

О.А. Лапоногов, д.м.н., профессор; К.Р. Костюк, к.м.н., ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН Украины», г. Киев

Современные взгляды на проблему хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии

Лечение эпилепсии является одной из наиболее сложных проблем неврологии, нейрохирургии и психиатрии. Основным методом терапии является длительный, иногда пожизненный прием антиэпилептических препаратов (АЭП), которые отличаются по своей химической структуре и механизму действия. Данные различных авторов указывают, что АЭП эффективны у 70-75% больных, а у 25-30% пациентов отмечается резистентность к антиэпилептической терапии. Только в США около 350 тыс. больных страдает фармакорезистентной формой эпилепсии. Необходимо отметить, что даже при эффективной фармакотерапии длительный прием противосудорожных препаратов может вызывать развитие различных побочных эффектов, из-за которых больные не могут продолжить консервативное лечение. К сожалению, в Украине пока еще не проведено детального эпидемиологического исследования, изучающего распространенность эпилепсии и эффективность антиэпилептической терапии. Учитывая статистические показатели развитых стран, можно предположить, что в Украине эпилепсией болеют около 320 тыс. человек. Среди них возможными кандидатами для хирургического лечения могут быть более 16 тыс. пациентов.

При лечении эпилепсии учитывают этиологические факторы, патологические структурно-функциональные изменения головного мозга, а также особенности клинического течения болезни. В настоящее время расширяются показания к различным хирургическим методам лечения эпилепсии. Объяснением этому является стремительное развитие нейрохирургических технологий, позволяющих осуществлять оперативные вмешательства с большой точностью и практически на всех уровнях центральной нервной системы. Современные электрофизиологические и нейрорентгенологические методы исследования способствуют более точному определению структурных изменений при эпилепсии, выявлению очагов патологической электрической активности и путей ее распространения в мозге. Это, в свою очередь, предоставляет возможность определить целесообразность хирургического лечения, спланировать хирургическую тактику и объем вмешательства, а также прогнозировать ожидаемые результаты.

Отбор кандидатов на хирургическое лечение и факторы прогноза

Освещая современную проблему хирургического лечения эпилепсии, необходимо акцентировать внимание на алгоритме проведения диагностических процедур больным, которые являются потенциальными кандидатами для такого вида лечения. Клиническими показателями к операции являются частые эпилептические припадки, резистентные к адекватному медикаментозному лечению, а также прогрессирующие психоинтеллектуальные, эмоциональные расстройства. Целью хирургических вмешательств является полное прекращение эпилептических припадков или значительное снижение их частоты и выраженности, улучшение качества жизни больных, создание условий для социальной и педагогической их адаптации. Данные современной литературы указывают, что чем раньше от момента установления фармакорезистентности проведено хирургическое вмешательство, тем лучше прогноз результатов такого лечения. Такое положение объясняется тем, что на раннем этапе болезни удается более эффективно остановить прогрессирование, нивелировать или затормозить воздействие эпилептического процесса на формирование когнитивных, моторных и других нарушений. В настоящее время рекомендуемым сроком рассмотрения вопроса относительно хирургического лечения при эпилепсии являются 1,5-2 года безуспешной специфической медикаментозной терапии. В случаях диагностирования симптоматической эпилепсии, при установлении локального очагового поражения головного мозга (малодифференцированные опухоли, артериовенозные мальформации, каверномы, медианный височный склероз, арахноидальные кисты и другие) хирургические вмешательства рекомендовано проводить в более ранние сроки. Следует отметить, что длительное течение болезни значительно повышает риск внезапной непредвиденной смерти, которая отмечается в 1-10 случаях на 1 тыс. больных эпилепсией. Особенно высоки эти показатели

у пациентов с фармакорезистентной формой заболевания.

Методы обследования больных

Перед операцией проводится детальное инструментальное обследование пациентов с использованием современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методов, которые позволяют наиболее четко локализовать очаг эпилептической активности, пути распространения патологической электрической импульсации. Основным электрофизиологическим методом исследования больных эпилепсией является электроэнцефалография (ЭЭГ). Среди электрофизиологических методов основными в планировании хирургической тактики являются цифровая ЭЭГ и видео-ЭЭГ. В ряде случаев помогают локализовать очаг эпилептической активности кортикография, а также установление глубинных внутримозговых и субдуральных электродов.

Базовым нейрорентгенологическим методом при эпилепсии является магнитно-резонансная томография (МРТ), дополнительными — компьютерная томография (КТ), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). ОФЭКТ позволяет определять снижение кровотока, а ПЭТ — сниженный метаболизм глюкозы или гамма-аминомасляной кислоты в очаге эпилептической активности в межприступном периоде.

К новейшим диагностическим технологиям относятся магнитно-резонансная (МР) спектроскопия, функциональная МРТ, магнитная ЭЭГ. Суть МР-спектроскопии заключается в получении биохимической информации и эхо-снимков в трехмерном пространстве за счет определения ацетил-аспарката. Снижение его более чем на 20% в сравнении с противоположным полушарием указывает на развивающиеся процессы нейрональной дегенерации. Функциональная МРТ определяет метаболизм оксигемоглобина, концентрация которого снижается в очаге эпилептической активности. Магнитная ЭЭГ, используя технологию сверхнизких температур, проводит запись магнитных полей, что позволяет фиксировать изменения мозга в межприступном периоде. Эта методика хорошо сопоставима с данными интраоперационной кортикографии, а также записями глубинных электродов, что может позволить исключить необходимость применения инвазивных диагностических методов.

Резекционные операции

Хирургическое лечение эпилепсии развывается по двум основным направлениям. Первый — классические резекционные операции, второй — функциональные или паллиативные вмешательства. Целью резекционных операций является, во-первых, удаление первичного эпилептогенного фокуса, включая зону морфологического поражения; во-вторых — отключение эпилептогенного фокуса от других структур мозга, которые принимают активное участие в распространении эпилептической активности, даже при неполном удалении первичного фокуса; в-третьих — уменьшение общего числа нейронов

с измененной биоэлектрической активностью. К резекционным операциям относятся передняя височная лобэктомия, селективная амигдалогиппокампэктомия, топэктомия, гемисферэктомия.

Передняя височная лобэктомия является наиболее частым хирургическим вмешательством при эпилепсии. При этой операции резекция распространяется на 4,0-5,5 см кзади от височного полюса. Во время операции производится резекция миндалины, переднего гиппокампа и коры передних отделов височной части. Во многих случаях такие операции проводятся под «wake-up» анестезией. То есть во время резекции больной не спит, при этом выполняется картирование функционально-важных зон мозга, в частности центра речи. Многочисленные публикации указывают, что прекращение эпилептических припадков наблюдалось в среднем у 50% больных, а у 80% оставшихся пациентов частота приступов уменьшалась на 50%. Только в 5-7% случаев передняя височная лобэктомия не улучшает состояние больных. Осложнения после передней височной лобэктомии наблюдаются у 5-6% больных и чаще возникают, когда операция проводится на доминантной гемисфере. Осложнения можно разделить на две группы: хирургические и функциональные. К первой группе относятся кровоизлияние и послеоперационные инфекционные осложнения. Ко второй — контралатеральная гемипарез, дисграфия, дислексия-дисграфия, расстройства памяти, гемипарез, парез глазодвигательного нерва.

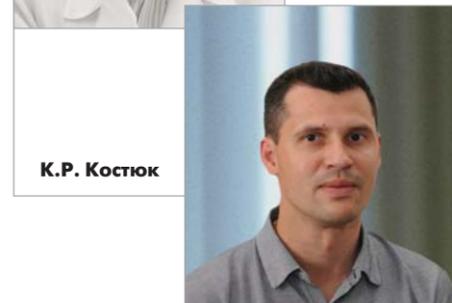
Селективную амигдалогиппокампэктомию выполняют больным эпилепсией с очаговым поражением медиобазальных отделов височной доли, чаще — вследствие медианного височного склероза или опухоли данной локализации. Впервые подобную операцию описал Р. Niemeyer (1958). При таких операциях значительно меньший риск возникновения дефицита полей зрения, дисграфии, расстройств памяти в сравнении с передней височной лобэктомией. В случаях сохранения эпилептических припадков селективная амигдалогиппокампэктомия может быть дополнена резекцией височной доли.

Топэктомия представляет собой удаление эпилептогенного очага, локализованного в височной или других областях головного мозга. В большинстве случаев основой структурных изменений являются малодифференцированные глиомы (ганглиомы, кавернозные ангиомы, дисэмбриопластические нейроектодермальные опухоли), посттравматические рубцы, локальные энцефалиты, кортикальная дисплазия, нарушение нейрональной миграции. При локализации эпилептогенного очага в функционально-важной зоне мозга или вблизи ее, топэктомия проводится под «wake-up» анестезией. В случаях комбинированной патологии, например наличия медианного височного склероза и диспластического вневисочного поражения мозга, должен быть определен ведущий очаг, который имеет ключевое значение в развитии эпилепсии в данном случае.

Гемисферэктомия проводится в детском возрасте в случаях быстрого прогрессирования эпилепсии. Гемисферэктомии применяют при диагностировании



О.А. Лапоногов



К.Р. Костюк

катастрофической эпилепсии новорожденных и у детей раннего возраста. Детей с такой формой заболевания необходимо оперировать на протяжении 2-10 месяцев с момента дебюта болезни при условии неэффективности антиэпилептической терапии. Обоснованием раннего применения хирургического вмешательства является то, что катастрофическая эпилепсия новорожденных быстро вызывает эпилептическую энцефалопатию, которая характеризуется когнитивными нарушениями. Характерная для новорожденных кортикальная пластичность и возможность формировать нейрональные связи после операции обуславливают низкий риск развития неврологического дефицита, несмотря на большой объем операции. Вопрос о проведении такой операции должен ставиться при наличии ряда факторов: одностороннего очагового структурного поражения мозга, гемипареза, локализации эпилептического очага в одной гемисфере, гемипареза, а также прогрессирующих психоинтеллектуальных расстройств. Наиболее частой причиной очагового поражения головного мозга являются врожденные мальформации, энцефалит Расмуссена, болезнь Штурге-Вебера, а также вторичные изменения в результате сосудистой патологии. Предложено несколько видов гемисферэктомии. В настоящее время применяют функциональную гемисферэктомию, которая приводит к полному прекращению эпилептических припадков в 70-80% случаев и к значительному улучшению у 15-20% больных (уменьшение частоты припадков более чем на 80%). Прекращение припадков или уменьшение их частоты приводит к улучшению интеллектуально-мнестических функций пациентов. Инфекция, гидроцефалия, интраоперационные гемодинамические расстройства являются наиболее частыми осложнениями такой операции.

Функциональные и малоинвазивные вмешательства

На современном этапе развития нейрохирургии широко используются функциональные операции, большинство из которых являются малоинвазивными. К таким нейрохирургическим вмешательствам относятся каллозотомия, различные стереотаксические и радиохирургические операции, а также электростимулирующие оперативные вмешательства.

Целью каллозотомии является предупреждение распространения эпилептической активности с одного полушария в другое. Показаниями к каллозотомии являются атонические припадки при отсутствии очагового поражения головного мозга, а также в случаях обнаружения билатеральной синхронизированной эпилептической активности. Чаще всего подобные изменения наблюдаются при криптогенной или симптоматической эпилепсии (например, синдром Леннокса-Гасто). В таких случаях проводят частичную или полную резекцию мозолистого тела. В последние годы выполняют переднюю каллозотомию, при которой производится рассечение мозолистого тела от рострума (rostrum) до задней части тела. Если эффект от операции незначительный, то через 2-3 месяца

выполняется вторая операция, во время которой рассекается оставшаяся задняя часть мозолистого тела. Такая операция редко приводит к полному прекращению припадков, но результаты довольно позитивные, учитывая разнообразие припадков и отсутствие данных об очаге эпилептической активности. В среднем в 5-10% случаев припадки прекращаются, в 65-75% — наблюдается значительное улучшение с уменьшением частоты припадков минимум на 50%. У 20% прооперированных больных частота припадков не меняется. Осложнения, которые наблюдаются после каллозотомии, делятся на хирургические и функциональные. К хирургическим относятся гидроцефалия, асептический менингит, отек и ишемия лобных долей, геморрагии и инфекционные осложнения. К функциональным осложнениям относятся острый синдром расщепления, проявляющийся в снижении спонтанной речи, недоминантной апраксии, двухстороннего симптома Бабинского, недержанием мочи, невнимательности. При каллозотомии возможны межгемисферные сенсорные диссоциации, а также синдром расщепления.

Целью субпиальной резекции является предупреждение распространения эпилептической активности при локализации эпилептического очага в функционально-важной зоне мозга.

Стереотаксическая хирургия

Наиболее распространенным миниинвазивным методом хирургического лечения эпилепсии остаются стереотаксические операции, целью которых является предупреждение распространения патологических электрических разрядов путем деструкции афферентных и эфферентных путей определенной области головного мозга. Результаты стереотаксического лечения эпилепсии впервые опубликовал Spiegel (1958). При таких вмешательствах преимущественно производятся деструкции глубинных структур височной доли. Стереотаксические операции имеют ряд преимуществ. В отличие от резекционных операций стереотаксические вмешательства малотравматичны, при них риск возникновения неврологических и психических расстройств крайне низкий. При стереотаксических операциях производится деструкция только заданных глубинных структур мозга, что приводит к блокированию функционирования сложной патологической системы эпилептического очага.

При височной эпилепсии, сопровождающейся психоэмоциональными и интеллектуальными расстройствами, чаще всего проводят двухочаговую деструкцию миндалевидного комплекса. Деструкция медианных отделов миндалевидного ядра уменьшает явления агрессивности, расторможенности и дисфории, в то время как деструкция латеральной части миндалевидного комплекса позволяет контролировать эпилептические припадки.

В России стереотаксический метод лечения больных эпилепсией внедрили Э.И. Кандель и Н.Г. Бехтерева. В Украине использование стереотаксических операций при лечении больных эпилепсией было начато профессором О.А. Лапоноговым в начале 70-х годов прошлого столетия. На сегодняшний день наибольший опыт выполнения подобных операций имеет Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова, в котором прооперированы более тысячи пациентов с разными формами эпилепсии. Также накоплен большой опыт комбинированных операций — стереотаксической деструкции амигдалогиппокампаляльного комплекса и трансплантации эмбриональной нервной ткани, которые показали высокую эффективность при лечении детей с тяжелыми формами эпилепсии, сопровождающимися психическими расстройствами. Применение такого метода лечения обосновано многочисленными экспериментальными работами, в которых исследовали возможности приживления различных видов имплантированной ткани в мозг реципиента, их влияние на биоэлектрическую активность, особенности иммунологических изменений

в процессе структурно-функциональной интеграции. Целесообразность использования эмбриональной нервной ткани обоснована тем, что она хорошо приживается в мозг реципиента, при этом она восстанавливает свои пластические способности и дифференцируется в зрелые формы. Эмбриональная ткань не вызывает выраженных аутоиммунных реакций, предотвращает появление и распространение активационных процессов в мозг реципиента. Мишенями стереотаксических операций при эпилепсии являются вентрально-оральные и вентрально-передние ядра таламуса, поля Фореля, заднемедиальный гипоталамус.

Одним из новейших направлений стереотаксической хирургии являются радиохирургические операции. Наибольший опыт радиохирургического лечения эпилепсии накоплен при использовании установки гамма-нож. Метод операций гамма-нож базируется на доставке в заданную цель в мозг гамма-волн небольшой интенсивности из 201 радиоактивного источника. В последних публикациях показана эффективность использования гамма-ножа при лечении височной эпилепсии. У 70-80% больных после проведения подобных радиохирургических вмешательств удается достичь стойкой ремиссии заболевания. Гамма-нож операции рекомендовали себя как эффективный метод лечения геластической эпилепсии в сочетании с гамматомой гипоталамуса, представляющей собой одну из форм нарушения развития коры головного мозга.

Электростимуляция

Целью всех электростимулирующих хирургических вмешательств является усиление тормозных процессов в отдельных мозговых структурах, которые вызывают ингибирующее влияние на межпароксизмальную деятельность эпилептического очага, на возникновение, распространение и генерализацию эпилептических разрядов. Глубинные внутримозговые электроды чаще всего имплантируют в переднее и центральное-медианное ядро таламуса, в головку хвостатого ядра, мозжечок (зубчатое ядро, передние отделы коры), субталамическое ядро, гиппокамп. Изучалась эффективность корковой стимуляции. Данные методики находятся на этапе изучения и усовершенствования, поскольку количество проведенных операций невелико, эффективность низкая, а стоимость стимулирующих систем достаточно высокая.

Среди электростимулирующих хирургических вмешательств ведущая роль принадлежит стимуляции блуждающего нерва (СБН), при которой не выполняется операция на мозговых структурах. С 1990 года, когда J.K. Penry впервые внедрил стимуляцию блуждающего нерва в практику, в мире выполнено более 40 тыс. подобных операций. Позитивный эффект основывается на том, что длительная СБН приводит к блокированию мембранного перемещения ионов (натрий, калий, кальций) в нервных клетках, инициирует мозговое торможение за счет усиления ГАМК-эргической трансмиссии, а также ингибирует глутаматергическую возбуждающую нейротрансмиссию и контролирует моноаминергическую регуляцию. Наилучшими кандидатами на проведение СБН являются пациенты с резистентными к медикаментозной терапии парциальными припадками или с припадками без вторичной генерализации. Проведено несколько рандомизированных многоцентровых исследований, изучающих эффективность СБН. Согласно полученным данным после проведения СБН частота эпилептических припадков уменьшается в среднем на 23-45%. Уменьшение частоты припадков после операции на 75% и 50% наблюдалось в среднем в 4-15% и 22-27% случаев соответственно. Лишь у отдельных больных удается добиться полного прекращения припадков.

Опыт Института нейрохирургии

Комплексное лечение эпилепсии является одной из важнейших научных тем Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова на протяжении последних 40 лет.

Ведущими являлись разработки различных хирургических методов лечения эпилепсии, однако без комплексной терапии решение этой проблемы было невозможным. Целью научных исследований являлась разработка методов выявления патогенетических механизмов эпилепсии и способов коррекции их нарушений. Среди патомеханизмов, определяющих возникновение и развитие эпилепсии, наряду с нейрогенными механизмами большое значение имеют гемодинамические нарушения. Установлено снижение системного и регионального мозгового кровотока в области эпилептогенного очага, замедление линейного кровотока, снижение артериального притока и затруднение венозного оттока. Исследования, проведенные в Институте нейрохирургии им. А.П. Ромоданова, показали, что течение тяжелых форм эпилепсии, особенно у детей и подростков, в большинстве случаев сопровождается значительными изменениями проантиоксидантного статуса, а также активацией свободнорадикального перекисления в крови. Учитывая, что при более тяжелых формах эпилепсии уровень угнетения антиоксидантной активности существенно нарастает, стало возможным считать, что выраженность процессов перекисного окисления тесно связана с частотой эпилептических припадков и выраженностью психических нарушений. Установлена важная роль иммунных нарушений в патогенезе эпилепсии. У большинства больных выявлено достоверное повышение сенсибилизации нейтрофилов к альбумину и нейронспецифическому белку, а также повышение уровня иммунных комплексов. Учитывая проведенные исследования, в Институте нейрохирургии им. А.П. Ромоданова, помимо применения различных хирургических вмешательств, при эпилепсии широко используется комплексная противосудорожная терапия, направленная на нормализацию биоэлектрической активности головного мозга больных, коррекцию гемодинамических, иммунных нарушений, нормализацию антиоксидантного статуса пациента. Такой комплексный подход к лечению позволил в 15-18% случаев исключить фармакорезистентность у больных эпилепсией и улучшить состояние больных без проведения хирургических вмешательств.

На протяжении последних 15 лет в Институте нейрохирургии им. А.П. Ромоданова прооперировано более 500 больных с различными формами эпилепсии. Проведены разного вида стереотаксические операции, такие как одно- и двухсторонняя криоамигдалэктомия, стереотаксическая гиппокампэктомия, трансплантация эмбриональной нервной ткани в комбинации с криоамигдалэктомией. Проводились различные резекционные операции — передняя височная лобэктомия, топэктомия, а также кистоперитонеостомия, вентрикулоперитонеостомия. Пациенты, которым проводились резекционные операции, имели симптоматическую эпилепсию вследствие медиального височного склероза, арахноидальных кист, опухолей головного мозга различного генеза, каверном, очаговых энцефалитов и посттравматических рубцов, патологии церебральных сосудов. Стереотаксические вмешательства выполнялись в основном пациентам с криптогенной эпилепсией или с множественными поражениями головного мозга. Результаты хирургического лечения оценивались по двум критериям: степень уменьшения частоты эпилептических припадков и степень регресса психических расстройств. Анализ результатов использования различных нейрохирургических методик лечения фармакорезистентных форм эпилепсии показал их различную эффективность. Полное прекращение эпилептических припадков или значительное снижение их частоты (более чем на 90%) наблюдалось у 65% прооперированных больных. Снижение частоты припадков на 75% и более имело место в 21% случаев. У оставшихся 14% пациентов частота припадков изменялась незначительно или вовсе не менялась.

Динамика психических расстройств у больных эпилепсией, получавших хирургическое лечение

Большинство больных эпилепсией, которым проводились различные нейрохирургические вмешательства, имели психические расстройства различной степени выраженности. Это можно объяснить тяжелым и длительным течением болезни, действием антиэпилептических препаратов, социальной дезадаптацией многих пациентов. Характер психических расстройств у взрослых и детей существенно отличался. Если у взрослых преобладали эмоционально-волевые и характерологические девиации, то у детей доминировали интеллектуально-мнестические расстройства. Интеллектуальные расстройства проявлялись нарушением аналитико-синтетической функции, вязкостью мышления, нарушением оперативной речевой и зрительной памяти. Среди психоэмоциональных расстройств чаще отмечались явления возбуждения, негативизма, агрессивности. У взрослых больных чаще проявлялись депрессивные состояния, паранойя, а также специфические эпилептические характерологические изменения. Последние также имели место у детей с длительным течением болезни и проявлялись полярностью эмоций, негативизмом, психомоторной расторможенностью, сложностями в управлении поведением в семье, детских учреждениях, школе. Анализ характера психических изменений больных с тяжелыми формами эпилепсии позволил сформулировать следующие выводы. Причиной возникновения психических расстройств являются органическое поражение головного мозга, нарушение функционирования нейротрансмиттерных систем, побочное действие антиэпилептических препаратов, социальная дезадаптация. К факторам, влияющим на выраженность психических расстройств, следует отнести локализацию эпилептического очага в доминантной гемисфере мозга, ранний дебют болезни и длительное ее течение, сочетание диффузных и очаговых изменений биоэлектрической активности мозга, длительный прием антиэпилептических препаратов, их большие дозы и политерапия.

После операции стереотаксической деструкции миндалевидного ядра уменьшение выраженности психических расстройств психоэмоциональной сферы наблюдалось у 78% больных, в 4% случаев они полностью нормализовались. У большинства прооперированных детей улучшалось общее восприятие, активное внимание, ориентация в пространстве. У детей появлялась способность к конструктивному праксису, корригировались характерологические особенности. Пациенты становились более критичными, у большинства улучшалась аналитико-синтетическая функция, снижалась инертность нейродинамических процессов головного мозга. У детей отмечалось улучшение речи в виде снижения выраженности дизартрических расстройств, увеличение словарного запаса, у части из них появлялась экспрессивная речь, осознанное произношение отдельных слов. У взрослых пациентов после операции отмечалось уменьшение явлений тревожности и депрессии.

Анализ результатов коррекции психических расстройств после операции позволяет утверждать, что степень коррекции психических нарушений зависит от эффективности операции, главным показателем которой является контроль эпилептических припадков. В послеоперационном периоде регресс психических расстройств также происходит за счет нормализации функционирования головного мозга, уменьшения доз антиэпилептических препаратов, улучшения социальной адаптации пациентов.

В заключение необходимо отметить, что раннее выявление фармакорезистентных форм эпилепсии и использование дифференцированных хирургических методик позволяет контролировать эпилептические припадки, корригировать психические расстройства и улучшать качество жизни пациентов.