

Научная статья / Original article

УДК 615.828

doi:

---

## ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫЕ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСПРОПОРЦИИ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

---

**Олег Владимирович Бикетов**

МЦ «Здоровье», Нижний Новгород, Россия, biketov.ol@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2339-2150>

---

## DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN CASE OF CRANIOCEREBRAL DISPROPORTION. A PILOT STUDY

---

**Oleg V. Biketov**

"Zdorovie" Medical Center. Nizhny Novgorod, Russia, biketov.ol@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2339-2150>

### РЕЗЮМЕ

Проблема неэффективности медикаментозного лечения эпилепсии на протяжении многих десятилетий остается актуальной и определяет многие ключевые направления исследований в клинической и фундаментальной эпилептологии. Несмотря на появление большого количества различных антиэпилептических препаратов, эффективность фармакотерапии эпилепсии за последние десятилетия практически не изменилась. В данной статье представлены клинические данные, подтверждающие одну из концепций развития фармакорезистентной эпилепсии. В представленной статье фармакорезистентность при эпилепсии рассматривается как следствие сопутствующего патологического процесса в виде краниocereбральной диспропорции.

**Ключевые слова:** эпилепсия, фармакорезистентность, краниocereбральная диспропорция

### ABSTRACT

The problem of ineffective drug therapy of epilepsy continues to be relevant during many decades and determines many key research trends in clinical and fundamental epileptology. Despite the emergence of a large number of various antiepileptic drugs the effectiveness of drug therapy for epilepsy has remained almost unchanged over the past decades. In this article drug-resistance in epilepsy is considered as a consequence of a concomitant pathological process in the form of craniocerebral disproportion.

**Keywords:** epilepsy, drug-resistance, craniocerebral disproportion

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, ассоциированное с повышенным риском смерти, стигматизацией и высокими экономическими затратами.

Распространенность эпилепсии в мире составляет, по некоторым оценкам, 6,38 на 1000 населения, в России – около 3,22 на 1000 населения [12].

Основным методом лечения эпилепсии является фармакотерапия антиэпилептическими препаратами (АЭП) в комбинации с коррекцией образа жизни, направленной на профилактику приступов и связанных с ними осложнений.

Несмотря на большие достижения эпилептологии, в части случаев эпилепсия не поддается медикаментозному лечению, то есть оказывается фармакорезистентной (медикаментозно-резистентной, рефрактерной).

Количество пациентов с резистентными формами эпилепсии не снижается и колеблется, по данным разных авторов, в диапазоне от 20 до 40% [1, 4, 11, 13].

Рефрактерные к лечению формы эпилепсии сопряжены с высокой частотой осложнений. Кроме того, они оказывают крайне негативное влияние на качество жизни пациентов. Сохраняющиеся эпилептические приступы и побочные эффекты противоэпилептических препаратов отрицательно сказываются на когнитивных функциях больных [11].

Однако несмотря на внедрение в клиническую практику ряда современных противоэпилептических препаратов, в том числе с принципиально новыми или множественными механизмами действия, проблема фармакорезистентности остается чрезвычайно актуальной [9].

Согласно данным С.Н. Малышева (2018), фармакорезистентность – это не просто «слепая зона» лекарственной терапии эпилепсии, а патофизиологически и клинически самостоятельная характеристика заболевания, нуждающаяся в изучении в том числе в рамках фундаментальных исследований [11].

Одной из причин фармакорезистентной (медикаментозно-резистентной, рефрактерной) эпилепсии является анатомическая гетерогенность головного мозга, в частности краниоцеребральная диспропорция, сопровождающаяся обширными нарушениями деятельности головного мозга в результате длительного повышения внутричерепного давления, нарушения ликворо- и гемодинамики [5, 6, 12, 14], и низкий объем церебральных ликворных пространств, часто являющийся признаком повышенного внутричерепного давления [7, 8], что соответствует концепции дисбаланса двух противоположных функциональных систем – эпилептической и антиэпилептической – и представлено в работах отечественных ученых. Под антиэпилептической системой понимают совокупность механизмов, препятствующих распространению и генерализации эпилептической активности [9].

В данной концепции эпилепсия рассматривается как дизрегуляторное расстройство нервной системы, при которой происходит срыв компенсации гиперактивности патологической интеграции, сформировавшейся вокруг некоторого генератора [8], то есть эпилептической системы [11]. С анатомической точки зрения к антиэпилептической системе относятся базальные ядра, орбитофронтальная кора, некоторые неспецифические ядра ствола головного мозга, а также мозжечок [15], которые в свою очередь страдают при формировании краниоцеребральной диспропорции [10].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был выполнен анализ данных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследований из историй болезни 53 пациентов (29 мальчиков и 24 девочки) в возрасте от 1 года до 5 лет.

Пациенты в рамках исследования были разделены на две группы. В основную группу было включено 28 пациентов (17 мальчиков и 11 девочек). В контрольную группу вошло 25 пациентов (12 мальчиков и 13 девочек).

У всех детей имелась краниоцеребральная диспропорция (КЦД) одного из типов (скафоцефалия, плагиоцефалия, тригоноцефалия и т.д.) и эпилепсия с низким результатом фармакологической терапии (третья-четвертая схема приема антиэпилептических препаратов (АЭП) в комбинации).

Диагноз эпилепсия поставлен на основании типичной клинической картины, анамнеза, динамики электроэнцефалографии (ЭЭГ) и/или видеоэлектроэнцефалографического мониторинга в течение двадцати четырех часов.

В основной группе была проведена мануальная коррекция КЦД по индивидуальному плану [2]. В контрольной группе мануальная коррекция не проводилась, дети получали стандартную медикаментозную терапию.

Все пациенты наблюдались в МЦ «Здоровье» г. Нижний Новгород в период с 2017 по 2019 год.

Минимальная длительность клинического и инструментального наблюдения за пациентами с момента включения в исследование составила два года.

Всем детям на момент начала исследования и при его завершении проводилось исследование биоэлектрической активности коры головного мозга 19-канальным электроэнцефалографом системы Neurotravel. ATES MEDICA device (Италия). Наложение электродов проводилось по системе «10-20» с использованием монополярного и биполярного отведения.

На момент включения в основную группу исследования у 9 пациентов регистрировались умеренно выраженные диффузные изменения электрической активности коры головного мозга в пределах возрастной нормы с незначительной полушарной асимметрией.

У 19 пациентов на фоне умеренных диффузных изменений биоэлектрической активности коры головного мозга регистрировались региональные замедления корковой ритмики в основном в лобно-передневисочных областях и высокоамплитудные дельта-волны до 300мкВ с выраженной полушарной асимметрией и признаками вовлечения в патологический процесс ствола головного мозга.

В контрольной группе на момент включения в исследование у 11 пациентов регистрировались умеренно выраженные диффузные изменения электрической активности коры головного мозга в пределах возрастной нормы с незначительной полушарной асимметрией.

У 12 пациентов на фоне умеренных диффузных изменений биоэлектрической активности коры головного мозга регистрировались региональные замедления корковой ритмики в основном в лобно-передневисочных областях и высокоамплитудные дельта-волны до 300мкВ с выраженной полушарной асимметрией и признаками вовлечения в патологический процесс ствола головного мозга.

У двоих пациентов имели место легкие диффузные изменения электрической активности коры головного мозга, преобладающие в правом полушарии и признаки неустойчивости срединных структур мозга на диэнцефальном уровне.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В основной группе при контрольной электроэнцефалографии после завершения коррекции КЦД получены следующие результаты:

1. У всех пациентов (n=9), у которых перед мануальной коррекцией были выявлены умеренно выраженные диффузные изменения электрической активности коры головного мозга в пределах возрастной нормы с незначительной полушарной асимметрией, отмечена положительная динамика электроэнцефалографической картины по типу возрастной нормы.

2. У 5 из 19 пациентов, у которых перед мануальной коррекцией были выявлены выраженные изменения электрической активности коры головного мозга, положительной динамики электроэнцефалографической картины не отмечено.

3. В остальных 14 случаях медленноволновая активность принимала полиморфный характер, с амплитудой, не превышающей основной фон (до 50мкВ) без асимметрии или с незначительной полушарной асимметрией.

В контрольной группе на момент завершения исследования выраженной положительной динамики не отмечено, несмотря на проведенную (в 11 случаях) коррекцию фармакологической терапии.

## **ВЫВОДЫ**

1. Разнообразие форм течения эписиндрома при КЦД, различный срок их появления позволяют расценивать эписиндром как вторичный в клинической картине краниосиностоза,

а фармакорезистентность является дополнительной, а не универсальной и независимой характеристикой заболевания.

2. При динамической коррекции противоэпилептической терапии необходимо учитывать наличие у ребенка КЦД как одну из причин незначительных результатов фармакологической терапии.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Базилевич С.Н. Объективные факторы относительной и возможные причины истинной фармакорезистентности у больных эпилепсией // Вестник Рос. воен.-мед. акад. 2009. № 2(26). С. 118–123.
2. Бикетов О.В. Коррекция синдрома взаимного отягощения при речевых нарушениях у детей дошкольного возраста // Мануальная терапия. 2021. №2(82). С. 9–17.
3. Ефимцев А.Ю. Возможности диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии в оценке поражения проводящих путей при неопухолевых заболеваниях головного мозга : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011. 22 с.
4. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Психические и поведенческие нарушения при идиопатических генерализованных эпилептических расстройствах // Аутизм и нарушения развития. 2011. Том 9, № 4. С. 1–8.
5. Иманилов А.П. Лечение детей с несиндромальной формой брахицефалии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 100 с.
6. Карлов В.А. Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. № 9(4). С. 76–85.
7. Козырев В.А. Краниостеноз. М., 1962. 175 с.
8. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология : руководство для врачей и биологов / под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002. 632 с.
9. Ларькин В.И., Стельмах Н.С. Особенности течения эпилепсии у больных с клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции с низким ликворо-краниальным индексом // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. № 10(3). С. 38–43.]
10. Ларькин В.И. Краниocereбральная диспропорция у детей (совершенствование методов диагностики и хирургического лечения) : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.35. Омск, 2007. 212 с.
11. Малышев С.М., Алексеева Т.М., Хачатрян В.А., Галагудза М.М. Патогенез фармакорезистентной эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. № 10(4). С. 79–87.
12. Мильчакова Л.Е. Эпидемиология эпилепсии в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 32 с.
13. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Балканская С.В. Локализационно-обусловленные формы эпилепсии у детей и их лечение // Лечащий врач. 2008. № 5. С. 68–71.
14. Сысоева А.А., Летягин Г.В., Ким С.А., Данилин В.Е., Чищина Н.В. Исследование церебрального кровотока и темпов психомоторного развития детей с различными видами краниосиностозов // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2019. № 2–3 (60–61). С. 8–15.
15. Хачатрян В.А., Асатрян Э.А., Маматханов М.Р. Стимуляция мозжечка в хирургическом лечении фармакорезистентной эпилепсии (обзор литературы) // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2014. № 2. С. 53–67.

### REFERENCES

1. Bazilevich SN. Intrinsic factors of relative drug resistance and possible causes of true drug resistance in epilepsy patients. *Vestnik Ros. Voen.-Med. Acad. = Journal of Russian Military-Medical Academy*. 2009;2(26):118-123. (In Russ.).
2. Biketov OV. Correction of the mutual burden syndrome in case of speech disorders in children of pre-school age. *Manual'naya Terapiya = Manual Therapy*. 2021;2(82);9-17. (In Russ.).
3. Efimtsev AYu. Capabilities of diffusion tensor magnetic resonance tomography for the evaluation of the damage of pathways in case of the brain non-tumor diseases. Abstract of Cand. Sci. (Med.) Thesis. St-Petersburg; 2011. 22 p. (In Russ.).

4. Zenkov LP, Ronkin MA. Psychic and behavioral abnormalities in case of idiopathic generalized epileptic disorders. *Autizm i Narusheniya Razvitiya = Autism and Development Disorders*. 2011;9(4):1-8. (In Russ.).
5. Imanilov AP. Treatment of children with the non-syndrome form of brachycephaly. Cand. Sci. (Med.) Thesis. Moscow; 2013. 100 p. (In Russ.).
6. Karlov VA. The epileptic system theory. A merit of the national school of sciences. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States*. 2017;9(4):76-85. (In Russ.).
7. Kozyrev VA. Craniostenosis. Moscow; 1962. 175 p. (In Russ.).
8. Kryzhanovsky GN., eds. Dysregulation pathology: Guidelines for doctors and biologists. Moscow: Meditsina; 2002. 632 p. (In Russ.)
9. Larkin VI, Stelmakh NS. Peculiarities of the course of epilepsy in patients with clinical manifestations of the craniocerebral disproportion with a low liquor-cranial index. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States*. 2018;10(3):38-43. (In Russ.).
10. Larkin VI. Craniocerebral disproportion in children (improvement of diagnostic and surgery methods). Dr. Sci. (Med.) Thesis: 14.00.35. Omsk; 2007. 212 p. (In Russ.).
11. Malyshev SM., Alexeeva TM., Khachatryan VA., Galagudza MM. Drug resistant epilepsy pathogenesis. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States*. 2018;10(4):79-87. (In Russ.).
12. Milchakova LE. The epidemiology of epilepsy in some regions of the Russian Federation: epidemiology, clinical findings, social aspects, possibilities of drug therapy optimization. Abstract of Dr. Sci. (Med.) Thesis. Moscow; 2008. 32 p. (In Russ.).
13. Studenikin VM, Shelkovsky VI, Balkanskaya SV. The localization-related epilepsy in children and the treatment of it. *Lechashchii Vrach = Treating Doctor*. 2008;(5):68-71. (In Russ.).
14. Sysoeva AA, Letyagin GV, Kim SA, Danilin VE, Chishchina NV. The study of cerebral blood flow and psychomotor development rates of children with different types of cranial synostosis. *Neirokhirurgiya i Nevrologiya Detskogo Vozrasta = Neurosurgery and Neurology of Children's Age*. 2019;(2-3):8-15. (In Russ.).
15. Khachatryan VA, Asatryan EA, Mamatkhanov MR. The cerebellum stimulation in the course of surgical treatment of drug resistant epilepsy (a review of literature). *Neirokhirurgiya i Nevrologiya Detskogo Vozrasta = Neurosurgery and Neurology of Children's Age*. 2014;(2):53-67. (In Russ.).

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.*

Статья поступила / The article received: 15.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.08.2021