

22. Вебер В.Р. Клиническая фармакология\ : учебник. – М., 2023. – С. 289.
23. Смирнов А.В., Смирнов К.А. Проренин и ренин – новые мишени для рено- и кардиопротективной терапии. Нефрология. 2009. Том 13. №1.
24. Лесиовская Е.Е., Бахтина С.М., Бойко И.Н. Витамины. Макро- и микроэлементы. Учебное пособие / Под ред. проф. Е.Е. Лесиовской. – СПб., 2004.
25. Стоян М.В. Спазмофилия и гипервитаминоз D. 2017. Ставропольский ГМУ МЗ РФ.
26. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. М., 2003. – С. 375.
27. Мухин Н.А. Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание. М., 2016. – С. 489, 493.
28. Шток В.Н. Лекарственные средства в ангионеврологии. – М., 1984. – СС.148, 18–19.
29. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г.Кукеса, В.К.Лепехина, В.И.Петрова. М., 2014. – С. 141.
30. Голиков А.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий врач. 2003. No 4.
31. Северин Е.С. Биохимия: учебник / под ред. Е.С. Северина – М., 2019. – С. 4.
32. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М., 2021. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К.Лепехина, В.И.Петрова и др. М., 2014.
33. Кобалава Ж.Д. Бета-адреноблокаторы в современной кардиологии: 150 вопросов и ответов / Под редакцией Ж.Д. Кобалавы – М., 2013.– СС. 8, 28-29, 38.
34. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. СПб., 2019. – Т.2.
35. Сивак К.В., Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. СПб., 2021. – Т.5.

Сведения об авторе

Алифанов Александр Александрович – врач прихода Храма в честь иконы Божьей Матери «Неупиваемая Чаша» при заводе АТИ СПб епархии Московского патриархата, тел. +7-911-281-29-81, e-mail: rmpm@mail.ru

УДК 616.853.3

Аль-Сахли У.А., Тибекина Л.М.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПАТОГЕНЕЗЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Россия, Санкт-Петербург,

Аннотация. Эпилепсия, которой страдают более 75 млн человек в мире, является актуальной проблемой настоящего времени, поскольку приводит к высокой инвалидизации, социальной дезадаптации, психопатологическим нарушениям и

нередко к фатальным исходам. Правильно и своевременно поставленный диагноз, адекватно подобранная противоэпилептическая терапия, динамическое наблюдение за больным позволяют добиться хорошего контроля над приступами. Однако в 30-40% случаев у больных возникает фармакорезистентность к противоэпилептическим препаратам, и тогда альтернативным вариантом терапии становится хирургическое лечение. Тем не менее фармакорезистентность имеет свои причины, которые могут быть связаны как с действиями врача, так и нейробиологическими, психологическими особенностями пациента, а также средовыми факторами. Знание факторов риска и патогенеза развития фармакорезистентности при эпилепсии поможет оптимизировать диагностический алгоритм, лечебные и профилактические стратегии при этом заболевании. В статье рассматриваются вопросы о факторах, способствующих развитию фармакорезистентности и основные гипотезы её возникновения.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, патогенез, факторы риска фармакорезистентности

Al-Sahli O.A., Tibekina L.M.

MODERN REPRESENTATIONS ABOUT RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT AND PATHOGENESIS OF DRUG RESISTANCE IN PATIENTS WITH EPILEPSY

Saint-Petersburg State University,
Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. Epilepsy, which affects more than 75 million people in the world, is a pressing problem of the present time, as it leads to high disability, social maladjustment, psychopathological disorders and often fatal outcomes. A correct and timely diagnosis, adequately selected antiepileptic therapy, and dynamic monitoring of the patient make it possible to achieve good control over seizures. However, in 30-40% of cases, patients develop drug resistance to antiepileptic drugs, and then surgical treatment becomes an alternative treatment option. Nevertheless, pharmaco-resistance has its own reasons, which can be associated both with the actions of the doctor and the neurobiological, psychological characteristics of the patient, as well as environmental factors. Knowledge of the risk factors and pathogenesis of the development of pharmaco-resistance in epilepsy will help optimize the diagnostic algorithm, treatment and preventive strategies for this disease. The article discusses questions about factors contributing to the development of pharmaco-resistance and the main hypotheses of its occurrence.

Keywords: drug-resistant epilepsy, pathogenesis, risk factors for drug resistance.

Введение. Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся устойчивой предрасположенностью к возникновению судорог, не спровоцированных каким-либо непосредственным повреждением центральной нервной системы (ЦНС), а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями рецидивов судорог. Она является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, встречающихся у людей всех возрастов, разных национальностей, социальных классов, и географических положений [1]. Общий прогноз эпилепсии у большинства пациентов благоприятный и обычно хорошо поддается терапии противоэпилептическими препаратами (ПЭП). Однако 30–40% взрослых пациентов остаются резистентными к фармакологическому лечению [2]. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) сопровождается ухудшением когнитивных функций у больных, психопатологиче-

скими расстройствами, социальной дезадаптацией, повышенной заболеваемостью и смертностью. Для ФРЭ характерна невозможность достижения прекращения приступов при применении двух «адекватных» схем противоэпилептических препаратов (ПЭП) в виде монотерапии или в комбинации. Распознавание ФРЭ на ранней стадии и своевременное направление на хирургическое лечение, потенциально смягчает неблагоприятные последствия. Выявление факторов риска фармакорезистентности, понимание механизмов, лежащих в основе резистентности к ПЭП, может помочь в разработке более эффективных терапевтических стратегий для пациентов с ФРЭ.

Факторы риска развития фармакорезистентности у больных эпилепсией

Определение факторов риска ФРЭ и изменение подхода к лечению конкретного пациента позволяет избежать использования неэффективных ПЭП, побочных эффектов от лекарственной терапии и усугубления течения заболевания. Во врачебной практике допускаются терапевтические ошибки, в результате которых уменьшается контроль над приступами или даже ухудшается течение заболевания. К таким ошибкам чаще относятся неправильная оценка типа приступов; наличие у больного состояния, имитирующего эпилепсию (психогенные неэпилептические приступы, обмороки, транзиторные ишемические атаки, метаболические нарушения, различные нарушения двигательной сферы, особенно экстрапирамидной системы, расстройства сна) и/или их сочетание с эпилепсией [3].

В соответствии с данными Alexopoulos (2013) к клиническим предикторам, связанным с ФРЭ, относятся: высокая частота приступов, длительный период недостаточного контроля над приступами, раннее начало судорог, комбинированный характер приступов, множественные припадки после начала лечения, наличие в анамнезе травмы головы, нейроинфекции и т. д., а также умственная отсталость, коморбидные психические заболевания. Из нейровизуализационных, электрофизиологических предикторов указываются определенные структурные аномалии (например, кортикальная дисплазия, склероз гиппокампа и т. д.), нарушения ЭЭГ, такие как стойкое очаговое замедление или высокая частота фокальных эпилептиформных паттернов [4]. По мнению других исследователей факторами риска развития ФРЭ могут быть ранний дебют заболевания и длительное его течение, частые приступы, особенно фокального типа. В анамнезе у этих пациентов нередко бывают указания на фебрильные судороги, возможно, эпилептический статус.

Существуют факторы, провоцирующие приступы и соответственно увеличивающие риск развития ФРЭ. В связи с этим больной должен быть информирован о неблагоприятных влияниях на состояние здоровья стрессовых ситуаций, депривации сна, алкоголя, гипертермии и т.д. Спровоцировать приступы могут оперативные вмешательства, метаболические расстройства и гормональные нарушения, менструация, беременность, роды и др. [5]. Подобные провоцирующие факторы могут быть определены при первоначальном сборе анамнеза у пациента.

В последние годы многочисленные исследования показали, что генетическая изменчивость связана с лекарственной устойчивостью эпилепсии, включая гены потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов, а также гены метаболизма эндогенных и ксенобиотических веществ [6]. Судороги, являющиеся симптомами опухоли головного мозга, трудно поддаются лечению.

Пороки развития коры головного мозга (ПРКГМ) считаются одной из значимых причин эпилепсии и нарушений развития ребенка. ПРКГМ представляют собой макроскопические или микроскопические аномалии коры головного мозга, возникающие вследствие нарушения этапов формирования кортикальной пластинки. К таким порокам относятся: склероз гиппокампа, туберозный склероз, очаговая кортикальная дисплазия, гемимегалэнцефалия, лиссэнцефалия, подкорковая ламинарная гетеротопия, и др., которые сопровождаются развитием ФРЭ [3,7].

Для раннего выявления и мониторинга «пациентов высокого риска» необходимы надежные и валидные биомаркеры фармакорезистентности, которые продолжают в настоящее время изучаться.

Современные представления о патогенезе фармакорезистентности у больных эпилепсией

До сих пор не существует общепринятого представления о механизмах развития ФРЭ. В последние годы было высказано несколько предполагаемых механизмов, лежащих в основе лекарственной устойчивости при эпилепсии. Существуют две основные нейробиологические теории: 1) снижение чувствительности к лекарству мишени в эпилептогенной ткани головного мозга (гипотеза-мишень); и 2) удаление ПЭП из эпилептогенной ткани за счет избыточной экспрессии переносчиков многих лекарств (гипотеза мультилекарственных транспортеров). Однако ни одна из них не объясняет полностью нейробиологическую основу фармакорезистентности [8,9].

В соответствии с *гипотезой мишени* фармакорезистентность рассматривается как результат отсутствия или потери чувствительности рецепторов ионных каналов и нейротрансмиттерных рецепторов к ПЭП [10]. Для проявления противозипилептической активности лекарство должно воздействовать на одну или несколько молекул-мишеней в головном мозге. Эти мишени включают в себя вольтаж-зависимые ионные каналы, рецепторы нейротрансмиттеров и транспортеры или метаболические ферменты, участвующие в высвобождении, поглощении и метаболизме нейротрансмиттеров. Предполагается, что для обеспечения противозипилептического эффекта лекарство должно оказывать влияние на молекулы-мишени в головном мозге. Это прежде всего вольтаж-зависимые ионные каналы, рецепторы нейротрансмиттеров и транспортеры или метаболические ферменты, участвующие в высвобождении, поглощении и метаболизме нейротрансмиттеров [11]. При эпилептическом статусе описана «интернализация» ГАМК А-рецепторов, то есть перемещение рецепторов с синаптической мембраны в субмембранный компартмент, что приводит к уменьшению количества функционирующих постсинаптических ГАМК А-рецепторов и резистентности к ГАМК-миметическим препаратам [10–12].

Согласно *гипотезе мультилекарственных транспортеров* в основе фармакорезистентности лежат мультилекарственные транспортеры, которые могут контролировать перемещение ПЭП из экстрацеллюлярных пространств мозга в эндотелиальные клетки с последующим выводом их в кровь (Rogawski & Löscher, 2004). Известно, что липофильные вещества, к которым относятся ПЭП, транспортируются через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с помощью протеинов, в частности Р-гликопротеина (PGP) и семейства MRP (англ. Multidrug Resistance-associated Protein)-протеинов, находящихся в мембране эндотелия капилляров (белки ассоциированы с множественной лекарственной устойчивостью)

[12,13]. Эти переносчики перемещают обратно в кровяное русло избыток липофильных веществ, в частности ПЭП, которые проникли путем диффузии за пределы ГЭБ. Считается, что PGP и MRP в ГЭБ действуют как активный защитный механизм, ограничивающий проникновение липофильных веществ в мозг [16]. Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что мультилекарственные транспортеры PGP и члены семейства белков, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью (MRP), сверхэкспрессируются в капиллярных эндотелиальных клетках и астроцитах в эпилептогенной ткани головного мозга, хирургически резецированной у пациентов с неизлечимыми с медицинской точки зрения формами эпилепсии [10,12–16]. Следовательно, гиперэкспрессия мультилекарственного транспортера ограничивает доступ противосудорожных препаратов к области эпилептического очага и, может быть, одним из механизмов развития ФРЭ.

Оценка нейронных сетей при эпилепсии становится все более актуальной в контексте трансляционных исследований, учитывая, что локализованные и устойчивые формы эпилепсии с большей вероятностью связаны с аномальной функцией в определенных сетях мозга, а не с изолированной фокальной патологией головного мозга. Совокупность структурных и функциональных сетей в нервной системе называют коннектомом. Последние достижения в нейробиологии, особенно в области коннектомики (*гипотеза нейронных сетей*), позволяют детально оценить организацию, динамику и функции сети на индивидуальном уровне. У пациентов с эпилепсией имеются нарушения структурного и функционального коннектомов [17]. Таким образом, одиночный патологический фокус вовлекает в эпилептогенез другие, отдаленные участки головного мозга, формируя эпилептическую систему. Согласно представлению (Fang et al., 2011) при ФРЭ в результате нарушений пластичности нейронов головного мозга формируются устойчивые патологические нейронные сети, не подавляемые на молекулярном уровне эндогенной антиэпилептической системой [18]. Подход коннектомики также позволяет проводить оценку персонализированных мер сетевой организации, в то время как эта индивидуализированная мера может помочь выявить вариабельность клинических исходов, двигаясь в направлении трансляционных исследований, которые являются точными для каждого человека [19]. Гипотеза нейронных сетей требует дальнейших исследований для определения их структурно-функциональной организации при ФРЭ.

Важно подчеркнуть роль приобретенных механизмов фармакорезистентности, в частности, сами эпилептические приступы могут запускать киндлинг-механизм. При киндлинге повторяющаяся субконвульсивная стимуляция определенных областей мозга приводит к прогрессирующему развитию судорожной активности. Еще Джексон утверждал, что каждый новый эпилептический приступ открывает дорогу следующему. Исходя из этого была сформулирована *гипотеза внутренней тяжести* фармакорезистентности к ПЭП. Она постулирует, что фармакорезистентность является неотъемлемым свойством эпилепсии, связанным с тяжестью заболевания [20]. Согласно данной гипотезе фармакорезистентность представляет собой результат воздействия нейробиологических факторов, обуславливающих тот или иной уровень тяжести заболевания в целом, то есть фенотипическую вариабельность данной формы эпилепсии [9]. Кроме того, безусловно, существуют и другие механизмы фармакорезистентности, которые необходимо идентифицировать.

Заключение. Пациенты, страдающие эпилепсией с факторами риска развития фармакорезистентности, должны быть выявлены и направлены на специализированное обследование для подтверждения диагноза ФРЭ и определения альтернативных методов лечения, включая раннее хирургическое вмешательство. Мультифакторный характер ФРЭ диктует междисциплинарный подход к ведению больных и дальнейшим исследованиям в области эпилептологии. Раннее выявление пациентов из группы риска потребует разработки молекулярных, нейровизуализационных и электрофизиологических биомаркеров. Новые достижения фармакогеномики позволят разработать индивидуализированную терапию, адаптированную не только к патофизиологии заболевания, но и к нейробиологическим особенностям человека.

Список использованных источников

1. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54:185–91. <https://doi.org/10.1159/000503831>.
2. Morrison CE, Macallister WS, Barr WB. Neuropsychology Within a Tertiary Care Epilepsy Center. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2018;33:354–64. <https://doi.org/10.1093/ARCLIN/ACX134>.
3. Котов А.С., Фирсов К.В., Санду Е.А. Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция. *Русский Медицинский Журнал*. 2021;33–9.
4. Alexopoulos A V. Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation. *Epileptology* 2013;1:38–42. <https://doi.org/10.1016/J.EPILEP.2013.01.001>.
5. Котов А.С. Эпилепсия у злоупотребляющих алкоголем и наркотиками. *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;2015:85–8. <https://doi.org/10.17116/JNEVRO201511510185-88>.
6. Boschiero MN, Camporeze B, Santos JS dos, Costa LB da, Bonafé GA, Queiroz L de S, et al. The single nucleotide variant n.60G>C in the microRNA-146a associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2020;162. <https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2020.106305>.
7. Thompson SA, Kalamangalam GP, Tandon N. Intracranial evaluation and laser ablation for epilepsy with periventricular nodular heterotopia. *Seizure* 2016;41:211–6. <https://doi.org/10.1016/J.SEIZURE.2016.06.019>.
8. Beleza P. Refractory epilepsy: a clinically oriented review. *Eur Neurol*. 2009;62:65–71. <https://doi.org/10.1159/000222775>.
9. Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: Multiple hypotheses, few answers. *Front Neurol* 2017;8:301. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2017.00301/BIBTEX>.
10. Литовченко Т.А. Резистентные эпилепсии: причины и методы лечения. “НейроNEWS: Психоневрология Та Нейропсихиатрия”. 2010;6.
11. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Reviews Neuroscience* 2004 5:7 2004;5:553–64. <https://doi.org/10.1038/nrn1430>.
12. Schmidt D, Löscher W. Critical Review Drug Resistance in Epilepsy: Putative Neurobiologic and Clinical Mechanisms. *Epilepsia* 2005;46:858–77.
13. Якушева Е.Н., Титов Д.С. Структура и функционирование белка множественной лекарственной устойчивости. *Биохимия*. 2018;83:1148–72. <https://doi.org/10.1134/S0320972518080043>.
14. Ilyas-Feldmann M, Asselin MC, Wang S, McMahon A, Anton-Rodriguez J, Brown G, et al. P-glycoprotein overactivity in epileptogenic developmental lesions measured in vivo using (R)-[11C]verapamil PET. *Epilepsia* 2020;61:1472–80. <https://doi.org/10.1111/EPI.16581>.

15. Fonseca-Barriendos D, Pérez-Pérez D, Fuentes-Mejía M, Orozco-Suárez S, Alonso-Vanegas M, Martínez-Juárez IE, et al. Protein expression of P-glycoprotein in neocortex from patients with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2022;181. <https://doi.org/10.1016/J.EPILEPSYRES.2022.106892>.
16. Löscher W, Potschka H. Role of Multidrug Transporters in Pharmacoresistance to Antiepileptic Drugs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002;301:7–14. <https://doi.org/10.1124/JPET.301.1.7>.
17. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002;43:219–27. <https://doi.org/10.1046/J.1528-1157.2002.26901.X>.
18. Fang M, Xi ZQ, Wu Y, Wang XF. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: Neural network hypothesis. *Med. Hypotheses*. 2011;76:871–6. <https://doi.org/10.1016/J.MEHY.2011.02.039>.
19. Gleichgerricht E, Kocher M, Bonilha L. Connectomics and graph theory analyses: Novel insights into network abnormalities in epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56:1660–8. <https://doi.org/10.1111/EPI.13133>.
20. Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy Curr* 2008;8:127–30. <https://doi.org/10.1111/J.1535-7511.2008.00272.X>.

Сведения об авторах:

Тибекина Людмила Михайловна, д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии и неврологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: lmtibekina@mail.ru, Phone number: +7 (961)802-62-41, <https://orcid.org/0000-0002-8347-4425>

Аль-Сахли Усама Абдулвахаб Мохаммед, клинический аспирант кафедры нейрохирургии и неврологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург; врач-невролог Елизаветинской больницы, Санкт-Петербург; тел.: +7 (909) 408-21-60, ID: <https://orcid.org/0000-0002-8988-1240>; e-mail: usama2020@gmail.com

УДК 616.36-005.755-091.8:616.89

*Бобков П.С.¹, Халитова Э.Р.², Зарафьянц Г.Н.^{2,4}, Евмушкова Ю.А.¹,
Пальбаум А.В.¹, Дробленков А.В.^{1,2,3}*

КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И ЦЕНТРАЛЬНАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ ПЕРИСИНСОИДАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОЗЕ ПЕЧЕНИ У ЧЕЛОВЕКА

¹ ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»,

² ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им.Л.Г.Соколова»
ФМБА России,

³ СПб ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы»,

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Аннотация. Актуальность исследования обусловлена широкой распространенностью болезней печени алкогольного генеза, эволюционирующей в функциональную