



# Исходы хирургического лечения эпилепсии

И.Г. Арешкина<sup>1</sup>, М.Р. Сапронова<sup>1</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>1,2</sup>, Е.А. Народова<sup>1</sup>, Д.В. Дмитренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** проанализировать исходы хирургического лечения эпилепсии, предикторы достижения длительной ремиссии заболевания после операции, результаты отмены и коррекции противоэпилептической терапии после хирургического лечения.

**Основные положения.** Прогностические факторы хорошего исхода оперативного лечения эпилепсии связаны с наличием структурных изменений головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), согласованностью результатов предоперационной МРТ и электроэнцефалического мониторинга, возможностью полной хирургической резекции эпилептогенного очага. Хирургическое лечение признано ценным вариантом помощи пациентам с фармакорезистентной эпилепсией, в том числе детям.

**Заключение.** Более 50% пациентов, перенесших хирургическое лечение эпилепсии, достигают ремиссии эпилептических приступов, что позволяет снижать дозу принимаемых противоэпилептических препаратов (ПЭП) или полностью их отменить. Средний период для начала отмены ПЭП после проведенного оперативного лечения эпилепсии составляет 1–2 года, полностью прием ПЭП прекращают в среднем через 3 года. Решение об отмене фармакотерапии должно быть персонализированным.

**Ключевые слова:** эпилепсия, фармакорезистентность, хирургия, фокальная кортикальная дисплазия, склероз гиппокампа, хирургическое лечение эпилепсии.

**Вклад авторов:** Арешкина И.Г. — подбор материалов по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Сапронова М.Р., Народова Е.А. — подбор материалов по теме статьи, анализ и интерпретация данных; Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Арешкина И.Г., Сапронова М.Р., Шнайдер Н.А., Народова Е.А., Дмитренко Д.В. Исходы хирургического лечения эпилепсии. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-29-34

## Outcomes of Epilepsy Surgery

I.G. Areshkina<sup>1</sup>, M.R. Saproнова<sup>1</sup>, N.A. Schneider<sup>1,2</sup>, E.A. Narodova<sup>1</sup>, D.V. Dmitrenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

<sup>2</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 3 Bekhterev St., St. Petersburg, Russian Federation 192019

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To analyze outcomes of epilepsy surgery, factors predicting the achievement of long-term remission in the postoperative period, and responses to the withdrawal and adjustment of anti-epileptic treatment in patients who have undergone surgery.

**Key Points:** Prognostic factors of favorable outcomes of epilepsy surgery are related to structural abnormalities of the brain identified by magnetic resonance imaging (MRI), consistency between pre-operative MRI findings and electroencephalographic monitoring data, and the possibility of completely removing the epileptogenic zone. Surgical therapy is recognized as a valuable option for patients, including children, with drug-resistant epilepsy.

Арешкина Ирина Геннадьевна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-невролог Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: strotskaya1992@mail.ru

Сапронова Маргарита Рафаильевна — к. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-невролог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: sapronova.mr@yandex.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; врач-невролог Неврологического центра Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6517-0279. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Народова Екатерина Андреевна — к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9353-6628. E-mail: katya\_n2001@mail.ru

Дмитренко Диана Викторовна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. E-mail: mart2802@yandex.ru



**Conclusion:** More than 50% of epilepsy patients who undergo surgery achieve seizure remission thereafter, making it possible to reduce the dosage of anti-epileptic drugs (AED) or discontinue them all together. The average time until the start of AED tapering after epilepsy surgery is one to two years, and the average period until discontinuation of AED is three years. The decision to discontinue medication treatment should be personalized.

**Keywords:** epilepsy, drug resistance, surgery, focal cortical dysplasia, hippocampal sclerosis, epilepsy surgery.

**Contributions:** Areshkina, I.G. — selected relevant materials; analyzed and interpreted data; wrote the manuscript; Sapronova, M.R. and Narodova, E.A. — selected relevant materials; analyzed and interpreted data; Schnaider, N.A. and Dmitrenko, D.V. — checked crucial content; approved the final version of the manuscript submitted for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Areshkina I.G., Sapronova M.R., Schnaider N.A., Narodova E.A., Dmitrenko D.V. Outcomes of Epilepsy Surgery. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 29–34. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-29-34

**Х**ирургическое лечение уже давно признано ценным вариантом помощи пациентам с фармакорезистентной эпилепсией. Существует несколько его методов: резекционные, радиохирургические и нейромодуляция. У взрослых пациентов наиболее часто используется резекция височной и лобной доли [1]. В настоящее время развиваются минимально инвазивные методы нейрохирургии эпилепсии с целью уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов. Эти методы включают в себя радиочастотную термокоагуляцию, лазерную абляцию и стереотаксическую радиохирургию [2].

Кандидатами для хирургического лечения эпилепсии чаще являются молодые люди, которые нуждаются в оценке рисков и отдаленных результатов операции. Но в настоящее время недостаточно перспективных долгосрочных исследований по эффективности и безопасности различных методов хирургического лечения. До недавнего времени знания об исходах оперативного лечения фармакорезистентной эпилепсии основывались главным образом на краткосрочных наблюдениях (1–2 года). Сейчас все больше информации накапливается об отдаленных результатах в когортах пациентов с эпилепсией после различных видов хирургических вмешательств.

Прогностические факторы хорошего исхода оперативного лечения эпилепсии связаны с наличием структурных изменений головного мозга на предоперационной МРТ, таких как мезиальный темпоральный склероз, опухоль, отсутствие фокальных кортикальных дисплазий (ФКД) и других корковых врожденных пороков развития (ВПР). Кроме того, важную роль играют согласованность результатов предоперационной МРТ и электроэнцефалического мониторинга (ЭЭГ), а также предполагаемая полная хирургическая резекция эпилептогенного очага [3–5].

По данным В. Schmeiser и соавт. (2018), меньшая продолжительность стажа эпилепсии значительно чаще связана с ремиссией приступов в послеоперационном периоде [6]. Однако, по данным других авторов, не выявлены достоверные предикторы эффективности хирургического лечения эпилепсии [7].

К факторам риска негативного исхода оперативного лечения принято относить генерализованные судорожные приступы [8, 9], длительный стаж заболевания [3, 10, 11], более старший возраст пациентов [12], высокую частоту эпилептических приступов [10, 13], сохраняющуюся послеоперационную эпилептиформную активность по данным ЭЭГ [5, 14, 15] и ранние послеоперационные приступы [4, 5, 16].

Несколько исследований с долгосрочными результатами оперативного лечения предоставили более полную информацию о шансах на длительную ремиссию. В большом исследовании с участием 1160 пациентов (взрослых и детей) с последующим наблюдением продолжительностью не менее 2 лет (средний период наблюдения составил 5,4 [2,0–20,5] года) показано, что 50,5% пациентов достигли ремиссии эпилепти-

ческих приступов [10]. В другом исследовании, включавшем 615 взрослых больных, ремиссия приступов (по классификации результатов Engel IA и B) регистрировалась у 52% пациентов через 5 лет после операции и у 47% через 10 лет [12].

В Швеции проведено исследование с периодом наблюдения 5 и 10 лет с участием 278 человек после хирургического лечения эпилепсии (из них 190 взрослых) и контрольной группы из 80 взрослых пациентов с эпилепсией без оперативного лечения. В отдаленном периоде 41% прооперированных взрослых имели длительную ремиссию эпилептических приступов (Engel IA и IB) [3].

Показана устойчивая ремиссия эпилептических приступов после резекции височной доли у больных с фармакорезистентной височной эпилепсией. По данным разных авторов, через 5 лет после оперативного лечения ремиссия эпилептических приступов наблюдается у 44–55% [3, 7] и 60–80% пациентов [17].

Ретроспективное исследование 325 больных (взрослых и детей) показало, что у 48% из них сохранилась ремиссия эпилептических приступов (Engel IA, IB и ID) через 5 лет и у 41% через 10 лет от момента операции [18]. В исследовании с участием 615 взрослых пациентов с фармакорезистентной эпилепсией 497 человек перенесли резекцию височной доли, 55% из них не имели эпилептических приступов (без или с аурой) через 5 лет и 49% через 10 лет после оперативного вмешательства [12].

После резекции лобной доли у 1199 пациентов (взрослых и детей) (период наблюдения — не менее 4 лет) [19] частота ремиссии эпилептических приступов варьировала от 20% до 78% без значительной тенденции к улучшению результатов с течением времени. По данным А.Е. Elsharkawy и соавт. (2008), через 5 лет после оперативного лечения исходы были определены как Engel I у 47% [20]. По другим сведениям, у пациентов, перенесших резекцию лобной или височной доли, через 5 лет после операции частота ремиссии эпилептических приступов (Engel I) составила 14,7–27% [4], исходы Engel IA и IB были у 35% пациентов после резекции лобной доли и у 33% после резекции височной доли [5]. В одном перекрестном исследовании с участием пациентов после резекции лобной доли через 6 лет наблюдения имели ремиссию приступов (Engel IA) 24% [7].

В другом ретроспективном исследовании, включавшем 175 больных, у которых не было приступов в течение года после резекции эпилептогенного очага, 63% не имели рецидивов приступов 8,3 года. Вероятность сохранения ремиссии снизилась до 56% за 10 лет, но у 50% участников с рецидивами было не более одного эпилептического приступа в год [21].

В исследовании 285 пациентов с ремиссией эпилептических приступов в течение первого года послеоперационного периода в 18% случаев она сохранялась через 5 лет и в 33% через 10 лет. Но при последующем наблюдении

нии (в среднем еще через 8 лет) только у 13% пациентов приступы отсутствовали [9].

По данным ряда авторов из Великобритании, у 68–73% из 615 взрослых эпилептические приступы не регистрировались (или имели только ауру) в течение года [12].

Особую группу составляют пациенты с МР-негативной формой эпилепсии. Так, при невыявленном эпилептогенном поражении (по данным МРТ головного мозга, выполненном по программе эпилепсии) полный контроль над приступами через 12 месяцев после операции был достигнут у 69% больных [22].

По данным метаанализа, проведенного J. Téllez-Zenteno и соавт. (2010) [23], включавшего 40 исследований, описывающих результаты хирургии эпилепсии у 697 МР-негативных пациентов и 2860 пациентов со структурной эпилепсией, полный контроль над эпилептическими приступами у лиц с МР-позитивными формами достигался в 2,5–2,8 раза чаще, чем в МР-негативных случаях.

Значительная вариабельность долгосрочных исходов хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии, вероятно, обусловлена различием гистопатологических диагнозов. Так, через 5 лет частота ремиссии эпилептических приступов варьирует от 14% (Engel IA и B) [4], преимущественно у пациентов с ФКД, до 55% (Engel I) [24] и 52% через 10 лет [25].

Склероз гиппокампа — один из наиболее распространенных гистопатологических диагнозов, диагностирован в 54,4% образцов, полученных при резекции височной доли [26]. Пациентам со склерозом гиппокампа в 1,5% случаев установлен второй гистопатологический диагноз, включая ганглиogliому (25,2%), глиальные рубцы (23,7%), ФКД (8,6%), дисэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли (8,6%), энцефалит (7,2%) и кавернозную ангиому (5,8%). У 61,4% пациентов с гистопатологическим диагнозом склероза гиппокампа ремиссия эпилептических приступов достигается через один год после оперативного лечения.

Опухоли головного мозга — второй наиболее распространенный гистопатологический диагноз у больных, которым проводилось хирургическое лечение эпилепсии, встречающийся в 23,6% образцов с преобладанием ганглиogliом головного мозга. Ганглиogliома выявлена у 10,4% пациентов в исследуемой популяции с локализацией в височной доле в 82,5% случаев. Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль — второй по распространенности тип опухоли у лиц с фармакорезистентной эпилепсией (5,9%). В 68,1% случаев эта опухоль располагается в височной доле. У 68,4% больных фармакорезистентной эпилепсией на фоне объемных образований головного мозга регистрировалась ремиссия эпилептических приступов через год после операции (79,9% детей и 63,5% взрослых).

ВПР коры головного мозга являются третьей по частоте причиной фармакорезистентной эпилепсии. ВПР обнаружены в 19,8% гистопатологических образцов у взрослых и в 39,3% образцов, полученных от детей.

Комбинация дисморфных нейронов и баллонных клеток, которая характерна для фокальной кортикальной дисплазии II типа, относится к наиболее распространенным подтипам ВПР (45,3%) с преимущественной локализацией в лобной доле (51,6%).

Дебют эпилептических приступов у пациентов с корковыми ВПР происходит раньше, чем у больных с другой этиологией эпилепсии. Так, среди 367 человек с двумя или более хирургическими резекциями по поводу эпилептических приступов наиболее распространенными состояниями были ВПР (32,2%) и опухоли (26,4%). В целом 57,6% больных с корковыми ВПР

(59,9% детей и 54,6% взрослых) были свободны от эпилептических приступов через год после операции [27].

Сосудистые мальформации обнаружены в 6,1% образцов. Кавернозные ангиомы в височной доле являются наиболее частым типом сосудистых мальформаций у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Средний возраст дебюта эпилептических приступов у лиц с сосудистыми мальформациями составляет 22,2 года. Это самый старший возраст дебюта среди различных гистопатологических категорий. Ремиссия приступов через год после операции была достигнута у 64,8% пациентов с пороками развития сосудов головного мозга (73,0% детей и 63,4% взрослых).

Глиальные рубцы выявлены в 4,9% образцов и чаще всего расположены в височной доле или в нескольких долях головного мозга. Частота послеоперационной ремиссии эпилептических приступов — 46,9%.

У 1,5% пациентов установлен гистопатологический диагноз энцефалита, чаще всего энцефалита Расмуссена, поражающего несколько долей головного мозга. Дебют эпилептических приступов у пациентов с энцефалитом приходится на возраст 10,1 года. Не имели приступов через год после операции 50% больных.

У 7,7% пациентов (8,4% взрослых и 6,1% детей) с фармакорезистентной эпилепсией никакие специфические поражения в области резекции с помощью гистологического исследования не идентифицированы [27].

У детей с фармакорезистентной эпилепсией хирургическое лечение также является эффективным. Ремиссия эпилептических приступов после хирургического лечения наблюдается у 50–80% [28]. Дети имели лучшие результаты, чем при использовании противозипилептических препаратов (ПЭП). Вероятно, это связано с более обширной и эффективной хирургической резекцией (например, гемисферэктомией). Но возможно и то, что раннее оперативное лечение дает больше шансов на ремиссию эпилептических приступов [29].

Отмена ПЭП у детей после успешной операции оптимизирует когнитивные функции с улучшением памяти и поведения. Операция должна быть предпринята с целью лечения эпилепсии, которое может быть определено как достижение ремиссии эпилептических приступов и отмены ПЭП [30].

В настоящее время не существует единого мнения относительно оптимальных сроков отмены противозипилептической терапии после успешной хирургии эпилепсии [31]. Снижение суточных доз ПЭП направлено на предотвращение нежелательных реакций [32], включая когнитивные и поведенческие нарушения, особенно в результате высокодозной политерапии ПЭП [33]. Нежелательные реакции при противозипилептической терапии способствуют низкому качеству жизни [34], и многие пациенты ожидают отмены ПЭП после хирургического лечения эпилепсии [35].

С другой стороны, необходимо учитывать много различных аспектов при принятии решения о прекращении противозипилептической терапии, особенно психосоциальные последствия в отношении профессиональных способностей. Информация о возможных рисках влияет на решение об отмене ПЭП [36].

Ранее показано, что расчет риска, основанный на компьютерной прогностической модели, приводит к решению продолжить противозипилептическую терапию [37]. С. Rathore и соавт. (2018) рассчитали вероятность повторения эпилептического приступа при отмене ПЭП у пациентов после передне-височной лобэктомии на основе наличия 3 благоприятных факторов и назвали эту оценку FND20 (фебрильные судороги,

нормальная ЭЭГ через 1 год, продолжительность эпилепсии менее 20 лет): 3 балла — вероятность рецидива приступов составляет 17%, 2 балла — от 26% до 30%, 1 балл — от 39% до 44%, 0 баллов — 59%. Найдена также связь между наличием интериктальной эпилептиформной активности на послеоперационной ЭЭГ с увеличенным риском рецидива приступов после прекращения приема ПЭП [11].

Исследования, проведенные после 2006 года, показали, что только 19% взрослых пациентов, свободных от эпилептических приступов после хирургического лечения, прекратили противозепилептическую терапию в среднем в течение 7 лет [38]. В недавнем исследовании со средним периодом наблюдения 4,6 года обнаружено, что 19% взрослых после хирургического лечения эпилепсии прекратили прием ПЭП [39]. Результаты исследования, проведенного в Великобритании, свидетельствуют, что за время наблюдения (в течение 8 лет после хирургического лечения) лишь 28% пациентов без эпилептических приступов не получали противозепилептическую терапию [12].

В индийском исследовании отмена ПЭП была запланирована для всех пациентов с ремиссией эпилептических приступов после резекции височной доли, ее удалось отменить без возобновления приступов в 63% случаев (период наблюдения — минимум 5 лет) [5].

По результатам М.Т. Foged (2019), 62% больных с ремиссией приступов через 3 года после операции все еще принимали ПЭП, из них 20% в той же дозе, 50% по собственному желанию. Через 7 лет после операции все еще принимали ПЭП 18%, двое пациентов в исходной дозе, двое по собственному желанию.

Страх перед рецидивом эпилептических приступов был самой распространенной причиной продолжения фармакотерапии. Частота приступов в предоперационном периоде у пациентов, принимающих ПЭП через 7 лет, была не выше, чем у тех, кто прекратил прием антиконвульсантов [40].

По данным С. Rathore и соавт. (2018), время наступления рецидива приступов после отмены ПЭП у пациентов после передне-височной лобэктомии составило 7 (4–14) лет. У 37% больных приступы возобновились после полной отмены ПЭП, в то время как у 63% — во время постепенной их отмены. Из 92 пациентов с рецидивом приступов впоследствии, во время второго года наблюдения, 86% достигли ремиссии эпилепсии.

Из оставшихся 13 человек у 7 регистрировались редкие приступы (1–3 в год), а у 6 человек — более частые. Из 92 пациентов с рецидивом приступов у 17 (18,5%) при возобновлении приема ПЭП приступы снова полностью прекратились. Все эти 17 больных, кроме одного, имели рецидив эпилептических приступов после завершения приема ПЭП.

У остальных 75 человек проводилась коррекция доз ПЭП: в 42 случаях один ПЭП был отменен, еще у 15 пациентов дозы ПЭП снижены. Суточная доза ПЭП осталась прежней у 8 больных, в то время как 10 требовались более высокие дозы.

Результаты данного исследования показывают, что более 85% пациентов после передне-височной лобэктомии, у которых отменили ПЭП, имеют хорошие долгосрочные исходы без риска срыва ремиссии эпилепсии. Один год ремиссии приступов после передне-височной лобэктомии обычно считается стандартным периодом до попытки отмены ПЭП, потому что более 80% естественных рецидивов происходят в течение первого года [11].

В проспективном популяционном исследовании, проведенном в Швеции, 43% взрослых пациентов, достигших ремиссии приступов, прекратили терапию в течение 2,5–10 лет после хирургического лечения эпилепсии [3].

Так как нет общего шведского протокола о прекращении противозепилептической терапии у больных после нейрохирургического лечения, авторы предлагают отменять ПЭП на фоне более длительной ремиссии.

При более длительном периоде изучения результатов отмены ПЭП после хирургического лечения эпилепсии процент излеченных пациентов был ниже, чем в краткосрочных исследованиях: 25% взрослых и 31% детей. Обратная связь между продолжительностью наблюдения и долей пациентов, прекращающих противозепилептическую терапию, также очевидна.

Важно отметить, что участники контрольной группы, которые прекратили противозепилептическое лечение, получали политерапию ПЭП.

Тем не менее противозепилептическая терапия обычно продолжается не менее 2 лет после хирургического лечения эпилепсии, часто из-за возможного рецидива эпилептических приступов и риска отсутствия ремиссии даже после возобновления приема ПЭП [41].

Однако результаты работы В. Schmeiser и соавт. (2018) показали, что послеоперационный режим лечения ПЭП в течение первых 2 лет существенно не влияет на послеоперационный контроль над эпилептическими приступами после лобно-височной резекции [6].

Во многих публикациях сообщалось о противоречивых результатах, исходные данные пациентов значительно различались, а качество оригинальных исследований часто было низким. Риск потери контроля над эпилептическими приступами после хирургического лечения и отмены ПЭП является низким: 75% больных с рецидивом приступов после отмены ПЭП могут вернуть контроль над приступами после возобновления приема [42]. Пациенты с рецидивом приступов в позднем послеоперационном периоде обычно имеют благоприятный исход, в то время как у лиц с ранним рецидивом приступов прогноз непредсказуем [43].

Некоторые исследования предполагают, что достижение полного контроля над приступами после хирургии эпилепсии связано с полной ликвидацией эпилептогенной ткани [44]. С другой стороны, существует мнение, что продолжение противозепилептической терапии после успешного оперативного лечения фармакорезистентной эпилепсии основано на том, что удаление эпилептогенной зоны у многих пациентов не излечивает эпилепсию, а скорее снижает эпилептогенность до степени, которая может контролироваться ПЭП, т. е. хирургия эпилепсии делает пациентов фармакорреагирующими [45].

Однако эта теория не подтверждена другими исследованиями. Так, еще ни один анализ не подтвердил значительное отрицательное влияние снижения лекарственной нагрузки на поддержание контроля над эпилептическими приступами в послеоперационном периоде. В последующие периоды наблюдения приступы были чаще связаны с более высокой лекарственной нагрузкой, а вторичный контроль над приступами обычно достигался без увеличения доз ПЭП [46].

По данным L.D. Ladipo и соавт. (2014), средний интервал для начала снижения дозы ПЭП составлял 14 месяцев с завершением приема ПЭП через 30 месяцев. Средний послеоперационный период наблюдения — 5,4 года (1–12 лет). Авторы обнаружили, что послеоперационный риск рецидива ниже у пациентов, которые прекратили противозепилептическую терапию, чем у тех, кто продолжил принимать ПЭП. Вероятно, этот результат обусловлен отбором пациентов с отменой ПЭП, имеющих низкий риск рецидива приступов.

Частота рецидива эпилептических приступов после начала послеоперационного снижения ПЭП составила 14%

в течение первого года, 21% — после двух лет, 29% — после 5 или более лет. Никаких определенных предикторов того, что отмена ПЭП не приведет к возобновлению приступов, авторы не отмечают [42].

В исследовании С. Rathore и соавт. (2018) среднее время для полной отмены ПЭП у больных после передне-височной лобэктомии — 42 месяца. Это обусловлено малой скоростью отмены ПЭП, около 30 месяцев для отмены двух ПЭП. Некоторые пациенты с тревогой, колебаниями настроения и бессонницей продолжали принимать минимальные дозы одного ПЭП в течение 6–12 месяцев до полной отмены. Полностью прекращали лечение обычно через 3 года [11].

По данным К.С. Ziemba и соавт. (2011), многие взрослые пациенты после хирургического лечения эпилепсии с более длительным периодом после операции (например, более 9 месяцев) до начала отмены ПЭП чаще сохраняли ремиссию эпилептических приступов [47]. А.М. McIntosh и соавт. (2004) сообщили об отсутствии повышенного риска рецидива приступов после полного прекращения противосудорожной терапии через 2 года после операции [18]. Согласно результатам С. Helmstaedter и J.A. Witt (2017), существует положительный эффект от снижения суточной дозы ПЭП после операции при оценке эффективности через 1 год [48]. С другой стороны, по данным R. Yardi (2014), ранняя отмена ПЭП (в течение 1–2 лет после операции) провоцирует более высокий риск рецидива приступов (выше на 10–25%) в пределах последующих 2 лет [39]. Тем не менее у пациентов с долгосрочной ремиссией не возникал рецидив приступов в связи с ранним уменьшением дозы или прекращением приема ПЭП [40, 49].

Для детей, так же как и для взрослых, окончательным доказательством успешного хирургического лечения эпилепсии является прекращение противосудорожной терапии. Отмена ПЭП предотвращает нежелательные реакции и может способствовать улучшению когнитивных способностей, психомоторного развития и IQ [33]. В крупном европейском исследовании TimeToStop (К. Boshuisen и соавт., 2012), включавшем 766 детей, прооперированных между 2000 и 2008 годами, использовавших политерапию и монотерапию ПЭП, среднее время до начала отмены ПЭП составило 12,5 месяцев. Поэтому ранняя отмена ПЭП была предложена для скорейшего выявления пациентов, нуждающихся в продолжении послеоперационного лечения. Предположительно ранняя отмена ПЭП с последующим возобновлением приступов указывает на неполное удаление эпилептогенной зоны [49].

J. Herm и соавт. (2018) попытались продолжить исследование TimeToStop с рандомизацией пациентов для определения когнитивных преимуществ ранней послеоперационной отмены ПЭП. Однако почти все родители предпочли раннюю отмену ПЭП и отказались от рандомизации детей в исследование.

Европейские детские эпилептологи, которые участвовали в исследовании TimeToStop, начинали отмену ПЭП после успешной операции эпилепсии в среднем через 3 и 5 месяцев (в случае политерапии или монотерапии соответственно). Многие респонденты указали интервал от 3 до 12 месяцев после операции для начала отмены ПЭП в случае политерапии.

Рандомизированное исследование Н.Ж. Lamberink и соавт. (2018) оценивало когнитивные преимущества ранней послеоперационной отмены ПЭП у детей. Политерапию ПЭП начали отменять в среднем через 3–6 месяцев после хирургии эпилепсии и завершали к 12 и 20 месяцам соответственно. Отмена монотерапии ПЭП начиналась через 5 и 11 месяцев и закончилась в среднем через 7–12 месяцев. Исследователи сделали вывод, что после ожидаемого успешного хирургического лечения эпилепсии у детей ПЭП следует отменять в течение 12 месяцев [50].

Таким образом, у большинства детей сроки отмены ПЭП не влияют на долгосрочный результат ремиссии эпилептических приступов [49].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа различных исследований выявлено, что более 50% пациентов после хирургического лечения эпилепсии могут достичь ремиссии эпилептических приступов после отмены противосудорожных препаратов (ПЭП). Многочисленные исследования показали, что значительное количество пациентов продолжают прием ПЭП в течение многих лет после хирургического лечения эпилепсии, несмотря на ремиссию приступов.

Большинство больных без приступов все еще получают противосудорожную терапию даже через 7 лет после операции. По-видимому, это в значительной степени связано с собственными желаниями пациентов, страхом перед рецидивом эпилептических приступов и не связано с частотой дооперационных приступов.

Средний период для начала отмены ПЭП после хирургического лечения эпилепсии составляет 1–2 года. Полностью прием ПЭП прекращают в среднем через 3 года. Вероятно, у пациентов с полным удалением эпилептогенной зоны не возникает рецидивов приступов в долгосрочной перспективе в связи с ранним уменьшением дозы или прекращением приема ПЭП.

Таким образом, решение об отмене ПЭП должно быть персонализированным, оно требует тщательного обсуждения с пациентом плюсов и минусов на основе различных факторов риска срыва ремиссии эпилепсии. Снижение послеоперационной лекарственной нагрузки — это не только субъективная цель пациента, но и возможность улучшения когнитивных способностей и повышения качества жизни после хирургического лечения эпилепсии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tellez-Zenteno J.F., Dhar R., Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005; 128(pt 5): 1188–98. DOI: 10.1093/brain/awh449
2. Nowell M., Miserochchi A., McEvoy A.W., Duncan J.S. Advances in epilepsy surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014; 85(11): 1273–9. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307069
3. Edelvik A., Rydenhag B., Olsson I., Flink R., Kumlien E., Källén K. et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: a national prospective and longitudinal study. *Neurology*. 2013; 81(14): 1244–51. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a6ca7b
4. McIntosh A.M., Averill C.A., Kalnins R.M., Mitchell L.A., Fabinyi G.C., Jackson G.D. et al. Long-term seizure outcome and risk factors for recurrence after extratemporal epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012; 53(6): 970–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03430.x
5. Rathore C., Panda S., Sarma P.S., Radhakrishnan K. How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*. 2011; 52(3): 627–35. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02890.x
6. Schmeiser B., Steinhoff B.J., Schulze-Bonhage A. Does early postoperative drug regimen impact seizure control in patients undergoing temporal lobe resections? *J. Neurol*. 2018; 265(3): 500–9. DOI: 10.1007/s00415-017-8700-z
7. Lazow S.P., Thadani V.M., Gilbert K.L., Morse R.P., Bujarski K.A., Kulandaivel K. et al. Outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012; 53(10): 1746–55. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03582.x
8. Spencer S.S., Berg A.T., Vickrey B.G., Sperling M.R., Bazil C.W., Shinnar S. et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology*. 2005; 65(6): 912–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000176055.45774.71

9. Schwartz T.H., Jeha L., Tanner A., Bingaman W., Sperling M.R. Late seizures in patients initially seizure free after epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2006; 47(3): 567–73. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00469.x
10. Bien C.G., Raabe A.L., Schramm J., Becker A., Urbach H., Elger C.E. Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988–2009. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2013; 84(1): 54–61. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301763
11. Rathore C., Jeyaraj M.K., Dash G.K., Wattamwar P., Baheti N., Sarma S.P. et al. Outcome after seizure recurrence on antiepileptic drug withdrawal following temporal lobectomy. *Neurology*. 2018; 91(3): e.208–16. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005820
12. Tisi J., Bell G.S., Peacock J.L., McEvoy A.W., Harkness W.F., Sander J.W. et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*. 2011; 378(9800): 1388–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60890-8
13. Foldvary N., Nashold B., Mascha E., Thompson E.A., Lee N., McNamara J.O. et al. Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan — Meier survival analysis. *Neurology*. 2000; 54(3): 630–4. DOI: 10.1212/wnl.54.3.630
14. Menon R., Rathore C., Sarma S.P., Radhakrishnan K. Feasibility of antiepileptic drug withdrawal following extratemporal resective epilepsy surgery. *Neurology*. 2012; 79(8): 770–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182644f7d
15. Di Gennaro G., Casciato S., D'Aniello A., De Risi M., Quarato P.P., Mascia A. et al. Serial postoperative awake and sleep EEG and long-term seizure outcome after anterior temporal lobectomy for hippocampal sclerosis. *Epilepsy*. 2014; 108(5): 945–52. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2014.03.010
16. 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. *Epilepsia*. 2011; 52(5): 917–24. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02891.x
17. Paglioli E., Palmioli A., da Costa J.C., Portuguese M., Martinez J.V., Calcagnot M.E. et al. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004; 45(11): 1383–91. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.22204.x
18. McIntosh A.M., Kalnins R.M., Mitchell L.A., Fabinyi G.C., Briellmann R.S., Berkovic S.F. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*. 2004; 127(pt 9): 2018–30. DOI: 10.1093/brain/awh221
19. Englot D.J., Wang D.D., Rolston J.D., Shih T.T., Chang E.F. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurosurg*. 2012; 116(5): 1042–8. DOI: 10.3171/2012.1.JNS111620
20. Elsharkawy A.E., Alabbasi A.H., Pannek H., Schulz R., Hoppe M., Pahn G. et al. Outcome of frontal lobe epilepsy surgery in adults. *Epilepsy Res*. 2008; 81(2–3): 97–106. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2008.04.017
21. Yoon H.H., Kwon H.L., Mattson R.H., Spencer D.D., Spencer S.S. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology*. 2003; 61(4): 445–50. DOI: 10.1212/01.wnl.0000081226.51886.5b
22. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В. и др. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2016; 116(9): 13–18. [Krylov V.V., Guekht A.B., Trifonov I.S., Lebedeva A.V., Kaimovsky I.L., Sinkin M.V. et al. Outcomes of surgical treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Suppl. 2016; 116(9): 13–18. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20161169213-18
23. Téllez-Zenteno J., Hernández Ronquillo L., Moien-Afshari F., Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2010; 89(2–3): 310–18. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2010.02.007
24. Hanáková P., Brázdil M., Novák Z., Hemza J., Chrástina J., Ošlejšková H. et al. Long-term outcome and predictors of resective surgery prognosis in patients with refractory extratemporal epilepsy. *Seizure*. 2014; 23(4): 266–73. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.12.003
25. Elsharkawy A.E., Behne F., Oppel F., Pannek H., Schulz R., Hoppe M. et al. Long-term outcome of extratemporal epilepsy surgery among 154 adult patients. *J. Neurosurg*. 2008; 108(4): 676–86. DOI: 10.3171/JNS/2008/108/4/0676
26. Blümcke I., Thom M., Aronica E., Armstrong D.D., Bartolomei F., Bernasconi A. et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013; 54(7): 1315–29. DOI: 10.1111/epi.12220
27. Blümcke I., Spreafico R., Haaker G., Coras R., Kobow K., Bien C.G. et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377(17): 1648–56. DOI: 10.1056/NEJMoa1703784
28. Spencer S., Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*. 2008; 7(6): 525–37. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70109-1
29. Sperling M.R., Harris A., Nei M., Liporace J.D., O'Connor M.J. Mortality after epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2005; 46(suppl 11): S49–53.
30. Lossius M.I., Hessen E., Mowinkel P., Stavem K., Erikssen J., Gulbrandsen P. et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*. 2008; 49(3): 455–63. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01323.x
31. Jehi L. Medication management after epilepsy surgery: opinions versus facts. *Epilepsy Curr*. 2013; 13(4): 166–8. DOI: 10.5698/1535-7597-13.4.166
32. Hoppe C., Poepel A., Sassen R., Elger C.E. Discontinuation of anticonvulsant medication after epilepsy surgery in children. *Epilepsia*. 2006; 47(3): 580–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00471.x
33. Helmstaedter C., Elger C.E., Witt J.A. The effect of quantitative and qualitative antiepileptic drug changes on cognitive recovery after epilepsy surgery. *Seizure*. 2016; 36: 63–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.02.001
34. Luoni C., Bisulli F., Canevini M.P., De Sarro G., Fattore C., Galimberti C.A. et al. Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia*. 2011; 52(12): 2181–91. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03325.x
35. Ozanne A., Graneheim U.H., Ekstedt G., Malmgren K. Patients' expectations and experiences of epilepsy surgery — a population-based long-term qualitative study. *Epilepsia*. 2016; 57(4): 605–11. DOI: 10.1111/epi.13333
36. McNeil B.J., Pauker S.G., Sox H.C. Jr, Tversky A. On the elicitation of preferences for alternative therapies. *N. Engl. J. Med*. 1982; 306(21): 1259–62. DOI: 10.1056/NEJM198205273062103
37. Jacoby A., Baker G., Chadwick D., Johnson A. The impact of counselling with a practical statistical model on patients' decision-making about treatment for epilepsy: findings from a pilot study. *Epilepsy Res*. 1993; 16(3): 207–14. DOI: 10.1016/0920-1211(93)90081-h
38. Téllez-Zenteno J., Dhar R., Hernández Ronquillo L., Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 2007; 130(pt 2): 334–45. DOI: 10.1093/brain/awl316
39. Yardi R., Irwin A., Kayyali H., Gupta A., Nair D., Gonzalez-Martinez J. et al. Reducing versus stopping antiepileptic medications after temporal lobe surgery. *Ann. Clin. Transl. Neurol*. 2014; 1(2): 115–23. DOI: 10.1002/acn3.35
40. Foged M.T., Stefánsdóttir A., Brændgaard M., Holm E., Pinborg L.H., Sabers A. Why are antiepileptic drugs continued after successful epilepsy surgery in adults? *Epilepsy Behav*. 2019; 100(pt A): 106452. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106452
41. Hemb M., Velasco T.R., Parnes M.S., Wu J.Y., Lerner J.T., Matsumoto J.H. Improved outcomes in pediatric epilepsy surgery: the UCLA experience, 1986–2008. *Neurology*. 2010; 74(22): 1768–75. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e0f17a
42. Ladino L.D., Hernández Ronquillo L., Téllez-Zenteno J. Management of antiepileptic drugs following epilepsy surgery: a meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2014; 108(4): 765–74. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2014.01.024
43. Najm I., Jehi L., Palmioli A., Gonzalez-Martinez J., Paglioli E., Bingaman W. Temporal patterns and mechanisms of epilepsy surgery failure. *Epilepsia*. 2013; 54(5): 772–82. DOI: 10.1111/epi.12152
44. Cole A.J., Wiebe S. Debate: should antiepileptic drugs be stopped after successful epilepsy surgery? *Epilepsia*. 2008; 49(suppl 9): S29–34. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01924.x
45. Schmidt D., Baumgartner C., Löscher W. The chance of cure following surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. What do we know and do we need to revise our expectations? *Epilepsy Res*. 2004; 60(2–3): 187–201. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2004.07.004
46. Salanova V., Andermann F., Rasmussen T., Olivier A., Quesney L. The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1996; 119(pt 3): 989–96. DOI: 10.1093/brain/119.3.989
47. Ziemba K.S., Wellik K.E., Hoffman-Snyder C., Noe K.H., Demaerschalk B.M., Wingerchuk D.M. Timing of antiepileptic drug withdrawal in adult epilepsy patients after neocortical surgical resection: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2011; 17(3): 176–8. DOI: 10.1097/NRL.0b013e318217368e
48. Helmstaedter C., Witt J.A. How neuropsychology can improve the care of individual patients with epilepsy. Looking back and into the future. *Seizure*. 2017; 44: 113–20. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.09.010
49. Boshuisen K., Arzimanoglou A., Cross J.H., Uiterwaal C.S., Polster T., van Nieuwenhuizen O. et al. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol*. 2012; 11(9): 784–91. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70165-5
50. Lamberink H.J., Geleijns K., Otte W.M., Arzimanoglou A., Cross J.H., Korff C.M. et al. Why the TimeToStop trial failed to recruit: a survey on antiepileptic drug withdrawal after paediatric epilepsy surgery. *Epileptic Disord*. 2018; 20(5): 374–85. DOI: 10.1684/epd.2018.1003

Поступила / Received: 29.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 07.04.2020