

Глава 5

ЛЕЧЕНИЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

5.1. Хирургическое лечение при фармакорезистентной эпилепсии

Цели хирургического лечения при фармакорезистентной эпилепсии:

- избавление пациента от приступов;
- отмена лекарственной терапии или уменьшение дозы препаратов;
- снижении риска внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (SUDEP — Sudden Unexplained Death in Epilepsy), которая связана с резким рефлекторным угнетением кардиореспираторной функции у больных с фармакорезистентными приступами [294].

Основная задача, стоящая перед хирургом, — полное удаление эпилептогенной коры головного мозга с максимальным сохранением функциональных участков мозга и минимизацией нейропсихологического дефицита.

Фармакорезистентность эпилепсий вынуждает в некоторых случаях прибегать к хирургическому лечению, которое возможно при соблюдении следующих условий:

- эпилепсия носит фокальный характер;
- достоверно определена область мозга, провоцирующая приступы;

- удаляемая часть не контролирует значимые функции (речь, движение и т.д.);
- удаление данной зоны не должно приводить к снижению качества жизни из-за неврологического или нейропсихологического дефицита.

Хирургическое лечение является одним из важных способов лечения ФРЭ и порой становится «последним доводом королей» после безуспешных попыток использования АПМ [115, 220, 228, 230, 270, 284, 357, 383].

В России активно используются хирургическое лечение при ФРЭ [57–60, 64].

Контроль над приступами удается достичь у примерно у 70% оперированных пациентов [59, 60]. Операции могут проводиться пациентам с МР-негативными фармакорезистентными формами эпилепсии [61].

В настоящее время существует длительная задержка между началом приступов и хирургическим вмешательством [326, 369]. Эта задержка для детей с ФРЭ может препятствовать их умственному и физическому развитию [180].

Однако даже при запоздалом проведении операции существуют вероятность благоприятного результата. Согласно мнению J.D. Lang и соавт. (2018), у пожилых пациентов хирургическое лечение эпилепсии имеет равные или даже более высокие показатели успеха по сравнению с более молодыми пациентами. Пациенты более старшего возраста могут подвергаться большему риску развития послеоперационной гиромы и дефицита памяти, особенно после резекций доминирующей височной доли [272].

Для активизации внедрения хирургических методов лечения ФРЭ, помимо создания специализированных центров, необходимо проведение разъяснительной работы среди населения [428].

За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в области малоинвазивных хирургических методов лечения ФРЭ. Эти процедуры имеют значительные преимущества перед открытой хирургией в том, что они вызывают меньший дискомфорт и инвалидизацию, позволяя

при этом лучше сохранять функциональную ткань. Примером такой процедуры является МРТ-направленная стереотаксическая лазерная интерстициальная термотерапия [242, 297, 420]. Методика может применяться при лечении ФРЭ, имеющей в качестве морфологической основы медиальный височный склероз, гипоталамические гамартумы, кавернозные гемангиомы, а также небольшие корковые дисплазии и пороки развития. В некоторых центрах она используется в качестве начальной терапии вместо передней височной лобэктомии [358].

Для лечения ФРЭ также используется стереотаксическая радиохирургия (кибернож) [336, 390].

Выделяются две основные группы операций — резективные и функциональные.

5.1.1. Резективные операции

При этом виде операций осуществляется удаление эпилептогенной зоны. Как правило, она имеет выраженный морфологический субстрат (опухоль головного мозга; пороки развития коры головного мозга; сосудистые мальформации; медиальный височный склероз). Эпилептогенная зона зачастую простирается за границы этого субстрата, что требует ее определения функциональными методами диагностики. Резекция может быть рутинная, лазерная или радиочастотная (кибернож) [118]. Основные резективные операции: лоботомия (лейкотомия), гемисферэктомия, лезионэктомия.

Лоботомия и лобэктомия. При лоботомии удаляется часть доли головного мозга. При лобэктомии удаляется вся доля. Лобэктомия выполняется строго в пределах анатомических границ.

На сегодняшний день наиболее распространенными операциями являются височная лоботомия и лобэктомия, которые могут быть эффективными при лечении фармакорезистентной височной эпилепсии [117, 365, 424].

Данные операции могут выполняться при лечении ранней детской фармакорезистентной фокальной эпилепсии (ФРФЭ), но необходимо длительное наблюдение, поскольку

поздний рецидив приступов может наступить в период до 28 месяцев после операции [368].

Согласно данным X. Yang и соавт. (2020), не было статистически значимой разницы в исходах приступов или частоте послеоперационных осложнений между передней височной лоботомией и лобэктомией у пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией [426].

Основные осложнения после височной лобэктомии: верхнеквадрантная гомонимная гемианопсия, нарушения памяти и внимания [63].

Гемисферэктомия показана пациентам с ФРЭ, вызванной диффузным поражением одного полушария головного мозга, при сохранности другого [153, 333]. При анатомической гемисферэктомии удаляется полностью внешний слой одного полушария мозга, а при функциональной проводится частичное удаление с резекцией мозолистого тела для предотвращения распространения эпилептических импульсов в другое полушарие [116].

Гемисферэктомия доказала свою эффективность у педиатрических пациентов с односторонними поражениями полушарий, но недостаточно используется у взрослых [204]. Тем не менее использование гемисферэктомии оправданно у взрослых пациентов с гемипарезом и ФРЭ [165, 351].

Согласно данным B. Schmeiser и соавт. (2017), благоприятный контроль приступов и приемлемый функциональный результат могут быть достигнуты с помощью гемисферэктомии у взрослых с ФРЭ. Риск послеоперационного дефицита является умеренным, и даже пожилые пациенты способны справиться с послеоперационными двигательными нарушениями [350].

Согласно данным W.H. Nu и соавт. (2016), у 73% пациентов, перенесших гемисферэктомию, наблюдалось прекращение приступов. Негативный прогноз результата этой операции имеется для больных с эпилептической этиологией нарушений развития, бифокальными приступами, отсутствием латерализации на ЭЭГ и контралатеральными аномалиями на МРТ [222].

У некоторых пациентов после гемисферэктомии развиваются рецидивирующие судороги, что требует повторного оперативного вмешательства [153].

Лезионэктомия. При лезионэктомии удаляется поврежденная или патологически функционирующая область головного мозга. При данном виде операций, в отличие от гемисферэктомии и мультилобарной резекции, осуществляется ограниченная резекция [131, 412]. Порой нет необходимости проводить массивную резекцию, например удаления очага поражения и окружающего его гемосидерина достаточно для пациентов с кавернозными мальформациями, проявляющимися эпилепсией [164, 355]. Индивидуально подобранная лезионэктомия инсультных поражений является приемлемо безопасной и обеспечивает удовлетворительное купирование приступов [406]. Тем не менее при резекции опухолей необходимо изначально полное удаление очага поражения [378].

5.1.2. Функциональные операции

При функциональных операциях осуществляется рассечение анатомических и функциональных связей между отделами головного мозга. Основные операции: лейкотомия, каллозотомия и осуществление субпиальных насечек [312].

При **лейкотомии** осуществляется рассечение белого вещества головного мозга, в частности между лобной долей и таламусом. Данный вид операций применяется при ФРЭ [319].

При **каллозотомии** у пациентов с ФРЭ осуществляется рассечение мозолистого тела с целью прекращения распространения эпилептиформной активности с одного полушария на другое [175]. Такая операция показана при:

- невозможности выполнения гемисферэктомии, при которой имеется большая вероятность нарушения сенсорной, моторной и зрительной функций;
- билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом;
- наличии независимых эпилептогенных участков коры [72].

Операция может быть выполнена открытым способом с помощью стандартной краниотомии и операционного микро-

скопа или же с помощью мини-краниотомии с помощью эндоскопа [366].

В последнее время при каллозотомии вместо классического механического рассечения применяется МРТ-направленная стереотаксическая лазерная интерстициальная термотерапия, являющаяся более безопасным и малоинвазивным методом лечения пациентов с ФРЭ; привлекательной альтернативой традиционной открытой каллозотомии для пациентов, не желающих или неспособных подвергнуться открытой операции [106, 316, 334, 420].

Положительный эффект от каллозотомии имеется в 75–100% случаев при приступах типа drop attack [72]. При других типах приступов положительные результаты составляет 50% [74].

Множественные субпиальные насечки. Нанесение на серое вещество головного мозга множественных субпиальных насечек (Multiple Subpial Transections — MST) препятствует распространению эпилептогенной активности, позволяя при этом сохранить функционирование коры головного мозга [190]. Положительные результаты имеются в 70% случаев [72, 413].

MST в сочетании с частичной резекцией очага поражения — эффективный метод лечения ФРЭ из тех областей коры, удаление которых приведет к потере возможности сенсорной обработки информации, нарушению лингвистических функций или параличу (функционально значимых отделов коры). MST более эффективна, чем нейромодуляторные методы лечения (стимуляция блуждающего нерва, глубокая стимуляция мозга и ответная нейростимуляция). Тем не менее частота осложнений при MST выше, чем при резекционной и нейромодуляторной терапии [335].

5.2. Инвазивная нейростимуляция при фармакорезистентной эпилепсии

Многим пациентам не может проводиться резективное или функциональное хирургическое вмешательство, поскольку эпилептогенный субстрат находится в функционально

значимых отделах коры. В таких ситуациях используются паллиативные хирургические методы лечения, включающие стимуляцию глубинных структур головного мозга, стимуляцию блуждающего нерва, кортикальную ответную стимуляцию [118, 260].

Инвазивная нейростимуляция появилась как эффективный метод лечения из-за своей относительной безопасности, обратимости и более низкого риска осложнений [410].

Однако интракраниальная нейростимуляция имеет больший профиль побочных эффектов по сравнению с экстракраниальной стимуляцией [203]. Инвазивная нейростимуляция не проводится у пациентов с повышенным анестезиологическим риском, а также у пациентов с дополнительными сопутствующими психическими или неврологическими заболеваниями.

5.2.1. Стимуляция глубинных структур головного мозга

При стимуляции глубинных структур головного мозга (Deep Brain Stimulation — DBS) генератор посылает импульсы к электродам, расположенным в глубинных структурах головного мозга (ядра таламуса, восходящая часть ретикулярной формации, гиппокамп). Эта методика используется при лечении ФРЭ [103, 163, 423].

Согласно рекомендациям Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (U.S. Food and Drug Administration), двусторонняя стимуляция переднего ядра таламуса при эпилепсии показана в качестве дополнительной терапии для снижения частоты приступов у лиц в возрасте 18 лет и старше с диагнозом эпилепсии, характеризующейся фокальным началом приступов с вторичной билатерализацией или без нее, рефрактерных к трем или более противоэпилептическим препаратам [343].

При стимуляции переднего ядра таламуса дистанционно модулируется возбудимость нейрональной сети за счет десинхронизации нейрональной активности в эпилептогенном очаге, подавления патологической электрической активности, уменьшения потери нейрональных клеток, ингибирования

иммунного ответа, модуляции энергетического метаболизма нейронов [133, 388].

Инвазивная стимуляция переднего ядра таламуса и гиппокамп по эффективности превосходит неинвазивные методы нейромодуляции, такие как чрескожная стимуляция вагуса (Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation — tVNS) и транскраниальная магнитная стимуляция (Transcranial Magnetic Stimulation — TMS) [133].

Согласно данным М.С.Н. Li, М. J. Cook (2018), половина всех пациентов из клинических исследований испытала снижение частоты приступов на 46–90% при проведении стимуляции переднего ядра таламуса и на 48–95% при стимуляции гиппокамп [279].

У изначально не реагирующих на лечение пациентов после репозиции электродов возможно достижение лучших результатов [209].

Согласно данным Н. R. Park и соавт. (2019), у некоторых пациентов, которые не реагировали на предшествующую стимуляцию блуждающего нерва, имелись благоприятные исходы на стимуляцию глубинных структур головного мозга [318].

5.2.2. Стимуляция блуждающего нерва

При стимуляции блуждающего нерва (Vagal Nerve Stimulation — VNS) осуществляется имплантация под кожу пациента в области ключицы миниатюрного электронного устройства, генерирующего электрические импульсы, которые через электроды передаются на левый блуждающий нерв в области шеи между общей сонной артерией и внутренней яремной веной. Стимулятор программируется на генерирование импульсов определенной частоты, амплитуды с определенными интервалами. Пациенту дается специальный магнит, который при поднесении к вживленному стимулятору запускает процесс генерации импульсов. Это выполняется в случае внезапного возникновения эпилептического приступа для его остановки или снижения интенсивности.

VNS возбуждает толстые миелинизированные афферентные нервные волокна блуждающего нерва, что, в свою