

Алиев Мансур Абдухоликович

*Специализированный научно-практический центр нейрохирургии и нейрореабилитации
при Самаркандском государственном медицинском университете*

СОВРЕМЕННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Аннотация. Фармакорезистентная эпилепсия представляет собой тяжелую форму заболевания, при которой медикаментозная терапия не обеспечивает адекватного контроля приступов. В статье рассмотрены современные хирургические методы лечения, включая резекционные, минимально инвазивные и нейромодуляционные подходы. Особое внимание уделено хирургии височной эпилепсии, лазерной абляции, паллиативным вмешательствам и методам нейростимуляции. Проанализированы результаты хирургического лечения, факторы прогноза и влияние различных методик на нейрокогнитивные функции и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, хирургическое лечение, височная эпилепсия, нейромодуляция, VNS, RNS, DBS.

MODERN SURGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT OF DRUG-RESISTANT EPILEPSY

Aliyev Mansur Abdukholikovich

*Specialized Scientific and Practical Center of Neurosurgery and Neurorehabilitation,
Samarkand State Medical University*

Abstract. Drug-resistant epilepsy is a severe neurological condition in which adequate seizure control cannot be achieved with antiepileptic medications. This article reviews contemporary surgical treatment strategies, including resective, minimally invasive, and neuromodulatory approaches. Particular emphasis is placed on temporal lobe epilepsy surgery, laser interstitial thermal therapy, palliative procedures, and neurostimulation techniques. Surgical outcomes, prognostic factors, and the impact of different interventions on neurocognitive function and quality of life are analyzed.

Keywords: drug-resistant epilepsy, epilepsy surgery, temporal lobe epilepsy, neuromodulation, VNS, RNS, DBS.

FARMAKOREZISTENT EPILEPSIYANI DAVOLASHDA ZAMONAVIY JARROHLIK YONDASHUVLARI

Aliyev Mansur Abduxoliqovich

Samarqand davlat tibbiyot universiteti huzuridagi

Ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy neyroxirurgiya va neyoreabilitatsiya markazi

Annotatsiya. Farmakorezistent epilepsiya antiepileptik dori vositalari yordamida tutqanoqlarni nazorat qilish mumkin bo'lmagan og'ir nevrologik kasallik hisoblanadi. Ushbu maqolada epilepsiyaning jarrohlik yo'li bilan davolashning zamonaviy usullari, jumladan rezeksion, minimal invaziv va neyromodulyatsion yondashuvlar ko'rib chiqilgan. Chakka bo'lagi epilepsiyasi jarrohligi, lazerli ablyatsiya, palliativ amaliyotlar va neyrostimulyatsiya usullariga alohida e'tibor qaratilgan. Jarrohlik davolash natijalari, prognoz omillari hamda kognitiv funksiyalar va hayot sifati tahlil qilingan.

Kalit so'zlar: farmakorezistent epilepsiya, epilepsiya jarrohligi, chakka epilepsiyasi, neyromodulyatsiya, VNS, RNS, DBS.

Введение. Фармакорезистентная эпилепсия, определяемая как неэффективность двух противосудорожных препаратов для полного купирования приступов, может эффективно лечиться хирургическим путем. Поэтому правильное использование диагностических методов для определения пригодности пациента к хирургическому лечению, то есть предоперационная оценка, имеет первостепенное значение в ведении пациентов с лекарственно-резистентной эпилепсией. Этот процесс, как обсуждается в данной статье, также определяет, какой тип хирургического подхода будет наиболее безопасным и эффективным для конкретного пациента. С дальнейшим развитием диагностических и терапевтических методов как предоперационная оценка, так и используемые хирургические методы будут постоянно совершенствоваться.

Хирургическое лечение височной эпилепсии. Передняя височная лобэктомия (ПТЛ) — наиболее часто выполняемая операция для лечения рефрактерной височной эпилепсии. У большинства пациентов, перенесших ПТЛ, результаты МРТ, ВЭЭГ, ПЭТ и нейропсихологического тестирования совпадают. Эта процедура выполняется с использованием различных методов. Стандартная (блочная) резекция включает 3–6 см передней височной неокортекса и 1–3 см медиальных структур (миндалевидное тело и гиппокамп), при этом более ограниченные резекции выполняются на стороне с доминирующей речью. Селективная амигдало-гиппокампэктомия (САГ) — еще один модифицированный хирургический метод, разработанный для того, чтобы избежать резекции латеральной (неокортикальной) височной ткани и минимизировать речевые нарушения. САГ выполняется путем доступа к височному рогу через разрез в средней височной извилине и избирательного удаления медиальных височных структур, оставляя неокортикальную область неповрежденной [1]. Приблизительно 70% правильно отобранных кандидатов на операцию становятся свободными от приступов после АТЛ, а большинство оставшейся группы получают значительную пользу в виде уменьшения приступов и улучшения качества жизни [2,3].

Лазерная абляционная хирургия. Другой метод лечения, используемый при височной и экстратемпоральной эпилепсии, — это менее инвазивная процедура, позволяющая устранить эпилептогенный очаг без краниотомии. Лазерная абляция эффективно применяется как при наличии очагов поражения, так и без них, включая митральный склероз, фокальную кортикальную дисплазию, неудачные ранее проведенные открытые операции, а также при более глубоких поражениях, недоступных для открытой хирургии. Преимуществом этой процедуры является избирательное воздействие на небольшие очаги, вызывающие судороги, с меньшей болью и более коротким сроком госпитализации. Целью системы MRIGLITT (лазерная интерстициальная термотерапия под контролем МРТ) является некротизация мягких тканей посредством интерстициального облучения или термотерапии под контролем МРТ. С помощью этой методики лечили различные патологии, включая МТС, гипоталамическую гамартому, кавернозную ангиому, мальформации коркового развития и туберозные склеротические поражения [4,5]. Мезиальная височная эпилепсия также подходит для MRIGLITT. Наличие в анамнезе предшествующей лазерной абляционной хирургии не исключает дальнейшей открытой резекции или повторной процедуры абляции. Была продемонстрирована ее безопасность и точность у пациентов с трудно локализованными судорогами [6], а ее эффективность, как сообщается, сопоставима с эффективностью открытой хирургии, но с меньшей заболеваемостью [7,8], в том числе у пожилых пациентов [9]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что избирательные хирургические подходы к лечению мезиальной височной эпилепсии снижают когнитивные риски по сравнению со стандартной АТЛ. [10,11].

Мозолистомия. Коллозотомия мозолистого тела — это паллиативная хирургическая процедура, разработанная для облегчения изнурительных судорог у лиц без очаговых резектабельных поражений [12]. Разъединение мозолистого тела уменьшает тяжесть и частоту

быстро распространяющихся вторично генерализованных очаговых судорог у пациентов, которые в остальном не являются подходящими кандидатами для хирургического вмешательства, особенно у тех, кто страдает от приступов падения (тонических или атонических судорог).

Процедура множественной субпиальной транссекции. Эта методика, предложенная Морреллом в 1989 году, в основном используется для лечения рефрактерных форм эпилепсии, где резекция сопряжена с риском, например, в случаях очагов эпилептической активности вблизи или с перекрытием функционально значимых областей коры головного мозга. Методика сохраняет вертикальное столбчатое расположение коры, тем самым сохраняя ее функцию и предотвращая горизонтальное распространение эпилептического разряда. Было показано, что эта процедура эффективна в случаях эпилептогенных очагов, затрагивающих функционально значимые области коры, но менее эффективна, чем хирургическое иссечение [13].

Гемисферектомия. Гемисферектомия (ГГ) применяется в основном у детей с рефрактерной фокальной эпилепсией, ограниченной одним полушарием, но также редко у взрослых. Существуют две основные хирургические методики: анатомическая гемисферектомия (цель которой – резекция всей корковой ткани одного полушария вместе с различным количеством подкорковой ткани) и функциональная гемисферектомия (которая предполагает большую степень разобщения и меньшую резекцию, чем анатомическая гемисферектомия). Гемисферектомия чаще всего используется у пациентов с перинатальными инсультами, синдромом Штурге-Вебера, энцефалитом Расмуссена, синдромом инфантильной гемиплегии и судорог (СИГС) и гемимегалоэнцефалией. Кандидаты на операцию отбираются на основе ряда факторов, включая тяжесть основной эпилепсии, неврологическое состояние, естественное течение основного заболевания и возраст пациента. Возможны серьезные поздние послеоперационные осложнения, включая поверхностный церебральный гемосидероз и гидроцефалию, хотя модификации процедуры позволили снизить частоту этих осложнений [14,15].

Нерезекционные хирургические методы лечения. Пациенты, которым противопоказано удаление очага эпилептической активности с помощью резекционной хирургии, например, пациенты с мультифокальными эпилептическими приступами и с перекрывающимися зонами начала приступа и функционально значимыми отделами коры головного мозга, могут получить пользу от других хирургических методов. Попытки контролировать эпилептические припадки с помощью электрической стимуляции, начавшиеся в 1960-х годах, привели к появлению нескольких доступных методов лечения, начиная со стимуляции блуждающего нерва (VNS) в 1980-х годах. В настоящее время в Соединенных Штатах одобрены две такие процедуры, и еще одна — в других странах. Эти хирургически имплантируемые устройства не требуют удаления ткани головного мозга.

Стимуляция блуждающего нерва (VNS). Это адъювантная терапия, одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения рефрактерной фокальной эпилепсии с вторичной генерализацией или без нее у пациентов в возрасте 4 лет и старше. Система VNS состоит из батарейного генератора, запрограммированного на подачу прерывистых электрических стимулов через левый блуждающий нерв в мозг. Генератор имплантируется в левую верхнюю часть грудной клетки и проводится под кожей к блуждающему нерву. Ретроспективный анализ эффективности VNS у 48 пациентов с резистентной парциальной эпилепсией показал прогрессивное снижение средней частоты приступов на 26% через 1 год, на 30% через 5 лет и на 52% через 12 лет [16].

Реактивная нейростимуляция (РНС). Система RNS была одобрена FDA в 2013 году для лечения медикаментозно резистентной фокальной эпилепсии. Она обеспечивает кортикальную стимуляцию в ответ на иктальные разряды, обнаруженные устройством RNS.

Это программируемый нейростимулятор, который имплантируется в череп и подключается к одному или двум глубинным и/или субдуральным кортикальным полосковым электродам, расположенным над очагами эпилептической активности. Нейростимулятор постоянно регистрирует электрокортикографическую активность и при обнаружении начала икctalного разряда подает короткие импульсы стимуляции в ответ (система с замкнутым контуром). Ключевое рандомизированное исследование с участием 191 пациента показало прогрессивное снижение частоты всех инвалидизирующих приступов в группе лечения (41,5%) по сравнению с группой плацебо (9,4%) в последние месяцы 2-летнего исследования [17].

Стимуляция переднего ядра таламуса (глубокая стимуляция мозга, DBS). В многоцентровом исследовании, оценивавшем стимуляцию двусторонних передних ядер таламуса, в группе лечения наблюдалось на 29% большее снижение частоты приступов по сравнению с контрольной группой в течение первого месяца, а также снижение частоты приступов как минимум на 50% у 54% пациентов в течение 2 лет наблюдения [95]. Стимуляция переднего ядра таламуса одобрена в Европейском Союзе в качестве дополнительного лечения резистентной к лекарствам фокальной эпилепсии у взрослых с 2010 года, но ее одобрение FDA для использования в Соединенных Штатах все еще не получено.

Результаты послеоперационного лечения эпилепсии в основном оцениваются на основе отсутствия или уменьшения приступов, нейрокогнитивных функций и изменения общего качества жизни. Более детальные элементы оценки результатов включают такие факторы, как возможность трудоустройства, вождения автомобиля и т. д. Особое внимание уделяется языковым функциям и вербальной памяти после операций на височной доле. Интересно, что, несмотря на доказательства эффективности и безопасности хирургического лечения эпилепсии, до 2001 года таких доказательств, основанных на рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), не было. В первом РКИ участвовали 80 пациентов с височной эпилепсией, случайным образом распределенных в группу хирургического лечения (ATL) или группу продолжения медикаментозной терапии в течение одного года, для сравнения результатов контроля приступов, качества жизни (КЖ), инвалидности и смертности. Исследование впервые показало, что после года наблюдения 58% пациентов в группе ATL не испытывали приступов по сравнению с только 8% в группе медикаментозной терапии ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов хирургической группы реже наблюдались фокальные приступы и значительно лучшее качество жизни по сравнению с нехирургической группой ($p < 0,001$ для обоих сравнений). В хирургической группе у 4 пациентов (10%) наблюдались легкие нарушения речи и памяти, тогда как в нехирургической группе один пациент умер [18]. Поскольку послеоперационный исход в значительной степени зависит от типа приступа и места его начала, различные типы эпилепсии и хирургические подходы следует изучать отдельно. Ниже приводится краткое изложение нескольких выборочных исследований исходов, включая конкретные использованные хирургические методы.

Медиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом. Стандартная (блоковая) передняя височная лобэктомия (ПТЛ) позволяет пациентам с височной эпилепсией (ВЭ) и миофасциальным височным склерозом (МТС) достичь длительного контроля над приступами после стандартной ПТЛ, однако существует риск рецидива приступов через ≥ 2 года. В обзоре 50 последовательных случаев ПТЛ у пациентов с ВЭ и МТС сообщалось о 82% случаев отсутствия приступов через 12 месяцев, 76% через 24 месяца и 64% через 63 месяца (средний период наблюдения 5,8 лет). Улучшение контроля над приступами было связано с улучшением качества жизни в долгосрочной перспективе. Исследование также показало, что снижение дозы противосудорожных препаратов является основным фактором риска рецидива приступов [19]. Более недавнее исследование аналогичной группы пациентов, перенесших стандартную ПТЛ и наблюдавшихся в среднем в течение 6,7 лет, выявило 89%

случаев отсутствия приступов и значительное улучшение, определяемое как класс I или II по Энгелю, у 94% пациентов. Полная свобода от приступов наблюдалась у 103 пациентов (89%), а исход по Энгелю I или II класса (отсутствие инвалидизирующих приступов или редкие инвалидизирующие приступы, соответственно) — у 94%. В этом исследовании также были определены показатели согласованности между местом окончательной резекции и следующими факторами: ВЭЭГ (100%), ПЭТ (100%), МРТ (99,0%) и тест Вада (90,4%). Самая низкая согласованность была обнаружена с ОФЭКТ (84,6%) и нейропсихологическим тестированием (82,5%). Интересно, что сильная латерализация памяти по тесту Вада была связана с отличным долгосрочным контролем приступов, и наоборот, то есть низкая разница в баллах между участками предсказывала продолжение приступов [20].

Селективная амигдалогиппокампэктомия (САГ) У пациентов с МТЛ и МТС, которым проводится эта методика, также могут быть достигнуты результаты, сопоставимые с результатами АТЛ, но с более обширными (неокортикальными височными) резекциями [21]. Хотя САГ изначально была предложена как метод, позволяющий минимизировать нейрокогнитивные нарушения за счет сохранения неокортикальной височной коры, споры о ее результатах касаются скорее нейропсихологических нарушений, чем показателей отсутствия приступов, по сравнению со стандартной АТЛ. Хотя существуют некоторые данные о том, что САГ приводит к лучшим когнитивным функциям, чем АТЛ [22], САГ, выполненная у пациентов с недостаточным резервом памяти, может привести к дефициту вербальной памяти в случаях с доминантной височной долей [23]. Эта тема была рассмотрена Шраммом, который пришел к выводу, что существуют значительные доказательства улучшения нейропсихологических результатов при САГ [24]. На исходном этапе до операции у пациентов с эпилепсией, особенно с височной эпилепсией, часто наблюдается некоторая степень когнитивных нарушений, которые могут еще больше усугубиться после операции. Было показано, что более обширные резекции височной доли обеспечивают лучшие результаты контроля приступов, однако они с большей вероятностью вызывают когнитивные нарушения, поскольку более обширная резекция сопряжена с риском повреждения большей части функциональной ткани [25]. Для дальнейшей количественной оценки связи между степенью резекции височной доли и когнитивными результатами была изучена группа из 47 правшей с левосторонней височной эпилепсией, перенесших переднюю височную лобэктомию. Когнитивные изменения сравнивались между ограниченной резекцией (1–2 см для мезиальной области и ≤ 4 см для неокортикальной) и более обширной резекцией (> 2 см для мезиальной области и ≥ 4 см для неокортикальной). Различий в когнитивных результатах между группами не было, однако была обнаружена отрицательная корреляция с возрастом начала приступов [26].

Заключение. Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии является высокоэффективным и доказанным методом терапии при правильном отборе пациентов и точной предоперационной локализации эпилептогенной зоны. Резекционные методы, в частности передняя височная лобэктомия и селективная амигдало-гиппокампэктомия, демонстрируют наивысшие показатели контроля приступов, особенно при медиальной височной эпилепсии с гиппокампальным склерозом. Минимально инвазивные технологии, такие как MRI-контролируемая лазерная интерстициальная термотерапия, расширяют возможности лечения пациентов с глубинными или труднодоступными очагами при снижении хирургической заболеваемости. Паллиативные и нерезекционные методы, включая мозолистомию, VNS, RNS и DBS, обеспечивают значимое снижение частоты приступов у пациентов, не являющихся кандидатами для резекции. Современный мультидисциплинарный подход позволяет не только улучшить контроль приступов, но и повысить нейрокогнитивные и социальные исходы, а также качество жизни пациентов.

Список литературы.

1. Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., & Eliasziw, M. (2001). A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 345(5), 311–318.
2. Engel, J. Jr. (2014). Approaches to refractory epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17(Suppl 1), S12–S17.
3. Téllez-Zenteno, J. F., Dhar, R., & Wiebe, S. (2005). Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery. *Brain*, 128(5), 1188–1198.
4. Curry, D. J., Gowda, A., McNichols, R. J., & Wilfong, A. A. (2012). MR-guided laser ablation of epileptogenic foci in children. *Epilepsy & Behavior*, 24(4), 408–414.
5. Jermakowicz, W. J., & Kanner, A. M. (2017). Laser thermal ablation for epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 79, 16–21.
6. Willie, J. T., et al. (2014). Real-time magnetic resonance-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 74(6), 569–585.
7. Kang, J. Y., et al. (2016). Laser interstitial thermal therapy for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 57(2), 325–334.
8. Hoppe, C., & Helmstaedter, C. (2017). Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in epilepsy surgery. *Seizure*, 48, 45–52.
9. Wu, C., et al. (2019). Outcomes of laser ablation in older patients with epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 131(3), 781–789.
10. Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (2009). Cognitive outcomes after epilepsy surgery. *Epilepsia*, 50(Suppl 1), 66–72.
11. Baxendale, S. (2015). Neuropsychological outcomes of epilepsy surgery. *Epilepsy Research*, 110, 24–34.
12. Spencer, S. S., et al. (1988). Corpus callosotomy for epilepsy. *Neurology*, 38(1), 19–24.
13. Morrell, F. (1989). Multiple subpial transection: A new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 70(2), 231–239.
14. Villemure, J. G., & Rasmussen, T. (1993). Functional hemispherectomy. *Neurosurgery*, 33(3), 389–397.
15. Delalande, O., & Bulteau, C. (2008). Hemispherotomy techniques. *Neurosurgical Focus*, 25(3), E4.
16. Englot, D. J., et al. (2011). A meta-analysis of vagus nerve stimulation for epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 115(6), 1248–1255.
17. Morrell, M. J. (2011). Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*, 77(13), 1295–1304.
18. Wiebe, S., et al. (2001). Surgery versus medication for temporal epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 345(5), 311–318.
19. Jehi, L., et al. (2009). Predictors of seizure recurrence after temporal lobectomy. *Epilepsia*, 50(9), 2000–2008.
20. Bell, B. D., et al. (2011). Wada test results and seizure outcome. *Epilepsy & Behavior*, 20(3), 548–552.
21. Schramm, J. (2008). Temporal lobe epilepsy surgery. *Neurosurgery*, 62(6 Suppl 3), 1179–1186.
22. Helmstaedter, C., et al. (2003). Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsia*, 44(6), 776–782.
23. Baxendale, S., et al. (2006). Memory outcomes after dominant temporal lobe surgery. *Brain*, 129(2), 352–364.
24. Schramm, J. (2012). Temporal lobe epilepsy surgery and cognition. *Epilepsy Research*, 98(2–3), 155–162.

25. Sherman, E. M. S., et al. (2011). Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, 20(3), 367–373.
26. Loring, D. W., et al. (1990). Neuropsychological effects of anterior temporal lobectomy. *Neurology*, 40(7), 1094–1099.
27. Fisher, R., et al. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 899–908.