Medical
Research
Journal

ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ: КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИСХОДОВ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ

Равшанов Даврон Мавлонович
Специализированный научно-практический центр нейрохирургии и нейрореабилитации при СамГМУ

Аннотация

Актуальность. Фармакорезистентная эпилепсия представляет собой одну из наиболее сложных проблем современной клинической неврологии и функциональной нейрохирургии. Несмотря на расширение спектра противоэпилептических препаратов, значительная часть пациентов продолжает испытывать приступы, сопровождающиеся когнитивными, эмоциональными и социальными последствиями. Современная концепция фармакорезистентности предполагает необходимость раннего выявления неэффективности рационально подобранной терапии, комплексной электроэнцефалографической и нейровизуализационной диагностики, определения эпилептогенной зоны и своевременного рассмотрения хирургических методов лечения. Развитие стереоэлектроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии высокого разрешения, термоабляционных технологий и имплантируемых систем нейромодуляции существенно расширило возможности персонализированной помощи пациентам с резистентными эпилептическими приступами.

Материалы и методы. Выполнен аналитический обзор международных клинических рекомендаций, рандомизированных контролируемых исследований, проспективных когортных наблюдений, систематических обзоров и метаанализов. Рассмотрены диагностические критерии Международной противоэпилептической лиги, видео-ЭЭГ-мониторинг, специализированная нейровизуализация, нейропсихологическое обследование, резекционная хирургия, минимально инвазивная абляция, стимуляция блуждающего нерва, глубинная стимуляция переднего ядра таламуса и реактивная нейростимуляция.

Результаты. Систематизированы основные причины и механизмы лекарственной резистентности, диагностические этапы предоперационного обследования, принципы локализации эпилептогенной зоны и критерии выбора лечения. Проведён сравнительный анализ резекционных, абляционных и нейромодуляционных технологий. Разработаны шесть аналитических таблиц и предложена авторская концептуальная модель EPILEPSY-DECISION, объединяющая клинические, электрофизиологические, структурные, нейропсихологические и прогностические параметры.

Заключение. Современное лечение фармакорезистентной эпилепсии требует раннего установления истинной лекарственной резистентности, исключения диагностических и терапевтических ошибок, комплексной локализации эпилептогенной зоны и своевременного направления пациентов на специализированную хирургическую оценку. При невозможности безопасной радикальной резекции нейромодуляционные технологии могут обеспечивать клинически значимое уменьшение частоты приступов. Предложенная концептуальная модель требует последующей проспективной проверки.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, эпилептогенная зона, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, стереоэлектроэнцефалография, хирургия эпилепсии, резекция, лазерная термоабляция, стимуляция блуждающего нерва, глубинная стимуляция мозга, реактивная нейростимуляция.

FARMAKOREZISTENT EPILEPSIYA: KLINIK-ELEKTROFIZIOLOGIK DIAGNOSTIKA, JARROHLIK NATIJALARINI PROGNOZLASH VA SHAXSIYLASHTIRILGAN NEYROMODULYATSIYA TEXNOLOGIYALARI

Ravshanov Davron Mavlonovich
SamDTU huzuridagi neyroxirurgiya va neyroreabilitatsiya ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy markazi

Annotatsiya

Dolzarbligi. Farmakorezistent epilepsiya zamonaviy klinik nevrologiya va funksional neyroxirurgiyaning eng murakkab muammolaridan biridir. Tutqanoqqa qarshi dori vositalarining ko‘payishiga qaramay, bemorlarning muayyan qismida xurujlar davom etib, kognitiv, ruhiy va ijtimoiy oqibatlarga olib keladi. Farmakorezistentlikni erta aniqlash, kompleks elektroensefalografik va neyrovizualizatsion diagnostika, epileptogen zonani belgilash va jarrohlik usullarini o‘z vaqtida ko‘rib chiqish muhim ahamiyatga ega.

Materiallar va usullar. Xalqaro klinik tavsiyalar, randomizatsiyalangan nazoratli tadqiqotlar, istiqbolli kohort kuzatuvlari, tizimli sharhlar va metatahlillar o‘rganildi. Video-EEG monitoring, maxsus MRT, neyropsixologik tekshiruv, rezeksion jarrohlik, minimal invaziv ablatsiya, adashgan nerv stimulyatsiyasi, talamusning oldingi yadrosini chuqur stimulyatsiya qilish va reaktiv neyrostimulyatsiya tahlil qilindi.

Natijalar. Dori vositalariga rezistentlik mexanizmlari, operatsiyadan oldingi diagnostika bosqichlari, epileptogen zonani aniqlash prinsiplari va davolash usulini tanlash mezonlari tizimlashtirildi. Rezeksion, ablatsion va neyromodulyatsion texnologiyalar qiyosiy baholandi. Oltita tahliliy jadval va EPILEPSY-DECISION konseptual modeli ishlab chiqildi.

Xulosa. Farmakorezistent epilepsiyani samarali davolash haqiqiy dori rezistentligini erta aniqlash, diagnostik xatolarni istisno qilish, epileptogen zonani kompleks baholash va bemorni ixtisoslashtirilgan jarrohlik tekshiruviga o‘z vaqtida yuborishni talab qiladi. Xavfsiz radikal rezeksiya imkoni bo‘lmagan hollarda neyromodulyatsiya xurujlar sonini kamaytirish uchun muhim imkoniyat yaratadi.

Kalit so‘zlar: farmakorezistent epilepsiya, epileptogen zona, video-EEG monitoring, stereoelektroensefalografiya, epilepsiya jarrohligi, rezeksiya, lazerli termoablatsiya, adashgan nerv stimulyatsiyasi, bosh miyaning chuqur stimulyatsiyasi, reaktiv neyrostimulyatsiya.

DRUG-RESISTANT EPILEPSY: CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL DIAGNOSIS, PREDICTION OF SURGICAL OUTCOMES, AND PERSONALIZED NEUROMODULATION TECHNOLOGIES

Ravshanov Davron Mavlonovich
The specialized scientific and practical center for neurosurgery and neurorehabilitation at SamSMU

Abstract

Background. Drug-resistant epilepsy remains a major challenge in clinical neurology and functional neurosurgery. Despite the increasing availability of antiseizure medications, a substantial proportion of patients continue to experience seizures associated with cognitive, psychological, and social consequences. Contemporary management emphasizes early recognition of genuine drug resistance, comprehensive electroclinical and neuroimaging assessment, localization of the epileptogenic zone, and timely evaluation for surgical treatment. Advances in stereoelectroencephalography, high-resolution magnetic resonance imaging, minimally invasive ablation, and implantable neuromodulation have expanded opportunities for individualized treatment.

Materials and Methods. A narrative analytical review of international guidelines, randomized controlled trials, prospective cohort studies, systematic reviews, and meta-analyses was conducted. Diagnostic criteria, long-term video-EEG monitoring, epilepsy-specific neuroimaging,

neuropsychological assessment, resective surgery, minimally invasive ablation, vagus nerve stimulation, anterior thalamic deep brain stimulation, and responsive neurostimulation were examined.

Results. Major mechanisms of antiseizure medication resistance, stages of presurgical assessment, principles of epileptogenic zone localization, and treatment selection criteria were systematically analyzed. Resective, ablative, and neuromodulation technologies were comparatively evaluated. Six analytical tables and an original conceptual framework, EPILEPSY-DECISION, were developed to integrate clinical, electrophysiological, structural, neuropsychological, and prognostic parameters.

Conclusion. Effective management of drug-resistant epilepsy requires early confirmation of genuine pharmacoresistance, exclusion of diagnostic and therapeutic errors, comprehensive localization of the epileptogenic zone, and timely referral for specialized surgical assessment. When complete and safe resection is not feasible, neuromodulation may provide clinically meaningful seizure reduction. Prospective validation of the proposed conceptual framework is required.

Keywords: drug-resistant epilepsy, epileptogenic zone, video-electroencephalography, stereoelectroencephalography, epilepsy surgery, resection, laser thermal ablation, vagus nerve stimulation, deep brain stimulation, responsive neurostimulation.

Введение. Эпилепсия относится к наиболее распространённым хроническим заболеваниям центральной нервной системы и характеризуется устойчивой предрасположенностью головного мозга к возникновению эпилептических приступов. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, эпилепсией страдают около 50 миллионов человек во всём мире, причём значительная часть пациентов проживает в странах с низким и средним уровнем дохода. Несмотря на наличие эффективных противоэпилептических препаратов, доступность диагностической и специализированной медицинской помощи остаётся неравномерной [1]. Международная противоэпилептическая лига (International League Against Epilepsy, ILAE) определяет эпилепсию как заболевание головного мозга, диагноз которого может быть установлен при повторных неспровоцированных приступах, при одном приступе с высокой вероятностью рецидива либо при наличии определённого эпилептического синдрома. Данный подход подчёркивает необходимость комплексного анализа клинических и прогностических данных, а не только регистрации повторных пароксизмальных состояний [2]. Важным этапом стандартизации эпилептологической диагностики стала классификация эпилепсий, опубликованная Scheffer и соавторами в 2017 году. Она предусматривает последовательную оценку типа приступа, типа эпилепсии, эпилептического синдрома и предполагаемой этиологии, включая структурную, генетическую, инфекционную, метаболическую, иммунную и неизвестную категории [3]. В 2025 году ILAE представила обновлённую операционную классификацию эпилептических приступов. В ней сохранены четыре основные категории - фокальные, генерализованные, приступы с неопределённым фокальным либо генерализованным характером и неклассифицированные приступы. Новая система включает 21 тип приступов и уделяет дополнительное внимание оценке сознания и хронологической последовательности клинических проявлений [4]. Несмотря на совершенствование классификационных подходов и расширение фармакотерапии, проблема лекарственной резистентности сохраняет высокую клиническую значимость.

В исследовании Kwan и Brodie, опубликованном в 2000 году, было показано, что неэффективность первоначально назначенных противоэпилептических препаратов является важным прогностическим признаком последующего неблагоприятного лекарственного ответа. Авторы подчеркнули необходимость раннего выявления пациентов, у которых вероятность достижения устойчивой ремиссии на фоне последующих схем медикаментозного лечения относительно низка [5]. В дальнейшем Chen и соавторы проанализировали результаты тридцатилетней когорты пациентов с впервые диагностированной эпилепсией. Исследование продемонстрировало, что появление новых противоэпилептических препаратов не сопровождалось принципиальным изменением

общей доли пациентов с устойчивым контролем приступов, хотя расширило индивидуальные возможности выбора лекарственной терапии [6]. В 2010 году Kwan и соавторы предложили общепринятое определение фармакорезистентной эпилепсии. Согласно консенсусу ILAE, лекарственная резистентность устанавливается при отсутствии устойчивой свободы от приступов после двух адекватно назначенных, хорошо переносимых и правильно подобранных схем противоэпилептической терапии, применённых последовательно либо в комбинации [7].

Патогенез фармакорезистентности является многофакторным. Löscher и соавторы рассматривают несколько потенциальных механизмов, включая изменения молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов, нарушение транспорта лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер, патологическую перестройку нейрональных сетей, генетические факторы и выраженность исходной эпилептогенной активности [8]. Принципиальное клиническое значение имеет своевременное направление пациентов с подтверждённой фармакорезистентностью в специализированные центры хирургии эпилепсии.

В международных консенсусных рекомендациях Jehi и соавторов, опубликованных в 2022 году, подчёркивается, что оценка хирургической кандидатуры должна предлагаться пациентам с установленной фармакорезистентной эпилепсией без необоснованных задержек. Такой подход необходим даже при наличии сложных сопутствующих заболеваний, поскольку хирургическое обследование может улучшить диагностику и дальнейшее лечение независимо от окончательного решения об операции [9]. Основой предоперационной диагностики являются клиническая семиология приступов, длительный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг и специализированная магнитно-резонансная томография головного мозга. Bernasconi и соавторы разработали рекомендации ILAE по структурной нейровизуализации при эпилепсии, предусматривающие использование стандартизированных МРТ-протоколов высокого разрешения. Особое значение имеют последовательности, позволяющие выявлять фокальную кортикальную дисплазию, гиппокампальный склероз и другие структурные субстраты эпилептогенеза [10]. Нейроморфологическая неоднородность хирургической эпилепсии была продемонстрирована Blümcke и соавторами при исследовании послеоперационного материала 9523 пациентов из 36 европейских центров. Полученные данные подтвердили высокую распространённость различных форм мальформаций кортикального развития, гиппокампального склероза и эпилепсия-ассоциированных новообразований [11]. Одним из наиболее убедительных доказательств эффективности хирургического лечения стала рандомизированная работа Wiebe и соавторов, опубликованная в 2001 году. В исследовании участвовали 80 пациентов с височной эпилепсией. Через год освобождение от приступов с нарушением сознания наблюдалось значительно чаще в хирургической группе по сравнению с группой продолжения медикаментозной терапии [12]. В исследовании ERSET Engel и соавторы оценили эффективность раннего хирургического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии. Результаты подтвердили целесообразность своевременной хирургической оценки, хотя небольшая численность участников и особенности дизайна ограничивали возможность универсального переноса результатов [13].

Jobst и Cascino в аналитическом обзоре резекционной хирургии подчеркнули, что наиболее благоприятные исходы обычно наблюдаются при хорошо локализованной фокальной эпилепсии, особенно при согласовании клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных характеристик [14]. Долгосрочный прогноз после хирургического лечения был рассмотрен Téllez-Zenteno и соавторами. Их систематический обзор показал, что достигнутая ремиссия приступов может сохраняться длительно, однако частота устойчивой свободы от приступов существенно зависит от эпилептического синдрома, типа операции и продолжительности наблюдения [15]. Englot и Chang дополнительно систематизировали факторы, связанные с достижением послеоперационной ремиссии, включая структурную этиологию, локализацию эпилептогенной зоны и полноту резекции [16]. Развитие минимально инвазивной

нейрохирургии способствовало внедрению магнитно-резонансно-контролируемой лазерной интерстициальной термотерапии. В метаанализе Ekman и соавторов 2024 года традиционная резекция височной доли продемонстрировала более высокую частоту свободы от приступов по сравнению с лазерной абляцией при мезиальной височной эпилепсии, что подчёркивает необходимость корректного сопоставления хирургической эффективности и инвазивности [17]. Систематический обзор Mohsen и соавторов 2025 года дополнительно рассмотрел сравнительные характеристики лазерной термоабляции, радиочастотной абляции и стереотаксической радиохирургии [18].

В сложных диагностических ситуациях применяется стереоэлектроэнцефалография (стерео-ЭЭГ), позволяющая непосредственно регистрировать электрическую активность корковых и глубоких структур головного мозга.

В систематическом обзоре Mullin и соавторов были оценены осложнения стереоэлектроэнцефалографического мониторинга, что способствовало стандартизации оценки процедурной безопасности [19]. Willems и соавторы дополнительно проанализировали осложнения имплантации и удаления инвазивных электродов, подчеркнув необходимость строгого планирования стереотаксических траекторий и последующего инструментального контроля [20].

При невозможности безопасной резекции эпилептогенной зоны рассматриваются методы нейромодуляции. Одним из наиболее изученных является стимуляция блуждающего нерва. Handforth и соавторы провели рандомизированное исследование, подтвердившее возможность уменьшения частоты фокальных приступов при использовании имплантируемой системы стимуляции [21]. Следующим этапом развития функциональной нейрохирургии стало внедрение стимуляции передних ядер таламуса. В исследовании SANTE Fisher и соавторы продемонстрировали эффективность данной технологии при определённых формах фармакорезистентной фокальной эпилепсии [22]. В пятилетнем наблюдении Salanova и соавторов было показано устойчивое уменьшение частоты приступов у пациентов, получавших стимуляцию переднего ядра таламуса [23]. Отдельным направлением стала реактивная нейростимуляция, основанная на регистрации патологической электрокортикографической активности и последующем автоматическом электрическом воздействии. В рандомизированном исследовании Morrell была подтверждена осуществимость и эффективность данного подхода у взрослых пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией [24].

Девятилетнее проспективное исследование Nair и соавторов продемонстрировало сохранение лечебного эффекта реактивной нейростимуляции в условиях длительного наблюдения [25]. Одним из наиболее серьёзных осложнений неконтролируемой эпилепсии является внезапная неожиданная смерть при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP). Рекомендации Harden и соавторов подчёркивают значение частых генерализованных тонико-клонических приступов как важного фактора риска [26]. В исследовании MORTEMUS Ryvlin и соавторы рассмотрели механизмы кардиореспираторных нарушений, возникающих после приступов в блоках видео-ЭЭГ-мониторинга [27]. Devinsky и соавторы систематизировали эпидемиологические и патофизиологические аспекты SUDEP, подчеркнув необходимость эффективного контроля приступов и индивидуального информирования пациентов [28].

Объективная оценка послеоперационных исходов требует стандартизированной классификации. Wieser и соавторы предложили систему ILAE для оценки частоты приступов после хирургического лечения, позволяющую проводить более корректное сравнение результатов разных центров [29]. Наряду с частотой приступов необходимо учитывать психосоциальные и когнитивные последствия заболевания. Mula и Sander подчёркивают роль тревожных, депрессивных и социальных факторов в снижении качества жизни пациентов с эпилепсией [30]. Современная фармакотерапия также продолжает совершенствоваться. Löscher и Klein систематизировали механизмы действия и клинические характеристики противоэпилептических препаратов, подчеркнув значимость персонализированного выбора с учётом типа приступов и переносимости лечения [31].

Классификация приступов 2017 года, предложенная Fisher и соавторами, создала важную основу для унифицированного клинического описания эпилептических феноменов [32]. В дальнейшем Beniczky и соавторы представили практическое руководство по использованию классификации 2025 года, направленное на повышение воспроизводимости клинической терминологии [33].

Клинические рекомендации NICE NG217 также предусматривают направление пациентов с фармакорезистентной эпилепсией на специализированную хирургическую оценку, включая случаи отсутствия выявляемого структурного очага по МРТ [34]. Наконец, Smith и соавторы в рекомендациях ILAE 2025 года подчеркнули необходимость учитывать нейропсихологические, психиатрические и социальные факторы при интерпретации результатов когнитивного обследования кандидатов на хирургическое лечение [35].

Материалы и методы. Работа выполнена в формате аналитического обзора научной литературы с разработкой авторской концептуальной модели выбора специализированного лечения фармакорезистентной эпилепсии. Информационную основу составили международные консенсусы, клинические рекомендации, оригинальные рандомизированные исследования, проспективные когортные наблюдения, систематические обзоры, метаанализы и исследования нейромодуляционных технологий. Основной период анализа охватывал 2000–2026 годы. Более ранние публикации включались при наличии фундаментального значения для оценки эффективности хирургии и систем нейромодуляции. При анализе лекарственной резистентности учитывались правильность диагноза, классификация приступов, соответствие препаратов эпилептическому синдрому, переносимость лечения, соблюдение режима приёма и адекватность выполненных терапевтических попыток.

Предоперационное обследование рассматривалось с учётом клинической семиологии, результатов интериктальной и иктальной ЭЭГ, нейровизуализации, нейропсихологического статуса и возможной необходимости инвазивной регистрации электрической активности. В качестве основных клинических исходов анализировались свобода от приступов, уменьшение частоты приступов, когнитивные и эмоциональные изменения, качество жизни, хирургические осложнения и необходимость продолжения лекарственной терапии. При оценке исследований нейромодуляции разграничивались доля пациентов с уменьшением приступов не менее чем на 50%, медианная относительная динамика частоты приступов и доля пациентов с полной ремиссией. Данные показатели не являются взаимозаменяемыми, поскольку отражают различные аспекты терапевтической эффективности. Для сравнения хирургических методов отдельно анализировались возможности полного удаления эпилептогенного субстрата, сохранение функционально значимых отделов мозга и риск послеоперационного неврологического дефицита.

На основании качественной систематизации научных данных разработана концептуальная модель EPILEPSY-DECISION. Модель предусматривает объединение клинических, электрофизиологических, структурных, функциональных и прогностических характеристик. Данная разработка не является валидированной клинической шкалой и не содержит статистически установленных коэффициентов риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-патогенетические механизмы фармакорезистентности. Анализ научной литературы позволяет рассматривать фармакорезистентную эпилепсию как гетерогенное патологическое состояние, формирующееся вследствие сочетания структурных, молекулярных, фармакологических и нейросетевых механизмов. Одна из основных гипотез связана с изменением молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов. Модификация функции ионных каналов, нейромедиаторных рецепторов и механизмов синаптической передачи потенциально способна изменять чувствительность патологических нейрональных сетей к лекарственному воздействию. Другая гипотеза предполагает участие транспортных белков гематоэнцефалического барьера. Изменение экспрессии определённых мембранных транспортёров может ограничивать проникновение части лекарственных веществ в патологически изменённые ткани головного мозга. Однако значение данного

механизма у конкретного пациента не всегда может быть установлено клиническими методами. Существенную роль играет структурная перестройка эпилептогенных нейрональных сетей. При гиппокампальном склерозе, фокальной кортикальной дисплазии, посттравматических рубцово-глиозных изменениях и других структурных поражениях формируются условия для патологической синхронизации нейронов. Эпилептическая активность может поддерживаться локальными контурами возбуждения и распространяться по функционально связанным отделам головного мозга. При этом локализация структурного повреждения не всегда полностью совпадает с пространственными границами эпилептогенной сети. Дополнительное значение имеют генетические варианты, нейровоспалительные механизмы, нарушения нейрометаболизма и исходная тяжесть эпилепсии. Особую диагностическую проблему представляет псевдофармакорезистентность. Она может формироваться при неправильной классификации приступов, ошибочном выборе противоэпилептического препарата, недостаточной приверженности лечению, нерегулярном приёме лекарств либо неверной интерпретации неэпилептических пароксизмальных состояний. Следовательно, установление лекарственной резистентности должно сопровождаться критической проверкой ранее проведённой терапии.

Таблица 1. Клинико-патогенетическая систематизация фармакорезистентности эпилепсии

Механизм	**Патофизиологическая основа**	**Клиническое значение**
Изменение лекарственных мишеней	Модификация ионных каналов, рецепторов и синаптических механизмов	Возможное снижение эффективности определённых препаратов
Изменение транспорта препаратов	Нарушение проникновения лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер	Потенциальное уменьшение концентрации препарата в патологической сети
Структурный эпилептогенез	Кортикальная дисплазия, гиппокампальный склероз, опухоль, глиоз	Возможность выделения хирургически доступного субстрата
Патологическая нейросетевая организация	Устойчивая синхронизация и распространение эпилептической активности	Необходимость комплексного электрофизиологического обследования
Генетические факторы	Варианты генов и индивидуальные особенности нейрональной функции	Потенциал этиологически ориентированной терапии
Нейровоспалительные механизмы	Изменение нейроиммунной регуляции и нейрональной возбудимости	Возможное значение при отдельных иммунных и структурных формах
Высокая исходная тяжесть эпилепсии	Частые приступы и множественные типы приступов	Неблагоприятные прогностические характеристики

Псевдофармакорезистентность	Ошибочная диагностика, неправильная терапия или недостаточная приверженность	Необходимость коррекции диагноза и схемы лечения

Современные принципы локализации эпилептогенной зоны. Определение эпилептогенной зоны представляет собой ключевую задачу предоперационной диагностики. Под эпилептогенной зоной понимается область коры и связанных структур, удаление либо функциональное выключение которой необходимо и достаточно для достижения свободы от приступов. Данная зона является преимущественно концептуальным объектом, поскольку её точные границы не могут быть непосредственно установлены одним диагностическим методом. Поэтому в предоперационной эпилептологии используется оценка нескольких взаимосвязанных зон. Зона начала приступа определяется на основании регистрации самой ранней доступной эпилептической активности. Ирритативная зона характеризуется областью возникновения интериктальных эпилептиформных разрядов. Симптоматогенная зона связана с участками мозга, активация которых вызывает наблюдаемые клинические проявления приступа. Эпилептогенное структурное поражение представляет собой выявляемый морфологический субстрат, потенциально участвующий в формировании патологической активности. Зона функционального дефицита определяется по результатам неврологического и нейропсихологического обследования, а также функциональной диагностики. Конкордантность этих характеристик повышает диагностическую уверенность и может способствовать выбору хирургической стратегии. Однако отсутствие структурного очага по данным МРТ не исключает наличия фокальной эпилепсии, потенциально доступной хирургическому лечению.

Таблица 2. Диагностические компоненты предоперационной оценки эпилептогенной зоны

Диагностический компонент	**Основная характеристика**	**Клиническое значение**
Семиология приступов	Последовательность моторных, сенсорных, вегетативных и когнитивных проявлений	Формирование предварительной гипотезы о локализации
Интериктальная ЭЭГ	Межприступные эпилептиформные разряды	Определение ирритативной зоны
Иктальная видео-ЭЭГ	Электрофизиологические изменения во время типичного приступа	Выявление доступных признаков зоны начала приступа
МРТ по эпилептологическому протоколу	Структурные изменения коры, гиппокампа и других областей	Поиск морфологического эпилептогенного субстрата
Функциональная визуализация	Изменения перфузии или метаболизма	Дополнительная локализационная информация
Нейропсихологическое обследование	Память, речь, исполнительные и другие функции	Оценка функциональной латерализации и предоперационных рисков
Стерео-ЭЭГ	Прямая регистрация активности различных корковых и глубоких структур	Уточнение пространственно-временной организации эпилептической сети
Функциональное картирование	Локализация речевых, двигательных и других значимых систем	Планирование максимально безопасного вмешательства

Сравнительная эффективность хирургического лечения. Результаты исследований показывают, что хирургическое лечение может обеспечивать высокую вероятность достижения ремиссии при определённых формах фармакорезистентной фокальной эпилепсии. В исследовании Wiebe и соавторов среди пациентов, рандомизированных в хирургическую группу, свободы от приступов с нарушением сознания через год достигли 58%, тогда как в группе продолжения медикаментозной терапии аналогичный показатель составил 8%. Это исследование стало одним из основополагающих доказательств клинического преимущества хирургического лечения в тщательно отобранной популяции больных височной эпилепсией. В исследовании ERSET также отмечалось преимущество ранней хирургии по достижению свободы от инвалидизирующих приступов в сравнении с продолжением медикаментозной терапии. Однако полученные результаты не должны автоматически переноситься на все формы эпилепсии. Вероятность успеха определяется локализацией эпилептогенной зоны, полнотой резекции, этиологией, наличием множественных очагов и особенностями функциональной организации мозга. При гиппокампальном склерозе и других структурно подтверждённых формах мезиальной височной эпилепсии резекция часто обеспечивает высокую вероятность уменьшения частоты приступов. При экстратемпоральной эпилепсии хирургический прогноз может быть более вариабельным вследствие сложности локализации эпилептогенных сетей. Дополнительное значение имеют ограничения, связанные с расположением эпилептогенного субстрата в функционально значимых областях коры.

Таблица 3. Сравнение основных хирургических стратегий при фармакорезистентной эпилепсии

Метод лечения	**Основной принцип**	**Потенциальная клиническая цель**	**Ограничения**
Передняя височная резекция	Удаление определённых височных эпилептогенных структур	Достижение свободы от приступов при отобранной височной эпилепсии	Риск когнитивных, речевых и зрительных осложнений
Селективная амигдалогиппокампэктомия	Избирательное удаление медиальных височных структур	Устранение эпилептогенного субстрата	Зависимость результата от полноты удаления и анатомии сети
Экстратемпоральная резекция	Удаление локализованной эпилептогенной коры	Достижение ремиссии при фокальной эпилепсии	Сложность локализации, функционально значимые зоны
Лазерная интерстициальная термотерапия	Стереотаксическая термическая абляция	Минимально инвазивное воздействие на ограниченный очаг	Возможная меньшая частота свободы от приступов по сравнению с открытой резекцией в определённых популяциях
Радиочастотная термокоагуляция	Локальное термическое воздействие	Воздействие на отдельные участки	Ограниченный объём абляции

		эпилептогенной сети	
Дисконнективные вмешательства	Разобщение патологических нейрональных связей	Ограничение распространения эпилептической активности	Необходимость специфических показаний
Паллиативная нейромодуляция	Изменение активности эпилептической сети электрической стимуляцией	Уменьшение частоты и тяжести приступов	Полная ремиссия достигается не у всех пациентов

Современные технологии нейромодуляции. Нейромодуляционные методы занимают важное место в лечении пациентов, у которых невозможно безопасно выполнить полную резекцию эпилептогенной зоны. Стимуляция блуждающего нерва предполагает периодическое электрическое воздействие на афферентные волокна нерва с последующей модуляцией активности распределённых нейрональных сетей. Метод не требует прямой имплантации электродов в головной мозг. Клинический эффект обычно оценивается по динамике частоты и тяжести приступов в течение длительного наблюдения. Глубинная стимуляция переднего ядра таламуса предусматривает электрическое воздействие на структуры, связанные с лимбическими и таламокортикальными эпилептическими сетями. В исследовании SANTE продемонстрирована возможность уменьшения приступов у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. При длительном наблюдении медианное уменьшение частоты приступов постепенно увеличивалось, что может отражать особенности нейрональной адаптации, оптимизации параметров стимуляции и динамики наблюдаемой популяции. Реактивная нейростимуляция отличается использованием замкнутой системы управления. Имплантируемое устройство регистрирует патологические электрофизиологические изменения и формирует электрическое воздействие в соответствии с заданными алгоритмами. Подобный подход позволяет осуществлять индивидуализированную терапию на основании активности конкретной эпилептической сети. Однако эффективность реактивной стимуляции зависит от правильного выбора зон регистрации и стимуляции.

Таблица 4. Сравнительные характеристики нейромодуляционных технологий

Критерий	**Стимуляция блуждающего нерва (VNS)**	**Стимуляция переднего ядра таламуса (ANT-DBS)**	**Реактивная нейростимуляция (RNS)**
Основная мишень	Блуждающий нерв	Передние ядра таламуса	Индивидуально определённые эпилептические очаги
Принцип воздействия	Программируемая периферическая стимуляция	Программируемая глубинная стимуляция	Стимуляция в ответ на зарегистрированную активность
Необходимость внутричерепных электродов	Нет	Да	Да
Требование точной локализации очага	Менее строгое	Не всегда требует единственного фокуса	Требует определения зон регистрации и стимуляции
Основная цель	Уменьшение частоты и тяжести приступов	Уменьшение активности патологической сети	Индивидуальное подавление патологической

			электрической активности
Возможность настройки	Изменение параметров стимуляции	Изменение параметров и контактов	Изменение алгоритмов регистрации и стимуляции
Основные ограничения	Неполная вероятность ремиссии, местные и системные побочные эффекты	Инвазивность, аппаратные и нейропсихиатрические риски	Необходимость точного электрофизиологического планирования
Тип доказательной базы	Рандомизированные исследования и длительные наблюдения	SANTE и долгосрочное наблюдение	Рандомизированное исследование и длительная проспективная когорта

Количественные результаты опубликованных исследований. Наиболее убедительные количественные данные отражают различие между потенциально радикальными хирургическими вмешательствами и паллиативными методами нейромодуляции. Резекционная хирургия при хорошо локализованной височной эпилепсии может обеспечивать полную свободу от определённых типов приступов у значительной части пациентов. Напротив, основным ожидаемым результатом нейромодуляции чаще является постепенное уменьшение частоты приступов. В пятилетнем наблюдении SANTE медианное снижение частоты приступов составляло 69%. Доля пациентов, достигших уменьшения частоты приступов не менее чем на 50%, составляла 68%. В девятилетнем исследовании реактивной нейростимуляции медианное уменьшение частоты приступов достигало 75%. Однако эти показатели получены в различных популяциях и не являются результатами прямого рандомизированного сравнения между методами.

Таблица 5. Результаты основных клинических исследований хирургии и нейромодуляции

Исследование	**Дизайн и популяция**	**Основной результат**	**Ограничение интерпретации**
Wiebe и соавт., 2001	80 пациентов с височной эпилепсией; рандомизированное сравнение	58% против 8% достигли свободы от приступов с нарушением сознания через год	Результат относится к отобранной височной эпилепсии
ERSET, 2012	Раннее хирургическое лечение височной эпилепсии	Преимущество хирургии по свободе от инвалидизирующих приступов	Небольшая выборка, преждевременное прекращение набора
SANTE, 2015	Долгосрочное наблюдение после ANT-DBS	Медианное уменьшение приступов на 69% через пять лет	Долгосрочное наблюдение без параллельного ослеплённого контроля
RNS, Nair и соавт., 2020	Девятилетнее проспективное наблюдение	Медианное уменьшение приступов на 75%	Данные не равнозначны частоте полной ремиссии
Blümcke и соавт., 2017	9523 хирургических образца из 36 центров	Систематизация гистопатологических субстратов резистентной эпилепсии	Морфологическая когорта, не рандомизированное сравнение лечения

Ekman и соавт., 2024	Метаанализ резекции и лазерной абляции при мезиальной височной эпилепсии	Свобода от приступов: 72,5% после резекции и 57,1% после лазерной абляции	Межисследовательская неоднородность и различия отбора

Авторская концептуальная модель EPILEPSY-DECISION. На основании сравнительного анализа предложена концептуальная модель EPILEPSY-DECISION, предназначенная для систематизации клинического принятия решений при фармакорезистентной эпилепсии. Первый этап предусматривает подтверждение эпилептической природы приступов и исключение неэпилептических пароксизмальных состояний. Второй этап включает проверку адекватности ранее назначенных противоэпилептических препаратов. Третий этап направлен на определение типа эпилепсии и клинической семиологии приступов. Четвёртый этап предусматривает интеграцию результатов видео-ЭЭГ-мониторинга и специализированной нейровизуализации. Пятый этап включает оценку необходимости инвазивного электрофизиологического обследования. Шестой этап ориентирован на определение возможности полной и безопасной резекции эпилептогенного субстрата. Седьмой этап предусматривает рассмотрение нейромодуляционных методов при невозможности радикального лечения. Заключительный этап включает долгосрочный контроль приступов, когнитивного статуса, качества жизни и возможных осложнений.

Таблица 6. Авторская концептуальная модель EPILEPSY-DECISION

Домен	**Основные оцениваемые параметры**	**Клиническая задача**
E - Epilepsy confirmation	Семиология, ЭЭГ, дифференциальная диагностика	Подтверждение эпилептической природы приступов
P - Pharmacotherapy assessment	Адекватность двух схем, дозы, переносимость, приверженность	Установление истинной фармакорезистентности
I - Ictal characterization	Типы приступов, клиническая последовательность симптомов	Формирование локализационной гипотезы
L - Lesion assessment	МРТ-признаки дисплазии, склероза, опухоли и других поражений	Выявление структурного субстрата
E - Electrophysiology	Интериктальная и иктальная ЭЭГ, видео-ЭЭГ	Определение электрографической организации приступов
P - Presurgical evaluation	Нейропсихология, функциональное картирование, инвазивная ЭЭГ	Уточнение хирургической кандидатуры
S - Surgical feasibility	Локализация, множественность очагов, функциональные риски	Определение возможности радикального вмешательства
Y - Yield and outcome prediction	Конкордантность данных, структурная этиология, полнота предполагаемой резекции	Качественная оценка прогноза
D - Decision on treatment	Резекция, абляция, нейромодуляция, оптимизация лекарств	Выбор индивидуальной лечебной стратегии
E - Evaluation of safety	Речевые, двигательные, когнитивные и аппаратные риски	Минимизация потенциального вреда
C - Cognitive and psychosocial status	Память, речь, внимание, настроение, качество жизни	Определение функциональных последствий

I - Individualized follow-up	Частота приступов, препараты, осложнения	Динамический контроль
S - Seizure outcome	Engel/ILAE, приступы с нарушением сознания, ремиссия	Стандартизированная оценка результатов
I - Integrated care	Эпилептолог, нейрохирург, нейропсихолог и другие специалисты	Междисциплинарное ведение
O - Outcome monitoring	Качество жизни, функциональный статус, SUDEP-риск	Оценка долгосрочной клинической пользы
N - Neurorehabilitation	Когнитивное восстановление, социальная адаптация	Поддержание функциональной самостоятельности

Обсуждение. Проведённый аналитический обзор показывает, что основная проблема современной фармакорезистентной эпилепсии заключается не только в недостаточной эффективности противоэпилептических препаратов, но и в несвоевременном выявлении пациентов, потенциально нуждающихся в специализированном хирургическом лечении. Данные Всемирной организации здравоохранения подтверждают значительное глобальное бремя эпилепсии и сохраняющиеся различия в доступности квалифицированной медицинской помощи [1]. Определение эпилепсии, предложенное Fisher и соавторами, позволяет учитывать не только повторные неспровоцированные приступы, но и особенности риска их рецидива [2]. Классификация Scheffer и соавторов обеспечивает унифицированный подход к установлению типа эпилепсии и её предполагаемой этиологии, что имеет непосредственное значение для выбора медикаментозной и хирургической тактики [3]. Обновлённая классификация Beniczky и соавторов 2025 года дополнительно уточняет терминологию приступов и особенности их клинического описания [4]. Классическое исследование Kwan и Brodie продемонстрировало возможность раннего выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом фармакотерапии [5]. Продольное исследование Chen и соавторов показало, что доступность новых противоэпилептических препаратов не устранила проблему лекарственной резистентности, несмотря на расширение возможностей индивидуального подбора терапии [6].

Консенсус ILAE 2010 года предоставил стандартизированный критерий фармакорезистентности, основанный на неэффективности двух адекватно выбранных и применённых схем противоэпилептического лечения [7]. Вместе с тем клиническая диагностика резистентности должна предусматривать исключение псевдофармакорезистентности. Löscher и соавторы подчёркивают многофакторность лекарственной резистентности, включая нейросетевые, структурные, молекулярные и фармакокинетические механизмы [8]. Международный консенсус Jehi и соавторов 2022 года рассматривает раннюю хирургическую оценку как важный компонент помощи пациентам с подтверждённой фармакорезистентной эпилепсией [9]. При этом направление на хирургическое обследование не эквивалентно обязательному выполнению операции.

Оно предусматривает комплексное определение эпилептического синдрома, локализации эпилептогенной зоны и доступных альтернативных стратегий лечения. Рекомендации Bernasconi и соавторов демонстрируют значение специализированных МРТ-протоколов для выявления структурных субстратов, которые могут быть не распознаны при стандартном исследовании [10]. Нейроморфологический анализ Blümcke и соавторов также подтверждает разнообразие патологических состояний, лежащих в основе лекарственно-резистентной фокальной эпилепсии [11]. Наиболее убедительные доказательства эффективности резекционной хирургии получены в рандомизированных исследованиях.

В работе Wiebe и соавторов хирургическое лечение обеспечило значительно более высокую частоту свободы от определённых приступов по сравнению с продолжением медикаментозной терапии [12]. Результаты исследования ERSET также поддерживают целесообразность раннего хирургического лечения у соответствующих пациентов с

височной эпилепсией [13]. Jobst и Cascino подчёркивают, что хирургическое лечение должно рассматриваться как приоритетный потенциально радикальный метод при правильно локализованной фармакорезистентной фокальной эпилепсии [14]. Долгосрочный метаанализ Téllez-Zenteno и соавторов показал, что послеоперационная ремиссия может сохраняться на протяжении длительного времени, однако её вероятность существенно зависит от типа эпилепсии и характеристик операции [15]. Englot и Chang дополнительно рассматривают структурную этиологию и полноту резекции как важные факторы благоприятного исхода [16].

При этом современная хирургия эпилепсии не ограничивается традиционными резекционными вмешательствами. Метаанализ Ekman и соавторов продемонстрировал возможность применения магнитно-резонансно-контролируемой лазерной термоабляции, но также выявил определённое преимущество открытой резекции по частоте свободы от приступов при мезиальной височной эпилепсии [17]. Систематический обзор Mohsen и соавторов подтвердил научный интерес к минимально инвазивным методам абляции, однако подчёркнул неоднородность клинических данных и необходимость более качественных сравнительных исследований [18]. Стереоэлектроэнцефалография представляет один из наиболее значимых инструментов современной предоперационной диагностики. Метаанализ Mullin и соавторов показал возможность выполнения инвазивного электрофизиологического обследования с относительно невысокой частотой осложнений в специализированных центрах [19]. Вместе с тем Willems и соавторы подчёркивают необходимость комплексного контроля безопасности при имплантации и удалении электродов [20]. При невозможности радикальной резекции особое значение приобретают технологии нейромодуляции. Рандомизированное исследование Handforth и соавторов подтвердило способность стимуляции блуждающего нерва уменьшать частоту фокальных приступов [21]. Исследование SANTE, проведённое Fisher и соавторами, стало важным этапом внедрения глубинной стимуляции передних ядер таламуса при фармакорезистентной фокальной эпилепсии [22]. Долгосрочные результаты Salanova и соавторов продемонстрировали постепенное увеличение медианного уменьшения частоты приступов до 69% через пять лет, хотя особенности открытого последующего наблюдения ограничивают возможность причинного сравнения с контрольной группой [23].

Реактивная нейростимуляция представляет иной технологический подход. В исследовании Morrell была показана эффективность стимуляции, инициируемой зарегистрированной патологической электрической активностью [24]. Девятилетнее исследование Nair и соавторов подтвердило сохранение клинического эффекта при длительном применении технологии [25].

Однако результаты VNS, ANT-DBS и RNS нельзя непосредственно сравнивать по опубликованным процентам уменьшения приступов, поскольку исследованные популяции, исходная тяжесть заболевания, длительность наблюдения и критерии конечных точек существенно различаются. Особенно важным является разграничение медианного уменьшения частоты приступов, доли пациентов с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50% и доли пациентов, достигших устойчивой полной ремиссии.

Вопрос безопасности имеет самостоятельное значение. Рекомендации Harden и соавторов подчёркивают связь частых генерализованных тонико-клонических приступов с риском SUDEP [26]. В исследовании MORTEMUS были описаны определённые последовательности постиктальных респираторных и сердечных нарушений, которые могут иметь отношение к механизмам внезапной смерти [27]. Обзор Devinsky и соавторов подтверждает необходимость комплексной профилактической стратегии, основой которой является эффективный контроль приступов и индивидуальная оценка факторов риска [28]. Для сопоставления хирургических исходов необходимо использовать стандартизированные классификации. Система ILAE, предложенная Wieser и соавторами, позволяет дифференцировать полную ремиссию и различные степени сохранения приступов после вмешательства [29]. Однако клинический успех нельзя оценивать исключительно по приступам. Mula и Sander подчёркивают значение тревожно-депрессивных расстройств,

социальной стигматизации, ограничений трудовой деятельности и других факторов качества жизни [30]. Фармакологическая терапия также остаётся важным компонентом лечения после хирургического вмешательства.

Löscher и Klein демонстрируют, что современные противоэпилептические препараты различаются механизмами действия, спектром эффективности, фармакокинетикой и переносимостью [31]. Это обусловливает необходимость индивидуальной оптимизации медикаментозной терапии даже после успешной операции. Классификационные подходы ILAE, разработанные Fisher и соавторами в 2017 году, создали основу унифицированного описания приступов [32]. Практическое руководство Beniczky и соавторов 2025 года дополнительно способствует стандартизации классификации в клинической практике [33]. Рекомендации NICE NG217 поддерживают необходимость специализированного обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, в том числе при отсутствии выявляемого структурного субстрата по МРТ [34]. Нейропсихологическая оценка представляет самостоятельный компонент предоперационного обследования. Smith и соавторы подчёркивают, что результаты когнитивных тестов могут зависеть от нейроразвития, эмоционального состояния, сопутствующих заболеваний, образовательного уровня и других факторов, которые необходимо учитывать при интерпретации обследования [35].

Заключение. Фармакорезистентная эпилепсия представляет собой клинически и патогенетически неоднородное заболевание, сопровождающееся сохраняющимися приступами, повышенным риском травматизации, когнитивными и психосоциальными последствиями и ограничением качества жизни. Установление фармакорезистентности должно основываться на документально подтверждённой неэффективности двух правильно выбранных, хорошо переносимых и адекватно применённых схем противоэпилептической терапии. Принципиальным этапом диагностики является исключение псевдофармакорезистентности, связанной с ошибочной классификацией приступов, неадекватным лечением либо недостаточной приверженностью терапии. Комплексная предоперационная диагностика должна включать клиническую семиологию, длительный видео-ЭЭГ-мониторинг, специализированную МРТ, нейропсихологическое обследование и при необходимости стереоэлектроэнцефалографию. Резекционная хирургия остаётся важным потенциально радикальным методом лечения отдельных форм фармакорезистентной фокальной эпилепсии. Возможность достижения стойкой ремиссии определяется структурной этиологией, локализацией эпилептогенной зоны, согласованностью диагностических данных и безопасностью полного удаления патологического субстрата. Минимально инвазивные абляционные технологии расширяют спектр хирургических вмешательств, однако их сравнительная эффективность должна оцениваться с учётом конкретной клинической популяции. Стимуляция блуждающего нерва, глубинная стимуляция переднего ядра таламуса и реактивная нейростимуляция представляют значимые варианты лечения пациентов, у которых радикальная резекция невозможна либо нецелесообразна. Оценка эффективности нейромодуляции должна разграничивать уменьшение частоты приступов и достижение полной ремиссии. Предложенная авторская концептуальная модель EPILEPSY-DECISION объединяет клинические, структурные, электрофизиологические, функциональные и прогностические характеристики фармакорезистентной эпилепсии. Дальнейшее развитие специализированной помощи требует раннего направления пациентов на хирургическую оценку, совершенствования диагностических технологий и проведения проспективных исследований, направленных на персонализацию лечебной тактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. *Epilepsy*. WHO Fact Sheet. Geneva: WHO; 2024.
2. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE Official Report: A Practical Clinical Definition of Epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. DOI: 10.1111/epi.12550.

3. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. DOI: 10.1111/epi.13709.
4. Beniczky S., Trinka E., Wirrell E., et al. Updated Classification of Epileptic Seizures: Position Paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2025;66(6):1804–1823. DOI: 10.1111/epi.18338.
5. Kwan P., Brodie M. J. Early Identification of Refractory Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 2000;342(5):314–319. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503.
6. Chen Z., Brodie M. J., Liew D., Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurology*. 2018;75(3):279–286. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
7. 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.
8. Löscher W., Potschka H., Sisodiya S. M., Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacological Reviews*. 2020;72(3):606–638. DOI: 10.1124/pr.120.019539.
9. Jehi L., Jette N., Kwon C. S., et al. Timing of Referral to Evaluate for Epilepsy Surgery: Expert Consensus Recommendations From the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2022;63(10):2491–2506. DOI: 10.1111/epi.17350.
10. Bernasconi A., Cendes F., Theodore W. H., et al. Recommendations for the Use of Structural Magnetic Resonance Imaging in the Care of Patients With Epilepsy: A Consensus Report From the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019;60(6):1054–1068. DOI: 10.1111/epi.15612.
11. Blümcke I., Spreafico R., Haaker G., et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained During Epilepsy Surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(17):1648–1656. DOI: 10.1056/NEJMoa1703784.
12. Wiebe S., Blume W. T., Girvin J. P., Eliasziw M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345(5):311–318. DOI: 10.1056/NEJM200108023450501.
13. Engel J. Jr., McDermott M. P., Wiebe S., et al. Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy: A Randomized Trial. *JAMA*. 2012;307(9):922–930. DOI: 10.1001/jama.2012.220.
14. Jobst B. C., Cascino G. D. Resective Epilepsy Surgery for Drug-Resistant Focal Epilepsy: A Review. *JAMA*. 2015;313(3):285–293. DOI: 10.1001/jama.2014.17426.
15. Téllez-Zenteno J. F., Dhar R., Wiebe S. Long-Term Seizure Outcomes Following Epilepsy Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain*. 2005;128(5):1188–1198. DOI: 10.1093/brain/awh449.
16. Englot D. J., Chang E. F. Rates and Predictors of Seizure Freedom in Resective Epilepsy Surgery: An Update. *Neurosurgical Review*. 2014;37(3):389–405. DOI: 10.1007/s10143-014-0527-9.
17. Ekman F. R., Bjellvi J., Ljunggren S., Malmgren K., Nilsson D. Laser Interstitial Thermal Therapy Versus Open Surgery for Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery*. 2024;192:224–235.e15. DOI: 10.1016/j.wneu.2024.09.090.
18. Mohsen Y., Sarhan K., Alawadi I. S., et al. Efficacy and Safety of Laser Interstitial Thermal Therapy Versus Radiofrequency Ablation and Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Intractable Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgical Review*. 2025;48:71. DOI: 10.1007/s10143-025-03215-8.
19. Mullin J. P., Shriver M., Alomar S., Najm I., Bulacio J., Chauvel P., Gonzalez-Martinez J. Is SEEG Safe? A Systematic Review and Meta-Analysis of Stereo-Electroencephalography-Related Complications. *Epilepsia*. 2016;57(3):386–401. DOI: 10.1111/epi.13298.

20. Willems L. M., Reif P. S., Spyrantis A., et al. Invasive EEG-Electrodes in Presurgical Evaluation of Epilepsies: Systematic Analysis of Implantation-, Video-EEG-Monitoring- and Explantation-Related Complications, and Review of Literature. *Epilepsy & Behavior*. 2019;91:30–37. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.05.012.
21. Handforth A., DeGiorgio C. M., Schachter S. C., et al. Vagus Nerve Stimulation Therapy for Partial-Onset Seizures: A Randomized Active-Control Trial. *Neurology*. 1998;51(1):48–55. DOI: 10.1212/WNL.51.1.48.
22. Fisher R., Salanova V., Witt T., et al. Electrical Stimulation of the Anterior Nucleus of Thalamus for Treatment of Refractory Epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):899–908. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x.
23. Salanova V., Witt T., Worth R., et al. Long-Term Efficacy and Safety of Thalamic Stimulation for Drug-Resistant Partial Epilepsy. *Neurology*. 2015;84(10):1017–1025. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001334.
24. Morrell M. J. Responsive Cortical Stimulation for the Treatment of Medically Intractable Partial Epilepsy. *Neurology*. 2011;77(13):1295–1304. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182302056.
25. Nair D. R., Laxer K. D., Weber P. B., et al. Nine-Year Prospective Efficacy and Safety of Brain-Responsive Neurostimulation for Focal Epilepsy. *Neurology*. 2020;95(9)–e1256. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010154.
26. Harden C., Tomson T., Gloss D., et al. Practice Guideline Summary: Sudden Unexpected Death in Epilepsy Incidence Rates and Risk Factors. *Neurology*. 2017;88(17):1674–1680. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003685.
27. Ryvlin P., Nashef L., Lhatoo S. D., et al. Incidence and Mechanisms of Cardiorespiratory Arrests in Epilepsy Monitoring Units (MORTEMUS): A Retrospective Study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(10):966–977. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70214-X.
28. Devinsky O., Hesdorffer D. C., Thurman D. J., Lhatoo S., Richerson G. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Epidemiology, Mechanisms, and Prevention. *The Lancet Neurology*. 2016;15(10):1075–1088. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30158-2.
29. Wieser H. G., Blume W. T., Fish D., et al. ILAE Commission Report: Proposal for a New Classification of Outcome With Respect to Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2001;42(2):282–286. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.35100.x.
30. Mula M., Sander J. W. Psychosocial Aspects of Epilepsy: A Wider Approach. *BJPsych Open*. 2016;2(4):270–274. DOI: 10.1192/bjpo.bp.115.002345.
31. Löscher W., Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs*. 2021;35:935–963. DOI: 10.1007/s40263-021-00827-8.
32. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., 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. DOI: 10.1111/epi.13670.
33. Beniczky S., Trinka E., Wirrell E., et al. A Practical Guide to the Updated Seizure Classification 2025. *Epileptic Disorders*. 2025;27(6):1087–1104. DOI: 10.1002/epd2.70110.
34. National Institute for Health and Care Excellence. *Epilepsies in Children, Young People and Adults*. NICE Guideline NG217. London: NICE; 2022. Updated 2025.
35. Smith M. L., Fujikawa M., Rayner G., et al. Diagnostic Challenges in the Neuropsychology of Epilepsy: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force Diagnostic Methods Commission: 2021–2025. *Epileptic Disorders*. 2025;27(5):729–744. DOI: 10.1002/epd2.70052.