

УДК: 616. 853+616. 8-009. 24]-06:616. 8-089

Т. А. Литовченко, В. А. Флоріян
ЭПИЛЕПСИЯ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИПАДКИ ПОСЛЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ
(Аналитический обзор литературы)

Т. А. Литовченко, В. А. Флоріян
ЕПІЛЕПСІЯ ТА ЕПІЛЕПТИЧНІ НАПАДИ ПІСЛЯ НЕЙРОХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ
(Аналітичний огляд літератури)

Т. А. Litovchenko, V. A. Florikian
EPILEPSY AND SEIZURES AFTER NEUROSURGICAL OPERATIONS
(Analytic review Analytic review of literature sources)

Эпилепсия и эпилептические припадки после нейрохирургических вмешательств являются одним из частых осложнений, что влечет за собой ряд проблем, связанных с диагностикой, прогнозом и лечением таких пациентов. Нет однозначных критериев риска возобновления (изменения) эпилептических припадков после хирургии эпилепсии, не определены рекомендации изменения дозировки противоэпилептических препаратов (ПЭП) или их возможной отмены. Чаще всего релапс наблюдается у пациентов со структурными нарушениями головного мозга, выявленными при магнитно-резонансной томографии до операции. «Ранние» и «поздние» эпилептические припадки *de novo* после нейрохирургических операций имеют разный механизм развития и требуют дифференцированного подхода к лечению. Развитие припадков зависит от первичной патологии и локализации процесса, вида хирургического вмешательства, объема повреждения. Риск развития припадков снижается при предотвращении послеоперационных осложнений, таких как инфекции и геморрагии. Лечение ПЭП применяется в соответствии с основными принципами противоэпилептической терапии с учетом ряда факторов (побочные действия, межлекарственные взаимодействия, сопутствующая терапия и т. д.). Вопрос использования ПЭП с целью профилактики в настоящее время остается дискуссионным. Профилактическое применение ПЭП эффективно в отношении «ранних» припадков и неэффективно для «поздних» припадков.

Ключевые слова: эпилепсия, нейрохирургия эпилепсии, прогноз, лечение эпилепсии

Епілепсія та епілептичні напади після нейрохірургічних втручань є одним із частих ускладнень, що тягне за собою ряд проблем, пов'язаних з діагностикою, прогнозом і лікуванням таких пацієнтів. Немає однозначних критеріїв ризику поновлення (зміни) епілептичних нападів після хірургії епілепсії, не визначені рекомендації зміни дозування протиепілептичних препаратів (ПЕП) або їх можливого скасування. Найчастіше релапс спостерігається у пацієнтів із структурними порушеннями головного мозку, які виявлені при магнітно-резонансній томографії до операції. «Ранні» і «пізні» епілептичні напади *de novo* після нейрохірургічних операцій мають різний механізм розвитку і потребують диференційованого підходу до лікування. Розвиток нападів залежить від первинної патології та локалізації процесу, виду хірургічного втручання, обсягу ушкодження. Ризик розвитку нападів знижується при запобіганні післяопераційних ускладнень, таких як інфекції і геморагії. Лікування ПЕП застосовується у відповідності з основними принципами протиепілептичної терапії з урахуванням низки чинників (побічні дії, міжлікарські взаємодії, супутня терапія тощо). Питання використання ПЕП з метою профілактики в даний час залишається дискусійним. Профілактичне застосування ПЕП ефективно щодо «ранніх» нападів і не ефективно для «пізніх» нападів.

Ключові слова: епілепсія, нейрохірургія епілепсії, прогноз, лікування епілепсії

Epilepsy and seizures after neurosurgery is one of the most frequent complications that entail a number of problems related to the diagnosis, prognosis and treatment of these patients. No unambiguous criteria for risk of reactivation (change) seizures after epilepsy surgery is not defined recommendations for dose adjustments of antiepileptic drugs (AEDs) or possible cancellation. Most often relapse observed in patients with brain structural abnormalities which were determined in magnetic resonance imaging preoperatively. "Early" and "late" seizures *de novo* after neurosurgical operations have a different mechanism of development and require a differentiated approach to the treatment. The development of seizures depends on the primary pathology and localization process, the type of surgery, the volume of the damage. The risk of seizures is reduced in preventing post-operative complications such as infection and hemorrhage. PEP treatment is applied in accordance with the basic principles of antiepileptic therapy, taking into account a number of factors (side effects, drug interactions, concomitant therapy, etc.). Question — the use of AEDs in order to prevent — currently remains controversial. Prophylactic use of AEDs effective against "early" seizures and inefficient for the "late" seizures.

Keywords: epilepsy, epilepsy neurosurgery, prognosis, treatment of epilepsy

По современному определению Всемирной противоэпилептической лиги и Международного бюро по эпилепсии (ILAE, IBE, 2005): **эпилепсия** — это расстройство (заболевание) мозга, которое характеризуется стойкой склонностью к возникновению эпилептических припадков, а также нейробиологическими, психологическими и социальными последствиями этого состояния [1]. Эпилепсия — одно из самых распространенных тяжелых неврологических заболеваний. В США и развитых странах Европы распространенность активной эпилепсии составляет 6,2—7,6 на 1000 населения, в развивающихся странах Южной и Центральной Америки, Африки и Азии этот показатель значительно выше — от 5,2 до

17,7 на 1000 населения [2, 3]. Эпилепсия — заболевание полиэтиологическое, которое характеризуется *повторными, не спровоцированными* какими-либо причинами эпилептическими припадками. По этиологии выделяют идиопатические, криптогенные и симптоматические эпилепсии. Наиболее частыми являются именно симптоматические эпилепсии, которые оставляют около 71 % всех больных эпилепсией, а среди взрослых — до 80—85 % [1, 2]. Симптоматические эпилепсии рассматриваются как следствие или проявление заболеваний ЦНС, патологический субстрат может быть диффузным, мультифокальным, фокальным. Понимание термина «симптоматическая эпилепсия» в настоящее время значительно расширено. Современное определение может быть сформулировано следующим образом:

симптоматическая эпилепсия — это эпилепсия генетическая или приобретенная, развивающаяся вследствие нейроанатомических или неврологических нарушений, характерных для определенного (данного) заболевания или состояния [1, 4].

Эпилепсия и эпилептические припадки после нейрохирургических вмешательств являются одним из частых осложнений, что влечет за собой ряд проблем, связанных с диагностикой, прогнозом и лечением таких пациентов. Этой широкой и комплексной теме было посвящено много исследований. Причем проблема развития эпилептических припадков и эпилепсии после нейрохирургических вмешательств имеет два аспекта: эпилептические припадки и эпилепсия после операций, не связанных с эпилепсией, и эпилептические припадки у пациентов, оперированных по поводу резистентной эпилепсии. Большие ретроспективные исследования показали (на материале 877 наблюдений), что эпилептические припадки развиваются в 17 % у пациентов, которым были произведены супратенториальные нейрохирургические вмешательства (исключая травмы) [5]. Эти пациенты не имели до оперативного вмешательства эпилептических припадков на протяжении как минимум 5 лет, т. е. у таких больных не было истории эпилепсии. Показатели значительно отличаются, в зависимости от вида нейрохирургического вмешательства, от 4 % у пациентов со стереотаксическими операциями и вентрикулярными дренажами до 92 % у пациентов, оперированных по поводу абсцесса мозга. Риск развития припадков у пациентов с перенесенной краниотомией по поводу глиомы составляет около 19 %, по поводу интракраниальной геморрагии — 21 %, менингиомы — 22 %. Аневризмы сосудов головного мозга, особенно расположенные супратенториально, в 14 % случаев осложняются эпилептическими припадками. Кровотечение из аневризмы повышает риск развития припадков в несколько раз. Процедуры шунтирования дают риск развития припадков в 10 % случаев.

Риск развития поздних припадков значительно возрастает, если у пациентов наблюдались эпилептические приступы до оперативного вмешательства (таблица). Также наличие ранних припадков (в первую неделю после операции) повышает риск их повторения до 41 %. После нейрохирургических операций припадки развиваются в течение 1-й недели у 37 % больных, в течение первого года — в 77 % случаев и у 92 % пациентов эпилепсия дебютирует в течение первых двух лет.

Постоперационная эпилепсия*

Диагноз и вид вмешательства	Количество пациентов	Пациенты с послеоперационными припадками, %	
		без предоперационных припадков	с предоперационными припадками
Глиома, биопсия	186	9	67
Шунтирование	57	22	100
Вентрикулография	100	14	100
Все случаи	343	13	69
Краниотомия			
Глиома	115	20	70
Интракраниальная гематома	291	21	33
Менингиома	61	22	56
Другие	153	—	—

* — По материалам [1, 14] с изменениями

Эпилептические припадки по срокам их развития подразделяют на [1, 2]:

- возникающие после хирургического вмешательства в течение 48 часов «**ранние припадки**» чаще являются генерализованными, т. к. причиной их возникновения, вероятно, является генерализованная дисфункция мозга, отек мозга;

- «**поздние припадки**», возникающие более чем через двое суток после оперативного вмешательства, — преимущественно комплексные парциальные и являются следствием локальной дисфункции мозга. Такие приступы наиболее резистентны к лечению и представляют наибольший риск для развития эпилепсии в дальнейшем.

Ранние припадки — это припадки, развивающиеся в ответ на острое повреждение головного мозга и фактически, как следует из определения эпилепсии, не являются самостоятельным заболеванием, а должны определяться как эпилептический синдром и требовать иного подхода к прогнозу и лечению.

Частота возникновения припадков в значительной мере зависит от характера патологического процесса, локализации, вида оперативного вмешательства и ряда других факторов. Например, эпилепсия *de novo* развивается у 70 % пациентов, оперированных по поводу интракраниального абсцесса, и фактически не зависит от применяемой нейрохирургической техники. Оперативные вмешательства в области задней черепной ямки приводят к развитию припадков в 1,1 % случаев, если не проводилось шунтирование или дренирование, и в 6,7 % при проведении шунтирования, чаще при развитии осложнений. Большинство же эндоскопических операций, введение *deep brain stimulating* электродов дает риск развития эпилептических припадков всего около 1 % [1]. В исследованиях на 128 пациентах с хронической субдуральной гематомой ранние постоперационные судороги (до 3-х недель) наблюдались в 5,4 % [6].

Эпилепсия после «хирургии эпилепсии». Целью лечения эпилепсии является полный контроль припадков. Однако, учитывая распространенность эпилепсии (от 0,8 до 1,2 % в развитых странах) и показатели эффективности лечения, в мире насчитываются миллионы пациентов с резистентной эпилепсией, т. е. не поддающейся лечению [7—9]. Большинство таких больных являются кандидатами для нейрохирургического лечения. В идеале, нейрохирургическое лечение должно обеспечить 100 % контроль припадков на длительное время.

Сложности и недостаточная эффективность нейрохирургического лечения зависят от ряда субъективных и объективных факторов:

- отсутствие достоверных биологических маркеров для определения эпилептогенной зоны,
- неизбежная последующая верификация (уточнение) локализации и резекции эпилептогенной зоны,
- динамичная природа эпилептогенеза,
- возможность радикального хирургического вмешательства,
- подход к хирургическому лечению эпилепсии, как к «автоматическому» отказу от противоэпилептических препаратов (ПЭП).

Возможность локализовать эпилептогенную зону в каждом конкретном случае зависит от ряда факторов: этиологии, топографии, наличия электрофизиологических нарушений, наличия структурных изменений при магнитно-резонансной томографии (МРТ-позитивные очаги)

и т. д. Нередко только ретроспективный анализ может подтвердить полную резекцию эпилептогенного очага.

Наиболее эффективным является хирургическое лечение височной эпилепсии, связанной со склерозом гиппокампа, однако даже в этом случае «полная» резекция может не привести к купированию припадков [10—12], что свидетельствует о том, что некоторые регионы ипсил- или контралатеральной гемисферы также имеют эпилептогенный потенциал. С другой стороны, существует механизм «дезингибирования» дистальных кортикальных регионов вследствие нейрохирургического вмешательства по поводу фокальной кортикальной дисплазии [13], что подтверждается возникновением припадков у пациентов через месяцы и даже годы после хирургического вмешательства. Такие приступы могут генерироваться в дистальных (от первичного очага) кортикальных регионах.

Таким образом, можно разделить все послеоперационные припадки на припадки вследствие неполной резекции эпилептогенного очага и припадки вследствие эпилептогенеза *de novo*, происходящие из регионов, функционально не связанных с прооперированным очагом [10]. Такие припадки *de novo* обычно клинически отличаются от предоперационных: другой тип ауры, другой тип припадков и т. д.

Фармакотерапия при височной эпилепсии вследствие гиппокампального склероза, по различным данным, эффективна в 10—60 % случаев [15], в большинстве других случаев возможно нейрохирургическое лечение височной эпилепсии. Данные об эффективности такого лечения также достаточно разноречивы. Около 50—80 % пациентов имеют длительный контроль припадков [11, 12, 14]. Однако ряд авторов сообщает о наличии ауры у 25—50 % из этих пациентов [16], которая, однако не является предиктором возобновления припадков. Ряд пациентов не имеют припадков более 8 лет, а затем переносят 1 или 2 приступа, т. н. «поздний» релапс [11], что может свидетельствовать о реактивации части «эпилептической сети».

20-летнее исследование, проведенное в Мельбурне на материале 325 пациентов, перенесших височную лобэктомию (этиология различная), показало, что 62 % больных в послеоперационном периоде переносят хотя бы 1 припадок, из них 80 % — два припадков и 70 % — три припадков. Риск возобновления последующих припадков зависит от времени первого «постоперационного» приступа и наиболее высок для припадков, возникших в первые 2 года после операции, а затем значительно снижается [11], причем риск повышается с каждым новым релапсом.

Оперативные вмешательства по поводу фокальной корковой дисплазии менее успешны, что чаще всего связано с неполной резекцией эпилептогенного очага. Выделяют три группы пациентов: одна — со значительно более редкими, чем предоперационные припадками, нередко более легкими, но сходными по семиологии, другая — пациенты без изменений тяжести и частоты припадков (неполная резекция очага), третья — с учащением и утяжелением припадков в первые несколько дней после операции, что свидетельствует о дезингибции эпилептогенной сети [13].

Эпилепсия *de novo* после нейрохирургических операций имеет два независимых механизма: припадки, связанные с хирургическим повреждением коры, и припадки вследствие дезингибции (ранее подавляемого) эпилептогенного очага [10].

Повторные неспровоцированные эпилептические приступы — это общий знаменатель кортикальных повреждений различного типа. Это молекулярные, диспластические, глиозные (травматические, васкулярные), неопластические, воспалительные повреждения, которые разрушают тонкий баланс возбуждения и торможения, особенно в кортикальной зоне. Именно этот механизм и может быть ведущим при нейрохирургической травме коры, особенно при резекционной хирургии эпилепсии, возможно усиление развития реактивного глиоза и, как результат, формирование «ятрогенной эпилептогенной зоны».

До сих пор нет единого мнения о необходимости профилактического назначения ПЭП после диагностики или резекции опухоли, независимо от наличия припадков. Американская ассоциация неврологов (AAN), на основе анализа литературных данных [17], высказала мнение, что назначение ПЭП для профилактики приступов у пациентов с недавно диагностированной опухолью мозга и эпилептическими припадками по эффективности не превышает плацебо. Также, по данным AAN, у этой категории пациентов оперативное лечение значительно не изменяет риск возникновения припадков, т. е. «продукция» кортикального рубца после удаления опухоли не повышает риск развития приступов (сохраняется между 25 % и 35 %) и не может быть индикатором назначения ПЭП для профилактики эпилептических припадков [17, 18]. С другой стороны, в ряде публикаций приведены данные, что у пациентов после супратенториальной нейрохирургической операции частота развития эпилептических припадков составляет 15—20 %, включая операции по поводу аневризм, травм, опухолей [19]. Наиболее высокий риск возникновения приступов после операции в течение первых двух-трех месяцев и может быть рекомендовано назначение ПЭП с профилактической целью в этот период, назначение препаратов в более позднем периоде большинство авторов считают нецелесообразным [19]. По-видимому, хирургические манипуляции на коре головного мозга сами по себе не являются единственным фактором, значимо повышающим риск развития эпилептических припадков. В развитии повторных эпилептических припадков после нейрохирургических операций, так же как и после черепно-мозговых травм, играет роль сочетание ряда факторов: повреждение коры (кортикальный рубец), генетические факторы, дисбаланс тормозных и возбуждающих систем и др. [20].

Вторым аспектом данной проблемы являются «острые» эпилептические припадки, возникающие в течение 2—4-х недель после оперативного лечения эпилепсии. Глубокого анализа требуют следующие вопросы: во-первых — являются ли такие приступы семиологически аналогичными или отличаются от дооперационных припадков, во-вторых — прогностическая роль «острых» припадков как предиктора повторных припадков (эпилепсии) в дальнейшем. Острые послеоперационные припадки как результат перенесенной операции (факт повреждения или связанных с операцией снижением уровня ПЭП, метаболических нарушений) семиологически отличаются от предоперационных и фактически являются «провоцированными». Такие «провоцированные» припадки не оказывают значимого влияния на развитие припадков в дальнейшем и традиционно ранее считались «доброкачественными», если не возникают острые приступы и эпилепсия в дальнейшем, а локальные кортикальные изменения связаны с хирургическим вмешательством [21, 22]. Однако, ряд современных публикаций

свидетельствует о большей значимости таких припадков. Острые послеоперационные припадки в среднем наблюдаются в 22—29 % [23]. Большинство таких припадков семиологически аналогичны первичным преоперационным приступам, не связаны с постоперационными преципитирующими факторами и, видимо, генерируются активной резидуальной эпилептогенной тканью (т. е. резекция очага неполная). Большинство исследователей считают, что острые послеоперационные судороги свидетельствуют об остром хирургическом повреждении коры головного мозга и не повышают риск развития припадков в отдаленном периоде и отсроченной эпилепсии [17, 19, 23]. Тем не менее, развитие значительных глиозных изменений вокруг зоны хирургического вмешательства (вследствие ишемии, валлеровской дегенерации, неполной резекции) напрямую связано с развитием повторных эпилептических припадков в отдаленном периоде [24]. Обычно при оперативных вмешательствах в центральных, париетальных и затылочных кортикальных зонах приступы хорошо контролируются и наблюдаются не более чем у 50 % пациентов [25]. Вероятность развития повторных припадков в отдаленном периоде напрямую зависит от величины послеоперационного дефекта, что было подтверждено результатами МРТ-исследования пациентов после транскортикальной селективной амигдало-гиппокамптоми [1, 12, 27, J. R. Hoefelt et al., неопубликованные данные].

После резекции эпилептогенного очага возможно растормаживание очагов в синаптически связанных с ним смежных или отдаленных кортикальных регионах и образование эпилептогенной зоны *de novo*. Это согласуется со «старой» концепцией Penfield and Jasper «бездействующих эпилептогенных зон» [21, 26] и их активизации после удаления «доминантного» очага. Фокальная кортикальная дисплазия, как наиболее частая причина неокортикальной эпилепсии, преимущественно мультифокальна и визуализируемые МРТ-изменения нередко сочетаются с невизуализируемыми дефектами в отдаленных регионах (иногда контрлатерально), что объясняет развитие эпилепсии *de novo* после резекции диспластического повреждения и растормаживание других очагов [28, 29]. Растормаживание таких неактивных очагов возможно на протяжении нескольких лет после оперативного вмешательства.

Очевидно, большинство исследований нуждаются в доработке для четкого определения целесообразности резекции активной эпилептогенной зоны.

Возможность отмены противоэпилептических препаратов после нейрохирургического лечения эпилепсии. Одной из основных проблем при хирургическом лечении эпилепсии является возможность отмены ПЭП или значимое снижение их дозировки. К сожалению, нет достоверных данных, позволяющих однозначно решить вопрос об отмене или изменении дозировки ПЭП даже у пациентов с отсутствием припадков после операции. При изменении противоэпилептической терапии необходимо дать ответы на ряд вопросов:

1. В течение какого времени после оперативного лечения у пациента должны отсутствовать припадки до начала отмены ПЭП?

2. Какой пациент является идеальным для отмены ПЭП?

3. Какова идеальная схема снижения дозировки ПЭП при их отмене?

4. Каков риск возникновения повторных приступов после прекращения приема ПЭП?

5. Каковы возможные сроки возникновения рецидивов после проведения оперативного лечения?

6. Как восстановить контроль над приступами при их возникновении после отмены ПЭП?

7. Какие ПЭП и каким пациентам необходимо назначить в случае возникновения приступов после операции?

Анализ литературных данных не дает однозначных ответов. Так, Schvidt et al. (2004) [30] выявили, что приблизительно у 48 % взрослых и 71 % детей, с отсутствием приступов, в различные сроки была проведена отмена ПЭП или снижение дозировки, после чего у трети пациентов приступы возникли вновь. У пациентов, которые продолжали прием ПЭП, рецидивы наблюдались в 7 % у взрослых и в 17 % случаев у детей через 1—5 лет после операции. У 60—90 % пациентов с рецидивами после отмены возможно восстановление контроля над приступами.

Обширный обзор, проведенный Teller-Zenteno et al. (2007), показал, что у 20 % пациентов, оперированных по поводу височной эпилепсии, отсутствовали припадки и был прекращен прием ПЭП, 50 % были переведены на монотерапию и 30 % остались на политерапии [31]. Эти показатели были значительно лучше, чем в группе не оперированных пациентов, где не было пациентов с ремиссией и отменой ПЭП, только около четверти пациентов были переведены на монотерапию и 76 % пациентов сохранили прием двух и более ПЭП. При экстратемпоральной хирургии эпилепсии показатели были лучше, так у 36 % пациентов был прекращен прием ПЭП и приступы не возобновлялись. При проведении больших резекций, гемисферэктомий, резекций по поводу низкодифференцированных опухолей у 25 % в последующем наблюдалось отсутствие приступов и прием ПЭП не проводился, 40 % пациентов находились на монотерапии, 35 % — на политерапии. Это позволяет рекомендовать хирургическое лечение у большинства пациентов с рефрактерными приступами, при этом после операции у 1/3 пациентов возможен переход на монотерапию или отмена ПЭП.

В клинике Кливленда было обследовано 97 детей и подростков с медикаментозно-рефрактерной эпилепсией и отсутствием припадков в течение 6 месяцев после операции. У 29 пациентов противоэпилептическая терапия не менялась, и в 97 % из них приступов не было в течение последующего года [32]. Другие 68 пациентов прекратили прием ПЭП через 13 месяцев после операции, и у 84 % из них была ремиссия в среднем 5,5 лет, у 16 % (11 пациентов) приступы возобновились.

Исследование, проведенное в клинике Мейо, включало 210 пациентов, у которых после оперативного лечения эпилепсии наблюдалось отсутствие судорог более года. Были проанализированы различные варианты отмены и изменения терапии противоэпилептическими препаратами [33]. Рецидив приступов был зарегистрирован у 7 % больных из 30 пациентов, которым терапия не менялась, у 14 % из 96 пациентов, которым доза ПЭП была уменьшена и у 26 % из 84 больных при отмене ПЭП. Авторы отмечают тенденцию релапса и повторения приступов у пациентов со структурными нарушениями на МРТ до операции. К сожалению, не установлена четкая взаимосвязь между возобновлением приступов и длительностью бесприступного периода (от 2-х до 6 лет). Возможно, только в перспективе, при проведении больших исследований в гомогенных группах, будут четко выделены критерии изменения дозировки ПЭП

или их отмены, а также оценены факторы уменьшения или увеличения риска возобновления эпилептических приступов в постоперационном периоде.

Эпилептические припадки *de novo* после нейрохирургических операций. Значительное количество публикаций посвящено эпилепсии *de novo* после краниотомии. По различным данным частота ранних припадков колеблется от 4,3—8 % до 23,6 % и в значительной мере зависит от этиологии основного заболевания, вида нейрохирургического вмешательства, объема вмешательства и локализации [34]. В среднем краниотомия дает риск развития эпилепсии около 5—10 %.

В первую очередь сочетание тяжести первичного заболевания и специфика анестезиологического пособия могут привести к метаболическим нарушениям, таким как гипоксия и изменения электролитного баланса, острому отеку мозга и развитию генерализованных припадков. Эти причины вызывают развитие приступов в первые 24—48 часов после операции, а если отек локализованный, то развиваются фокальные припадки. Во-вторых, значимую роль играет раздражение вещества мозга продуктами распада гемоглобина. Третьим фактором можно считать образование очагов глиоза, особенно в коре головного мозга. Современные нейровизуализационные исследования доказывают взаимосвязь между кортикальным повреждением вследствие контузии и развитием посттравматической эпилепсии. Аналогичные механизмы возникновения эпилепсии (в 75 % случаев) наблюдаются у пациентов с церебральным абсцессом, который окружен очагами глиоза. Все вышеприведенные факторы могут способствовать развитию у пациентов эпилептических приступов, т. е. *de novo* эпилепсии. Не исключается влияние генетического и воспалительного фактора на развитие эпилепсии *de novo*. На рисунке представлено схематичное отображение эпилептогенеза при церебральных повреждениях, в том числе и в результате нейрохирургических операций.

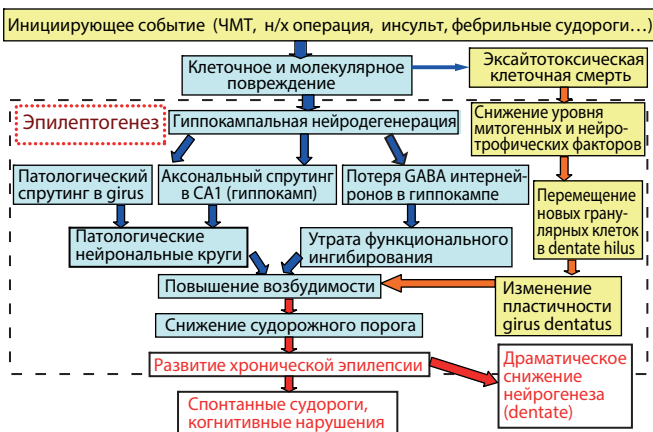


Схема эпилептогенеза при церебральном повреждении (С. Acharya et al., 2008, S. D. Shorvon et al., 2011, с изменениями)

Таким образом, можно предположить, что развитие эпилепсии после нейрохирургических операций зависит от ряда факторов: генетически детерминированные факторы, локализация и характер повреждения, особенно, если возникла деструкция ткани. Нарастающие (продолжающиеся) повреждения могут приводить к развитию

эпилепсии чаще, чем стабилизированные повреждения, хотя «стабильные» повреждения могут медленно формировать эпилепсию.

Принципы лечения и профилактики. Для успешного хирургического лечения и предотвращения развития резистентной эпилепсии в дальнейшем необходимо принимать во внимание ряд факторов развития припадков, т. к. само оперативное лечение приводит к повреждению вещества мозга. Вопрос — должны ли использоваться ПЭП с целью профилактики — в настоящее время остается дискуссионным. Обзор Американской Ассоциации Нейрохирургов (AANS 2005) показал, что частота использования для профилактики ПЭП выше у длительно практикующих нейрохирургов [35]. Michelucci и соавторы (2006) предлагают для профилактики «ранних» приступов назначение ПЭП в первую неделю после операции [36], Комитет Качества и Стандартизации Американской академии неврологов (AAN 2000) рекомендует прекращать прием ПЭП на 7-й день после операции, считая что медикаментозная профилактика неэффективна для предотвращения развития первого «позднего» припадка [37]. По результатам исследования на материале 107 детей после супратенториальной краниотомии по различным причинам, *de novo* приступы возникли в 12 % случаев. Kombogorgas и соавторы (2006) находят, что применение ПЭП не влияет на развитие эпилепсии [34].

К сожалению, отсутствуют четкие критерии, позволяющие прогнозировать возникновение ранних или поздних эпилептических припадков у пациентов после нейрохирургических вмешательств. В ряде ранних исследований рекомендуется применение ПЭП для профилактики развития припадков. Большинство исследователей используют «старые» препараты, такие как фенитоин в раннем послеоперационном периоде. Такие хирурги как Horwitz et al. (1989) считают, что адекватный уровень фенитоина в постоперационном периоде является эффективным средством профилактики [38]. Yeh et al. (2006) исследовали, что уровень фенитоина при проведении краниотомии при кровопотере падает на 26 % [39]. Lec et al. (1989) использовали внутривенное введение фенитоина для профилактики приступов у 189 больных при краниотомии и определили, что терапевтический уровень его в крови составляет 59,8 %. По сравнению с контрольной группой авторами было отмечено меньшее количество постоперационных эпилептических припадков [40]. Также рекомендуется при проведении неотложных операций введение препарата за 20 минут до нарушения кожного покрова (начала операции). Достаточно серьезную проблему представляют собой наличие значимых побочных эффектов у большинства ПЭП и лекарственные взаимодействия. Однако, все исследователи едины в мнении, что медикаментозное лечение должно быть индивидуальным и учитывать характер приступов, начинается лечение с монотерапии.

При генерализованных приступах препаратами первой линии выбора являются препараты вальпроевой кислоты или ламотриджин, а при комплексных парциальных — карбамазепин, препараты вальпроевой кислоты или фенитоин. Более детально это описано у Dulace et al. (2008), в то время как Glauser et al. (2006) предлагают использовать несколько вариантов препаратов, т. к.

необходимо учитивати вік, стать, перебіг епілепсії, супутню патологію [41, 42]. В останні роки опубліковано ряд даних про ефективне застосування леветиретама, з урахуванням його широкого спектра дії та хорошого профілю безпеки, а також позитивного впливу на когнітивні функції. Milligan et al. (2008) проводили порівняння леветиретама та феноїту у пацієнтів, оперованих з приводу пухлини головного мозку, і зазначили, що обидва препарати мають порівняльну ефективність у запобіганні ранніх післяопераційних припадків, але при застосуванні леветиретама спостерігається менше побічних ефектів та вищий рівень контролю на препараті впродовж року [43].

Необхідно також звертати увагу на можливі лікарські взаємодії та побічні ефекти у таких хворих. В цьому аспекті необхідно врахувати взаємодію ПЕП з системою цитохрому Р450, детально це описано у Levy et al. (2008) [44]. Ряд сучасних досліджень свідчать про мінімальні побічні ефекти та лікарські взаємодії такого не-ензиміндуційного препарату як леветиретама. Широке застосування антагоніста кальцію нимодипіну для профілактики вазоспазму після субарахноїдальних кровоизливів із аневризми вимагає врахування можливих взаємодій з ензиміндуційними ПЕП. Нимодипін діє через систему цитохрому D450 3A4, а ряд ПЕП (такі як феноїт та ін.) інгібує її і знижує рівень нимодипіну в крові [45].

В післяопераційному періоді широко застосовують антибіотики особливо в інтенсивній терапії. Ретроспективний аналіз пацієнтів після супратенторіальної операції показав, що епілептичні припадки спостерігалися в 4,7 % випадків у хворих, отримавших пеніцилін, і тільки в 1,8 % із 566 не отримавших пеніцилін ($p < 0,01$) [46]. Часто побічні ефекти ПЕП виникають у пацієнтів з пухлиною головного мозку, що обумовлено багатьма факторами. Застосування дексаметазону для купірування набуття набуття феноїту та барбітуратів, тому після відміни кортикостероїдів рівень цих ПЕП може збільшитися до токсичного. Вміст у плазмі препаратів, застосовуваних для хіміотерапії, може знизитися під впливом ензиміндуційних ПЕП, і з іншої сторони вальпроати уповільнюють метаболізм цих агентів, що може призвести до токсичних реакцій. Ряд хіміотерапевтичних препаратів знижує рівень карбамазепіну, вальпроатів та феноїту в плазмі крові [47]. Незважаючи на складність призначення ПЕП і значимість побічних ефектів, застосування антиепілептичної терапії у хворих, оперованих з приводу пухлини головного мозку, рекомендовано більшістю дослідників. Ефект радіотерапії пухлини головного мозку недостатньо вивчено. З однієї сторони, пошкодження речовини головного мозку — радіонекроз — само по собі може спричинити виникнення епілептичних припадків, з іншої, — існує ряд даних про те, що успішна радіотерапія та хіміотерапія в 1/3 випадків призводять до припинення припадків [48, 49].

Немає однозначних критеріїв ризику рецидиву (зміни) епілептичних припадків після хірургії

епілепсії, не визначені рекомендації зміни дозування ПЕП або їхньої відміни. Найчастіше рецидив спостерігається у пацієнтів зі структурними порушеннями на МРТ до операції.

«Ранні» та «пізні» епілептичні припадки *de novo* після нейрохірургічних операцій мають різний механізм розвитку і вимагають диференційованого підходу до лікування.

Розвиток припадків залежить від первинної патології та локалізації процесу, виду хірургічного втручання, обсягу пошкодження. Ризик розвитку припадків зменшується при запобіганні післяопераційних ускладнень, таких як інфекції та геморагії.

Лікування ПЕП застосовується відповідно до основних принципів протиепілептичної терапії з урахуванням ряду факторів (побічні дії, міжлікарські взаємодії, супутня терапія тощо).

Запитання про використання ПЕП з метою профілактики в даний час залишається дискусійним. Профілактичне застосування ПЕП ефективно щодо «ранніх» припадків і неефективно щодо «пізніх» припадків.

Хірургічне лікування та ад'ювантна терапія можуть бути ефективними методами лікування резистентних припадків.

Рекомендовано застосування сучасних ПЕП з високим профілем безпеки та мінімальними лікарськими взаємодіями. Високий ризик розвитку побічних явищ у таких хворих.

Список літератури

1. The Causes of Epilepsy. Common and Uncommon Causes in Adults and Children / editors: S. D. Shorvon, F. Andermann, R. Guerrini. — Cambridge University Press, UK, 2011. — 787 p.
2. Sahoo S. S. Epilepsy informatics and an ontology-driven infrastructure for large database research and patient care in epilepsy / Sahoo S. S., Zhang G.-Q., Lhatoo S. D. // *Epilepsia*. — 2013. — Vol. 54, Issue 8. — P. 1335—1341.
3. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy // *Ibid.* — 1993. — Vol. 34. — P. 592—596.
4. Shorvon S. D. The causes of epilepsy: Changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years / S. D. Shorvon // *Ibid.* — 2011. — Vol. 52(6). — P. 1033—1044.
5. Shorvon S. D. Epilepsy after head injury and intracranial surgery / S. D. Shorvon. In: *Epilepsy* / Hopkins A., Shorvon S. D., Cascino G., eds. 2nd ed. — London: Chapman and Hall Medical, 1995. — 682 p.
6. Early post-operative seizures after burr-hole drainage for chronic subdural hematoma: correlation with brain CT findings / [Chen C. W., Kuo I. R., Lin H. J. et al.] // *J. Clin. Neurosci.* — 2004. — Vol. 11. — P. 706—709.
7. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil / [Noronha A. L., Borges M. A., Marques L. H., et al.] // *Epilepsia*. — 2007. — Vol. 48. — P. 880—885.
8. De Boer H. M. The global burden and stigma of epilepsy / De Boer H. M., Mula M., Sander J. W. // *Epilepsy Behav.* — 2008. — Vol. 12 — P. 40—46.
9. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach / [Ngugi A. K., Bottomley C., Kleinchmidt I., et al.] // *Epilepsia*. — 2010. — Vol. 51. — P. 883—890.
10. Hennessy M. J. Failed surgery for epilepsy study of persistence and recurrence seizures following temporal resection / Hennessy M. J., Elwes R. D., Binnie C. D. // *Brain*. — 2000. — Vol. 123. — P. 2445—2466.
11. McIntosh A. M. What happens now? Ongoing outcome after post-temporal lobectomy seizure recurrence / A. M. McIntosh, S. F. Berkovic // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67. — P. 1671—1673.
12. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis / [Paglioli E., Palmini A., Portuguese M., et al.] // *J. Neurosurg.* — 2006. — Vol. 104. — P. 70—78.

13. Palmini A. Electrophysiology of the focal cortical dysplasias / A. Palmini // *Epilepsia*. — 2010. — Vol. 51. — P. 223—226.
14. Salanova V. Longitudinal follow-up in 145 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy treated surgically between 1984 and 1995 / Salanova V., Markand O., Worth R. // *Ibid.* — Vol. 40. — P. 1417—1423.
15. Yasuda C. L. Comparison of short-time outcome between surgical and treatment in temporal lobe prospective study / C. L. Yasuda, H. Tedeschi // *Seizure*. — 2006. — Vol. 15. — P. 31—38.
16. Characteristics of auras in patients undergoing temporal lobectomy / [Binder D. K., Garcia P. A., Elangovan G. K., Barbaro N. M.] // *J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 111. — P. 1283—1289.
17. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumor / [Forsyth P. A., Weaver S., Fulton D., et al.] // *Can J. Neurol. Sci.* — 2003. — Vol. 30. — P. 106—112.
18. Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study / [De Santis A., Villani R., Sinisi M., et al.] // *Epilepsia*. — 2002. — Vol. 43. — P. 178—182.
19. Postoperative epilepsy: a double-blind trial of phenytoin after craniotomy / [North I. B., Penhall R. K., Hanieh A., et al.] // *Lancet*. — 1980. — Vol. 1. — P. 384—386.
20. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study / [Christensen J., Pedersen M. G., Pedersen C. B., et al.] // *Ibid.* — 2009. — Vol. 373. — P. 1105—1110.
21. Penfield W. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain* / W. Penfield, H. H. Jasper. — London: Churchill, 1959. — 358 p.
22. Ojeman GA. Early postoperative management / G. A. Ojeman, B. F. Bourgeois. In: Engel I. R. (ed.) *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd ed. — N. Y.: Raven Press, 1993. — P. 539—540.
23. Postoperative seizures after extratemporal resections and hemispherectomy in pediatric epilepsy / [Mani I., Gupta A., Mascha E., et al.] // *Neurology*. — 2006. — Vol. 66. — P. 1038—1043.
24. Palmini A. The concept of the epileptogenic zone: a modern look at Penfield and Jasper's views on the role of interictal spikes / A. Palmini // *Epilept Disord.* — 2006. — Vol. 8 (Suppl 2). — P. 10—15.
25. Rasmussen T. Surgery for central, parietal and occipital epilepsy / T. Rasmussen // *Can J. Neurol. Sci.* — 1991. — Vol. 18. — P. 611—616.
26. Rasmussen T. Characteristics of a pure culture of frontal lobe epilepsy / T. Rasmussen // *Epilepsia*. — 1983. — Vol. 24. — P. 482—493.
27. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis / [Paglioli E., Palmini A., da Costa I. C., et al.] // *Ibid.* — 2004. — Vol. 45. — P. 1383—1391.
28. Electrical source imaging in cortical malformation-related epilepsy: A prospective EEG-SEEG concordance study / [Rikir E., Koessler L., Garavet M., et al.] // *Ibid.* — 2014. — Vol. 55(6). — P. 918—932.
29. Hamberger M. J. Extraoperative neurostimulation mapping: Results from an international survey of epilepsy surgery programs / Hamberger M. J., Williams A. C., Schevon C. A. // *Ibid.* — 2014. — Vol. 55(6). — P. 933—939.
30. Schmidt D. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience / Schmidt D., Baumgartner C., Loscher W. // *Ibid.* — 2004a. — Vol. 45. — P. 179—186.
31. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects // [Tellez-Zenteno J. F., Dhar R., Hernandez-Ronquillo L., Wiebe S.] // *Brain*. — 2007. — Vol. 130. — P. 334—345.
32. Discontinuation of medications after successful epilepsy surgery in children / [Lachhwani D. K., Lodenkemper T., Holland K. D., et al.] // *Pediatr. Neurol.* — 2008. — Vol. 38. — P. 340—344.
33. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery / [Schiller Y., Cascino G. D., So E. L., Marsh W. R.] // *Neurology*. — 2000. — Vol. 54. — P. 346—349.
34. Risk factors for developing epilepsy after craniotomy in children / [Kombogiorgas D., Iatavallabhula N. S., Sgouros S., et al.] // *Childs Nerv. Syst.* — 2006. — Vol. 22. — P. 1441—1445.
35. Results of a survey of neurosurgical practice patterns regarding the prophylactic use of anti-epilepsy drugs in patients with brain tumors / [Siomin V., Angelov L., Li L., Vogelbaum M. A.] // *J. Neurooncol.* — 2005. — Vol. 74. — P. 211—215.
36. Michelucci R. Optimizing therapy of seizures in neurosurgery / R. Michelucci // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67 (Suppl. 4). — P. 14—18.
37. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: Report of the Quality Standards Subcommittee of the AAN / [Glantz M. J., Cole B. F., Forsyth P. A., et al.] // *Ibid.* — 2000. — Vol. 54. — P. 1886—1893.
38. Horwitz N. H. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures / N. H. Horwitz // *Surg. Neurol.* — 1989. — Vol. 32. — P. 398—400.
39. Changes in plasma phenytoin level following craniotomy / [Yeh I. S., Dhir I. S., Green A. L., et al.] // *J. Neurosurg.* — 2006. — Vol. 20. — P. 403—406.
40. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures / [Lee S. T., Lui T. N., Chang C. N., et al.] // *Surg. Neurol.* — 1989. — Vol. 31. — P. 1361—1371.
41. Starting and stopping treatment / [Dulac O., Leppik I. E., Chadwick D. W., Specchio L.]. In: Engel I., Pedley T. A. (eds.) *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, 2nd ed. — Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. — P. 1301—1325.
42. Glauser T. ILAE treatment guidelines: evidence based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes / Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. // *Epilepsia*. — 2006. — Vol. 47. — P. 1094—1120.
43. Milligan T. A. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery / Milligan T. A., Hurwitz S., Bromfield E. B. // *Neurology*. — 2008. — Vol. 71. — P. 665—669.
44. Levy H. R. Drug — drug interactions / Levy H. R., Bourgeois B. F., Hachad H. In: Engel J., Pedley T. A. (eds.) *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, 2nd ed. — Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. — P. 1235—1248.
45. Wong G. K. Use of phenytoin and other anticonvulsant prophylaxis in patients with aneurysm subarachnoid hemorrhage / Wong G. K., Poon W. S. // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 25—32.
46. Michenfelder I. D. Influence of intraoperative antibiotic choice on the incidence of early postcraniotomy seizures / Michenfelder I. D., Cucchiara R. F., Sundt T. M. Jr. // *J. Neurosurg.* — 1990. — Vol. 72. — P. 703—705.
47. Breemen M. S. Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms, and management / Breemen M. S., Wilms E. B., Vecht C. J. // *Lancet Neurol.* — 2007. — Vol. 6. — P. 421—430.
48. Pharmacotherapy of epileptic glioma patients: who, when, why and long? / [Wick W., Menn O., Meisner C., et al.] // *Onkologie*. — 2005. — Vol. 28. — P. 391—396.
49. Villanueva V. Management of epilepsy in oncological patients / Villanueva V., Codina M., Elices E. // *Neurologist*. — 2008. — Vol. 14 (Suppl 1). — P. 44—54.

Надійшла до редакції 19.08.2014 р.

ЛИТОВЧЕНКО Татьяна Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (ХМАПО), г. Харьков; e-mail: litovchenko2002@mail.ru

ФЛОРИКЯН Вартануш Аршавировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии ХМАПО, г. Харьков; e-mail: florikyan@bigmir.net

LYTOVCHENKO Tetiana Anatoliivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (KhMAPE), Kharkiv; e-mail: litovchenko2002@mail.ru

FLORIKIAN Vartanush Arshavirovna, MD PhD, Associate Professor of neurology KhMAPE, Kharkiv; e-mail: florikyan@bigmir.net