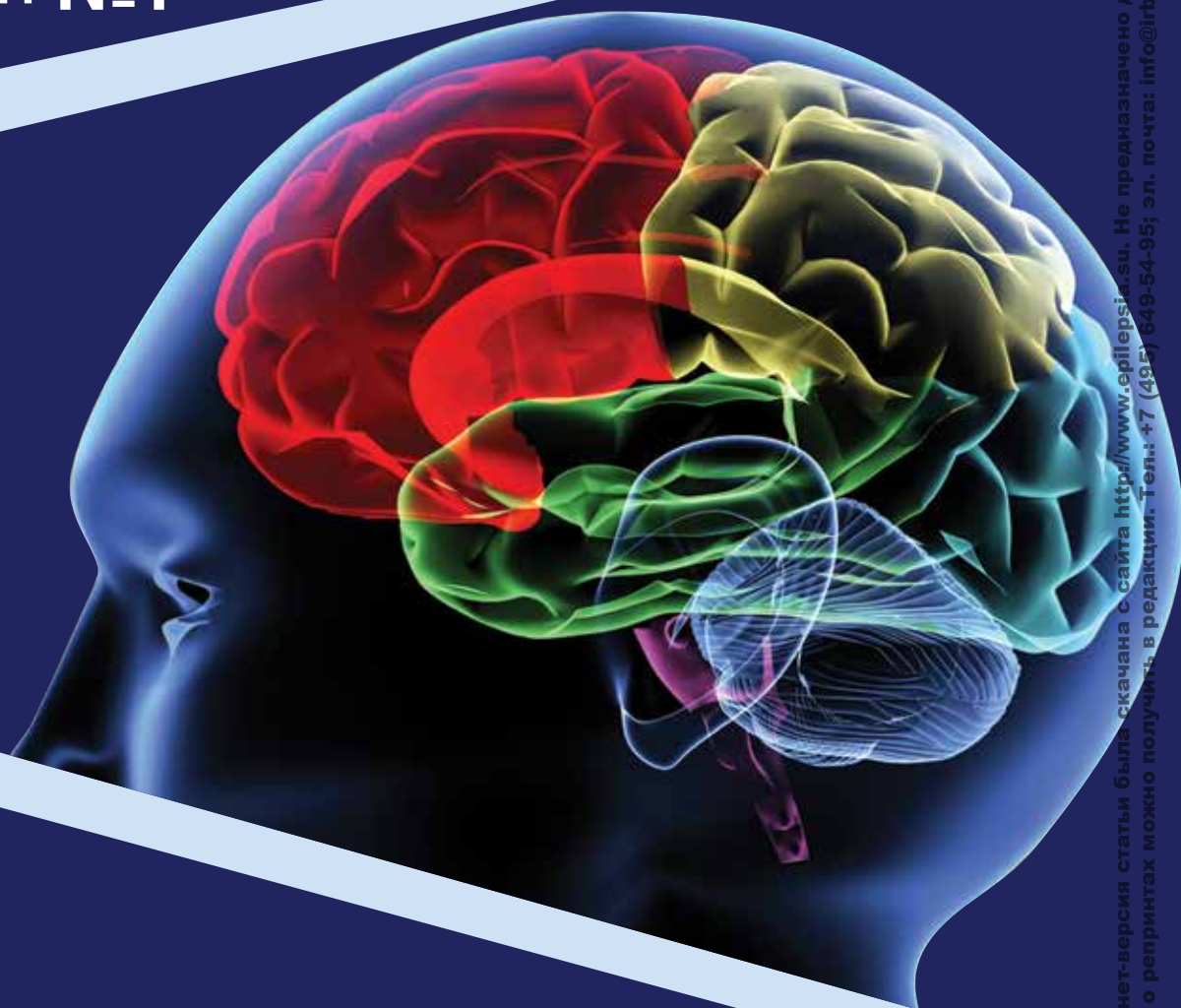


ISSN 2077-8333 (print)  
ISSN 2311-4088 (online)

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №1

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК



# Патогенез фармакорезистентной эпилепсии

Малышев С. М., Алексеева Т. М., Хачатрян В. А., Галагудза М. М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург 197341, Россия)

Для контактов: Малышев Станислав Михайлович, e-mail: malyshev\_sm@almazovcentre.ru.

## Резюме

Несмотря на появление большого количества различных антиэпилептических препаратов, эффективность фармакотерапии эпилепсии за последние десятилетия практически не изменилась. Это послужило толчком к изучению фармакорезистентности как отдельного патофизиологического феномена заболевания. В настоящем обзоре проанализированы основные концепции развития фармакорезистентной эпилепсии. Врожденные или приобретенные изменения активности белков-транспортеров гематоэнцефалического барьера или чувствительности молекулярных мишеней приводят к снижению эффективности антиэпилептических лекарственных средств за счет нарушения их фармакокинетики и фармакодинамики. Фармакорезистентность также рассматривают как проявление общей тяжести заболевания или как результат глубокого дисбаланса между эпилептической и противозэпилептической системами головного мозга. Экспериментальные исследования в рамках концепции трансляционной медицины позволят уточнить патогенез фармакорезистентной эпилепсии и улучшить результаты ее лечения.

## Ключевые слова

Фармакорезистентная эпилепсия, антиэпилептические препараты, коннектомика, трансляционная медицина.

Статья поступила: 13.12.2018 г.; в доработанном виде: 05.02.2019 г.; принята к печати: 14.03.2019 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Малышев С. М., Алексеева Т. М., Хачатрян В. А., Галагудза М. М. Патогенез фармакорезистентной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (4): 79-87. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.79-87.

## Pathogenesis of drug resistant epilepsy

Malyshev S. M., Alekseeva T. M., Khachatryan W. A., Galagudza M. M.

VA Almazov National Medical Research Center (2 Akkuratova Str., St Petersburg 197341, Russia)

**Corresponding author:** Stanislav M. Malyshev, e-mail: malyshev\_sm@almazovcentre.ru.

## Summary

Pharmacotherapy is the first-line treatment modality for epilepsy. However, in 20-40% of patients, epilepsy is resistant to pharmacotherapy. These numbers have not changed for decades despite the development and use of antiepileptic drugs with novel mechanisms of action. Drug-resistant epilepsy is now considered a separate pathophysiologic and clinical entity. The existing hypotheses on its pathogenesis could be divided in two groups. Firstly, drug-resistance might be caused by an abnormal pharmacokinetics or pharmacodynamics of antiepileptic drugs as a result of congenital or acquired dysfunction of the transporter or receptor proteins. Secondly, it might be a consequence of inherent features of epilepsy per se, such as the so-called "intrinsic severity" or some disorder of the connectome. Taking into account

*the complexity of this phenomenon, the issue of drug resistance continues to remain in the focus of the current research efforts.*

#### Key words

*Drug resistant epilepsy, antiepileptic drugs, connectomics, translational medicine.*

**Received:** 13.12.2018; **in the revised form:** 05.02.2019; **accepted:** 14.03.2019.

#### Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

#### For citation

Malyshev S. M., Alekseeva T. M., Khachatryan W. A., Galagudza M. M. Pathogenesis of drug resistant epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018; 10 (4): 79-87 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.79-87.

## Введение / Introduction

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, ассоциированное с повышенным риском смерти, стигматизацией и высокими экономическими затратами. Ее распространенность в мире составляет, по некоторым оценкам, 6,38 на 1000 населения, в России – около 3,22 на 1000 населения [1,2]. Основным методом лечения эпилепсии является фармакотерапия антиэпилептическими препаратами (АЭП) в комбинации с коррекцией образа жизни, направленной на профилактику приступов и связанных с ними осложнений. На сегодняшний день на российском рынке доступно более 25 АЭП, что отражает сложность патогенеза эпилептических заболеваний и в то же время недостаточную эффективность медикаментозной терапии [3].

У большинства пациентов с эпилепсией подавление эпилептических пароксизмов (в том числе аур) как минимум на протяжении года удается достичь в результате приема уже первого АЭП. Тем не менее, в части случаев эпилепсия не поддается медикаментозному лечению, то есть оказывается фармакорезистентной (медикаментозно-резистентной, рефрактерной). Согласно определению Международной противозэпилептической лиги (ILAE), фармакорезистентность констатируют в случае сохранения эпилептических приступов, несмотря на полноценные попытки применения двух и более переносимых и корректно подобранных схем приема АЭП как в монотерапии, так и в комбинации [4]. Конкретного перечня таких схем не существует; в целом, корректной является схема, подобранная с учетом данных доказательной медицины и текущей клинической ситуации (возраста, переносимости, сопутствующих заболеваний и т.д.).

Определение ILAE основано на результатах продольного одноцентрового обсервационного когортного исследования M. J. Brodie и P. Kwan (Великобритания), впервые опубликованного в 2000 г. [5]. Медикаментозная терапия позволяла подавить приступы у 64% пациентов, что соответствовало данным

более ранних эпидемиологических исследований [6]. Эффективность первой схемы приема АЭП составила 47%, второй – 13%, третьей и далее – всего 4% [5]. Как видно, вероятность достижения свободы от приступов снижалась с каждой последующей коррекцией терапии и, начиная с третьей схемы приема АЭП, оказывалась крайне низкой. Таким образом, в 36% случаев эпилепсия была фармакорезистентной.

Следует отметить, что эффективность более «старых» (карбамазепина, натрия вальпроата, фенитоина, этосуксимида) и современных на тот момент АЭП (ламотриджина, окскарбазепина, топирамата, габапентина, тиагабина, вигабатрина) оказалась одинаковой; препараты различались преимущественно переносимостью. Более того, данное исследование было продолжено, и к 2014 г. эффективность медикаментозной противозэпилептической терапии составила 63,7%, то есть практически не изменилась по сравнению с концом 1990-х гг., несмотря на расширение арсенала АЭП как с количественной, так и с качественной точек зрения [7]. Сохранилась также и тенденция к резкому снижению вероятности ответа на лечение по мере подбора терапии, особенно начиная с третьей схемы лечения.

В **таблице 1** приведена частота неудовлетворительного исхода лечения (продолжения приступов) по данным некоторых исследований разных лет, начиная со второй половины XIX в., когда в практику были введены первые эффективные АЭП – бромиды. Несмотря на значительные методологические различия между указанными работами, можно сделать вывод о том, что на протяжении 165-летней истории развития фармакотерапии эпилепсии существует группа пациентов (около трети или четверти от общего числа), не отвечающих на медикаментозное лечение.

ФРЭ является показанием для применения альтернативных терапевтических подходов: кетогенной диеты и хирургического лечения. Наше исследование включило 3866 больных в возрасте от 3 до 47 лет, прошедших обследование и лечение в разных клиниках России и стран Содружества Независимых Государств в 1996-2015 гг. [17]. Возраст

**Табл. 1.** Частота неэффективности медикаментозной противосудорожной терапии по данным разных авторов.

**Table 1.** The occurrence rate of the antiepileptic therapy failure according to the literature.

Источник / Source	Частота неэффективности лечения / Percentage of non-responding patients, %	Минимальная длительность ремиссии, лет / Minimal remission period, years	Число антиэпилептических препаратов, включенных в исследование / The number of antiepileptic drugs included in the cited study
Gowers W. R., 1881 [8]	57	–	–
Coatsworth J. J., 1971 (цит. по Rodin E. A., 1972) [9, 10]	45-64	–	16
Annegers J. F. et al, 1979 [11]	30	5	–
Goodridge D. M., Shorvon S. D., 1983 [12]	19	2	6
Cockerell O. C. et al, 1997 [13]	14	3	–
	32	5	
Kwan P., Brodie M. J., 2000 [5]	36	1	10
Sillanpää M., Schmidt D., 2006 [14]	19	5	–
Schiller Y., Najjar Y., 2007 [15]	16,6	1	7
Карлов В. А. / Karlov V. A. 2010 [16]:			
– 1958-1972 гг.	45	–	6
– 1973-1992 гг.	36	–	6 (в т.ч. карбамазепин) / (incl. Carbamazepine)
– 1993-2000 гг.	34	–	– (вальпроаты, ламотриджин, фенобарбитал, дифенин и др.) / (valproates, lamotrigine, phenobarbital, diphenin)
Chen Z. et al, 2017 [7]	26,3	1	>12

большинства (2/3) пациентов – от 3 до 18 лет. Длительность анамнеза на момент включения в исследование составила от 3 до 22 лет, в 75% случаев – от 3 до 7 лет. Во всех случаях состояние пациентов первоначально расценено как медикаментозно резистентная прогрессирующая эпилепсия. В последующем, однако, было установлено, что в 28,3% случаев коррекция медикаментозной терапии позволила достигнуть стойкой ремиссии, то есть имела место псевдорезистентность. В ходе динамического наблюдения за 148 пациентами с истинной ФРЭ в течение 4-9 лет прогрессирующий характер проявлений заболевания отмечен у 43,3% больных, стойкий или ремиттирующий – у 45,3%. Следовательно, фармакорезистентность может иметь различное клиническое течение. Это подтверждается и данными зарубежных авторов [18-20].

Таким образом, фармакорезистентность – это не просто «слепая зона» лекарственной терапии эпилепсии, а патофизиологически и клинически самостоятельная характеристика заболевания, нуждающаяся в изучении в т.ч. в рамках фундаментальных исследований.

**Цель** – анализ основных современных концепций патогенеза фармакорезистентности при эпилепсии. В данном обзоре рассмотрены возможные факторы

развития ФРЭ, связанные с изменением фармакокинетики и фармакодинамики АЭП и особенностями патогенеза самого заболевания.

## Факторы, связанные с действием антиэпилептических препаратов / Factors associated with the antiepileptic drugs

### Факторы, связанные с фармакодинамикой АЭП. Гипотеза транспортеров

Межиндивидуальные различия фармакологического ответа могут обуславливаться особенностями всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственного вещества. Одним из критериев корректности схемы медикаментозного лечения эпилепсии является учет фармакокинетических характеристик АЭП, особенно при использовании их в комбинации. Недостаточная абсорбция или, например, усиленный метаболизм АЭП при одновременном назначении индуктора цитохромов Р450 либо генетически детерминированной ускоренной биотрансформации приведут к снижению концентрации лекарственного вещества в крови и, как следствие, к его недостаточной эффективности. Возникающая в данном случае псевдорезистентность может быть преодолена путем коррекции схемы терапии, при не-

обходимости – с использованием терапевтического лекарственного мониторинга [21].

Критически важным фактором для эффективного распределения противозлептического лекарственного вещества является проницаемость гематоэнцефалического барьера, обеспечиваемая белками-транспортерами. Так, в исследовании D.M. Tishler и соавт. (1995) впервые была выявлена гиперэкспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) гена MDR1 (ABCB1) в нервной ткани некоторых пациентов с ФЭ [22]. Продукт этого гена, гликопротеин Р, относится к семейству белков, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью (ABCC/MRP), и, располагаясь на внешней мембране ГЭБ, осуществляет АТФ-зависимый транспорт ксенобиотиков в кровь [23]. Высокая активность гликопротеина Р наблюдалась у пациентов с ФЭ, а также с неудовлетворительным исходом резекции эпилептического очага [24,25]. Эти данные позволили сформулировать транспортную гипотезу фармакорезистентности, в основе которой лежит гиперфункция либо гиперэкспрессия транспортеров ксенобиотиков. Следовательно, регуляция их активности может быть перспективным методом лечения ФЭ, что подтверждается результатами фундаментальных исследований [26].

Ген MDR1 относится к высокополиморфным, и наиболее изученным его вариантом является однонуклеотидный полиморфизм в экзоне 27 – С3435Т. В некоторых европейских и азиатских популяциях была выявлена значимая связь генотипа MDR1 3435 СС с медикаментозной резистентностью при эпилепсии [27,28]. Анализ полиморфизма генов, кодирующих транспортеры ксенобиотиков, позволил бы прогнозировать фармакорезистентность и выработать персонализированную стратегию лечения для конкретного пациента.

Следует отметить, что несмотря на широкую специфичность гликопротеина Р, его активность на сегодняшний день доказана в отношении лишь некоторых АЭП (фенитоина, фенобарбитала, ламотриджина и производного окскарбазепина) [29]. Не решен вопрос, является ли гиперфункция гликопротеина Р причиной фармакорезистентности или следствием повторяющихся приступов. В последнем случае фармакогеномный анализ необходим для поиска полиморфизмов не только MDR1, но и в регулирующих его генах; нельзя исключить, что действительной причиной ФЭ является нарушение работы некоторого звена сигнального пути, частью которого является гликопротеин Р [30,31]. Наконец, поскольку транспортеры семейства ABC экспрессируются также и в энтероцитах, гепатоцитах и нефроцитах, возможен периферический механизм формирования фармакорезистентности, основанный на изменении скорости абсорбции или экскреции [32].

#### **Факторы, связанные с фармакодинамикой АЭП. Гипотеза «мишени»**

«Мишенью» лекарственного средства называют структуру, обеспечивающую клинически значимый

ответ на терапевтические дозы препарата [33]. Основной точкой приложения АЭП является синапс, воздействие на который оказывается путем блокады ионных каналов (натриевых, кальциевых), модуляции активности нейромедиаторных систем – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата, либо связывания с белками, обеспечивающими высвобождение медиаторов (SV2A). Многие АЭП в той или иной степени обладают многокомпонентным механизмом действия. В целом, при политерапии рациональным считается назначение АЭП с различным фармакодинамическим профилем, что позволяет воздействовать на эпилептогенез на нескольких уровнях. Согласно так называемой гипотезе «мишени», при ФЭ имеет место врожденное или приобретенное изменение молекулярных мишеней к АЭП, приводящее, в свою очередь, к снижению терапевтического эффекта [34].

Низкая чувствительность потенциал-зависимых натриевых каналов – мишени для многих АЭП первой линии – ассоциирована с однонуклеотидным полиморфизмом в генах SCN1A, SCN2A и SCN3A [35]. Показана роль мутаций в этих генах в патогенезе некоторых форм эпилепсии (например, синдрома Драве) и высказывается предположение о том, что они могут иметь значение и при ФЭ [36,37]. Результаты фармакогеномных исследований в целом остаются противоречивыми [38]. В некоторых работах изучали приобретенное изменение чувствительности потенциал-зависимых натриевых каналов и рецепторов ГАМК типа А [33,39]. Причиной этого феномена, по мнению авторов, может быть изменение экспрессии белков, входящих в состав соответствующего канала или рецептора.

При этом создается впечатление о том, что гипотеза «мишени» на данный момент разработана недостаточно. Во-первых, молекулярно-биологические исследования в этом направлении в основном касались эффективности карбамазепина и фенитоина и проводились *in vivo*. Во-вторых, в приведенных выше работах, ставших основой для современного определения ФЭ, не принимали во внимание, какие именно АЭП назначали и в каких комбинациях [5,7]. Следовательно, неэффективность первых двух адекватных схем лечения фактически означает очень низкую вероятность клинически значимого положительного ответа, то есть ответа «мишени», на назначение всех остальных возможных АЭП в последующем вне зависимости от механизма действия. Это обстоятельство не находит объяснения в рамках гипотезы «мишени» и предполагает наличие некоторых других механизмов патогенеза ФЭ, не связанных с фармакодинамикой конкретных лекарственных веществ; в то же время подобная «панфармакорезистентность» (по выражению М. А. Rogawski) встречается не у всех пациентов [40]. Наконец, ограничением данной концепции является пока еще не полное понимание фармакодинамики АЭП, особенно препара-

тов с многокомпонентным механизмом действия, поэтому на сегодняшний день применение гипотезы мишени сопряжено с риском избыточного упрощения патогенеза ФРЭ.

### Факторы, связанные с особенностями заболевания / Factors associated with the disease

#### Предикторы фармакорезистентности. Гипотеза «внутренне присущей тяжести течения»

Известно, что различные формы эпилепсии характеризуются неодинаковым прогнозом. Например, такие заболевания, как детская фокальная эпилепсия с центрально-височными пиками или синдром Панайотопулоса, считают доброкачественными (самоограничивающимися, согласно новой классификации) и в большинстве случаев не требуют назначения АЭП. Идиопатические генерализованные формы эпилепсии в целом хорошо поддаются фармакотерапии, и, по данным разных авторов, ремиссия достигается у 64-82% пациентов [41,42]. В одном исследовании, включавшем пациентов с фокальной симптоматической или криптогенной эпилепсией различной этиологии, не подвергавшихся хирургическому лечению, прием АЭП подавлял приступы на год и более у 57% пациентов [43]. Этот же показатель для мезиальной височной эпилепсии со склерозом гиппокампа составлял 5-42% [44]. По-видимому, можно сделать вывод о том, что некоторые характеристики заболевания определяют повышенный риск формирования фармакорезистентности.

Выявление таких характеристик сводится к поиску предикторов фармакорезистентности при эпилепсии. По определению, неудовлетворительный результат после назначения двух первых схем АЭП равнозначен низкой вероятности достижения контроля над приступами при последующих коррекциях фармакотерапии (см. выше). При этом эффективность второй схемы ниже, чем первой. По мнению некоторых авторов, неэффективность уже первой схемы является неблагоприятным прогностическим фактором [45,46]. В целом, к предикторам фармакорезистентности относят ранний возраст манифестации заболевания, частые эпилептические приступы до начала лечения, клинические признаки очагового поражения головного мозга, фокальная форма эпилепсии [47-49].

По мнению М. А. Rogawski и М. R. Johnson (2008), фармакорезистентность является конституциональной чертой заболевания среди множества других характеристик, в совокупности составляющих тяжесть эпилепсии [50]. Удобным ориентиром для оценки тяжести является частота приступов до начала лечения. Исследователи исходят из того, что эпилептические приступы возможны у любого человека, при этом среди больных с эпилепсией у одних они возникают ежедневно, у других – раз в год или реже. Данный феномен может объясняться различием

в восприимчивости нейронов головного мозга к некоторому физиологическому стимулу, индуцирующему эпилептическую активность. Высокая частота пароксизмов и, соответственно, тяжесть эпилепсии указывает на низкий порог чувствительности нейронов, а фармакорезистентность является лишь следствием этой нестабильности [40].

К недостаткам этой концепции, так называемой гипотезы внутренне присущей тяжести течения (intrinsic severity), следует отнести абстрактность самого понятия тяжести эпилепсии и эпилептогенного стимула и условность разделения частых и редких приступов. Кроме того, высокая частота приступов не является инвариантным предиктором фармакорезистентности, поэтому данная гипотеза сама по себе не может дать универсальное объяснение развития рефрактерной эпилепсии.

*Гипотеза нейронных сетей.* В последние годы развитие нейровизуализации и применение математических моделей на основе теории графов в клинической и фундаментальной эпилептологии привело к тому, что эпилепсия стала рассматриваться как болезнь нейронных сетей [51]. В центральной нервной системе могут быть выявлены два типа сетей: структурные и функциональные. Первые могут быть оценены с помощью диффузионно-тензорной трактографии, и ребра графа в данном случае будут представлены волокнами, составляющими белое вещество, а узлы – телами нейронов в тех или иных областях коры или подкорковых образований головного мозга. Функциональные сети исследуют с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии или электронейрофизиологических методов; их структура в значительной степени зависит от способа математической обработки [52].

Совокупность структурных и функциональных сетей в нервной системе принято называть коннектомом. У пациентов с эпилепсией, например, височной долевой локализации обнаруживают нарушения структурного и функционального коннектомов; изменения отмечаются как в узлах, соответствующих различным областям височной доли и экстратемпоральным структурам, так и в количественных и качественных характеристиках ребер (связей между узлами) [53]. Таким образом, одиночный патологический фокус вовлекает в икто- и эпилептогенез другие, отдаленные участки головного мозга, формируя эпилептическую систему. По мнению М. Fang и соавт. (2011), при ФРЭ в результате нарушений пластичности нейронов головного мозга формируются устойчивые патологические нейронные сети, не подавляемые на молекулярном уровне эндогенной антиэпилептической системой [54]. Это подтверждается аномальной экспрессией белков, направляющих конус роста аксона в нейронах эпилептических очагов. Примечательно, что Н. П. Бехтерева и соавт. (1978) развивали схожую гипотезу об устойчивом патологическом состоянии в нервной системе как

патофизиологической основе эпилепсии [55]. Тем не менее, в рамках гипотезы нейронных сетей на данный момент не удается объяснить, что именно отличает ФРЭ от эпилепсии с обычным течением.

Представление об эпилепсии как о дисбалансе двух противоположных функциональных систем – эпилептической и антиэпилептической – возникло еще в 1960-1970-х гг. и было представлено в работах отечественных ученых. Под антиэпилептической системой понимают совокупность механизмов, препятствующих распространению и генерализации эпилептической активности [16,56,57]. В этой концепции эпилепсия рассматривается как дизрегуляторное расстройство нервной системы, при которой происходит срыв компенсации гиперактивности патологической интеграции, сформировавшейся вокруг некоторого генератора, то есть эпилептической системы [58,59]. С анатомической точки зрения к антиэпилептической системе относят базальные ядра, орбитофронтальная кора, некоторые неспецифические ядра ствола головного мозга, а также мозжечок [16,56,60]. Уточнение состава и связей внутри этой системы, несомненно, имеет большое значение для разработки методов протезирования ее функции путем нейромодуляции тех или иных мишеней.

### Заключение / Conclusion

Проблема неэффективности медикаментозного лечения эпилепсии на протяжении многих десятилетий остается актуальной и определяет многие ключевые направления исследований в клинической и фундаментальной эпилептологии. В представленных выше концепциях патогенеза фармакорезистентность при эпилепсии рассматривается как следствие сопутствующего патологического процесса или конституциональной предрасположенности. Очевидно, что эпилепсия как таковая не является

рефрактерной; можно предположить существование спектра ответа на АЭП, на одном конце которого будут пациенты, достигшие пожизненной ремиссии без специфического лечения (по некоторым данным – до 20-40% больных), на другом – пациенты с прогрессирующей ФРЭ, высоким риском травм и внезапной смерти [18]. Фармакорезистентность является дополнительной, не универсальной и, возможно, независимой характеристикой заболевания. Следовательно, терапевтическая стратегия при ФРЭ должна основываться на комплексном подходе и предусматривать одновременное воздействие, с одной стороны, на подавление икто- и эпилептогенеза, а с другой – на преодоление фармакорезистентности. Ни хирургические вмешательства (дефинитивные или нейромодуляционные), ни кетогенная диета не могут применяться изолированно без подбора соответствующей базисной медикаментозной терапии.

Таким образом, фармакорезистентность при эпилепсии – это актуальная научная и практическая проблема, требующая проведения взаимосвязанных фундаментальных и клинических исследований в рамках концепции трансляционной медицины [61]. В частности, нельзя исключить, что выявление новых молекулярных мишеней и разработка воздействующих на них АЭП позволит снизить частоту ФРЭ. Перспективным направлением также является поиск путей оптимизации фармакокинетики или фармакодинамики АЭП, например, путем модуляции активности транспортеров ксенобиотиков; изучение коннектопатии и биоэлектрической активности головного мозга при эпилепсии может выявить новые возможности для нейромодуляции при ФРЭ и уточнить ее параметры. Комплексный подход к проблеме фармакорезистентности позволит не только получить новые данные о механизмах патогенеза эпилепсии, но и усовершенствовать алгоритм лечения пациентов и повысить его эффективность.

### Литература:

1. Мильчакова Л. Е. Эпидемиология эпилепсии в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии. Автореф. дис.... докт. мед. наук. М. 2008; 32 с.
2. Fiest K. M., Sauro K. M., Wiebe S., et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017; 88 (3): 296-303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509.
3. Фармакологическая группа – Противозлепептические средства. РЛС: Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. URL: [https://www.rlsnet.ru/fg\\_index\\_id\\_289.htm](https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_289.htm). Дата обращения: 29.07.2018.
4. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., 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): 1069-1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
5. Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 314-319. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503
6. Sander J. W. A. S. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*. 1993; 34 (6): 1007-1016. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02126.x.
7. Chen Z., Brodie M. J., Liew D., et al. 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 (3): 279-286. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
8. Gowers W. R. *Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms, & treatment*. London. 1881. 354 p.
9. Coatsworth J. J. *Studies on the Clinical Efficacy of Marketed Antiepileptic Drugs*. NINDS Monograph # 12. Washington (DC): US Government Printing Office. 1971.
10. Rodin E. A. Medical and social prognosis in epilepsy. *Epilepsia*. 1972; 13 (1): 121-131. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1972.tb04559.x.
11. Annegers J. F., Hauser W. A., Elveback L. R. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979; 20 (6): 729-737. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1979.tb04857.x
12. Goodridge D. M., Shorvon S. D. Epileptic seizures in a population of 6000. II: Treatment and prognosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 287 (6393): 645-647.
13. Cockerell O. C., Johnson A. L., Sander J. W., et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective

- population-based study. *Epilepsia*. 1997; 38 (1): 31-46. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01075.x.
14. Sillanpää M., Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*. 2006; 129: 617-624. DOI: 10.1093/brain/awh726.
  15. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008; 70 (1): 54-65. DOI: 10.1212/01.wnl.0000286959.22040.6e.
  16. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. 2010. 720 с.
  17. Асатрян Э. А., Абрамов К. Б., Тадевосян А. Р. и соавт. Современные проблемы хирургии эпилепсии. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2017; (3): 36-48.
  18. Schmidt D., Sillanpää M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25 (2): 159-163. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283507e73
  19. Geerts A., Brouwer O., Stroink H. Onset of intractability and its course over time: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*. 2012; 53 (4): 741-751. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03429.x.
  20. Choi H., Hayat M. J., Zhang R., et al. Drug-resistant epilepsy in adults: Outcome trajectories after failure of two medications. *Epilepsia*. 2016; 57 (7): 1152-1160. DOI: 10.1111/epi.13406.
  21. Мухин К. Ю., Пылаева О. А., Глухова Л. Ю. и соавт. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов. *Русский журнал детской неврологии*. 2014; 9 (4): 30-49.
  22. Tishler D. M., Weinberg K. I., Hinton D. R. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36 (1): 1-6. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01657.x.
  23. Якушева Е. Н., Черных И. В., Шулькин А. В. и соавт. Гликопротеин Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности. *Успехи физиологических наук*. 2014; 45 (4): 90-98.
  24. Kwan P., Li H. M., Al-Jufairi E., et al. Association between temporal lobe P-glycoprotein expression and seizure recurrence after surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2010; 39 (2): 192-197. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.04.006.
  25. Feldmann M., Asselin M. C., Liu J. et al. P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2013; 12 (8): 777-785. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70109-1.
  26. Brandt C., Bethmann K., Gastens A. M., et al. The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy: Proof-of-principle in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2006; 24 (1): 202-211. DOI: 10.1016/j.nbd.2006.06.014
  27. Chouchi M., Kaabachi W., Klaa H., et al. Relationship between ABCB1 3435TT genotype and antiepileptic drugs resistance in Epilepsy: updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2017; 17 (1): 32. DOI: 10.1186/s12883-017-0801-x.
  28. Lv R. J., Shao X. Q., Cui T., et al. Significance of MDR1 gene C3435T polymorphism in predicting childhood refractory epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017; 132: 21-28. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.02.010.
  29. Zhang C., Kwan P., Zuo Z., Baum L. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64 (10): 930-942. DOI: 10.1016/j.addr.2011.12.003.
  30. Potschka H. Transporter hypothesis of drug-resistant epilepsy: challenges for pharmacogenetic approaches. *Pharmacogenomics*. 2010; 11 (10): 1427-1438. DOI: 10.2217/pgs.10.126.
  31. Miller D. S. Regulation of ABC transporters at the blood-brain barrier. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 97 (4): 395-403. DOI: 10.1002/cpt.64.
  32. Lazarowski A., Czornyj L., Lubienieki F., et al. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 (5): 140-149. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01302.x.
  33. Beck H. Plasticity of antiepileptic drug targets. *Epilepsia*. 2007; 48 (1): 14-18. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.00994.x.
  34. Remy S., Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*. 2006; 129 (1): 18-35. DOI: 10.1093/brain/awh682.
  35. Haerian B. S., Baum L., Kwan P., et al. SCN1A, SCN2A and SCN3A gene polymorphisms and responsiveness to antiepileptic drugs: a multicenter cohort study and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2013; 14 (10): 1153-1166. DOI: 10.2217/pgs.13.104.
  36. Abe T., Seo T., Ishitsu T., et al. Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66: 304-307. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03203.x.
  37. Kwan P., Poon W. S., Ng H. K., et al. Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18 (11): 989-998. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283117d67.
  38. Parker D., Sanders E. J., Burghardt K. J. Pharmacogenetics of antiepileptic drugs: A brief review. *Ment Health Clin*. 2016; 6 (1): 28-34. DOI: 10.9740/mhc.2016.01.028.
  39. Joshi S., Kapur J. GABAA receptor plasticity during status epilepticus. In: Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. Edited by Noebels J. B., Avoli M., Rogawski M. A., et al. 4th edition. New York (US): Oxford University Press, 2012. 1199 p.
  40. Rogawski M. A. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2013; 54 (2): 33-40. DOI: 10.1111/epi.12182.
  41. Mohanraj R., Brodie M. J. Outcomes of newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy syndromes in a non-pediatric setting. *Acta Neurol Scand*. 2007; 115 (3): 204-208. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00791.x.
  42. Szafarski J. P., Lindsell C. J., Zakaria T., et al. Seizure control in patients with idiopathic generalized epilepsies: EEG determinants of medication response. *Epilepsy Behav*. 2010; 17 (4): 525-530. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.02.005.
  43. Stephen L. J., Kwan P., Brodie M. J. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001; 42 (3): 357-362. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.29000.x.
  44. Pohlen M. S., Jin J., Tobias R. S., et al. Pharmacoresistance with newer anti-epileptic drugs in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2017; 137: 56-60. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.09.012
  45. Bonnett L. J., Tudur Smith C., Donegan S., et al. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology*. 2014; 83 (6): 552-560. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000673.
  46. Xia L., Ou S., Pan S. Initial response to antiepileptic drugs in patients with newly diagnosed epilepsy as a predictor of long-term outcome. *Front Neurol*. 2017; 8: 658. DOI: 10.3389/fneur.2017.00658.
  47. Mohanraj R., Brodie M. J. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure*. 2013; 22 (5): 333-344. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.02.002.
  48. Wassenaar M., Leijten F. S., Egberts T. C., et al. Prognostic factors for medically intractable epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res*. 2013; 106 (3): 301-310. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2013.06.013.
  49. Huang L., Li S., He D., et al. A predictive risk model for medical intractability in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014; 37: 282-286. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.07.002.
  50. Rogawski M. A., Johnson M. R. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy Curr*. 2008; 8 (5): 127-130. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2008.00272.x.
  51. Gleichgerricht E., Kocher M., Bonilha L. Connectomics and graph theory analyses: Novel insights into network abnormalities in epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56 (11): 1660-1668. DOI: 10.1111/epi.13133.
  52. Kramer M. A., Cash S. S. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *Neuroscientist*. 2012; 18 (4): 360-372. DOI: 10.1177/1073858411422754.
  53. Bernhardt B. C., Bonilha L., Gross D. W. 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.
  54. Fang M., Xi Z. Q., Wu Y., et al. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: neural network hypothesis. *Med Hypotheses*. 2011; 76: 871-876. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.02.039.
  55. Бехтерева Н. П., Камбарова Д. К., Поздеев В. К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Л. 1978. 240 с.
  56. Окуджава В. М. Основные нейрофизиологические механизмы эпилептической активности. Тбилиси, 1969. 226 с.
  57. Карлов В. А. Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 76-85. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.076-085.



58. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляторная патология и патологические интеграции в нервной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2009; 109 (1): 4-9.
59. Хачатрян В. А., Маматханов М. Р., Шершевер А. С. и др. Неспецифические методы хирургического лечения эпилепсии: коллективная монография. Тюмень. 2016. 544 с.
60. 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): 53-67.
61. Шляхто Е. В. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки. *Трансляционная медицина*. 2014; (1): 5-18. DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-1-13-22.

## References:

1. Mil'chakova L. E. Epidemiology of epilepsy in certain subjects of the Russian Federation: epidemiology, clinical picture, social aspects, possibilities for optimizing pharmacotherapy. MD diss. (in Russ.). Moscow. 2008; 32 s.
2. Fiest K. M., Sauro K. M., Wiebe S., et al. Prevalence and incidence of epi-lesy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017; 88 (3): 296-303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509.
3. Pharmacological group – Antiepileptic drugs. Radar: Register of medicines of Russia (in Russ.). [Electronic resource] URL: [https://www.rlsnet.ru/fg\\_index\\_id\\_289.htm](https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_289.htm). Accessed: 29.07.2018.
4. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., 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): 1069-1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
5. Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 314-319. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503.
6. Sander J. W. A. S. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*. 1993; 34 (6): 1007-1016. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02126.x.
7. Chen Z., Brodie M. J., Liew D., et al. 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 (3): 279-286. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
8. Gowers W. R. Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms, & treatment. London. 1881. 354 p.
9. Coatsworth J. J. Studies on the Clinical Efficacy of Marketed Antiepileptic Drugs. NINDS Monograph # 12. Washington (DC): US Government Printing Office. 1971.
10. Rodin E. A. Medical and social prognosis in epilepsy. *Epilepsia*. 1972; 13 (1): 121-131. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1972.tb04559.x.
11. Annegers J. F., Hauser W. A., Elveback L. R. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979; 20 (6): 729-737. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1979.tb04857.x.
12. Goodridge D. M., Shorvon S. D. Epileptic seizures in a population of 6000. II: Treatment and prognosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 287 (6393): 645-647.
13. Cockerell O. C., Johnson A. L., Sander J. W., et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1997; 38 (1): 31-46. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01075.x.
14. Sillanpää M., Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*. 2006; 129: 617-624. DOI: 10.1093/brain/awh726.
15. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008; 70 (1): 54-65. DOI: 10.1212/01.wnl.0000286959.22040.6e.
16. Karlov V. A. Epilepsy in children and adults, women and men (in Russ.). Moscow. 2010. 720 s.
17. Asatryan E. A., Abramov K. B., Tadevosyan A. R. et al. *Vestnik nevrologii, psichiatrii i neyrokirurgii* (in Russ.). 2017; (3): 36-48.
18. Schmidt D., Sillanpää M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25 (2): 159-163. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283507e73.
19. Geerts A., Brouwer O., Stroink H. Onset of intractability and its course over time: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*. 2012; 53 (4): 741-751. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03429.x.
20. Choi H., Hayat M. J., Zhang R., et al. Drug-resistant epilepsy in adults: Outcome trajectories after failure of two medications. *Epilepsia*. 2016; 57 (7): 1152-1160. DOI: 10.1111/epi.13406.
21. Muhin K. Yu., Pylaeva O. A., Gluhova L. Yu. et al. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* (in Russ.). 2014; 9 (4): 30-49.
22. Tishler D. M., Weinberg K. I., Hinton D. R. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36 (1): 1-6. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01657.x.
23. Yakusheva E. N., Chernyh I. V., Schul'kin A. V. et al. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* (in Russ.). 2014; 45 (4): 90-98.
24. Kwan P., Li H. M., Al-Jufairi E., et al. Association between temporal lobe P-glycoprotein expression and seizure recurrence after surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2010; 39 (2): 192-197. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.04.006.
25. Feldmann M., Asselin M. C., Liu J. et al. P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2013; 12 (8): 777-785. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70109-1.
26. Brandt C., Bethmann K., Gastens A. M., et al. The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy: Proof-of-principle in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2006; 24 (1): 202-211. DOI: 10.1016/j.nbd.2006.06.014.
27. Chouchi M., Kaabachi W., Klaa H., et al. Relationship between ABCB1 3435TT genotype and antiepileptic drugs resistance in Epilepsy: updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2017; 17 (1): 32. DOI: 10.1186/s12883-017-0801-x.
28. Lv R. J., Shao X. Q., Cui T., et al. Significance of MDR1 gene C3435T polymorphism in predicting childhood refractory epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017; 132: 21-28. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.02.010.
29. Zhang C., Kwan P., Zuo Z., Baum L. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64 (10): 930-942. DOI: 10.1016/j.addr.2011.12.003.
30. Potschka H. Transporter hypothesis of drug-resistant epilepsy: challenges for pharmacogenetic approaches. *Pharmacogenomics*. 2010; 11 (10): 1427-1438. DOI: 10.2217/pgs.10.126.
31. Miller D. S. Regulation of ABC transporters at the blood-brain barrier. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 97 (4): 395-403. DOI: 10.1002/cpt.64.
32. Lazarowski A., Czornyj L., Lubienieki F., et al. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 (5): 140-149. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01302.x.
33. Beck H. Plasticity of antiepileptic drug targets. *Epilepsia*. 2007; 48 (1): 14-18. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.00994.x.
34. Remy S., Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*. 2006; 129 (1): 18-35. DOI: 10.1093/brain/awh682.
35. Haerian B. S., Baum L., Kwan P., et al. SCN1A, SCN2A and SCN3A gene polymorphisms and responsiveness to antiepileptic drugs: a multi-center cohort study and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2013; 14 (10): 1153-1166. DOI: 10.2217/pgs.13.104.
36. Abe T., Seo T., Ishitsu T., et al. Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66: 304-307. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03203.x.
37. Kwan P., Poon W. S., Ng H. K., et al. Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18 (11): 989-998.
38. Parker D., Sanders E. J., Burghardt K. J. Pharmacogenetics of antiepileptic drugs: A brief review. *Ment Health Clin*. 2016; 6 (1): 28-34. DOI: 10.9740/mhc.2016.01.028.
39. Joshi S., Kapur J. GABAA receptor plasticity during status epilepticus. In: Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. Edited by

- Noebels J. B., Avoli M., Rogawski M. A., et al. 4th edition. New York (US): Oxford University Press, 2012. 1199 p.
40. Rogawski M. A. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2013; 54 (2): 33-40. DOI: 10.1111/epi.12182.
  41. Mohanraj R., Brodie M. J. Outcomes of newly diagnosed idiopathic generalised epilepsy syndromes in a non-pediatric setting. *Acta Neurol. Scand.* 2007; 115 (3): 204-208. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00791.x.
  42. Szaflarski J. P., Lindsell C. J., Zakaria T., et al. Seizure control in patients with idiopathic generalized epilepsies: EEG determinants of medication response. *Epilepsy Behav.* 2010; 17 (4): 525-530. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.02.005.
  43. Stephen L. J., Kwan P., Brodie M. J. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001; 42 (3): 357-362. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.29000.x.
  44. Pohlen M. S., Jin J., Tobias R. S., et al. Pharmacoresistance with newer anti-epileptic drugs in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2017; 137: 56-60. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2017.09.012.
  45. Bonnett L. J., Tudur Smith C., Donegan S., et al. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology*. 2014; 83 (6): 552-560. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000673.
  46. Xia L., Ou S., Pan S. Initial response to antiepileptic drugs in patients with newly diagnosed epilepsy as a predictor of long-term outcome. *Front Neurol.* 2017; 8: 658. DOI: 10.3389/fneur.2017.00658.
  47. Mohanraj R., Brodie M. J. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure*. 2013; 22 (5): 333-344. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.02.002.
  48. Wassenaar M., Leijten F. S., Egberts T. C., et al. Prognostic factors for medically intractable epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res.* 2013; 106 (3): 301-310. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2013.06.013.
  49. Huang L., Li S., He D., et al. A predictive risk model for medical intractability in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014; 37: 282-286. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.07.002.
  50. Rogawski M. A., Johnson M. R. Intrinsic severity as a determinant of an-tiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy Curr.* 2008; 8 (5): 127-130. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2008.00272.x.
  51. Gleichgerricht E., Kocher M., Bonilha L. Connectomics and graph theory analyses: Novel insights into network abnormalities in epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56 (11): 1660-1668. DOI: 10.1111/epi.13133.
  52. Kramer M. A., Cash S. S. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *Neuroscientist*. 2012; 18 (4): 360-372. DOI: 10.1177/1073858411422754.
  53. Bernhardt B. C., Bonilha L., Gross D. W. 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.
  54. Fang M., Xi Z. Q., Wu Y., et al. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: neural network hypothesis. *Med Hypotheses*. 2011; 76: 871-876. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.02.039.
  55. Bekhtereva N. P., Kambarova D. K., Pozdeev V. K. Sustainable pathological condition in diseases of the brain (in Russ.). Leningrad. 1978. 240 s.
  56. Okudzhava V. M. The main neurophysiological mechanisms of epileptic activity (in Russ.). Tbilisi, 1969. 226 s.
  57. Karlov V. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russ.). 2017; 9 (4): 76-85. DOI: 0.17749/2077-8333.2017.9.4.076-085.
  58. Kryzhanovskiy G. N. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russ.). 2009; 109 (1): 4-9.
  59. Khachatryan V. A., Mamathanov M. R., Shershever A. S. et al. Non-specific methods of surgical treatment of epilepsy: a collective monograph (in Russ.). Tyumen. 2016. 544 s.
  60. Khachatryan V. A., Asatryan E. A., Mamathanov M. R. *Neyrohirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta* (in Russ.). 2014; (2): 53-67.
  61. Shlyaheto E. V. *Translyatsionnaya meditsina* (in Russ.). 2014; (1): 5-18. DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-1-13-22.

### Сведения об авторах:

**Малышев Станислав Михайлович** – аспирант, кафедра неврологии и психиатрии, институт медицинского образования, ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4381-347X. Scopus Author ID: 57192810951. ResearcherID: N-7251-2016. E-mail: malyshev\_sm@almazovcentre.ru.

**Алексеева Татьяна Михайловна** – д.м.н., заведующая кафедрой неврологии и психиатрии, институт медицинского образования. ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4441-1165. Scopus Author ID: 57200808136. ResearcherID: S-8806-2017. E-mail: alekseeva\_tm@almazovcentre.ru.

**Хачатрян Вильям Арамович** – д.м.н., проф., научный руководитель отделения нейрохирургии для детей № 7. ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1635-6621. Scopus Author ID: 55633841500. ResearcherID: G-4002-2018. E-mail: khachatryan\_va@almazovcentre.ru.

**Галагудза Михаил Михайлович** – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., директор института экспериментальной медицины. ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России. Scopus Author ID: 6507925726. ResearcherID: C-8479-2011. E-mail: galagoudza@almazovcentre.ru.

### About the authors:

**Stanislav M. Malyshev** – MD, PhD student, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center. ORCID ID: 0000-0002-4381-347X. Scopus Author ID: 57192810951. Researcher ID: N-7251-2016. E-mail: malyshev\_sm@almazovcentre.ru.

**Tatiana M. Alekseeva** – Professor, Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center. ORCID ID: 0000-0002-4441-1165. Scopus Author ID: 57200808136. Researcher ID: S-8806-2017. E-mail: alekseeva\_tm@almazovcentre.ru.

**William A. Khachatryan** – Professor, Scientific Supervisor at the Department of Neurosurgery for Children # 7, Almazov National Medical Research Center. ORCID ID: 0000-0002-1635-6621. Scopus Author ID: 55633841500. Researcher ID: G-4002-2018. E-mail: khachatryan\_va@almazovcentre.ru.

**Mikhail M. Galagudza** – Corresponding Member of the RAS, Head of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Center. Scopus Author ID: 6507925726. Researcher ID: C-8479-2011. E-mail: galagudza@almazovcentre.ru.