

*А. Є. Дубенко, К. Р. Костюк, М. В. Набока, В. М. Бунякін*

## АНАЛІЗ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ В УКРАЇНІ ЗА ПЕРІОД 2014—2020 РОКИ

*A. Dubenko, K. Kostiuk, M. Naboka, V. Buniakin*

### ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT OF DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN UKRAINE FOR THE PERIOD 2014—2020

**Ключові слова:** фармако-резистентна епілепсія, хірургічне лікування, реєстр

**Key words:** drug-resistant epilepsy, epilepsy surgery, register

Мета: аналіз хірургічної допомоги хворим на епілепсію в Україні з 2014 до 2020 року.

Проаналізовані результати хірургічного лікування хворих на епілепсію в трьох провідних нейрохірургічних установах України, в яких регулярно виконують операції з цього приводу, а саме ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України» (м. Київ), Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології (м. Ужгород) та Дніпропетровська клінічна психіатрична лікарня (м. Дніпро). За допомогою анкетування зібрані дані щодо кількості та видів хірургічних втручань, проведених у вищевказаних установах з 2014 до 2020 року включно.

З 2014 до 2018 року хірургічне лікування виконано 320 пацієнтам, 2019 року — 112 пацієнтам і 2020 року — 61. Проаналізовано етіологію нападів, виявлено, що мезіальний скроневий склероз за всі роки переважав серед інших причин фармакорезистентної форми епілепсії. Відповідно, амігдалогіпокампектомія становила переважну кількість оперативних втручань за всі роки, однак інші етіологічні чинники та типи оперативного лікування також були ретельно проаналізовані.

Кількість хворих, які потребують оперативного лікування в зв'язку з фармакорезистентною епілепсією, збільшується. Потрібно ретельно допрацьовувати етапи передопераційної підготовки хворих, щоб надавати хворому повноцінну медичну допомогу і мати змогу виконати ретельний аналіз хірургічного лікування. Для досягнення такої мети було вирішено розробити реєстр хворих на епілепсію, які отримали хірургічне лікування, який дасть змогу в повному обсязі структурувати всю отриману інформацію, відстежувати післяопераційних хворих, недвозначно оцінювати ефективність від такого виду лікування.

The aim of the study is analysis of surgical care for epilepsy patients in Ukraine from 2014 to 2020.

The results of the surgical treatment of epilepsy patients in three leading neurosurgical institutions of Ukraine, which regularly perform epilepsy surgery were analyzed. They are Romodanov neurosurgery institute (Kyiv), Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology (Uzhhorod) and Dnipropetrovsk Clinical Psychiatric Hospital (Dnipro). A questionnaire was used to obtain information on the quantity and types of surgical operations carried out in the aforementioned institutions between 2014 and 2020.

From 2014 to 2018, surgical treatment was performed on 320 patients, in 2019 — 112 patients, and in 2020 — 61. The etiology of seizures was analyzed, where mesial temporal sclerosis overall years had an advantage over other causes of drug-resistant epilepsy. Accordingly, amygdalo-hypocampectomy accounted for the majority of surgical interventions in all years, however, other etiological factors and types of surgical treatment were also analyzed in detail.

The number of patients who require surgical treatment is increasing. It is necessary to carefully refine the stages of preoperative preparation of patients in order to provide the patient with full-fledged medical care and to be able to perform a detailed analysis of surgical treatment. To achieve this goal, it was decided to develop a registry of epilepsy patients who received surgical treatment, which will allow to fully structure all the information received, track postoperative patients, and clearly evaluate the effectiveness of this type of treatment.

Епілепсія — це розлад мозкової діяльності, що характеризується стійкою схильністю мозку до генерування епілептичного нападу, а також когнітивними, соціальними, психологічними та нейробіологічними наслідками цього стану. Відповідно до міжнародних протоколів з лікування епілепсії, поширення цієї недуги становить 5—10 випадків на 1000 населення.

Міжнародна протиепілептична ліга (ILAE) визначає резистентну до ліків епілепсію як «невдачу адекватних випробувань двох переносимих, правильно підібраних і використовуваних схем протиепілептичних

препаратів (чи то як монотерапія чи комбінація), задля досягнення стійкої відсутності нападів» [1]. Успішним лікуванням епілепсії вважається повне припинення епілептичних нападів або їх відсутність протягом року або триразового найдовшого міжприступного періоду.

Згідно з численними дослідженнями, фармакорезистентна епілепсія розвивається у 30—35 % хворих, тобто майже третина всіх пацієнтів мають резистентність до медикаментозного лікування і є кандидатами на інші способи подолання фармакологічної стійкості до медикаментозного лікування (гормональна терапія, кетогенна дієта, хірургічне лікування, нейростимуляція головного мозку) [2].

Хворі на фармакорезистентну епілепсію потребують спеціалізованого поглибленого обстеження, консультації нейропсихолога, нейрохірурга для вирішення питання щодо доцільності проведення хірургічного втручання. Не всі фахівці чітко розуміють визначення фармакорезистентної епілепсії, тому пацієнтів не часто скеровують в спеціалізовані установи, які проводять хірургічне лікування епілепсії за показаннями [3].

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної, вторинної та третинної медичної допомоги «Епілепсії у дорослих» є чіткі показання для консультації нейрохірурга при фармакорезистентній епілепсії: прогресування захворювання у вигляді збільшення вираженості та частоти епілептичних нападів, появи серійних нападів та повторних епілептичних статусів; поява або прогресування психоемоційних та когнітивних розладів; виявлення вогнищевих структурних змін головного мозку за даними магнітно-резонансно-томографічного дослідження (склероз гіпокампа, кортикальна дисплазія, каверноми, пухлини та інші); наявність стійкої локальної епілептиформної пароксизмальної активності у хворих з фокальними нападами; відповідність локалізації епілептиформної активності та вогнищового ураження головного мозку [4].

Метою хірургічного лікування епілепсії є припинення або зменшення частоти та вираженості епілептичних нападів; зменшення кількості призначених або повна відміна протиепілептичних препаратів, що призводить до зменшення ризику розвитку побічних дій медикаментозної терапії; блокування інтеріктальної пароксизмальної активності та профілактика вторинного епілептогенезу. Вищевказані чинники можуть призвести до регресу психоемоційних та поведінкових розладів, поліпшення соціальної адаптації та якості життя хворих. Своєчасне встановлення фармакорезистентності клініцистами та раннє спрямування таких хворих до спеціалізованих нейрохірургічних відділень є запорукою успіху лікування важких хворих.

Тепер в Україні хірургічне лікування епілепсії все більше поширюється, проте кількість хірургічних втручань є надзвичайно невеликою, що обґрунтовує актуальність цього дослідження.

*Аналіз хірургічної допомоги хворим на епілепсію в Україні з 2014 до 2020 року.* Період аналізу обраний з моменту затвердження регламентуючих документів — Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної та третинної медичної допомоги «Епілепсії у дорослих» та «Епілепсія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 276).

Проаналізовані результати хірургічного лікування хворих на епілепсію в трьох провідних нейрохірургічних установах України, в яких регулярно виконують операції з цього приводу, а саме ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України» (м. Київ), Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології (м. Ужгород) та Дніпропетровській клінічній психіатричній лікарні (м. Дніпро).

За допомогою анкетування зібрані дані щодо кількості та видів хірургічних втручань, проведених у зазначених вище установах з 2014 до 2018 року, на тлі зібраної інформації виявлено тенденцію до збільшення кількості прооперованих пацієнтів, тому дані за 2019 та 2020 роки були розглянуті окремо. Оскільки пандемія COVID-19 істотно вплинула на можливість проведення планових хірургічних втручань, отримані дані за 2020 рік не можуть об'єктивно відображати реальний стан надання хірургічної допомоги хворим на епілепсію.

Проаналізовані вікові характеристики оперованих хворих, тривалість епілепсії до моменту хірургічного втручання, адекватність клініко-інструментального передопераційного обстеження. До завдань дослідження не входила оцінка хірургічної активності кожного центру та оцінка ефективності хірургічного лікування. Проведений загальний аналіз хірургічної активності в усіх центрах за обраний період. Наявність фармакорезистентної форми епілепсії, згідно з критеріями ILAE, була критерієм включення хворих у дослідження.

Ми проаналізували такі дані: кількість хворих, середній вік, розподіл за статтю (включаючи дітей в окрему категорію). Також подано інформацію щодо перебігу хвороби, а саме її тривалість, вид епілепсії відповідно до локалізації епілептогенного вогнища (табл. 1).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих

	2014—2018 <i>n</i> = 320		2019 <i>n</i> = 112		2020 <i>n</i> = 61		Загальна кількість <i>n</i> = 493
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Середній вік, роки дорослі пацієнти діти	34,6 ± 7,9 6,7 ± 5,3		32,3 ± 8,2 5,1 ± 4,8		23,6 ± 8,3 4,5 ± 3,7		29,7 ± 10,4 5,2 ± 4,2
Діти	76	23,75	18	16,07	12	19,67	106
Тривалість епілепсії, роки	1—25		1—21		1—22		—
Скронева епілепсія	232	72,5	64	57,14	34	55,73	330
Позаскронева епілепсія	88	27,5	48	42,85	27	44,26	163
Анамнестична оцінка	178	55,62	64	57,14	20	32,78	262

Примітка. Тут і далі: *n* — кількість осіб у групі; абс. — абсолютна кількість; % — відносна кількість; часові дані наведено у форматі: (*M* ± *SD*), де *M* — середня арифметична; *SD* — середнє квадратичне відхилення

Статистичну обробку даних проводили з використанням традиційних методів параметричної статистики. Розраховували середнє арифметичне значення, похибку середнього арифметичного значення та середньоквадратичне відхилення. Критичне значення статистичного рівня значущості приймали як  $< 0,05$  (5 %).

У дослідження було залучено 493 хворих на епілепсію, серед них 106 (21,5%) дітей віком до 18 років. Середній вік дорослих хворих становив  $29,7 \pm 10,4$  роки.

Тривалість захворювання сягала від 1 до 25 років. Скроневу епілепсію діагностовано в 330 (66,9 %) спостереженнях, позаскроневу — в 163 (33,1 %) хворих. Найчастішою причиною епілепсії були склероз гіпокампа (207 випадків) та пухлини головного мозку (113). Серед решти чинників, які спричинювали епілепсію, були кортикальна дисплазія, каверноми, локальний гліоз, синдром Стерджа — Вебера (Sturge-Weber Syndrome) та інші (табл. 2).

Таблиця 2. Діагностичні чинники, які потребували оперативного втручання

	2014—2018 (n = 320)	2019 (n = 112)	2020 (n = 61)	Загальна кількість (n = 493)
Мезіальний скроневий склероз	149 (46,56 %)	36 (32,14 %)	22 (36,06 %)	207
Кортикальна дисплазія	16 (5,0 %)	12 (10,71 %)	12 (19,67 %)	40
Каверноми	28 (8,75 %)	14 (12,5 %)	4 (6,56 %)	46
Пухлини	67 (20,93 %)	34 (30,36 %)	12 (19,67 %)	113
Фокальний енцефаліт	5 (1,56 %)	1 (0,89 %)	2 (3,28 %)	8
Епілептична енцефалопатія	22 (6,88 %)	9 (8,04 %)	4 (6,56 %)	35
Гліоз	33 (10,31 %)	6 (5,36 %)	3 (4,92 %)	42
Синдром Стерджа — Вебера	0	0	1 (1,64 %)	1

В період з 2014 до 2018 року включно прооперовано 149 пацієнтів з мезіальним скроневим склерозом, 2019 року таких хворих прооперовано 36, а 2020 року — 22. Другою причиною для хірургічного лікування фармакорезистентної форми епілепсії стали пухлини (з 2014 до 2018 року — 67 пацієнтів, 2019 та 2020 роки — 34 та 12 хворих відповідно). З кортикальною дисплазією в період з 2014 до 2018 року прооперовано 16 хворих, 2019 року — 12, 2020 року — 12; каверноми становили 5 % (28 хворих) від загальної кількості хворих в період 2014—2018 роки, в 2019 та 2020 роках з каверномою прооперовано 14 та 4 пацієнти, що становило 12,5 % та 6,55 % від кількості пацієнтів, прооперованих за цей рік, відповідно. Фокальний енцефаліт став причиною епілепсії у 5 пацієнтів (2014—2018 роки), 2019 року з цією недугою оперовано одного хворого, 2020 року — два. З 2014 до 2018 року з епілептичною енцефалопатією ви-

явлено 22 пацієнти, 2019 року — 9, 2020 року — 4. В процесі аналізу матеріалу вогнища епілептогенного гліозу стали причиною нападів загалом у 42 пацієнтів в період 2014—2020 роки. І достатньо рідка патологія, синдром Стерджа — Вебера, за весь період була виявлена у одного пацієнта.

Найпопулярнішою операцією за весь обраний період аналізу зібраного матеріалу стала амігдалогіпокампектомія — 173 хворих з 2014 до 2018 року, 2019 року — 46 пацієнтів, 2020 — 22. Топектомію, включно з пухлинами, виконано 24 пацієнтам за 2020 рік, 51 хворому — за 2019 рік і 94 людинам за попередні п'ять років. Кольозотомія виконана 36 хворим з 2014 до 2018 року, 2019 і 2020 роки — 7 і 6 пацієнтів відповідно. Мультилобарні резекції виконані 7 пацієнтам за весь період. Декомпресія задньої черепної ями за п'ять років (2014—2018 роки) виконана 12 хворим, 2020 року — 2 пацієнтам. Гемісферектомія — 5 пацієнтам за весь час (табл. 3).

Таблиця 3. Види хірургічних втручань

	2014—2018 (n = 320)	2019 (n = 112)	2020 (n = 61)	Загальна кількість (n = 493)
Амігдалогіпокампектомія	173 (54,06 %)	46 (41,07 %)	22 (36,06 %)	241
Кольозотомія	36 (11,25 %)	7 (6,25 %)	6 (9,84 %)	49
Топектомія (включно з пухлинами)	94 (29,38 %)	51 (45,53 %)	24 (39,34 %)	169
Мультилобарні резекції	5 (1,56 %)	2 (1,78 %)	0	7
Декомпресія задньої черепної ями	12 (3,75 %)	0	2 (3,28 %)	14
Гемісферектомія	0	2 (1,78 %)	3 (4,91 %)	5

Однією з цілей нашого дослідження була оцінка передопераційної підготовки хворих. А тому виконано поділ пацієнтів на категорії, які нас найбільше цікавили: нейропсихологічний огляд виконаний лише половині пацієнтів з 2014 до 2018 року (165 хворих), 2019 року — 33 пацієнтам, 2020 — 10. ВідеоЕЕГ-моні-

торинг зроблено 164 хворим (з 2014 до 2018 року — 88 особам, 2019 року — 43, 2020 — 33). Магнітно-резонансну томографію (МРТ) за епілептичним протоколом виконано переважній кількості пацієнтів, а саме — 2020 року — 58 хворих, 2019 — 99, за попередні п'ять років — 267 (табл. 4).

Таблиця 4. Передопераційне клініко-інструментальне обстеження

Передопераційне обстеження	2014—2018 (n = 320)	2019 (n = 112)	2020 (n = 61)	Загальна кількість (n = 493)
Нейропсихологічний огляд	165 (51,56 %)	33 (29,46 %)	10 (16,39 %)	208
ВідеоЕЕГ	88 (27,5 %)	43 (38,39 %)	33 (54,09 %)	164
МРТ «Епілептичний протокол»	267 (83,44 %)	99 (88,39 %)	58 (95,08 %)	424

Зробивши аналіз роботи трьох центрів нейрохірургії, які проводять оперативне лікування епілепсії, ми бачимо, що за останні кілька років більша кількість пацієнтів все ж таки отримала потрібну хірургічну допомогу. В Україні вперше було виконано подібний повний та докладний аналіз прооперованих хворих. Але зрозуміти, наскільки ефективним було оперативне втручання пацієнту, завважає брак зворотного зв'язку з хворим. Оскільки пацієнтів після операції спостерігає лікар за місцем проживання, ми можемо провести точний аналіз і дати адекватну оцінку результатам оперативного лікування.

Щоб мати можливість адекватно оцінювати результат оперативного лікування епілепсії у зв'язку з фармакорезистентністю, ми вирішили розробити реєстр хворих на епілепсію, які отримали хірургічне лікування. Такий формат реєстрації хворих дає змогу відстежувати післяопераційних хворих, правильно оцінювати ефективність від такого виду лікування, надає можливість спілкуватися з пацієнтами для оцінки їх стану, виявлення нападів, якщо такі є.

#### Список літератури

1. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / Kwan P, Arzimanoglou A., Berg A. T. [et al.] // *Epilepsia*. 2010; 51 (6). P. 1069—1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
2. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existent and New Emerging Therapies / Fattorusso A., Matricardi S., Mencaroni E. [et al.] // *Front Neurol*. 2021; 12: 674483. DOI: 10.3389/fneur.2021.674483.
3. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. [et al.] // *Epilepsia*. 2014 Apr; 55 (4): 475—482. DOI: 10.1111/epi.12550.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дорослих» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 276). URL: [https://www.vnmu.edu.ua/downloads/pdf/OSKI\\_prot-epilep\(dorosli\)\\_med-ps-2020.pdf](https://www.vnmu.edu.ua/downloads/pdf/OSKI_prot-epilep(dorosli)_med-ps-2020.pdf).

#### References

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. Epub 2009 Nov 3. Erratum in: *Epilepsia*. 2010 Sep;51(9):1922. PMID: 19889013.
2. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, Verrotti A. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existent and New Emerging Therapies. *Front Neurol*. 2021 Jun 22;12:674483. doi: 10.3389/fneur.2021.674483. PMID: 34239494; PMCID: PMC8258148.

3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24730690.

4. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Епілепсії у дорослих" (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 276) [https://www.vnmu.edu.ua/downloads/pdf/OSKI\\_prot-epilep\(dorosli\)\\_med-ps-2020.pdf](https://www.vnmu.edu.ua/downloads/pdf/OSKI_prot-epilep(dorosli)_med-ps-2020.pdf). (In Ukrainian).

Надійшла до редакції 18.07.2023

**ДУБЕНКО Андрій Євгенійович**, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: adneuro1801@gmail.com

**КОСТИЮК Костянтин Романович**, доктор медичних наук, завідувач відділення функціональної нейрохірургії та нейромоделювання, старший науковий співробітник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна; e-mail: kostiuk.neuro@gmail.com

**НАБОКА Марина Вікторівна**, лікар-невролог відділення функціональної нейрохірургії та пароксизмальних станів, молодший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: nabokamarina1995@gmail.com

**БУНЯКІН Вячеслав Миколайович**, лікар-нейрохірург відділення функціональної нейрохірургії та нейромоделювання, аспірант ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України»; м. Київ, Україна; e-mail: bunyakin.slava@gmail.com

**ДУБЕНКО Andrii**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of Department of Child Psychoneurology and Paroxysmal Conditions of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: adneuro1801@gmail.com

**KOSTIUK Kostyantyn**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of functional neurosurgery and neuromodulation, Associate Professor, of the "Academician A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine" SI, Kyiv, Ukraine; e-mail: kostiuk.neuro@gmail.com

**NABOKA Maryna**, Physician-neurologist of the Department of Functional Neurosurgery and Paroxysmal Conditions, Junior Researcher of the Department of Child Psychoneurology and Paroxysmal Conditions of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: nabokamarina1995@gmail.com

**BUNYAKIN Viacheslav**, Physician-neurosurgeon of the Department of functional neurosurgery and neuromodulation, Postgraduate Student of the "Academician A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine" SI, Kyiv, Ukraine; e-mail: bunyakin.slava@gmail.com