение которого было рекомендовано всем пациентам. Дневник приступов предполагал необходимость внесения данных не только о наличии приступов, но и о режиме дозирования и факте приема АПМ, что позволяло контролировать комплаентность пациентов. В случае снижения частоты приступов менее чем на 50% терапия считалась неэффективной («нет эффекта»); при уменьшении количества приступов более чем на 50% отмечался значимый эффект («улучшение»), при полном контроле над приступами — констатировалась ремиссия. Катамнез был изучен/отслежен у всех пациентов с момента дебюта заболевания (1961 г. — самый ранний) до окончания исследования — 2022 г. Пациенты наблюдались амбулаторно в течение не менее 36 мес. Минимальное количество визитов: первичный осмотр, повторный осмотр — в среднем через 12 мес. При необходимости (сбор анамнеза, оценка состояния, коррекция терапии, анализ результатов плановых исследований и др.) пациентам обеспечивалось большее количество осмотров. Все полученные данные систематизировались и архивировались в виде формализованной истории болезни и рабочей таблицы на бумажных и электронных носителях.

Оценивалось влияние на исход лечения основных факторов, ассоциирующихся с неблагоприятным прогнозом в отношении достижения ремиссии, приведенных в авторитетных публикациях по данной теме [10–18].

С точки зрения эпилептогенности в соответствии с рекомендациями Российской противоэпилептической лиги [7] выделялись следующие группы структурных изменений, определяемых с помощью МРТ:

- неэпилептогенные (перивентрикулярная постгипоксическая лейкопатия; структурная патология мозжечка; кисты прозрачной перегородки; церебральные и пиальные кальцинаты; гидроцефалия; микроаденома и иные опухоли гипофиза; патология краниовертебрального перехода);
- условно эпилептогенные (внутричерепные и арахноидальные кисты; очаговые и диффузные дисциркуляторные нарушения; посттравматическая деструкция; опухоли; сосудистые мальформативные и неопластические образования; дисметаболические и токсические энцефалопатии; мультифокальная и псевдотуморозная демиелинизация; гамартома гипоталамуса; патология мозолистого тела; диффузные или локальные неспецифические атрофические изменения коры);
- эпилептогенные (кортикальные дисплазии; глобальные аномалии развития мозга; склероз гиппокампа; арахноидальные кисты переднего полюса височной доли; энцефалотригеминальный ангиоматоз; очаговый энцефалит Расмуссена; туберозный склероз; ганглиоглиомы кортикальной пластинки; дисэмбриопластический нейроэпителиальный опухоль).

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием человека Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, пересмотр 2013 г. Пациенты заполняли информированное добровольное согласие на все виды медицинских вмешательств.

Статистический анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics v 25.0 (IBM corp., USA). Использовались качественные данные (номинальная шкала измерений). К результатам измерений, проведенным в номинальной шкале, возможно применение только ограниченного числа статистических методов. Многофакторный анализ неприменим к качественным данным, полученным по шкале наименований [6]. Для качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Для статистической оценки полученных в исследовании качественных переменных в несвязанных выборках, измеренных в номинальной дихотомической шкале, при сопоставлении двух выборок по частоте встречаемости исследуемого признака использовался критерий ϕ — угловое преобразование Фишера (критерий Фишера). Оценивалась статистическая значимость различий между выборками, в которых зарегистрирован исследуемый признак.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту на момент дебюта эпилепсии в группах 1, 2, 3

Возраст на момент дебюта эпилепсии, годы	Группа 1, $n = 133$ (%)	Группа 2, $n = 91$ (%)	Группа 3, $n = 85$ (%)
1–9	36 (27,1)	45 (49,4)	—
10–19	43 (32,3)	33 (36,3)	19 (22,3)
20–29	22 (16,5)	7 (7,7)	26 (30,6)
30–39	16 (12)	3 (3,3)	18 (21,2)
40–49	7 (5,3)	2 (2,2)	13 (15,3)
50–59	4 (3)	1 (1,1)	7 (8,2)
60–69	5 (3,8)	—	—
70 и старше	—	—	2 (2,4)

Table 1

Distribution of patients by age at the time of the onset of epilepsy in groups 1, 2, 3

Age at the time of the onset of epilepsy (years)	Group 1, $n = 133$ (%)	Group 2, $n = 91$ (%)	Group 3, $n = 85$ (%)
1–9	36 (27.1)	45 (49.4)	—
10–19	43 (32.3)	33 (36.3)	19 (22.3)
20–29	22 (16.5)	7 (7.7)	26 (30.6)
30–39	16 (12)	3 (3.3)	18 (21.2)
40–49	7 (5.3)	2 (2.2)	13 (15.3)
50–59	4 (3)	1 (1.1)	7 (8.2)
60–69	5 (3.8)	—	—
70 and older	—	—	2 (2.4)

Вначале при сравнении двух выборок определялся коэффициент $\phi_{\text{эмп}}$ (эмпирическое значение). Затем проводилось его сравнение с критическим значением $\phi_{\text{кр}}$. $(0,01) = 2,31$. В случае $\phi_{\text{эмп}} > \phi_{\text{кр}}$, $(0,01) = 2,31$ устанавливалась статистическая значимость различий между выборками с вероятностью ошибки первого рода менее 1% ($p < 0,01$).

Данный критерий по сравнению с критерием Хи-квадрат Пирсона обладает более высокой мощностью, особенно при сравнении малых выборок.

При сравнении двух переменных, измеренных в номинальной дихотомической шкале, мерой корреляционной связи служил коэффициент корреляции ϕ Пирсона. При интерпретации получаемого значения коэффициента корреляции ϕ степень тесноты связи между признаками оценивалась по шкале Чеддока: до $|\pm 0,3|$ — практически отсутствует; $|\pm 0,3|$ – $|\pm 0,5|$ — слабая; $|\pm 0,5|$ – $|\pm 0,7|$ — умеренная; $|\pm 0,7|$ – $|\pm 1,0|$ — сильная. Помимо коэффициента корреляции ϕ оценивался уровень значимости коэффициента корреляции. Статистически значимым был установлен коэффициент корреляции $\phi > 0,7$; а также при ϕ , соответствующем уровню статистической значимости $p < 0,01$.

Результаты. Распределение пациентов по возрасту на момент дебюта эпилепсии в группах 1, 2, 3 приведено в табл. 1.

Результаты оценки статистической значимости различий между группами 1, 2, 3 по возрасту на момент дебюта эпилепсии с использованием критерия Фишера $\phi_{\text{кр}}$, $(0,01) = 2,31$ приведены в табл. 2.

Согласно данным, приведенным в табл. 1 и 2, отмечается тенденция к более раннему дебюту

Таблица 2

Статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3 по возрасту на момент дебюта эпилепсии

Возраст на момент дебюта эпилепсии, годы	Группы 1 и 2, $\Phi_{\text{эп.}}$	Группы 1 и 3, $\Phi_{\text{эп.}}$	Группы 2 и 3, $\Phi_{\text{эп.}}$
1–9	3,425*	6,301*	8,89*
10–19	0,617	1,606	2,035
20–29	2,021	2,412*	4,044*
30–39	2,514*	1,8	3,925*
40–49	1,228	2,441*	3,354*
50–59	1,014	1,678	2,46*

Примечание: здесь и в табл. 4, 6, 8, 10: * — $p < 0,01$.

Table 2

Statistical significance of differences between groups 1, 2, 3 by age at the time of epilepsy onset

Age at the time of the onset of epilepsy (years)	Groups 1 и 2, $\Phi_{\text{эп.}}$	Groups 1 и 3, $\Phi_{\text{эп.}}$	Groups 2 и 3, $\Phi_{\text{эп.}}$
1–9	3.425*	6.301*	8.89*
10–19	0.617	1.606	2.035
20–29	2.021	2.412*	4.044*
30–39	2.514*	1.8	3.925*
40–49	1.228	2.441*	3.354*
50–59	1.014	1.678	2.46*

Note: here and in tables 4, 6, 8, 10: * — $p < 0,01$.

Таблица 3

Распределение пациентов в группах 1, 2, 3 по частоте приступов до момента первого визита к врачу в данном исследовании

Частота приступов	Группа 1, $n = 133$ (%)	Группа 2, $n = 91$ (%)	Группа 3, $n = 85$ (%)
Реже 1 раза в год	8 (6)	2 (2,2)	13 (15,3)
Несколько раз в год	17 (12,8)	4 (4,4)	22 (25,9)
Несколько раз в месяц	83 (62,4)	63 (69,2)	43 (50,6)
Ежедневно	25 (18,8)	22 (24,2)	7 (8,2)

Table 3

Distribution of patients in groups 1, 2, 3 by frequency of seizures before the first visit to the doctor in this study

Frequency of seizures	Group 1, $n = 133$ (%)	Group 2, $n = 91$ (%)	Group 3, $n = 85$ (%)
Less than 1 time a year	8 (6)	2 (2.2)	13 (15.3)
Several times a year	17 (12.8)	4 (4.4)	22 (25.9)
Several times a month	83 (62.4)	63 (69.2)	43 (50.6)
Daily	25 (18.8)	22 (24.2)	7 (8.2)

эпилепсии у пациентов с суперрефрактерной эпилепсией (группа 2) по сравнению с ФРЭ (группа 1), особенно на первом десятилетии жизни ($p < 0,01$). В связи с особенностью изучаемого контингента (пациенты старше 18 лет) в группу контроля (группа 3) не попали больные с началом заболевания на первом или в начале второго десятилетия жизни (так как за прошедшие до 18-летия годы такие пациенты в подавляющем большинстве случаев уже обратились к врачу и получали то или иное лечение).

Распределение пациентов по частоте приступов до момента первого визита к врачу в данном исследовании приведено в табл. 3.

Таблица 4

Статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3 по частоте приступов до момента первого визита к врачу в данном исследовании

Частота приступов	Группы 1 и 2, $\Phi_{\text{эп.}}$	Группы 1 и 3, $\Phi_{\text{эп.}}$	Группы 2 и 3, $\Phi_{\text{эп.}}$
Реже 1 раза в год	1,448	2,225	3,354*
Несколько раз в год	2,271	2,42*	4,276*
Несколько раз в месяц	1,058	1,714	2,532*
Ежедневно	0,97	2,276	2,97*

Table 4

Statistical significance of differences between groups 1, 2, 3 in the frequency of seizures before the first visit to the doctor in this study

Frequency of seizures	Groups 1 и 2, $\Phi_{\text{эп.}}$	Groups 1 и 3, $\Phi_{\text{эп.}}$	Groups 2 и 3, $\Phi_{\text{эп.}}$
Less than 1 time a year	1.448	2.225	3.354*
Several times a year	2.271	2.42*	4.276*
Several times a month	1.058	1.714	2.532*
Daily	0.97	2.276	2.97*

Таблица 5

Структурные изменения, выявленные с помощью рутинной МРТ в группах 1, 2, 3

Структурные изменения	Группа 1, $n = 119$ (%)	Группа 2, $n = 79$ (%)	Группа 3, $n = 76$ (%)
Патология не выявлена	49 (41,2)	25 (31,6)	23 (30,3)
Неэпилептогенные	17 (14,3)	17 (21,5)	15 (19,7)
Условно эпилептогенные	42 (35,3)	15 (19)	33 (43,4)
Эпилептогенные	11 (9,2)	22 (27,9)	5 (6,6)

Table 5

Structural changes detected by routine MRI in groups 1, 2, 3

Structural changes	Group 1, $n = 119$ (%)	Group 2, $n = 79$ (%)	Group 3, $n = 76$ (%)
Pathology is not revealed	49 (41.2)	25 (31.6)	23 (30.3)
Nonepileptogenic	17 (14.3)	17 (21.5)	15 (19.7)
Conditionally epileptogenic	42 (35.3)	15 (19)	33 (43.4)
Epileptogenic	11 (9.2)	22 (27.9)	5 (6.6)

Результаты оценки статистической значимости различий между группами 1, 2, 3 по частоте приступов до момента первого визита к врачу в данном исследовании, с использованием критерия Фишера ($\Phi_{\text{кр.}}(0,01) = 2,31$) приведены в табл. 4.

Согласно данным табл. 3 и 4, во всех группах преобладала частота приступов «несколько раз в месяц», при этом в группе 1 и особенно в группе 2 подавляющее большинство пациентов имели частые или ежедневные приступы, достоверно ($p < 0,01$) отличаясь по этому параметру от пациентов контрольной группы.

С точки зрения эпилептогенности выявленные на МРТ структурные изменения были разделены

Таблица 6

Статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3 по структурным изменениям, выявленным с помощью рутинной МРТ

Структурные изменения	Группы 1 и 2, $\Phi_{\text{мп.}}$	Группы 1 и 3, $\Phi_{\text{мп.}}$	Группы 2 и 3, $\Phi_{\text{мп.}}$
Патология не выявлена	1,378	1,553	0,174
Неэпилептогенные	1,295	0,981	0,274
Условно эпилептогенные	2,55*	1,131	3,336*
Эпилептогенные	3,411*	0,654	3,678*

Table 6

Statistical significance of differences between groups 1, 2, 3 in structural changes detected by routine MRI

Structural changes	Groups 1 и 2, $\Phi_{\text{emp.}}$	Groups 1 и 3, $\Phi_{\text{emp.}}$	Groups 2 и 3, $\Phi_{\text{emp.}}$
Pathology is not revealed	1.378	1.553	0.174
Nonepileptogenic	1.295	0.981	0.274
Conditionally epileptogenic	2.55*	1.131	3.336*
Epileptogenic	3.411*	0.654	3.678*

Таблица 7

Выявленная эпилептиформная активность при проведении рутинной ЭЭГ в группах 1, 2, 3

Эпилептиформная активность	Группа 1, $n = 125$ (%)	Группа 2, $n = 83$ (%)	Группа 3, $n = 82$ (%)
ЭЭГ без патологии	43 (34,4)	14 (16,9)	32 (39,1)
Неэпилептиформные изменения	20 (16)	15 (18,1)	12 (14,6)
Региональная эпилептиформная активность	59 (47,2)	40 (48,1)	36 (43,9)
Диффузная эпилептиформная активность	3 (2,4)	14 (16,9)	2 (2,4)

Table 7

Revealed epileptiform activity during routine EEG in groups 1, 2, 3

Epileptiform activity	Group 1, $n = 125$ (%)	Group 2, $n = 83$ (%)	Group 3, $n = 82$ (%)
EEG without pathology	43 (34.4)	14 (16.9)	32 (39.1)
Nonepileptogenic changes	20 (16)	15 (18.1)	12 (14.6)
Regional epileptiform activity	59 (47.2)	40 (48.1)	36 (43.9)
Diffuse epileptiform activity	3 (2.4)	14 (16.9)	2 (2.4)

на неэпилептогенные, условно эпилептогенные и эпилептогенные (табл. 5).

Результаты оценки статистической значимости различий между группами 1, 2, 3 по структурным изменениям, выявленным с помощью рутинной МРТ, с использованием критерия Фишера ($\Phi_{\text{кр.}}$ (0,01) = 2,31) приведены в табл. 6.

Как видно из табл. 5 и 6, в группе с ФРЭ (группа 1) и в контрольной группе (группа 3) больше пациентов с условно эпилептогенными изменениями по сравнению с группой суперрефрактерной фокальной эпилепсии (группа 2) ($p < 0,01$); напротив,

Таблица 8

Статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3 по выявленной эпилептиформной активности при проведении рутинной ЭЭГ

Эпилептиформная активность	Группы 1 и 2, $\Phi_{\text{мп.}}$	Группы 1 и 3, $\Phi_{\text{мп.}}$	Группы 2 и 3, $\Phi_{\text{мп.}}$
ЭЭГ без патологии	2,867*	0,676	3,224*
Неэпилептиформные изменения	0,396	0,274	0,61
Региональная эпилептиформная активность	0,141	0,471	0,559
Диффузная эпилептиформная активность	3,786*	0	3,442*

Table 8

Statistical significance of differences between groups 1, 2, 3 in revealed epileptiform activity during routine EEG

Epileptiform activity	Groups 1 и 2, $\Phi_{\text{emp.}}$	Groups 1 и 3, $\Phi_{\text{emp.}}$	Groups 2 и 3, $\Phi_{\text{emp.}}$
EEG without pathology	2.867*	0.676	3.224*
Non-epileptogenic changes	0.396	0.274	0.61
Regional epileptiform activity	0.141	0.471	0.559
Diffuse epileptiform activity	3.786*	0	3.442*

Таблица 9

Исходы лечения после коррекции терапии в данном исследовании в группах 1, 2, 3

Исходы лечения	Группа 1, $n = 133$ (%)	Группа 2, $n = 91$ (%)	Группа 3, $n = 85$ (%)
Нет эффекта	60 (45,1)	53 (58,2)	22 (25,9)
Улучшение	36 (27,1)	26 (28,6)	28 (32,9)
Ремиссия	37 (27,8)	12 (13,2)	35 (41,2)

Table 9

Treatment outcomes after therapy correction in this study in groups 1, 2, 3

Treatment outcomes	Group 1, $n = 133$ (%)	Group 2, $n = 91$ (%)	Group 3, $n = 85$ (%)
No effect	60 (45.1)	53 (58.2)	22 (25.9)
Improvement	36 (27.1)	26 (28.6)	28 (32.9)
Remission	37 (27.8)	12 (13.2)	35 (41.2)

эпилептогенные изменения достоверно чаще встречались в группе 2 по сравнению с группами 1 и 3 ($p < 0,01$).

Выявленная эпилептиформная активность при проведении рутинной ЭЭГ в разных группах приведена в табл. 7.

Результаты оценки статистической значимости различий между группами 1, 2, 3 по выявленной эпилептиформной активности при проведении рутинной ЭЭГ с использованием критерия Фишера ($\Phi_{\text{кр.}}$ (0,01) = 2,31) приведены в табл. 8.

Таблица 10

Статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3 по исходам лечения, после коррекции терапии в данном исследовании

Исходы лечения	Группы 1 и 2, $\Phi_{\text{эм.}}$	Группы 1 и 3, $\Phi_{\text{эм.}}$	Группы 2 и 3, $\Phi_{\text{эм.}}$
Нет эффекта	1,933	2,917*	4,428*
Улучшение	0,25	0,915	0,617
Ремиссия	2,698*	2,038	4,309*

Table 10

Statistical significance of differences between groups 1, 2, 3 in treatment outcomes, after correction of therapy in this study

Treatment outcomes	Groups 1 и 2, $\Phi_{\text{emp.}}$	Groups 1 и 3, $\Phi_{\text{emp.}}$	Groups 2 и 3, $\Phi_{\text{emp.}}$
No effect	1.933	2.917*	4.428*
Improvement	0.25	0.915	0.617
Remission	2.698*	2.038	4.309*

Таблица 11

Влияние негативных факторов на исход лечения «Нет эффекта» (степень корреляционной связи)

Фактор	Группа	Коэффициент корреляции ϕ	Уровень статистической значимости коэффициента корреляции ϕ , $t_{\text{эм.}}$
Дебют эпилепсии на первом десятилетии жизни	1	0,111	1,283
	2	–0,031	0,292
Ежедневные приступы	1	0,173	2,019
	2	0,159	1,509
	3	–0,079	0,721
Эпилептогенные изменения на МРТ	1	–0,081	0,879
	2	0,254	2,304
	3	0,112	0,968
Диффузная эпилептиформная активность	1	–0,109	1,052
	2	–0,167	1,525
	3	–0,092	2,11

Table 11

The influence of negative factors on the outcome of treatment “No effect” (degree of correlation)

Factor	Group	Correlation coefficient ϕ	The level of statistical significance of the correlation coefficient ϕ , $t_{\text{emp.}}$
The debut of epilepsy in the first decade of life	1	0.111	1.283
	2	–0.031	0.292
Daily seizures	1	0.173	2.019
	2	0.159	1.509
	3	–0.079	0.721
Epileptogenic changes on MRI	1	–0.081	0.879
	2	0.254	2.304
	3	0.112	0.968
Diffuse epileptiform activity	1	–0.109	1.052
	2	–0.167	1.525
	3	–0.092	2.11

Согласно полученным данным, отсутствие патологии на ЭЭГ у пациентов с суперрефрактерной эпилепсией (группа 2) констатировалось достоверно реже, чем у пациентов групп 1 и 3 ($p < 0,01$). Напротив, диффузная эпилептиформная активность достоверно чаще выявлялась в группе 2 по сравнению с группами 1 и 3 ($p < 0,01$).

Исходы лечения после коррекции терапии в данном исследовании в группах 1, 2, 3 приведены в табл. 9.

Результаты оценки статистической значимости различий между группами 1, 2, 3 по исходам лечения после коррекции терапии в данном исследовании с использованием критерия Фишера ($\phi_{\text{кр.}}(0,01) = 2,31$) приведены в табл. 10.

Согласно приведенным в табл. 9 и 10 данным, в контрольной группе достоверно реже встречалось отсутствие эффекта от терапии по сравнению с группами 1 и 2 ($p < 0,01$). Напротив, в группе пациентов с суперрефрактерной эпилепсией (группа 2) ремиссия встречалась достоверно реже, чем в группах 1 и 3 ($p < 0,01$).

При оценке влияния различных факторов на эффективность лечения рассматривалось влияние выявленных негативных факторов на исход лечения «Нет эффекта».

Результаты оценки влияния негативных факторов на исход лечения «Нет эффекта» с определением коэффициента корреляции ϕ и уровня статистической значимости коэффициента корреляции ϕ при $t_{\text{крит}}(0,01) = 2,62$ приведены в табл. 11.

Согласно приведенным в табл. 11 данным, ни один из вышеописанных негативных прогностических факторов не продемонстрировал достоверной корреляции с отсутствием эффекта от терапии.

Обсуждение. Влияние возраста дебюта приступов на исход лечения, эффективность терапии, риск рецидива изучались в ряде исследований [8, 9], авторы которых пришли к выводу, что неблагоприятный исход более вероятен при дебюте приступов после 12-летнего возраста, а также наличии атипичных фебрильных приступов в детстве. Можно предположить, что противоречие этих данных с полученными нами результатами связано с фактором отбора в исследование (в вышеописанных исследованиях принимали участие дети с «доброкачественными» фокальными эпилепсиями, достигшие спонтанной ремиссии к пубертатному возрасту), а также другими критериями включения (мы рассматривали атипичные фебрильные приступы в раннем детстве с последующим развитием резистентной фокальной эпилепсии как дебют эпилепсии с последующим периодом «мнимого благополучия» (типичное течение мезиальной височной эпилепсии)).

Высокая частота приступов ассоциируется с меньшей вероятностью достижения ремиссии и, соответственно, служит неблагоприятным прогностическим фактором, что подтверждается нашими данными [10] и данными других исследователей [11–13].

Вопрос о влиянии характера изменений на МРТ на прогноз эпилепсии остается дискуссионным. Согласно исследованию R. Mohanraj и M. Brodie, которое включало 558 пациентов с дебютом ФЭ с катамнезом до 20 лет, травматические повреждения головного мозга отличались меньшей вероятностью достижения ремиссии, чем атрофии коры или последствия нарушений мозгового кровообращения [14]. Интересно отметить, что такие «злокачественные» изменения, как атрофия гиппокампов или опухоли мозга достоверно не отличались по вероятности избавления от приступов от вышеуказанных атрофий и последствий инсульта. F. Cendes также пришел к выводу об отсутствии полной корреляции между данными МРТ и исходом, они имеют значение в контексте клинических, генетических и прочих данных [15]. В наших работах также было показано, что различные типы эпилептогенных повреждений головного мозга отличаются вероятностью достижения ремиссии, однако степень достоверности различий была невысока [16].

На эпилептиформную активность как предиктор вероятности достижения ремиссии неоднократно указывали различные исследователи [11, 17, 18], однако в разных работах обсуждались разные когорты пациентов (дети, взрослые или все возрастные категории) и разные типы эпилептиформной активности.

По данным авторитетных исследований, вероятность успеха лечения определяется ответом на первую попытку терапии АПМ, с каждой последующей попыткой вероятность избавления от приступов снижается в несколько раз, становясь пренебрежимо малой после второй-третьей попыток [17, 19, 20].

В нашем исследовании были получены несколько более оптимистичные данные: после коррекции терапии ремиссия у пациентов в группе 1 была достигнута в 27,8% случаев, улучшение — в 27,1%, отсутствие эффекта — в 45,1%; в группе 2 — ремиссия в 13,2%, улучшение — в 28,6%, отсутствие эффекта — в 58,2%; в группе 3 — ремиссия в 41,2%, улучшение — в 32,9%, отсутствие эффекта — в 25,9% случаев. Можно предположить, что результаты отличались из-за разных когорт пациентов — в вышеописанных исследованиях отслеживалась эффективность лечения у пациентов, ранее не получавших АПМ, в нашем — у пациентов с фармакологическим анамнезом.

Отсутствие корреляции всех изученных предикторов с неблагоприятным исходом может, по нашему мнению, говорить о «недетерминированности» прогноза фармакорезистентности — у пациентов с наличием факторов риска может быть положительный ответ на терапию, и наоборот. В других наших работах также приводились данные об ограниченной значимости прогностических факторов [21] у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии.

Заключение. Согласно полученным данным, после коррекции терапии удалось добиться ремиссии у ряда пациентов с двумя и даже четырьмя неэффективными попытками терапии АПМ в анамнезе. Наиболее изученные негативные прогностические

факторы (дебют эпилепсии на первом десятилетии жизни, ежедневные приступы, эпилептогенные изменения на МРТ, диффузная эпилептиформная активность на ЭЭГ) не продемонстрировали достоверного влияния на вероятность достижения ремиссии, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения патогенеза эпилепсии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE 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;58(4):522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
4. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1333–1348. <https://doi.org/10.1111/epi.17237>
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
6. Ермолаев ОЮ. Математическая статистика для психологов. 7-е изд. стер. М.: ФЛИНТА, 2019:336 с. [Ermolaev OY. Mathematical statistics for psychologists. 7th ed. stereotyped. M.: FLINTA, 2019:336 p. (In Russ.)]. URL: <https://www.ros-medlib.ru/book/ISBN9785976519176.html> (дата обращения: 20.01.2023).
7. Авакян ГН, Блинов ДВ, Алиханов АА, Перепелова ЕМ, Перепелов ВА, Бурд СГ и др. Рекомендации Российской противоэпилептической лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(3):208–232. [Avakyan GN, Blinov DV, Alikhanov AA, Perepelova EM, Perepelov VA, Burd SG et al. Russian League Against Epilepsy recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania/Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019;11(3):208–232. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.3.208-232>
8. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol*. 1994;35(5):534–45. <https://doi.org/10.1002/ana.410350506>
9. Peters AC, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donselaar CA. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology*. 1998;50(3):724–30. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.3.724>
10. Котов АС, Рудакова ИГ, Белова ЮА. Предикторы эффективности лечения симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий у взрослых. *Альманах клинической медицины*. 2006;13:49–54. [Kotov AS, Rudakova IG, Belova YuA. Predictors of the effectiveness of treatment of symptomatic and crypt-

- togenic partial epilepsy in adults. *Almanac of Clinical Medicine. (Al'manah klinicheskoy meditsiny)*. 2006;13:49–54. (In Russ.)). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prediktory-effektivnosti-lecheniya-simptomaticheskikh-i-kriptogennykh-partzialnykh-epilepsiy-u-vzroslykh/viewer> (дата обращения: 20.01.2023).
11. Sillanpää M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia*. 1993;34(5):930–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02114.x>
 12. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Shorvon SD. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet*. 1995;346(8968):140–4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91208-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91208-8).
 13. MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol*. 2000;48(6):833–41. Erratum in: *Ann Neurol* 2001;49(4):547. Erratum in: *Ann Neurol* 2001;50(6):830. PMID: 11117539.
 14. Mohanraj R, Brodie MJ. Outcomes in newly diagnosed localization-related epilepsies. *Seizure*. 2005;14(5):318–23. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.04.002>
 15. Cendes F. Neuroimaging predictors of AED resistance in new-onset epilepsies. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 4:7–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03143.x>
 16. Котов АС, Рудакова ИГ, Котов СВ. Инициальное повреждение и симптоматические фокальные эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(9):12–15. [Kotov AS, Rudakova IG, Kotov SV. Initial injury and symptomatic focal epilepsy. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov (Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova)*. 2009;109(9):12–15. (In Russ.)]. <https://studfile.net/preview/6748723/> (дата обращения: 20.01.2023).
 17. Mohanraj R, Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure*. 2013;22(5):333–44. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.02.002>
 18. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015;17(3):243–53. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0751>
 19. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001;57(12):2259–64. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.12.2259>
 20. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001;42(10):1255–60. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.04501.x>
 21. Фирсов КВ, Амирханян МГ, Котов АС. Можно ли предсказать эффективность лечения фокальных эпилепсий у взрослых? *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(4):312–320. [Firsov KV, Amirkhanyan MG, Kotov AS. Is it possible to predict the treatment efficacy in adult patients with focal epilepsy? *Epilepsy and Paroxysmal Conditions (Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania)*. 2019;11(4):312–320. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.4.312-320>

Поступила 23.01.2023
Принята к печати 25.04.2023