



ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО (ОПЕРАТИВНОГО И КОНСЕРВАТИВНОГО) ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНО-РЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

В. Р. Касумов¹, В. И. Гузева¹, Н. Е. Иванова², О. В. Гузева¹,
В. А. Хачатрян², В. В. Гузева¹, И. В. Охрим¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
МЗ РФ, Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100

² Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова
— филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
МЗ РФ, Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

РЕЗЮМЕ. На современном этапе развития эпилептологии наблюдаются положительные изменения, касающиеся решения проблемы борьбы с медикаментозно-резистентной эпилепсией. Современные возможности нейрохирургии позволяют успешно решать задачи лечения этого недуга, однако вопросы постоперативного ведения больных остаются разработанными недостаточно, а рецидивы приступов в течение первого года после операции требуют дальнейшей разработки консервативного лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оптимизация и изучение эффективности медикаментозного антиэпилептического и патогенетического лечения на ранних (6 месяцев) и поздних (до 3 лет) стадиях постоперативного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Анализ работы построен на материале 70 пациентов с медикаментозно-резистентной эпилепсией, сопровождающейся симптомами эпилептической энцефалопатии. Этим пациентам в течение 3 лет проводились оптимизированная антиэпилептическая терапия и патогенетическое лечение, а также тщательное катамнестическое обследование по специально разработанным алгоритмам для ближайшего и отдаленного постоперативных периодов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что через 3 года различная степень урежения приступов и регресс судорожной активности согласно электроэнцефалографическим данным наблюдались у 17 (56,7 %) пациентов, восстановление высших психических функций произошло у 19 (63,3 %) больных, снижение показателя психических расстройств (тревога, депрессия) — у 29 (73,1 %). Достоверное ($p < 0,05$) увеличение доли благоприятных исходов и значимое улучшение качества жизни зарегистрированы у 41 (58,6 %) пациента в результате анализа данных, полученных в ближайший и отдаленный постоперативные периоды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные нами и приведенные в предлагаемой статье данные подтверждают обоснованность оптимизации медикаментозной антиэпилептической и патогенетической терапии больных медикаментозно-резистентной эпилепсией, сопровождающейся энцефалопатической симптоматикой, в ближайшем и отдаленном постоперативных периодах общим сроком не менее 3 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медикаментозно-резистентная эпилепсия, постоперативный период, консервативная терапия, эпилептическая энцефалопатия.

Для цитирования: Касумов В. Р., Гузева В. И., Иванова Н. Е., Гузева О. В., Хачатрян В. А., Гузева В. В., Охрим И. В. Оценка результатов комплексного (оперативного и консервативного) лечения больных медикаментозно-резистентной эпилепсией. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):55–59. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_55.

EVALUATION OF THE RESULTS OF COMPLEX (OPERATIVE AND CONSERVATIVE) TREATMENT OF PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY

V. R. Kasumov¹, V. I. Guzeva¹, N. E. Ivanova², O. V. Guzeva¹,
V. A. Khachatryan², O. V. Guzeva¹, I. V. Okhrim¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya Str., Saint Petersburg, 194100, Russia

² Polenov Russian Neurosurgical Research Institute — a branch of Almazov National Medical Research Centre,
12, Mayakovskogo Str., Saint Petersburg, 191014, Russia

SUMMARY. At the current stage of epileptology development there are positive changes concerning the solution of the problem of drug-resistant epilepsy. Modern capabilities of neurosurgery make it possible to successfully solve the problems of treating this disease, however, the issues of postoperative management of patients remain insufficiently developed, and relapses of seizures during the first year after surgery require further development of conservative treatment.

PURPOSE OF THE STUDY: optimization and study of the effectiveness of medication-assisted antiepileptic and pathogenetic treatment at early (6 months) and late (up to 3 years) stages of the postoperative period.

MATERIALS AND METHODS. The analysis of the work is based on the material of 70 patients with drug-resistant epilepsy accompanied by symptoms of epileptic encephalopathy. These patients received optimized antiepileptic therapy and pathogenetic treatment for 3 years, as well as a thorough follow-up examination according to specially developed algorithms for the immediate and long-term postoperative periods.

RESULTS. It was established that after 3 years, a different degree of seizure reduction and regression of convulsive activity according to electroencephalographic data were observed in 17 (56.7 %) patients, restoration of higher mental functions occurred in 19 (63.3 %) patients, a decrease in the indicator of mental disorders (anxiety, depression) — in 29 (73.1 %). A significant ($p < 0.05$) increase in the proportion of favorable outcomes and a significant improvement in the quality of life were registered in 41 (58.6 %) patients as a result of the analysis of data obtained in the immediate and long-term postoperative periods.

CONCLUSION. The data we obtained and presented in the proposed article confirm the validity of optimization of drug antiepileptic and pathogenetic therapy in patients with drug-resistant epilepsy, accompanied by encephalopathic symptoms, in the immediate and distant postoperative periods for a total period of not less than 3 years.

KEYWORDS: drug-resistant epilepsy, postoperative period, conservative therapy, epileptic encephalopathy.

For citation: Kasumov V.R., Guzeva V.I., Ivanova N.E., Guzeva O.V., Khachatryan V.A., Guzeva O.V., Okhrim I.V. Evaluation of the results of complex (operative and conservative) treatment of patients with drug-resistant epilepsy. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova*. 2023;15(2):55–59. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_55.

Введение. На современном этапе развития эпилептологии и нейрохирургии проблема лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии решается все более активно: совершенствуются методы нейровизуализации, помогающие провести качественную диагностику и определить органическую природу заболевания; видеоэлектроэнцефалографический мониторинг позволяет выявить эпилептическую судорожную активность, установить ее очаговость, локализацию и степень выраженности. Наибольшую ценность результаты высокотехнологичных обследований представляют в контексте разработки показаний к оперативному вмешательству и назначению антиэпилептических препаратов (АЭП) последнего поколения с целью лечения пациентов с медикаментозно-резистентными очаговыми формами заболевания.

По данным отечественных авторов [1–3], контроля приступов удается добиться не более чем у 60–70 % больных эпилепсией. На этом фоне публикации нейрохирургов-эпилептологов, содержащие данные о современных эффективных подходах и методах, выглядят обнадеживающе и предлагают более широкие и успешные перспективы лечения фокальной медикаментозно-резистентной эпилепсии. Однако методология ведения пациентов в постоперативном периоде по-прежнему разработана недостаточно полно, а рецидивирование болезни в первый год после операции служит предметом настороженности специалистов [4–7].

Отечественная и зарубежная практика, а также собственные наблюдения авторов статьи позволяют отметить, что предоперационный период при имеющихся показаниях к оперативному лечению у больных медикаментозно-резистентной эпилепсией способен достигать 10 лет и более. У пациентов этой группы такой продолжительный срок зачастую влечет за собой снижение когнитивных функций,

личностные изменения и возникновение тревожных и депрессивных расстройств, обусловленные развитием эпилептической энцефалопатии [8–10]. Также в этот период существует опасность формирования зеркальных очагов [10, 11]. В подобных случаях после оперативного вмешательства может развиваться органическая энцефалопатия в виде двигательных и чувствительных нарушений.

Профилактика рецидивирования судорожного синдрома посредством назначения АЭП, способных гарантировать достижение контроля за возможным появлением дочерних очагов и инактивацию ранее сформировавшейся эпилептической системы, является первостепенной задачей консервативного постоперативного лечения.

Цель исследования — оптимизация и изучение эффективности медикаментозного антиэпилептического и патогенетического лечения на ранних (6 месяцев) и поздних (до 3 лет) стадиях постоперативного периода.

Материалы и методы. Анализ работы построен на материале 70 пациентов с медикаментозно-резистентной эпилепсией, сопровождающейся симптомами эпилептической энцефалопатии.

По предполагаемым этиологическим факторам формы заболевания подразделились следующим образом: посттравматическая эпилепсия — у 33 (47,1 %) больных, эпилепсия, развившаяся после перенесенной нейроинфекции, — у 11 (15,7 %), вследствие перинатальной патологии — у 2 (2,9 %), смешанная форма — у 24 (34,3 %). Однополушарная медикаментозно-резистентная эпилепсия наблюдалась в 66 (94,3 %) случаях, двуполушарная — в 4 (5,7 %).

Нами использовались следующие оперативные методы: височная лобэктомия и селективная амигдалогиппокампэктомия в сочетании с субпиальной резекцией корковых эпилептических очагов и множественными субпиальными транссекциями

в элоквиентных зонах мозга. При билатеральной и генерализованной эпилепсии применяли переднюю каллозотомию и электростимуляцию как наиболее предпочтительные методики при указанных формах заболевания.

Отобраным пациентам проводилось тщательное катamnестическое обследование по специально разработанным алгоритмам для ближайшего и отдаленного постоперативных периодов, на основании которого авторами исследования получены клинико-неврологические, нейропсихологические, электроэнцефалографические (ЭЭГ) данные, а также данные нейровизуализационных (магнитно-резонансная томография) методов. С учетом результатов оперативного лечения была оптимизирована консервативная терапия, проводимая после вмешательства, эффективность которой оценивалась по шкале Engel [12].

Для соблюдения принципов доказательной медицины и убедительности полученных результатов были образованы две группы сравнения с разными сроками наблюдения в постоперативном периоде: основная группа — оптимизированная антиэпилептическая терапия и патогенетическое лечение в течение 3 и 6 месяцев после операции — 40 больных (57,1 %); группа сравнения — аналогичное лечение на протяжении 3 лет — 30 пациентов (42,9 %). Анализ полученных в группах результатов проведен с применением указанных выше алгоритмов всестороннего обследования.

Результаты. После проведения оперативного лечения нами отмечалось урежение приступов различной степени. I и II классы эффективности по шкале Engel были достигнуты у 14 (20,0 %) больных, III класс — у 37 (52,9 %); у 19 (27,1 %) пациентов значимого клинического улучшения не наблюдалось. Таким образом, после вмешательства улучшилось состояние 51 (72,9 %) пациента.

В постоперативном периоде у наших пациентов наблюдались неврологические нарушения: двигательные, чувствительные, афатические расстройства и преходящие вазоспазмы в зоне операционного поля. Они носили транзиторный характер и регрессировали в первые месяцы после вмешательства полностью (в 46 (65,7 %) случаях) или частично (у 24 (34,3 %) пациентов). Перечисленные симптомы следует рассматривать в качестве постоперативной органической энцефалопатии — требующей лечения и способной существенно осложнять течение диагностированной ранее эпилептической энцефалопатии.

В основной группе у 9 (22,5 %) пациентов на фоне проводимого лечения АЭП уже к 3-му месяцу наблюдались урежение судорожных эпизодов и стабилизация состояния здоровья. К 6-му месяцу оптимизации терапии благоприятные исходы по шкале Engel (I и II класс) были отмечены у 15 (37,5 %) больных, удовлетворительные (III класс) — у 12 (30,0 %), неудовлетворительные (IV класс) — у 13 (32,5 %).

Анализ динамики очаговой пароксизмальной активности, регистрируемой на ЭЭГ, через 3 года после

операции показал ее регресс до I и II класса по шкале Engel у 16 (59,3 %) больных с однополушарной локализацией и у 1 (33,3 %) пациента с двуполушарной локализацией очагов.

Анализ показателей положительной пароксизмальной эпилептической активности на ЭЭГ выявил ее достоверную связь с урежением приступов. В основной группе пациентов эти показатели улучшились у 11 (27,5 %), а в группе сравнения — у 17 (56,7 %) наблюдаемых.

Через 3 года у 18 (66,3 %) пациентов с однополушарной локализацией эпилептических очагов в коре полушарий головного мозга были отмечены наиболее благоприятные результаты восстановления высших психических функций. У пациентов с двуполушарной формой медикаментозно-резистентной эпилепсии к концу этого периода улучшение наступило также только у 1 (33,3 %).

Также нами в процессе исследования изучено влияние оперативного вмешательства и консервативной терапии АЭП на проявления диагностированных у 39 (55,7 %) пациентов тревоги и депрессии. За 3-летний период лечения улучшение отмечено у 29 (73,1 %) больных. Статистически значимых различий в динамике этих симптомов в группах больных получено не было. Анализ указанных расстройств в общей популяции не подвергавшихся хирургическому вмешательству длительно страдающих эпилепсией больных показал, что даже при полном контроле приступов симптомы этих расстройств сглаживаются или полностью компенсируются не ранее чем через 5–6 лет лечения [13–15].

Лечение медикаментозно-резистентной эпилепсии включало в себя традиционные и современные АЭП. Все больные получали комбинированную терапию. В постоперативном периоде лечения были рекомендованы АЭП, имеющие фармацевтические показания для назначения при лечении конкретных диагностированных форм эпилепсии (височная и др.) или видов приступов (генерализованные, парциальные). Нами применялись вальпроаты, карбамазепины, ламотриджин, топирамат, леветирацетам, лакосамид и др. Строго контролировалась концентрация препаратов в крови, с учетом которой определяли суточную дозу АЭП. Чаще назначали пролонгированные, хроно- и ретард-формы, позволяющие использовать без побочных эффектов максимально допустимые и хорошо переносимые дозы. После вмешательства пациенты получали курсовую патогенетическую терапию.

Стремление перевести медикаментозно-резистентное заболевание в категорию доступного для консервативной терапии АЭП является одной из целей хирургического лечения эпилепсии. Нельзя не подчеркнуть, что в данном случае имеет место зависимость от ряда клинико-патогенетических факторов, формы эпилепсии, вида приступов, степени эпилептизации головного мозга и объема хирургического вмешательства.

Достоверное ($p < 0,05$) увеличение доли благоприятных исходов и значимое улучшение качества жизни зарегистрированы у 41 (58,6 %) больного в результате анализа данных, полученных в ближайший и отдаленный постоперативные периоды.

Совершенствование диагностических методов в сфере эпилептологии существенно упростило уточнение локализации эпилептических очагов и расширило показания к оперативным вмешательствам у пациентов с медикаментозно-резистентными формами. Кроме того, было обнаружено, что влияющая на развитие эпилептизации головного мозга длительность заболевания имеет первостепенное значение при решении вопроса о прогнозе течения эпилепсии в постоперативном периоде и необходимости оптимизации лечения АЭП после вмешательства. На этой стадии болезни, особенно в первые 3 года после интвенции, приходится иметь дело не только с эпилептической, но и органической энцефалопатией. В 1-й год после операции, как показали результаты проведенного исследования, доминировали симптомы органической энцефалопатии в виде двигательных и чувствительных нарушений. Необходимость предупреждения развития вторичных эпилептических очагов обусловила проведение ЭЭГ-контроля и потребовала совершенствования тактики консервативного лечения. Выполнение этих установок позволило получить урежение эпилептических приступов, ранее устойчивых к терапии АЭП, симультанную положительную динамику показателя регресса эпилептических паттернов на ЭЭГ и снижение уровня расстройств когнитивных функций, тревоги и депрессии.

Исследование проводилось в течение постоперативного периода, ограниченного 3-летним сроком, что не позволило получить ответы на все вопросы и положительные результаты у всех больных, тем не менее улучшение состояния было выявлено почти у трети наблюдаемых. Полагаем, что оперативное лечение медикаментозно-резистентной эпилепсии обязано быть направленным прежде всего на то, чтобы обеспечить этой категории пациентов эффективность применения медикаментозной терапии, хотя у 14 (20,0 %) из них ремиссия приступов наступила сразу после вмешательства, без увеличения дозы принимаемых АЭП. Такую ремиссию правильнее рассматривать как лекарственную.

В постоперативном периоде всегда встает вопрос о сроках консервативного лечения, особенно у больных с достигнутым купированием приступов. Ответ

на этот вопрос, на взгляд авторов исследования, должен даваться мотивированно и осторожно — с учетом наличия постоперативной органической энцефалопатии.

Заключение. Полученные нами и приведенные в статье данные подтверждают обоснованность оптимизации медикаментозной антиэпилептической и патогенетической терапии больных медикаментозно-резистентной эпилепсией, сопровождающейся энцефалопатической симптоматикой, в ближайшем и отдаленном постоперативных периодах общим сроком не менее 3 лет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

Работа выполнена в рамках темы ГЗ “Разработка новой технологии нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии” № 123021000127–7

ORCID авторов / ORCID authors

Касумов Вугар Рауфович /
Kasumov Vugar Raufovich
<https://orcid.org/0000-0002-1586-216X>

Гузева Валентина Ивановна /
Guzeva Valentina Ivanovna
<https://orcid.org/0000-0002-7712-1754>

Иванова Наталья Евгеньевна /
Ivanova Nataliia Evgenevna
<https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Гузева Оксана Валентиновна /
Guzeva Oksana Valentinovna
<https://orcid.org/0000-0002-3639-4860>

Хачатрян Вильям Арамович /
Khachatryan Vilyam Aramovich
<https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>

Гузева Виктория Валентиновна /
Guzeva Viktoriya Valentinovna
<https://orcid.org/0000-0001-5116-5460>

Охрим Инна Владимировна /
Okhrim Inna Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0003-0020-6714>

Литература/References

1. Карлов В. А. Патопфизиология эпилепсии. В кн.: Эпилепсия. Под ред. Н. Г. Незнанова. СПб.: 2010; 64–105. [Karlov VA. Patofiziologiya epilepsii. In: Epilepsiya. Neznanov NG, ed. St. Petersburg; 2010: 64–105. (In Russ.).]
2. Громов С. А. Контролируемая эпилепсия. Клиника, диагностика. Лечение. СПб.: НИЦ Балтика; 2004. [Gromov SA. Kontroliruemaya epilepsiya. Klinika, diagnostika. Lechenie. St. Petersburg: NITS Baltika; 2004. (In Russ.).]

3. Асатрян Э.А., Абрамов К.Б., Тадевосян А.Р. и др. Современные проблемы хирургии эпилепсии. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017;(3):36–48. [Asatryan AR, Abramov KB, Tadevosyan AR, et al. Current issues of epilepsy surgery. Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2017;(3):36–48. (In Russ.).]
4. Blümcke I, Sarnat HB, Coras R. Surgical neuropathology of focal epilepsies: textbook and atlas. Paris: John Libbey Eurotext; 2015: 158. <https://doi.org/10.1111/nan.12343>
5. Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В. и др. Характеристики эпилептических приступов у взрослых больных с посттравматической эпилепсией. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019; S3:198. [Guzeva VI, Guzeva OV, Guzeva VV, et al. Kharakteristiki epilepticheskikh pristupov u vzroslykh bol'nykh s posttravmaticheskoi epilepsiei. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2019; S3:198. (In Russ.).]
6. Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В. и др. Результаты исследования неврологического статуса больных с посттравматической эпилепсией. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019; S3:197–198. [Guzeva VI, Guzeva OV, Guzeva VV, et al. Rezul'taty issledovaniya nevrogicheskogo statusa bol'nykh s posttravmaticheskoi epilepsiei. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2019; S3:197–198. (In Russ.).]
7. Гузева В.И., Касумов В.Р., Виноградов А.Ю. и др. Особенности течения симптоматической эпилепсии у пациентов с опухолями лобной доли. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2019;(1):79–84. [Guzeva VI, Vinogradov VI, Kasumov VR, et al. Features of the course of symptomatic epilepsy in patients with brain tumors of the frontal lobe. Pediatric neurosurgery and neurology. 2019;(1):79–84. (In Russ.).]
8. Chen Z, Brodie MJ, 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 Neurol. 2018;75(3):279–286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
9. Phuong TH, Houot M, Méré M, et al. Cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: contributions of lesion, localization and lateralization. J Neurol. 2021;268(4):1443–1452. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10307-6>
10. Helmstaedter C, Elger CE, Vogt VL. Cognitive outcomes more than 5 years after temporal lobe epilepsy surgery: remarkable functional recovery when seizures are controlled. Seizure. 2018;62:116–123. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.023>
11. Alexandratou I, Patrikelis P, Messinis L, et al. Long-term neuropsychological outcomes following temporal lobe epilepsy surgery: an update of the literature. Healthcare (Basel). 2021;9(9):1156. <https://doi.org/10.3390/healthcare9091156>
12. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001;42(6):796–803. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x>
13. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2018;91(2):82–90. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005756>
14. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, et al. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. Nutr Neurosci. 2021;24(4):307–316. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1627769>
15. Mathon B, Bielle F, Samson S, et al. Predictive factors of long-term outcomes of surgery for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. Epilepsia. 2017;58(8):1473–1485. <https://doi.org/10.1111/epi.13831>