

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ

Крылов В.В.^{1,2}, Гехт А.Б.^{3,4}, Трифонов И.С.¹, Магомедсултанов А.И.¹, Наврузов Р.А.¹, Лебедева А.В.^{3,4}, Ридер Ф.К.³, Каймовский И.Л.^{1,3}, Синкин М.В.², Кордонская О.О.^{2,5}, Григорьева Е.В.¹, Нехороших А.Е.¹, Яковлев А.А.^{3,6}

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

³ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁵ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва, Россия

⁶Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Резюме

Хирургическое лечение — широко используемый в мире метод лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Многочисленные исследования доказали эффективность оперативного лечения у 30–85% пациентов с различными формами фармакорезистентной эпилепсии. Однако требуется анализ предикторов неблагоприятного исхода хирургического лечения. Мы представляем результаты хирургического лечения большой когорты пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии.

Цель работы: оценка ближайших и отдаленных исходов хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии, выявление предикторов благоприятного и неблагоприятного исходов хирургического лечения.

Материал и методы. Выполнено предоперационное обследование и хирургическое лечение 308 пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии за период с 01.01.2014 г. по 31.12.2020 г. Выполнено патоморфологическое исследование резецированных участков мозга. Исходы оперативных вмешательств после операции оценивали по шкале исходов хирургического лечения J. Engel (1993) через 6, 12, 24, 48 и 60 мес. после операции. Выявлены факторы, влияющие на исход хирургического лечения: благоприятный (Engel I–II) и неблагоприятный (Engel III–IV).

Результаты. Выполнено 308 первичных резекционных вмешательств, 41 установка стимулятора блуждающего нерва, 9 повторных резекционных вмешательств и 8 радиохирургических. МР-позитивная форма эпилепсии выявлена у 256 (83%) пациентов, МР-негативная — у 52 (17%). У 186 пациентов были выявлены височные формы эпилепсии (60%), у 8 (3%) — вневисочные формы, у 81 пациентов (26%) — сочетание височной и экстраатемпоральной форм, у 15 (5%) — двусторонние височные поражения, у 16 (5%) — мультифокальное поражение, у 2 (1%) пациентов — генерализованная форма эпилепсии. Послеоперационные осложнения выявлены у 6 (1,9%) пациентов, летальных исходов не было. Благоприятные исходы I и II классы по J. Engel через 1 год после операции достигнуты у 85% пациентов, через 2 года у 70%, через 4 года у 75%, через 5 лет у 91% пациентов. Выявлено, что мультифокальный характер поражения, височная плюс форма эпилепсии и наличие двустороннего поражения височных долей статистически значимые предикторы неблагоприятного исхода хирургического лечения.

Заключение. Хирургическое лечение эффективный и безопасный метод лечения фармакорезистентных форм эпилепсии. Мультифокальный характер поражения, височная плюс форма эпилепсии и наличие двустороннего поражения височных долей — предикторы неблагоприятного исхода хирургического лечения.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, исходы хирургического лечения, неблагоприятные предикторы, склероз гиппокампа, фокальная кортикальная дисплазия

Для цитирования: Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Магомедсултанов А.И., Наврузов Р.А., Лебедева А.В., Ридер Ф.К., Каймовский И.Л., Синкин М.В., Кордонская О.О., Григорьева Е.В., Нехороших А.Е., Яковлев А.А. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения фармакорезистентных форм эпилепсии. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):52–61. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-52-61

Для корреспонденции: Магомедсултанов Ахмед Исаевич — e-mail: akhmed63@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Крылов В.В., <https://orcid.org/0000-0001-5256-0905>; e-mail: manuscript@inbox.ru

Гехт А.Б., <https://orcid.org/0000-0002-1170-6127>; e-mail: guekht@gmail.com

Трифонов И.С., <https://orcid.org/0000-0002-6911-0975>; e-mail: dr.trifonov@mail.ru

Магомедсултанов А.И., <https://orcid.org/0000-0002-0350-1818>; e-mail: akhmed63@gmail.com

Наврузов Р.А., <https://orcid.org/0000-0002-4823-6042>; e-mail: navruzov357@mail.ru

Лебедева А.В., <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>; e-mail: av_lebedeva@mail.ru

Ридер Ф.К., <https://orcid.org/0000-0003-1180-0700>; e-mail: rider_fk@yahoo.com

Каймовский И.Л., <https://orcid.org/0000-0001-7371-7182>; e-mail: reanimator911@inbox.ru

Синкин М.В., <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>; e-mail: mvsinkin@gmail.com

Кордонская О.О., <https://orcid.org/0000-0003-0432-2915>; e-mail: Dr.kochetkova@mail.ru

Григорьева Е.В., <https://orcid.org/0000-0001-8207-7180>; e-mail: iara333@yahoo.com
Нехороших А.Е., <https://orcid.org/0000-0003-1014-211X>; e-mail: medsashka@gmail.com
Яковлев А.А., <https://orcid.org/0000-0003-2546-5130>, e-mail: al_yakovlev@rambler.ru

EARLY AND LONG-TERM OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY

Krylov V.V.^{1,2}, Guekht A.B.^{3,4}, Trifonov I.S.¹, Magomed Sultanov A.I.¹, Navruzov R.A.¹, Lebedeva A.V.^{3,4}, Rider F.K.³, Kaimovsky I.L.^{1,3}, Sinkin M.V.², Kordonskaia O.O.^{2,5}, Grigorieva E.V.¹, Nehoroshih A.E.¹, Yakovlev A.A.^{3,6}

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

³Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵Federal Brain and Neurotechnology Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

⁶Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Epilepsy surgery is effective in 30–85% of patients with drug-resistant epilepsy. However, risk factors associated with favorable and unfavorable outcomes of epilepsy surgery need to be further evaluated. We present the outcome of the large epilepsy surgery cohort in Russian Federation.

Purpose: evaluation of risk factors of favorable and unfavorable long-term outcomes in the Russian cohort of drug-resistant patients with epilepsy.

Material and methods. *Three hundred and eight patients with structural drug-resistant epilepsy were operated by the neurosurgery team of Moscow State University of Medicine and Dentistry. Presurgical investigations and surgeries were performed by this team between 01.01.2014 and 31.12.2020. All patients underwent neurological and neuropsychological evaluation, seizure semiology assessment, neuroimaging and neurophysiological examination. Histological analysis of resected tissues was performed. Results of surgery were assessed according to J. Engel (1993) at 6, 12, 24, 48 and 60 months after surgery. Risk factors, associated with favorable (Engel I–II) and unfavorable (Engel III–IV) outcomes were evaluated.*

Results. *Underwent 308 primary resection procedures, placement of a vagus nerve stimulator were in 41 patients, 9 patients have been repeated by resection procedures and 8 — underwent radiosurgical treatment. 256 (83%) patients were MR-positive, 53 (17%) — MR-negative. Temporal lesions were revealed in 186 (60%) patients, extra-temporal — in 8 (3%), bilateral temporal — in 15 (5%), combination of temporal and extra-temporal — in 81 (26%), multifocal — in 16 (5%), generalized form in 2 (1%). In 12 months after surgery there were favorable outcomes (Engel I + II) in 85% of patients (n = 148), in 24 months — 70% (n = 127). In patients with MRI positive and negative lesions the result of surgery after 12 months was comparable. Postoperative complications were diagnosed in 6 (1.9%) patients, there were no mortality. Temporal plus epilepsy (p = 0.009), multifocal (p = 0.008) and bilateral lesions (p = 0.006) were the most significant risk factors of unfavorable surgery outcomes.*

Conclusion. *The presented results confirm the efficiency of surgical treatment of drug-resistant epilepsy. Temporal plus form epilepsy, multifocal and bilateral lesions were the most significant risk factors of unfavorable surgery outcomes.*

Key words: drug-resistant epilepsy, outcome of surgical treatment, hippocampal sclerosis, focal cortical dysplasia

For citation: Krylov V.V., Guekht A.B., Trifonov I.S., Magomed Sultanov A.I., Navruzov R.A., Lebedeva A.V., Rider F.K., Kaimovsky I.L., Sinkin M.V., Kordonskaia O.O., Grigorieva E.V., Nehoroshih A.E., Yakovlev A.A. Early and long-term outcomes of surgical treatment of patients with drug-resistant epilepsy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(1):52–61. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-52-61

For correspondence: Magomed Sultanov Akhmed I. — e-mail: akhmed63@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Krylov V.V., <https://orcid.org/0000-0001-5256-0905>; e-mail: manuscript@inbox.ru

Guekht A.B., <https://orcid.org/0000-0002-1170-6127>; e-mail: guekht@gmail.com

Trifonov I.S., <https://orcid.org/0000-0002-6911-0975>; e-mail: dr.trifonov@mail.ru

Magomed Sultanov A.I., <https://orcid.org/0000-0002-0350-1818>; e-mail: akhmed63@gmail.com

Navruzov R.A., <https://orcid.org/0000-0002-4823-6042>; e-mail: navruzov357@mail.ru

Lebedeva A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>; e-mail: av_lebedeva@mail.ru

Rider F.K., <https://orcid.org/0000-0003-1180-0700>; e-mail: rider_fk@yahoo.com

Kaimovsky I.L., <https://orcid.org/0000-0001-7371-7182>; e-mail: reanimator911@inbox.ru

Sinkin M.V., <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>; e-mail: mvsinkin@gmail.com

Kordonskaia O.O., <https://orcid.org/0000-0003-0432-2915>; e-mail: Dr.kochetkova@mail.ru

Grigorieva E.V., <https://orcid.org/0000-0001-8207-7180>; e-mail: iara333@yahoo.com

Nehoroshih A.E., <https://orcid.org/0000-0003-1014-211X>; e-mail: medsashka@gmail.com

Yakovlev A.A., <https://orcid.org/0000-0003-2546-5130>, e-mail: al_yakovlev@rambler.ru

Сокращения: АВМ — артериовенозная мальформация; АМГЛЭ — амигдалогиппокамплэктомия; ДНЕО — дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ФКД — фокальная кортикальная дисплазия; ФРЭ — фармакорезистентные формы эпилепсии; ЭЭГ — электроэнцефалография; АВМ — arteriovenous malformation; DNET — dysembryoplastic neuroepithelial tumor; FCD — focal cortical dysplasia; LGG — low grade glioma; MRI — magnetic resonance imaging.

Введение. Фармакорезистентные формы эпилепсии (ФРЭ) составляют различную по этиологии, клиническому течению и прогнозу группу расстройств. Эпилептические приступы снижают качество жизни, у пациентов возникают проблемы с получением образования и устройством на работу, социальной адаптацией и межличностным общением. В России распространенность эпилепсии составляет 3,4 случая на 1000 человек [1], у 30–40% пациентов с фокальными приступами возникает фармакорезистентность. Для пациентов с ФРЭ хирургическое лечение является наиболее эффективным способом терапии и позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов. Эффективность хирургического лечения ФРЭ составляет от 30% до 84% [2–6].

Целью исследования являлась оценка результатов хирургического лечения пациентов с ФРЭ, выявление предикторов благоприятных и неблагоприятных долгосрочных исходов операции.

Материал и методы. За период с 01.01.2014 г. по 31.12.2020 г. нами проведено обследование и хирургическое лечение 308 пациентов с ФРЭ на базе университетской клиники МГМСУ им. А.И. Евдокимова «Кусково» и НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

В качестве предоперационной подготовки пациентам проведено:

- 1) клиническое изучение семиотики приступов;
- 2) оценка неврологического статуса;
- 3) нейропсихологическое обследование;
- 4) МРТ по программе «эпилепсия» на томографе с индукцией поля не менее 1,5 Тл;
- 5) нейрофизиологическое обследование;
- 6) патоморфологическое исследование резецированных эпилептогенных очагов.

Средний возраст пациентов составил $32 \pm 9,56$ года, средний возраст начала заболевания $13,2 \pm 10,4$ года, средняя длительность заболевания до оперативного лечения $17,94 \pm 11,14$ года. Распределение по полу: 155 (50,3%) женщин и 153 (49,7%) мужчин.

Первым этапом выполняли скальповый видео-ЭЭГ-мониторинг с регистрацией приступов. Восьмидесяти девяти пациентам (29%) для локализации зоны начала приступов потребовалось проведение инвазивного видео-ЭЭГ-мониторинга. Средняя длительность инвазивного видео-ЭЭГ-мониторинга составила $90,12 \pm 41,13$ ч.

Для оценки гистологического материала использовали классификацию кортикальных дисплазий I. Blümcke с соавт. [7]. Исходы оперативных вмешательств после операции оценивали по шкале исходов хирургического лечения J. Engel [8]. Для выявления различий между группами благоприятного и неблагоприятного исхода использовали тест χ^2 . Достоверным считали уровень значимости различий $p < 0,05$.

Результаты. Данные МРТ и семиологии. МР-положительная форма эпилепсии выявлена у 256 (83%) пациентов, МР-негативная — у 52 (17%). Склероз гиппокампа диагностирован у 187 пациентов, в 25 случаях двусторонний.

У 186 пациентов были выявлены височные формы эпилепсии (60%), у 8 (3%) — невисочные формы, у 81 пациента (26%) — сочетание височной и экстраемпоральной форм, у 15 (5%) — двусторонние височные поражения, у 16 (5%) — мультифокальное поражение, у 2 (1%) пациентов — генерализованная форма эпилепсии.

Инвазивный ЭЭГ-мониторинг был проведен 89 (29%) пациентам: 8 пациентам в связи с несовпадением зоны пароксизмальной активности и стороны поражения, 14 пациентам ввиду быстрого распространения пароксизмальной активности с одного полушария на противоположное, у 64 больных выявлена двусторонняя пароксизмальная активность.

Во время инвазивного видео-ЭЭГ-мониторинга у 5 пациентов (8%) зарегистрирован электрографический статус, потребовавший проведения интенсивной терапии. У 2 пациентов (2%) после установки электродов отмечена раневая ликворея, разрешившаяся в первые сутки, 1 пациенту потребовалась дополнительная герметизация послеоперационной раны. У 2 пациентов (2%) при контрольном КТ головного мозга для подтверждения локализации электродов выявлены внутримозговые гематомы минимального объема в зоне стояния электродов (протекали бессимптомно, не потребовали хирургического вмешательства).

У 308 пациентов с ФРЭ выполнено 308 первичных хирургических вмешательств. В 266 случаях выполнена переднемедиальная височная лобэктомия с амигдалогиппокамплэктомией (130 правосторонних резекций, 171 левосторонняя резекция, 2 — двусторонние резекции (удаление двусторонних кавернозных мальформаций в одном случае, удаление дисэмбриопластических нейроэпителиальных опухолей височных долей во втором)), 11 пациентам выполнены невисочные резекции фокальных кортикальных дисплазий; 11 больным выполнена амигдалогиппокамплэктомия в сочетании с невисочными резекциями фокальных кортикальных дисплазий; 9 пациентам выполнено удаление высококодифференцированной глиомы (сочетание высококодифференцированной глиомы и фокальной кортикальной дисплазии выявлено в 1 случае); 5 пациентам выполнено удаление сосудистых мальформаций; удаление гамартомы выполнено в 3 случаях (трансназальным

Таблица 1

Table 1

Данные гистологического исследования резецированного материала

Патоморфологическое заключение	Количество пациентов
ФКД Ia	14
ФКД Ic	37
ФКД IIa	35
ФКД IIb	4
ФКД IIIa	147
ФКД IIIb	11
ФКД IIIc	5
ФКД IIId	28
Глиальная опухоль Grade II	13
ДНЕО	5
АВМ	4
Гипоталамическая гамартома	3

Примечание: ФКД — фокальная кортикальная дисплазия; ДНЕО — дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль; АВМ — артерио-венозная мальформация.

трансфеноидальным доступом 2 больным, транс-вентрикулярным — одному); каллозотомия выполнена 1 пациенту.

Впоследствии 9 пациентам выполнены повторные резекции, 8 — радиохирургическое лечение на аппарате гамма-нож, 41 пациенту имплантированы стимуляторы блуждающего нерва.

Histological investigation

Neuropathological findings	Number of patients
FCD Ia	14
FCD Ic	37
FCD IIa	35
FCD IIb	4
FCD IIIa	147
FCD IIIb	11
FCD IIIc	5
FCD IIId	28
LGG	13
DNET	5
AVM	4
Hypothalamic hamartoma	3

Note: FCD — focal cortical dysplasia; LGG — low grade glioma; DNET — dysembryoplastic neuroepithelial tumor; AVM — arteriovenous malformation.

Послеоперационные осложнения выявлены у 6 (1,9%) пациентов: у 2 пациентов (0,64%) развился гемипарез, регрессировавший через 1 и 5 сут, на фоне интенсивной терапии, у одного пациента через 2 нед. после операции развилась поднадкостничная гематома орбиты, потребовавшая хирургического лечения, у одного пациента с тяжелой сопутствующей

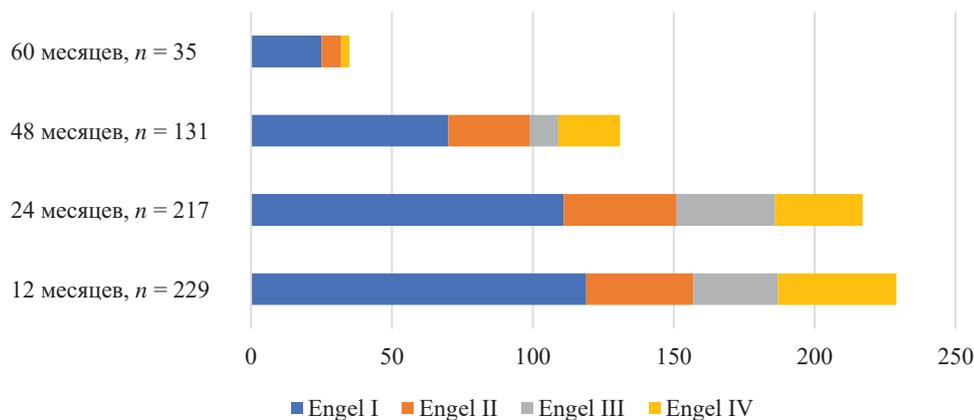


Рис. 1. Распределение исходов хирургического лечения по J. Engel [8]

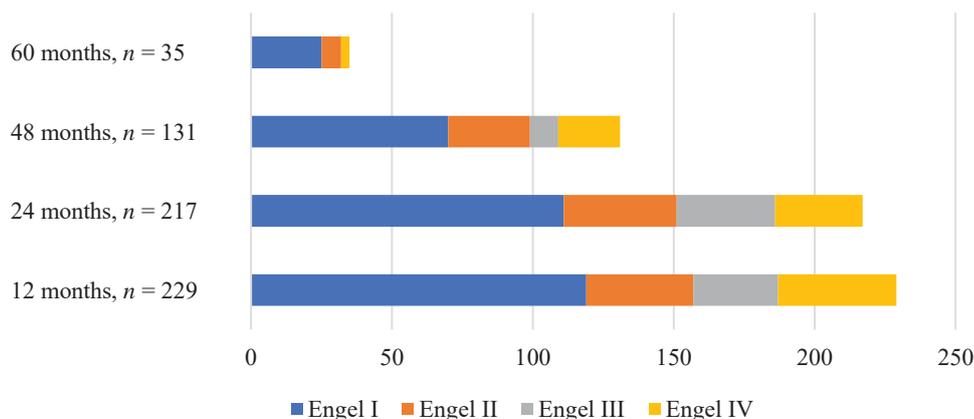


Fig. 1. Surgery outcomes according J. Engel in the overall cohort

Таблица 2

Данные гистологического исследования при сочетании фокальной кортикальной дисплазии III типа с фокальной кортикальной дисплазией I и II типов

Тип нарушения архитектоники коры	Тип фокальной кортикальной дисплазии III				
	число пациентов				
	IIIa	IIIb	IIIc	IIIд	Всего
ФКД Ia	12	3	1	5	21
ФКД Ib	2	–	–	1	3
ФКД Ic	32	2	3	20	57
ФКД IIa	55	4	1	2	60
ФКД IIb	46	2	–	–	21
Всего	147	11	5	28	162

Примечание: ФКД — фокальная кортикальная дисплазия.

Table 2

Histological investigation of focal cortical dysplasia type III with focal cortical dysplasia type I and II

Type of cortical organization violation	Focal cortical dysplasia III type				
	Number of patients				
	IIIa	IIIb	IIIc	IIIд	In total
FCD Ia	12	3	1	5	21
FCD Ib	2	–	–	1	3
FCD Ic	32	2	3	20	57
FCD IIa	55	4	1	2	60
FCD IIb	46	2	–	–	21
In total	147	11	5	28	162

Note: FCD — focal cortical dysplasia.

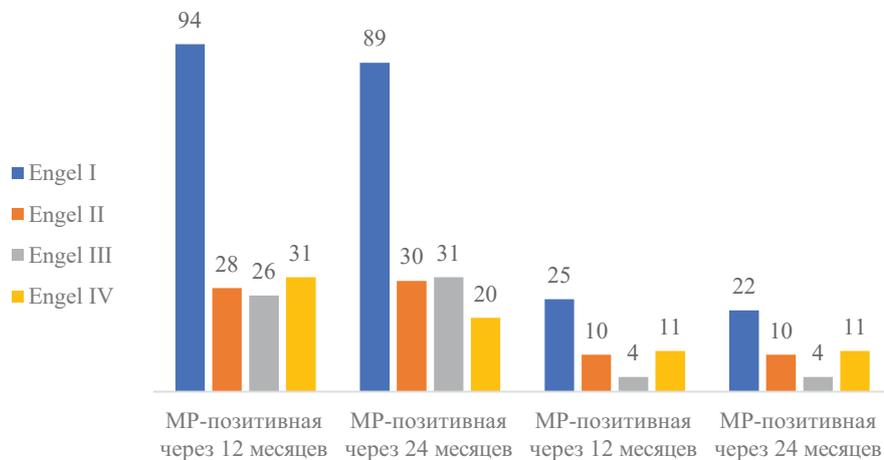


Рис. 2. Распределение исходов по J. Engel [8] в группах пациентов с МР-позитивной и МР-негативной формами эпилепсии

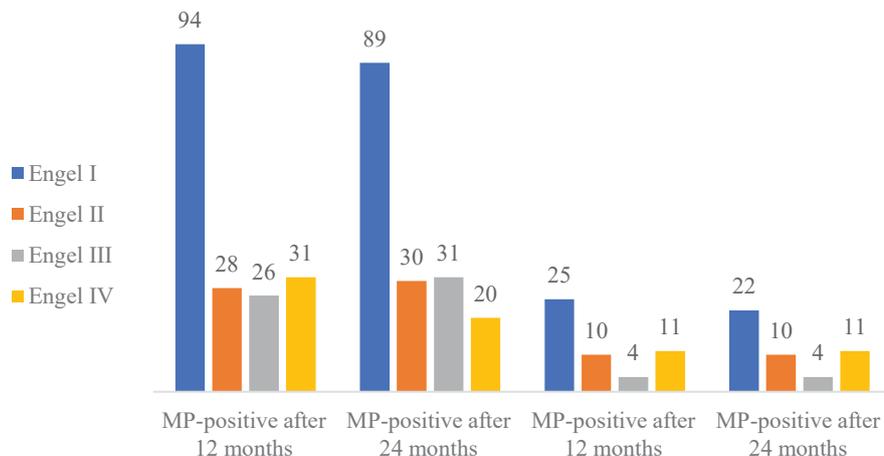


Fig. 2. Surgery outcomes in the groups of patients with MR-positive and MR-negative forms of epilepsy

патологией (с тромбоэмболией легочной артерии и тромбозом вен нижних конечностей) после операции развилась острая почечная недостаточность, у одного пациента возник парез III черепно-мозгового нерва и у одного пациента на 14-е сутки после АМГЛЭ после приступа развилась нетравматическая внутримозговая и эпидуральная гематомы, пациенту экстренно была выполнена операция — удаление внутричерепных гематом, в послеоперационном

периоде у него развился синдром минимального сознания. Летальных исходов не было. Всем пациентам после операции продолжалась индивидуальная противосудорожная терапия. Резецированную ткань подвергали гистологическому исследованию. Данные патоморфологических заключений 304 пациентов представлены в табл. 1.

У 187 (61%) больных выявлено сочетание фокальной кортикальной дисплазии и склероза гиппокампа.

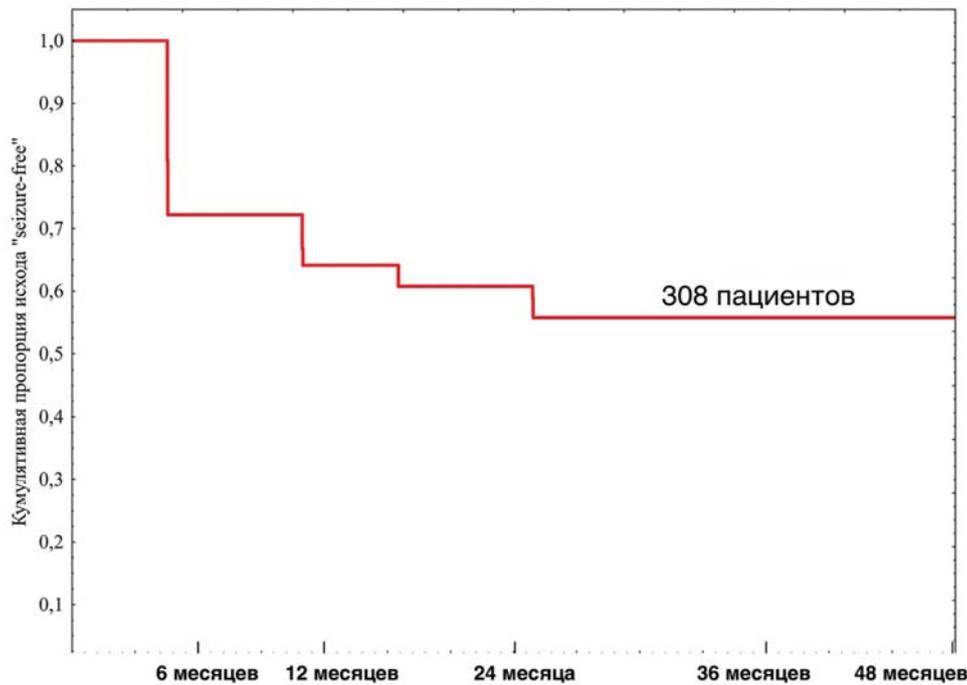


Рис. 3. Кривая Каплана–Мейера кумулятивной пропорции исходов хирургического лечения по J. Engel I в общей когорте пациентов

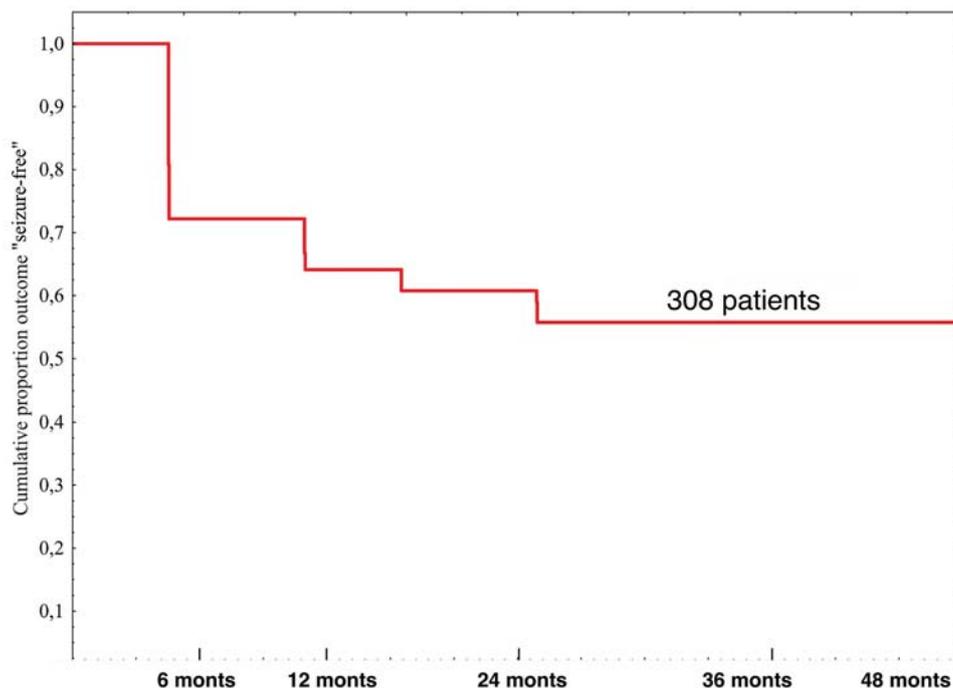


Fig. 3. Kaplan–Meier plot illustrating chances of postoperative seizure freedom (Engel class I) in the overall cohort

Патоморфологические признаки перенесенного менингоэнцефалита выявлены у 21 пациента (7%), у 5 из которых он протекал бессимптомно. Результаты патоморфологического исследования у больных с сочетанными формами (ФКД III типа) представлены в табл. 2.

Эффективность оперативного лечения в отдаленном послеоперационном периоде оценивалась по шкале исходов J. Engel посредством телефонного интервьюирования пациентов и изучения данных осмотра неврологов.

У 52 (17%) пациентов оценить исход хирургического лечения не представлялось возможным в связи с прекращением наблюдения пациентов по различным причинам (прекращение наблюдения у неврологов, отказ от общения при телефонном интервьюировании). Четыре пациента (1,3%) в течение 12 мес. после операции умерли по причинам, не связанным с эпилепсией. Исходы хирургического лечения через 12 мес. после операции оценены у 229 пациентов, через 24 мес. у 217 пациентов, через 48 мес. у 131 пациента, через 60 мес. у 35 пациентов (рис. 1).

Выполнен анализ исходов групп пациентов с МР-негативной и МР-позитивной формой эпилепсии через 12 и 24 мес. после операции. У пациентов с МР-позитивной формой эпилепсии через 12 мес. после операции исход I класса по J. Engel отмечен в 94 (52%) случаев из 178, через 24 мес. у 89 (53%) пациентов из 170. Среди пациентов с МР-негативной формой эпилепсии через 12 мес. после операции исход J. Engel I достигнут у 25 (50%) из 50 пациентов, через 24 мес. у 22 (46%) из 47 пациентов (рис. 2).

Через 4 года после операции 55% пациентов из общей когорты контролировали приступы — исход J. Engel I. Рецидив приступов у большинства пациентов возникал в течение первого года после операции. Пациенты, у которых не наблюдалось рецидивов эпилептических приступов в течение первых двух лет после операции, оставались стабильными на всем протяжении катамнеза (рис. 3).

Предикторы неблагоприятного исхода хирургического лечения. При анализе наших данных мы выявили, что распространение первичной эпилептогенной зоны височной доли на соседние ипсилатеральные доли головного мозга (височная плюс форма эпилепсии) является статистически значимым предиктором неблагоприятного исхода операции через 12, 24 и 48 мес. после операции ($p = 0,009$). При височной плюс форме эпилепсии исходы J. Engel I через 12 и 24 мес. после операции наблюдались у 37% пациентов, неблагоприятные исходы III и IV классов по J. Engel — у 43% пациентов. У пациентов с височной формой эпилепсии исходы I класса по J. Engel через 12 мес. после операции наблюдались в 63% случаев и через 24 мес. у 58% пациентов, неблагоприятные исходы J. Engel III/J. Engel IV отмечены у 20% пациентов. Было выявлено, что мультифокальный характер поражения головного мозга является статистически значимым фактором

неблагоприятного исхода операции через 12, 24 и 48 мес. после хирургического лечения ($p = 0,008$). У пациентов с мультифокальным поражением головного мозга исход I класса по J. Engel через 12 мес. после операции отмечен у 33% пациентов, через 24 мес. — у 36% пациентов. Количество пациентов с неблагоприятными исходами J. Engel III/J. Engel IV достигало 47% и 51% через 12 и 24 мес. после операции. При фокальном поражении благоприятные исходы по J. Engel I через 12 мес. после операции наблюдались у 57% пациентов, через 24 мес. у 55% пациентов, через 48 мес. у 60% пациентов. Неблагоприятные исходы J. Engel III/J. Engel IV зарегистрированы у 20% пациентов через 12 мес. после операции, у 23% через 24 мес., у 21% через 48 мес. Отмечено, что двусторонний характер поражения головного мозга — статистически значимый предиктор неблагоприятного исхода хирургического лечения ($p = 0,006$). При двустороннем поражении исходы J. Engel I через 12 мес. после операции выявлены у 32% пациентов, через 24 мес. после операции — у 35% пациентов. Неблагоприятные исходы J. Engel III/J. Engel IV наблюдались у 49% пациентов через 12 мес. после операции, у 46% через 24 мес., у 44% через 48 мес. При одностороннем характере поражения через 12 мес. после операции исходы J. Engel I выявлены у 57% пациентов, через 24 мес. у 55% и через 48 мес. у 60% пациентов. Количество неблагоприятных исходов J. Engel III/J. Engel IV достигало 27% пациентов через 12 мес. после операции, 26% через 24 мес. и 20% через 48 мес.

Анализ исходов хирургического лечения через 12 мес. после операции выявил, что в группе пациентов с верифицированным склерозом гиппокампа по данным МРТ головного мозга двусторонний склероз гиппокампов ($p = 0,02$) является предиктором неблагоприятного исхода операции. При выявлении двустороннего склероза гиппокампов на МРТ головного мозга благоприятные исходы J. Engel I отмечены у 35% пациентов. При одностороннем склерозе гиппокампа на МРТ головного мозга исход J. Engel I выявлен в 53% случаев.

Через 5 лет после операции отмечена статистически значимая разница в исходах у пациентов с фокальным и мультифокальным поражениями ($p = 0,03$). У 84% с фокальным поражением головного мозга отмечен исход J. Engel I, у пациентов с мультифокальным поражением исход J. Engel I наблюдался только в 40% случаев.

Статистически значимого влияния на отдаленные исходы хирургического лечения таких факторов, как возраст пациентов, длительность заболевания, характер приступов, МР-негативная форма эпилепсии, латерализация поражения, объем резекции, проведенный предоперационный инвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг и тип ФКД согласно данным гистологического исследования, в нашем исследовании выявлено не было.

Обсуждение. В нашем исследовании была проведена оценка ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов

с фармакорезистентными формами эпилепсии. Анализ исходов показал высокую эффективность хирургического лечения. Увеличение числа пациентов Engel I и II до 91% через 60 мес. после операции можно объяснить тем, что в первые годы мы проводили хирургическое лечение пациентам с МР-позитивными височными односторонними формами эпилепсии, при которых операция наиболее эффективна. Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными приступами за период 2014–2019 гг., опубликованные нами ранее, подтверждены на большей выборке пациентов с более длительным катамнезом [9].

Полученные в нашем исследовании результаты сопоставимы с отдаленными исходами хирургического лечения, описанными в литературе. Согласно данным нескольких исследований, через 5 лет после операции количество благоприятных исходов варьировало от 21–91% [10–14], через 10 лет после операции — от 41% до 81% [5, 14, 15].

По данным литературы, предикторами благоприятного исхода хирургического лечения являются полноценная резекция эпилептогенного очага, МР-позитивная форма эпилепсии, фебрильные судороги в анамнезе, наличие только склероза гиппокампа и отсутствие ФКД по данным МРТ и патоморфологического исследования [16, 17]. Предикторами неблагоприятного исхода оперативного лечения являются длительное течение эпилепсии до проведения оперативного лечения, высокая частота приступов до операции, наличие генерализованных припадков до операции, развитие ранних послеоперационных приступов, височная плюс форма эпилепсии [16–19]. В проведенном нами анализе мы выявили, что мультифокальный характер поражения ($p = 0,008$), височная плюс форма эпилепсии ($p = 0,009$) и наличие двустороннего поражения височных долей ($p = 0,006$) — статистически значимые предикторы неблагоприятного исхода.

В начале нашей работы хирургическое лечение проводилось пациентам с односторонними височными МР-позитивными формами фармакорезистентной эпилепсии, при которой операция наиболее эффективна, с чем мы связываем увеличение числа благоприятных исходов через 5 лет после операции. В дальнейшем мы расширили спектр хирургической помощи, который включал пациентов с МР-негативной и экстратемпоральными формами эпилепсии, двусторонними и мультифокальными поражениями, при которых хирургическое лечение менее эффективно. В нашей когорте доля пациентов с МР-негативной формой эпилепсии составляла 17% (52 пациента). В систематическом анализе S. West и соавт. [20] доля пациентов с МР-негативной формой эпилепсии составила 32% (из 3999 пациентов), из них у 55% был достигнут благоприятный исход хирургического лечения, в группе пациентов с МР-позитивной формой эпилепсии благоприятный исход достигал 67% случаев. В нашей работе мы получили сопоставимые исходы в группах с МР-позитивной и МР-негативной формами эпилепсии, возможно,

это связано с несопоставимо малым количеством пациентов с МР-негативной формой эпилепсии в нашей когорте.

Пациенты с односторонней МР-позитивной височной формой эпилепсии достигают положительных исходов операции до 85% случаев. Рецидив приступов после операции может быть обусловлен неполноценной резекцией эпилептогенного очага (остаток гиппокампа), дуальной патологией — сочетание склероза гиппокампа и вневисочного эпилептогенного поражения, височной плюс формой эпилепсии — первичная эпилептогенная зона височной доли распространяется на соседние ипсилатеральные доли. Височная плюс форма — сложная в диагностике патология, так как клиническая картина и данные скальпового видео-ЭЭГ-мониторинга могут соответствовать односторонней височной форме эпилепсии. Выявление височной плюс эпилепсии стало возможным с развитием инвазивных ЭЭГ-методик, которые позволили зарегистрировать зону начала приступа в височной доле с быстрым распространением на соседние области. По данным С. Varba и соавт. [21], только 14,8% пациентов с височной плюс эпилепсией достигают контроля приступов, в 5 раз выше риск рецидива приступов по сравнению с пациентами с изолированной височной формой эпилепсии. В нашем исследовании также выявлено частое рецидивирование приступов после операции у пациентов с височной плюс формой эпилепсии, исход J. Engel I через 12 и 24 мес. после операции наблюдались у 37% пациентов, неблагоприятные исходы III и IV классов по J. Engel у 43% пациентов.

Больше половины выполняемых операций в специализированных эпилептических центрах составляет передняя медиальная височная лобэктомия (АМГЛЭ) [22]. В нашей работе АМГЛЭ выполнена 266 пациентам (86%). Уменьшение объема резекции с целью минимизации неврологических и когнитивных последствий до сих пор вызывает разногласия. Согласно метаанализу С.В. Josephson и соавт. [23], у пациентов с височной формой эпилепсии АМГЛЭ демонстрирует лучшие результаты по сравнению с селективной амигдалогиппокампэктомией. Однако в метаанализе Y. Kuang и соавт. [24] статистически значимых различий в исходах и когнитивных последствиях после операции в группах пациентов с АМГЛЭ и селективной операцией не выявлено. Что также было подтверждено и в рандомизированном проспективном исследовании Alonso- M.A. Vanegas и соавт. [25], которое не выявило статистически значимых различий в исходах операции у пациентов с височной формой эпилепсии, которым выполнялись АМГЛЭ или селективная амигдалогиппокампэктомия.

В большинстве случаев рецидивы приступов в нашем исследовании мы наблюдали в течение первого года после операции. После двух лет наблюдения пациенты без приступов оставались стабильны и в последующем. Наши результаты подтверждают и данные литературы, в работе K.N. Ramesha и соавт. [19]

у пациентов с рецидивом приступов в 75% случаев они возникали в течение первого года после операции и продолжались в течение всего наблюдения.

Несмотря на успехи хирургического метода лечения эпилепсии, средняя длительность заболевания до проведенного хирургического лечения, по нашим данным, составляет около 18 лет. Это может быть связано с отсутствием полноценной информации об эффективности и безопасности хирургического лечения. Увеличение объемов хирургических вмешательств по поводу фармакорезистентной эпилепсии может быть достигнуто внедрением в практику клинических рекомендаций, проведением конференций и мастер-классов, посвященных данной проблематике, информированием пациентов, неврологов, эпилептологов, радиологов, психиатров о возможностях проведения хирургического лечения.

Заключение. Представленные результаты подтверждают эффективность и безопасность хирургического лечения фармакорезистентных форм эпилепсии. Выявлено, что мультифокальный характер поражения ($p = 0,008$), височная плюс форма эпилепсии ($p = 0,009$) и наличие двустороннего поражения височных долей ($p = 0,006$) — предикторы неблагоприятного отдаленного исхода хирургического лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L., Churillina Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Research*. 2010;92(2–3):209–218. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.09.011>
- Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В. и др. Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. *Нейрохирургия*. 2017;(1):15–22. [Krylov V.V., Gekht A.B., Trifonov I.S., Lebedeva A.V., Kaimovskii I.L., Sinkin M.V. et al. The surgical treatment outcomes in patients suffered from various types of pharmacoresistent epilepsy. *Russian journal of neurosurgery*. 2017;(1):15–22. (In Russ.)]. <https://www.thern.com/jour/article/view/413>
- Трифонов И.С., Кордонская О.О., Синкин М.В., Григорьева Е.В. Хирургическое лечение МРТ-негативной височной эпилепсии (обзор литературы). *Нейрохирургия*. 2019;21(2):76–84. [Trifonov I.S., Kordonskaya O.O., Sinkin M.V., Grigorieva E.V. Surgical treatment of MR-negative epilepsy (a review). *Russian Journal of Neurosurgery*. 2019;21(2):76–84. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2019-21-2-76-84>
- Крылов В.В., Гехт А.Б., Григорьев А.Ю., Григорьева Е.В., Каймовский И.Л., Кордонская О.О. и др. под ред. В.В. Крылова. Хирургия эпилепсии. М.: Издательский дом «АББ-пресс», 2019:400 с. [Krylov V.V., Guekht A.B., Grigoriev A.Y., Grigorieva E.V., Kaimovskii I.L., Kordonskaya O.O. et al. *Epilepsy surgery*. М., 2019:400 p. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41515971>
- Elsharkawy A.E., Pietilä T.A., Alabbasi A.H., Pannek H., Ebner A. Long term outcome in patients not initially seizure free after resective epilepsy surgery. *Seizure*. 2011;20(5):419–424. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.016>
- Fiest K.M., Sajobi T.T., Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55(6):886–892. <https://doi.org/10.1111/epi.12625>
- Blümcke I., Thom M., Aronica E., Armstrong D.D., Vinters H.V., Palmini A. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52(1):158–74. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x> Epub 2010 Nov 10. PMID: 21219302; PMCID: PMC3058866
- Engel J.Jr. Update on surgical treatment of the epilepsies. *Clin. Exp. Neurol*. 1992;29:32–48. PMID: 1343871.
- Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Ридер Ф.К., Каймовский И.Л. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2021;85(5):6–14. [Krylov V.V., Gekht A.B., Trifonov I.S., Lebedeva A.V., Rider F.K., Kaimovsky I.L. et al. Long-term postoperative outcomes in patients with drug-resistant epilepsy. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2021;85(5):6–14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro2021850516>
- Akama-Garren E.H., Bianchi M.T., Leveroni C., Cole A.J., Cash S.S., Westover M.B. Weighing the value of memory loss in the surgical evaluation of left temporal lobe epilepsy: A decision analysis. *Epilepsia*. 2014;55(11):1844–1853. <https://doi.org/10.1111/epi.12790>
- Fauser S., Essang C., Altenmüller D.M., Staack A.M., Steinhoff B.J., Strobl K. et al. Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2015;56(1):66–76. <https://doi.org/10.1111/epi.12876>. Epub 2014 Dec 13. PMID: 25495786
- Murphy M., Smith P.D., Wood M., Bowden S., O'Brien T.J., Bulluss K.J. et al. Surgery for temporal lobe epilepsy associated with mesial temporal sclerosis in the older patient: A long-term follow-up: Surgery for Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(6):1024–1029. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02430.x>
- Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Кордонская О.О., Синкин М.В., Отдаленные результаты лечения фармакорезистентных форм височной эпилепсии. *Нейрохирургия*. 2021;23(3):67–74. [Krylov V.V., Gekht A.B., Trifonov I.S., Kordonskaya O.O., Sinkin M.V., Grigorieva E.V. Surgical treatment of MR-negative epilepsy (a review). *Russian Journal of Neurosurgery*. 2021;23(3):67–74. (In Russ.)]. doi:10.17650/1683-3295-2023-3-00-00
- de Tisi J., Bell G.S., Peacock J.L., Andrew W.M., William F.J., Sander J.W. et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *The Lancet*. 2011;378(9800):1388–1395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60890-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60890-8)
- Télez-Zenteno J.F., Ronquillo L.H., Moien-Afshari F., Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research*. 2010;89(2–3):310–318. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.02.007>
- Трифонов И.С., Магомедсултанов А.И., Синкин М.В. Прогноз исходов хирургического лечения фармакорезистентных форм эпилепсии (обзор литературы). *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2021;13(3):85–92. [Trifonov I.S., Magomed Sultanov A.I., Sinkin M.V. Prediction outcomes of surgical treatment drug-resistant epilepsy (a review). *Russian neurosurgical journal named after professor A.L. Polenov*. 2021;13(3):85–92. (In Russ.)]. ISSN: 2071-2693
- West S., Nolan S.J., Newton R. Surgery for epilepsy: a systematic review of current evidence. *Epileptic Disorders*. 2016;18(2):113–121. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0825>
- Jeha L.E., Najm I., Bingaman W., Dinner D., Widdess-Walsh P., Luders H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal

- lobe epilepsy surgery. *Brain*. 2007;130(2):574–584. <https://doi.org/10.1093/brain/awl364>
19. Ramesha K.N., Mooney T., Sarma P.S., Radhakrishnan K. Long-term seizure outcome and its predictors in patients with recurrent seizures during the first year after temporal lobe resective epilepsy surgery: Seizure Recurrence after TLE Surgery. *Epilepsia*. 2011;52(5):917–924. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02891.x>
20. West S., Nevitt S.J., Cotton J., Gandhi S., Weston J., Sudan A. et al. Cochrane Database. *Syst. Rev*. 2019;6(6):CD010541. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010541.pub3> PMID: 31237346; PMCID: PMC6591702
21. Barba C., Rheims S., Minotti L., Guénot M., Hoffmann D., Chabardès S. et al. Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. *Brain*. 2016;139(Pt.2):444–51. <https://doi.org/10.1093/brain/awv372> Epub 2015 Dec 22. PMID: 26700686
22. Rugg-Gunn F., Miserocchi A., McEvoy A. Epilepsy surgery. *Pract. Neurol*. Published online August 16, 2019;practneurol-2019-002192. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002192>
23. Josephson C.B., Dykeman J., Fiest K.M., Liu X., Sadler R.M., Jette N., Wiebe S. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology*. 2013;80(18):1669–76. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182904f82> Epub 2013 Apr 3. PMID: 23553475
24. Kuang Y., Yang T., Gu J., Kong B., Cheng L. Comparison of therapeutic effects between selective amygdalohippocampectomy and anterior temporal lobectomy for the treatment of temporal lobe epilepsy: A meta-analysis. *British Journal of Neurosurgery*. 2014;28(3):374–377. <https://doi.org/10.3109/02688697.2013.841854>
25. Alonso-Vanegas M.A., Freire Carlier I.D., San-Juan D., Martínez A.R., Trenado C. Parahippocampectomy as a New Surgical Approach to Mesial Temporal Lobe Epilepsy Caused By Hippocampal Sclerosis: A Pilot Randomized Comparative Clinical Trial. *World Neurosurgery*. 2018;110:e1063–e1071. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.170>

Поступила 05.09.2021
Принята к печати 06.11.2021