

## Эпилептический статус после удаления опухолей головного мозга

© К.Н. Лаптева<sup>1</sup>, И.А. Савин<sup>1</sup>, В.Н. Шиманский<sup>1</sup>, М.А. Масленникова<sup>2</sup>, Д.С. Ким<sup>1</sup>, Е.Ю. Соколова<sup>1</sup>,  
О.Б. Сазонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

### Резюме

Эпилептический статус (ЭС) — продолженное течение клинической и/или электрографической эпилептиформной активности (ЭА) или серия судорожных приступов, между которыми отсутствует восстановление исходного уровня бодрствования. В литературе практически не рассматриваются особенности течения и исходы ЭС у пациентов в ближайшие сроки после удаления опухолей головного мозга.

**Цель исследования.** Анализ клинических и электрографических проявлений ЭС, его течения и исходов у пациентов в ближайшие сроки после удаления опухоли головного мозга.

**Материал и методы.** Проанализированы истории болезней 18 пациентов старше 18 лет, у которых после удаления опухоли головного мозга развился ЭС. Критериями установки диагноза являлись повторные эпилептические приступы без восстановления исходного уровня бодрствования между ними, стереотипные двигательные феномены, сниженный уровень бодрствования в сочетании с продолженной эпилептической активностью по данным видео-электроэнцефалография-мониторинга. Изучены показания электроэнцефалографии, неврологического статуса, результаты компьютерной томографии пациентов, материалы лабораторных исследований, а также особенности терапии и исходы заболевания.

**Результаты.** В гистологической структуре опухолей преобладали метастазы (33%) и менингиомы (16%). В 61% случаев опухоли располагались супратенториально. Судорожные приступы до операции наблюдались только у 2 пациентов. В 62% случаев отмечено бессудорожное течение ЭС. В 77% случаев ЭС удалось купировать. Летальность в исследуемой группе составила 44%.

**Заключение.** Развитие ЭС в ближайший период после удаления опухоли головного мозга встречается крайне редко (около 0,09%). Это осложнение ассоциировано с высоким уровнем летального исхода. Отмечается повышенная (62%) частота бессудорожного течения ЭС, что необходимо учитывать при послеоперационном ведении больных.

**Ключевые слова:** эпилептический статус, опухоли головного мозга, электроэнцефалография.

### Информация об авторах:

Лаптева К.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-1163-7253>

Савин И.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2594-5441>

Шиманский В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-3816-847X>

Масленникова М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5142-0361>

Ким Д.С. — <https://orcid.org/0000-0003-2354-6930>

Соколова Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-0446-8781>

Сазонова О.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-6204-0062>

**Автор, ответственный за переписку:** Лаптева К.Н. — e-mail: [laptevakr@gmail.com](mailto:laptevakr@gmail.com)

### Как цитировать:

Лаптева К.Н., Савин И.А., Шиманский В.Н., Масленникова М.А., Ким Д.С., Соколова Е.Ю., Сазонова О.Б. Эпилептический статус после удаления опухолей головного мозга. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* 2023;87(3):65–73.

<https://doi.org/10.17116/neiro20238703165>

## Status epilepticus after brain tumor surgery

© К.Н. Lapteva<sup>1</sup>, I.A. Savin<sup>1</sup>, V.N. Shimansky<sup>1</sup>, M.A. Maslennikova<sup>2</sup>, D.S. Kim<sup>1</sup>, E.Yu. Sokolova<sup>1</sup>, O.B. Sazonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Status epilepticus (SE) is characterized by continuous course of clinical and/or electrographic epileptic seizures. There are little data on the course and outcomes of SE after resection of brain tumors.

**Objective.** To analyze clinical and electrographic manifestations of SE, its course and outcomes in short-term period after resection of brain tumors.

**Material and methods.** We analyzed medical records of 18 patients over 18 years old between 2012 and 2019. All patients underwent resection of brain tumor and developed SE after surgery. Clinical criteria were repeated epileptic seizures without interictal recovery of consciousness, stereotypical motor phenomena, impaired consciousness with continued epileptic activity according to video-EEG data. We analyzed EEG data, neurological status, CT and laboratory data.

**Results.** Metastases (33%) and meningiomas (16%) prevailed. Supratentorial tumors were observed in 61% of patients. Two patients had preoperative seizures. Non-convulsive SE was diagnosed in 62% of patients. SE was successfully treated in 77% of cases. Mortality rate in patients with SE was 44%.

**Conclusion.** Early postoperative SE is rare after brain tumor surgery (about 0.09%). Nevertheless, this complication is associated with high mortality. Non-convulsive SE is common (62%) that should be considered in postoperative management.

**Keywords:** status epilepticus, brain tumors, EEG.

#### Information about the authors:

Lapteva K.N. — <https://orcid.org/0000-0003-1163-7253>

Savin I.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2594-5441>

Shimansky V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-3816-847X>

Maslennikova M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5142-0361>

Kim D.S. — <https://orcid.org/0000-0003-2354-6930>

Sokolova E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-0446-8781>

Sazonova O.B. — <https://orcid.org/0000-0002-6204-0062>

**Corresponding author:** Lapteva K.N. — e-mail: [laptevakr@gmail.com](mailto:laptevakr@gmail.com)

#### To cite this article:

Lapteva KN, Savin IA, Shimansky VN, Maslennikova MA, Kim DS, Sokolova EYu, Sazonova OB. Status epilepticus after brain tumor surgery. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2023;87(3):65–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro20238703165>

#### Список сокращений

АЭП — антиэпилептические препараты

АЭТ — антиэпилептическая терапия

БЭС — бессудорожный эпилептический статус

ВЭ — воздушная эмболия

ВЭМ — видео-ЭЭГ-мониторинг

ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения

КТ — компьютерная томография

МРТ — магнитно-резонансная томография

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ПВЭ — парадоксальная воздушная эмболия

ХСО — хиазмально-селлярная область

ШКГ — Шкала комы Глазго

ЭА — эпилептиформная активность

ЭС — эпилептический статус

ЭЭГ — электроэнцефалография

## Введение

Эпилептический статус (ЭС) — продолженное течение клинической и/или электрографической эпилептиформной активности (ЭА) или серия судорожных приступов, между которыми отсутствует восстановление исходного уровня бодрствования. Необходимость своевременной диагностики и лечения ЭС объясняется высокой летальностью у таких пациентов [1]. Наличие органической патологии головного мозга — одна из главных причин развития эпилептического синдрома (до 30–50%) [1]. Помимо основного заболевания, у больных после нейрохирургического вмешательства в 3–14% наблюдений проявляется широкий спектр соматических осложнений, в том числе гомеостатических и инфекционных [2]. Их сочетание с ЭС существенно повышает вероятность неблагоприятных исходов. В литературе практически не обсуждаются причины развития и исходы ЭС у пациентов после удаления опухоли головного мозга.

Цель исследования — провести анализ частоты развития, клинических и электрографических проявлений ЭС, его течения и исходов у пациентов в ближайшие сроки после удаления опухоли головного мозга.

## Материал и методы

В ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с января 2012 г. по декабрь 2019 г. было проведено одноцентровое проспективное исследование. В течение 8 лет нейрофизиологом и неврологом, соавторами данной работы, проводился мониторинг больных старше 18 лет, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после удаления опухоли головного мозга, на предмет выявления ЭС. Предположение о наличии ЭС основывалось на общеизвестных клинических критериях: повторных эпилептических приступах без восстановления исходного уровня бодрствования, стереотипных двигательных феноменах в лице, конечностях, поворотах головы, движениях глазных яблок [3, 4]; сниженном уровне бодрствования без судорожного синдрома и без признаков острой нейрохирургической патологии по данным компьютерной томографии (КТ). В случае наличия хотя бы одного из вышеперечисленных признаков пациенту проводился видео-электроэнцефалография-мониторинг (ВЭМ). При присутствии продолженной ЭА по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) диагностировался ЭС, и пациент включался в иссле-

дование. ЭС квалифицировался как продолженная ЭА по данным ЭЭГ (5 мин — при наличии вторично-генерализованной активности, 30 мин — фокальной). Для диагностики бессудорожного эпилептического статуса (БЭС) использовались алгоритмы, сформулированные в рекомендациях по диагностике БЭС [5, 6]. За 8 лет наблюдения нами были выявлены 18 таких больных. Для определения доли пациентов с ЭС по отношению к общей группе больных, оперированных по поводу опухоли головного мозга, в электронной истории болезни за исследуемый период 2012—2019 гг. был произведен поиск лиц старше 18 лет, прошедших хирургическое вмешательство с диагнозом «опухоль головного мозга»; таких пациентов было 19 849.

У всех 18 больных проводился анализ особенностей хирургического вмешательства, выполнялась КТ головы, в некоторых случаях — магнитно-резонансная томография (МРТ) головы для диагностики послеоперационных интракраниальных осложнений. Лабораторными методами диагностики являлись широкий спектр клинического и биохимического анализов крови, определение концентрации используемых антиэпилептических препаратов (АЭП).

Статистический анализ включал описательную статистику для всех переменных и непараметрический критерий сравнения групп (критерий Манна—Уитни). Обработка данных осуществлялась при помощи программы Statistica 7 («StatSoft Inc.», США).

## Результаты

Среди 18 пациентов было 11 женщин и 7 мужчин. Средний возраст составил  $58 \pm 12$  лет.

Частота развития ЭС в ближайшие сроки после удаления опухоли составила 0,09%. Общая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

*Характеристика хирургического вмешательства.* Впервые по поводу опухоли головного мозга были оперированы 14 (77%) пациентов. В гистологической структуре преобладали метастазы ( $n=6$ ; 33%) и менингиомы ( $n=3$ ; 16%). Опухоль располагалась супратенториально у 11 (61%) пациентов, субтенториально у 7 (31%). У 8 (44%) лиц во время операции возникло неконтролируемое венозное кровотечение из мозговых синусов либо сосудов стромы опухоли. У 4 (22%) пациентов отмечались эпизоды воздушной эмболии (ВЭ), которые сопровождались падением уровня  $\text{EtCO}_2$  до 16—22 мм рт.ст., уровня  $\text{SpO}_2$  до 92—94%, артериальной гипотонией до 80—90/40—50 мм рт.ст. При МРТ в послеоперационном периоде у обследуемых определялось повышение сигнала в режиме диффузионно-взвешенных изображений в коре большого мозга, мозжечка и червя мозжечка, по-видимому, как результат парадоксальной воздушной эмболии (ПВЭ). Кроме того, по показаниям послеоперационной эхокардиографии и рентгенограммы легких, у данных па-

циентов были выявлены локальные признаки снижения сократимости миокарда и уменьшение прозрачности легочных полей разной степени выраженности. Таким образом, у данных больных во время операции возникла ПВЭ с последующим поражением органов-мишеней, в том числе головного мозга.

*Характеристика послеоперационного периода.* По данным КТ и МРТ в послеоперационном периоде наблюдались: пневмоцефалия ( $n=6$ ; 33%), имбибиция кровью зоны вмешательства или гематома ( $n=7$ ; 38%), ишемические изменения (как локальные, прилежащие к зоне оперативного вмешательства, так и диффузные, у пациентов после перенесенной ПВЭ интраоперационно) ( $n=8$ ; 44%). В 33% ( $n=6$ ) случаев потребовались повторные оперативные вмешательства: удаление послеоперационной гематомы ( $n=1$ ), декомпрессивная краниотомия ( $n=2$ ), установка наружного вентрикулярного дренажа ( $n=3$ ). Послеоперационные инфекционные осложнения в виде бронхопневмонии наблюдались в 61% ( $n=11$ ) случаев, в 22% ( $n=4$ ) — развился менингит. В 3 случаях ЭС сформировался на фоне подтвержденной инфекции центральной нервной системы (ЦНС) (менингит), в 1 — возбудитель менингита был лабораторно выявлен на 3-и сутки после диагностики ЭС, однако клинические и лабораторные проявления отмечались и до его развития. В 2 случаях (пациенты 9 и 18) на 2—6-е сутки после операции развилась тромбоземболия легочной артерии с явлениями сердечно-сосудистой недостаточности, что потребовало сердечно-легочной реанимации (СЛР) в течение 10 и 6 мин соответственно. После стабилизации состояния сформировался ЭС. Метаболические и водно-электролитные нарушения, предшествующие ЭС, наблюдались в 44% ( $n=8$ ) случаев: у 6 пациентов отмечалась гипернатриемия, у 2 — гипонатриемия. Погибли за время нахождения в ОРИТ 8 (44%) больных. Согласно посмертным эпикризам, причинами летальных исходов являлись инфекционные осложнения, сердечно-сосудистая недостаточность, в 1 случае — неразрешенный эпилептический синдром. Медиана по шкале Карновского в группе выживших пациентов составила 60 баллов на момент выписки из стационара.

*Характеристика ЭС.* Медиана начала ЭС — 5-е сутки после операции. Имелся достаточно широкий разброс сроков начала ЭС после оперативного вмешательства (от 1-х до 8-х суток). Проанализировав возможные факторы, спровоцировавшие развитие данного состояния, мы выделили некоторые тенденции. В случае развития ПВЭ во время операции ( $n=4$ ) ЭС формировался и был диагностирован в достаточно ранние сроки после операции (1—2-е сутки). В случае менингита ( $n=4$ ) развитие ЭС пришлось на более отдаленный период после операции (4—8-е сутки). В случае остановки сердечной деятельности ( $n=2$ ), потребовавшей СЛР, сроки развития ЭС совпали с этим событием (2-е и 6-е сутки). В остальных наблюдениях

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы пациентов

Пол, возраст	Локализация опухоли	Гистология опухоли	Интраоперационные осложнения	Интракраниальные изменения по данным КТ и МРТ	Сроки начала ЭС после операции (сут)	Источник эпилептиформной активности по данным ЭЭГ	Исход по шкале Карновского	Возможные причины развития ЭС
1 Ж, 65	Левая гемисфера мозжечка	Метастаз меланомы	Кровототеря 1000 мл	Отек ЗЧЯ	2	Левая затылочная область	60	?
2 Ж, 73	Левая сфеноптерокливая область	Атипичская менигиома	Кровототеря 1000 мл	Пневмоцефалия, имбибиция кровью зоны операции	14	Левая лобная область	0	?
3 Ж, 66	Правая лобная доля	Атипичская менигиома	Не отмечались	Пневмоцефалия, имбибиция кровью зоны операции	5	Правая лобно-теменная область	30	?
4 М, 22	ХСО	Пилоидная астроцитомы	Кровототеря 1000 мл	Ишемия коры правой лобной доли	1	Правая лобная область	80	?
5 М, 66	Левая лобная доля	Гемангиома	Не отмечались	Пневмоцефалия, гематома до 30 мл в зоне операции	4	Левая лобная область	70	?
6 Ж, 55	IV желудочек	Анапластическая эпендимома	ПВЭ	↑ сигнала в режиме ДВИ в левых отделах продолговатого мозга	5	Левая лобная область	30	ПВЭ
7 Ж, 59	ХСО	Метастаз рака молочной железы	Не отмечались	Послеоперационные изменения	6	Правая височная область	0	Менингит
8 Ж, 59	Правая лобная, височная, теменная доли	Метастаз рака молочной железы	Кровототеря 1000 мл	Диффузный отек правого полушария, имбибиция кровью зоны операции, ↑ сигнала в режиме ДВИ в правой лобной области	5	Правая лобно-височная область	10	Менингит
9 Ж, 61	Продолговатый мозг	Эпендимома	Не отмечались	Диффузная ишемия коры обоих полушарий	3	Левая лобная область	0	Остановка сердечной деятельности после операции, СЛР 10 мин.
10 Ж, 54	Правая височная, теменная, затылочная доли	Метастаз карциномы	Не отмечались	Гематома в зоне операции до 50 мл, ишемия в зоне операции, пневмоцефалия	4	Правая височно-теменная область	0	?
11 Ж, 45	ХСО	Хордома	Не отмечались	Имбибиция кровью зоны операции	6	Левая лобная область	0	Менингит
12 Ж, 64	Правая гемисфера мозжечка	Метастаз рака молочной железы	Кровототеря 2000 мл, ПВЭ	Послеоперационные изменения, пневмоцефалия, МРТ не выполнена	2	Левая теменно-затылочная область	80	ПВЭ
13 М, 62	Левая теменно-парасагитальная область	Атипичская менигиома	Кровототеря 1000 мл	Отек в левой лобной доле, имбибиция кровью зоны операции	3	Левая заднелобная область	50	?
14 М, 64	IV желудочек	Метастаз рака почки	ПВЭ	Диффузная ишемия коры правого полушария, левой затылочной доли	1	Левая затылочно-теменная область	0	ПВЭ
15 Ж, 64	Левая височная доля	Глиобластома	Кровототеря 700 мл	Отек в левой височной области, пневмоцефалия	6	Левая лобно-височная область	80	?
16 М, 43	Правая гемисфера мозжечка	Гемангиобластома	Кровототеря 3000 мл, ПВЭ	Ишемия коры лобных долей с двух сторон	38	Правая лобная область	0	ПВЭ
17 М, 77	ХСО	Аденома гипофиза	Не отмечались	Пневмоцефалия, послеоперационные изменения	2	Левая заднелобно-височная область	0	Менингит
18 Ж, 48	Левая половина моста мозга	Пилоидная астроцитомы	Не отмечались	Ишемия коры правой и левой теменных долей	8	Левая лобная область	60	Остановка сердечной деятельности после операции, СЛР 6 мин

Примечание. КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЭС — эпилептический статус; ЭЭГ — электроэнцефалография; ЗЧЯ — задняя черепная ямка; ХСО — хиазмально-селлярная область; ПВЭ — парадоксальная воздушная эмболия; СЛР — сердечно-легочная реанимация; ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения.

( $n=8$ ) одной причины развития ЭС выделить не удалось. В этих случаях отмечались сложности во время хирургического вмешательства, а по данным нейровизуализации после операции выявлялись пневмоцефалия, имбибиция кровью зоны операции, гематомы различного объема, нарастание отека в зоне операции, что в ряде случаев потребовало повторного хирургического вмешательства. Развитие ЭС у этих пациентов отмечалось на 1–5-е сутки после оперативного вмешательства. Таким образом, наиболее ранние сроки формирования ЭС наблюдались в группе больных с интраоперационной ПВЭ.

При сопоставлении локализации опухоли с источником ЭА по данным ЭЭГ только в 39% ( $n=7$ ) случаев отмечалось их совпадение.

В 38% ( $n=7$ ) случаев клиническими предвестниками ЭС являлись судорожные приступы, в 62% ( $n=11$ ) — только сниженный уровень бодрствования.

ЭС разрешился в 80% ( $n=14$ ) случаев. В 3 наблюдениях с резистентным течением ЭС по данным ВЭМ регистрировалась продолженная ЭА, несмотря на постоянное введение АЭП и средств для анестезии, отмечалось постепенное снижение амплитуды, эпилептиформных потенциалов и фоновой ритмики вплоть до редукции, т.е. на ЭЭГ не регистрировались ни эпилептиформные потенциалы, ни типичные формы биоэлектрической активности мозга (изоэлектрическое молчание коры головного мозга), во всех 3 наблюдениях в дальнейшем наблюдался летальный исход. В 1 случае (пациент 10) причиной летального исхода, по данным посмертного эпикриза, являлся в том числе некупированный эпилептический статус. Приводим наблюдение.

#### *Клинический случай*

У пациентки 54 лет за 5 мес до госпитализации диагностирован неороговевающий умеренно дифференцированный эпидермоидный рак органов малого таза, проведен курс химиотерапии. На этом фоне произошел генерализованный судорожный приступ. При МРТ выявлен метастаз в правой височно-теменно-затылочной области. В Центре проведено удаление метастаза без технических сложностей. После операции пробудилась сразу, очаговой неврологической симптоматики не было. По данным КТ отмечалась небольшая гематома в зоне операции. На 4-е сутки после операции зафиксировано снижение уровня бодрствования до 11 баллов по Шкале комы Глазго (ШКГ), появление левостороннего гемипареза до 1 балла, далее присоединились подергивания в левых конечностях. На КТ отмечалось появление отека в зоне операции, объем гематомы оставался прежним. Выполнен ВЭМ, по данным которого отмечалась продолженная ЭА с источником в правой височно-теменной области. После судороги прекратились, однако ни прекращения ЭА по данным ЭЭГ, ни восстановления уровня бодрствования не отмечалось. Пациентка пе-

реведена на искусственную вентиляцию легких. Несмотря на седацию пропофолом, комбинацию различных АЭП, по данным ВЭМ на фоне постепенного снижения амплитуды фоновой ритмики регистрировалась продолженная ЭА (см. рисунок). За время пребывания в ОРИТ (26 дней) отмечались присоединение инфекционных осложнений со стороны дыхательной и мочевыделительной систем, гастродуоденальное кровотечение. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и малого таза отмечалось значительное увеличение опухоли, а также признаки метастатического поражения печени. Несмотря на интенсивную терапию, антиэпилептическую терапию препаратами вальпроевой кислоты в дозировке 1,3 мг/кг/ч и леветирацетамом в дозировке 1 мг/кг/ч и седацию пропофолом в дозе 3 мг/кг/ч, купировать электрографический эпилептический синдром не удавалось. При прекращении седации уровень бодрствования оценивался в 8 баллов по ШКГ. На 26-е сутки после операции произошла остановка сердечной деятельности. Патолого-анатомическое вскрытие не проводилось. Таким образом, причину развития эпилептического синдрома можно объяснить наличием метастатического поражения головного мозга, так как локализация метастаза и зона оперативного вмешательства совпадали с очагом эпилептиформной активности по данным ВЭМ. В то же время конкретную причину развития резистентного эпилептического статуса выделить невозможно, так как у пациентки отмечался ряд осложнений, обусловленных как нейрохирургическим вмешательством, так и основным заболеванием, что могло в общей совокупности влиять на резистентность судорог к антиэпилептической терапии (АЭТ).

*Лечение ЭС.* До операции плановую АЭТ получали 2 больных (пациенты 5 и 10), у которых имелись судорожные приступы. При судорожном варианте ЭС ( $n=7$ ) назначались бензодиазепины и/или препараты вальпроевой кислоты. Во всех случаях стартовая АЭТ включала 2 препарата: вальпроевую кислоту (1,2–1,5 мг/кг/ч) и леветирацетам (0,9–2 мг/кг/ч). Решение о назначении дополнительных АЭП принималось на основании данных ВЭМ (резистентность судорог к стандартной АЭТ — наличие продолженной ЭА), гомеостатических показателей, концентрации применяемых АЭП (табл. 2).

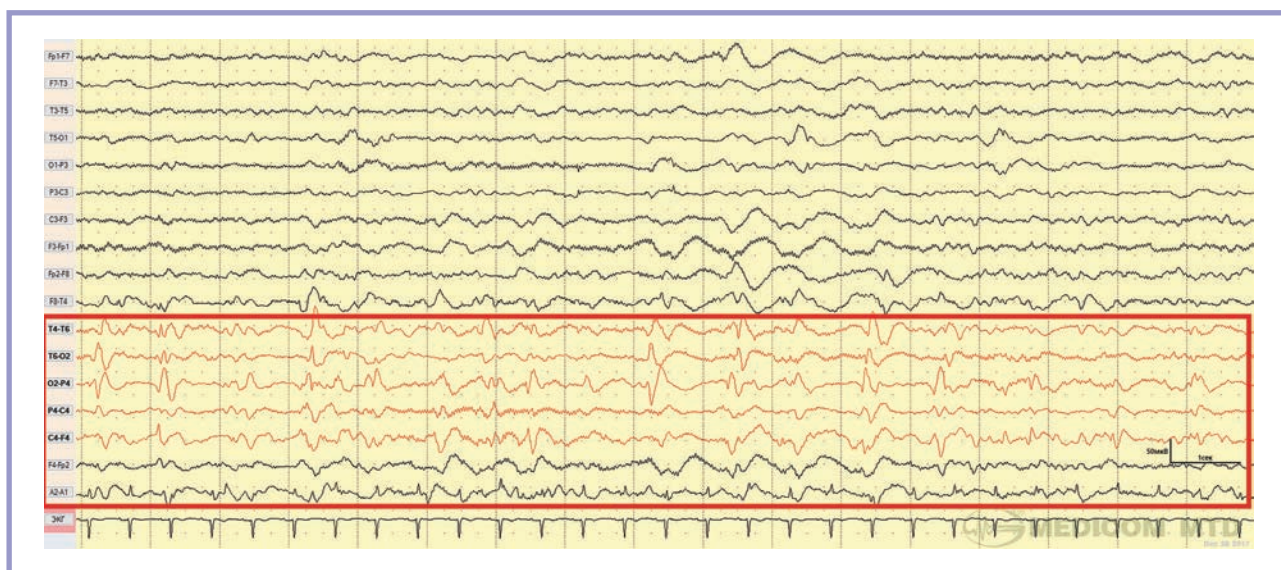
Во всех случаях судороги были рефрактерны к АЭТ и присутствовала необходимость использования средств для анестезии. В 88% ( $n=16$ ) наблюдений использовался пропофол в дозе 2–6 мг/кг/ч в течение 2–7 сут. В 1 случае применялся тиопентал натрия в дозе 3–5 мг/кг/ч в течение 4 сут. В 1 случае терапия пропофолом была заменена на седацию мидозаламом в дозе 3–10 мкг/кг/ч в связи с отрицательной динамикой по данным ЭЭГ (аггравация приступов).

Выполнено сравнение групп пациентов с летальным исходом ( $n=8$ ) и без летального исхода ( $n=10$ )

Таблица 2. Схема комбинаций антиэпилептических препаратов\*

Параметр	1. Вальпроевая кислота 2. Леветирацетам	1. Вальпроевая кислота 2. Леветирацетам 3. Карбамазепин	1. Вальпроевая кислота 2. Леветирацетам 3. Лакосамид	1. Вальпроевая кислота 2. Леветирацетам 3. Клоназепам	1. Вальпроевая кислота 2. Леветирацетам 3. Клоназепам 4. Лакосамид	1. Вальпроевая кислота 2. Леветирацетам 3. Клоназепам 4. Карбамазепин
Число пациентов, <i>n</i>	7	4	1	3	1	2
Длительность применения, сут	5	6	5	9	7	6

Примечание. \* — используемые дозы: вальпроевая кислота 1,2–1,5 мг/кг/ч, леветирацетам 0,9–2 мг/кг/ч, лакосамид 400 мг/сут, карбамазепин 200–400 мг/сут, клоназепам 2–6 мг/сут.



Пациентка У., 54 лет. Электроэнцефалограмма на 19-е сутки после удаления метастаза правой височно-теменно-затылочной области. Седация пропофолом и антиэпилептическая терапия. На фоне снижения амплитуды фоновой ритмики регистрируются эпилептиформные разряды в правой теменно-затылочной области. Масштаб 5 мкВ/мм.

по различным параметрам. Статистически значимыми отличиями ( $p < 0,05$ ) являлись развитие менингита в послеоперационном периоде и длительность эпилептического статуса  $> 12$  ч.

## Обсуждение

ЭС — состояние, характеризующееся сложными клиническими и нейробиологическими проявлениями, которые отражены в различных определениях, формировавшихся по мере его изучения [7–9]. Выделяют рефрактерный ЭС — состояние, при котором судорожная активность не купируется, несмотря на лечение бензодиазепинами и АЭП второй линии [4], и суперрефрактерный ЭС — продолжение данного состояния, несмотря на введение средств для анестезии  $> 24$  ч [4]. Лечение ЭС нужно начинать незамедлительно, так как эффективность при позднем его начале снижается с 80 до 30% [8–10]. В нашей выборке в группе пациентов с летальным исходом

длительность ЭС была статистически достоверно выше, чем в группе выживших.

По данным литературы, основной причиной развития ЭС является хроническая форма эпилепсии (до 35%), чаще всего по причине снижения дозы АЭП. В нашей выборке эпилептические приступы до операции отмечались только у 2 пациентов. Таким образом, в основном наблюдался впервые возникший (*de novo*) эпилептический синдром [11], что указывает на другие причины его развития.

Одним из факторов развития судорожного синдрома у нейрохирургических пациентов может быть сам факт краниотомии [13, 18]. При этом частота как судорожных приступов, так и ЭС, по данным литературы, варьирует в широких (1–30%) пределах, что объясняется разнородностью рассматриваемых групп (в исследования входили пациенты после декомпрессивной трепанации черепа и удаления гематомы после черепно-мозговой травмы, пациенты с сосудистой патологией после микрохирургического клипирования аневризм, удаления артериовене-

нозных мальформаций и т.д.) [19, 20]. К возможным причинам развития судорожного синдрома относят повреждение тканей при резекции, гипоксию и отек вещества головного мозга, снижение образования АТФ в тканях мозга, что ведет к нарушению гиперполяризации нейронов [18, 22].

Другой причиной возникновения ЭС является инфекция ЦНС ввиду как прямого воздействия инфекционных агентов на головной мозг, так и воздействия медиаторов воспаления, которые могут иметь проконвульсивный эффект [4, 12]. В нашей группе сопутствующая инфекция ЦНС статистически достоверно влияла на летальность у пациентов с развившимся ЭС. Кроме того, у всех 4 больных менингит развился до начала клинических проявлений ЭС. Эти данные не позволяют считать менингит причиной ЭС, но дают основание говорить о том, что сочетание ЭС и инфекции ЦНС является неблагоприятным прогностическим признаком.

В литературе описывается вероятность развития эпилептического синдрома после остановки сердца по причине гипоксического повреждения коры головного мозга диффузного характера [5, 10]. Такой механизм формирования ЭС с высокой степенью вероятности был у 2 больных нашей серии, переживших остановку сердечной деятельности с последующей сердечно-легочной реанимацией, что подтверждается выявлением у них множественных участков ограничения диффузии в коре головного мозга при МРТ.

Опухоль головного мозга может быть одной из причин развития эпилептического синдрома, более того, в 30—90% случаев впервые возникший эпилептический приступ является первым симптомом наличия объемного процесса [13—15]. Если говорить о развитии ЭС у пациентов с опухолями головного мозга, то его частота гораздо ниже и составляет 3—12% (как до удаления опухоли, так и после) [16, 17]. В доступной литературе встречается ограниченное количество работ, которые затрагивают проблему развития именно ЭС у больных с опухолями головного мозга после их удаления. Они преимущественно представлены небольшими сериями наблюдений, в том числе когда ЭС сформировался в отдаленные сроки после операции [1, 17, 23—27]. По данным литературы, ЭС чаще фиксируется у пациентов с метастазами (30%), менигиомами (16%), глиальными злокачественными опухолями (20%) [17—20]. В нашей выборке также преобладали больные с метастазами и менигиомами. Несмотря на наличие опухоли головного мозга как наиболее вероятного фактора развития судорожного синдрома, локализация объемного процесса не всегда совпадает с локализацией ЭА по данным ЭЭГ. В нашей выборке такое совпадение наблюдалось только в 39% случаев. Стоит отметить достаточно высокий процент встречаемости в нашем исследовании пациентов с локализацией опухоли в задней черепной ямке

(ЗЧЯ) (39%), для которой развитие эпилептических приступов нехарактерно, что заставляет искать иные, нежели локализация, причины приступов. В работе А. Suri и соавт. из 511 больных после удаления объемных образований ЗЧЯ эпилептический приступ возник у 6%. Статистически значимыми факторами в развитии судорог авторы назвали операции в положении сидя, пневмоцефалию, интраоперационное развитие ПВЭ, которые приводят или к появлению очагов ишемии в коре, что может быть причиной развития судорожного синдрома, как обсуждалось выше, или к сдавлению мозга воздухом и раздражению коры [21]. В нашей серии формирование ПВЭ во время операции отмечалось у 4 пациентов.

Таким образом, ни локализация объемного процесса, ни его гистологическая структура не являются основополагающими причинами развития судорожного приступа после операции, а тем более ЭС. Более существенный вклад вносят последствия самого хирургического вмешательства и особенности течения послеоперационного периода.

Несмотря на низкую встречаемость ЭС после удаления опухоли головного мозга, которая, по нашим данным, составляет <0,09%, данная когорта больных требует особого внимания. В плане диагностики особое внимание следует обращать на интраоперационные и послеоперационные осложнения, особенно на факт развития ПВЭ во время операции, наличие гематом различного объема, развитие инфекции ЦНС. В послеоперационном периоде необходимо фиксировать такие феномены, как появление судорожных подергиваний в отдельных группах мышц или сниженный уровень бодрствования. В случае подозрения на БЭС требуется незамедлительно проводить ВЭМ, так как раннее начало лечения повышает вероятность разрешить эпилептический синдром [3, 27, 28]. Несмотря на высокую (44% в нашей выборке) летальность, в большинстве случаев судорожные приступы удается купировать. Кроме того, в большинстве наблюдений комбинация противосудорожных препаратов остается стандартной (вальпроевая кислота, леветирацетам, пропофол) со значительными колебаниями доз и сроков введения в каждом конкретном случае, т.е. специфика первичного повреждения головного мозга, интраоперационные осложнения и отягчающие факторы послеоперационного периода не влияют на выбор АЭП для купирования ЭС и дальнейшую терапию.

## Заключение

Таким образом, с учетом многообразия послеоперационных факторов, которые могут быть потенциальными причинами ЭС, и малого числа больных невозможно выделить единую причину развития ЭС в послеоперационном периоде после удаления опу-

холой головного мозга. Принципиальное значение имеют своевременная диагностика данного состояния и своевременно начатое лечение.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Лаптева К.Н., Савин И.А., Шиманский В.Н.

Сбор и обработка материала — Лаптева К.Н., Масленникова М.А., Ким Д.С.

Статистическая обработка — Лаптева К.Н., Масленникова М.А.

Написание текста — Лаптева К.Н., Савин И.А., Шиманский В.Н.

Редактирование — Шиманский В.Н., Савин И.А., Соколова Е.Ю., Сазонова О.Б.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vilaseca-Jolonch A, Abreira L, Quintana M, Sueiras M, Thonon V, Toledo M, Salas-Puig J, Fonseca E, Cordero E, Martínez-Ricarte F, Santamarina E. Tumor-associated status epilepticus: A prospective cohort in a tertiary hospital. *Epilepsy & Behavior*. 2020;111:107291. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107291>
- Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess K, Wu S, Shi W, Wildrick D. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery*. 1998;42(5):1044-1055; discussion 1055-1056. <https://doi.org/10.1097/00006123-199805000-00054>
- Claassen J, Mayer S, Kowalski R, Emerson R, Hirsch L. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004;25:62(10):1743-1748. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000125184.88797.62>
- Shorvon S, Trinka E. Regulatory aspects of status epilepticus. *Epilepsia*. 2018;59(suppl 2):128-134. <https://doi.org/10.1111/epi.14547>
- Hirsch L, LaRoche S, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman S, Mani R, Arif H, Jette N, Minazad Y, Kerrigan J, Vespa P, Hantus S, Claassen J, Young G, So E, Kaplan P, Nuwer M, Fountain N, Drislane F. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2013;30(1):1-27. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182784729>
- Синкин М.В., Крылов В.В. Ритмичные и периодические паттерны ЭЭГ. Классификация и клиническое значение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10-2):9-20. Sinkin MV, Krylov VV. Rhythmic and periodic EEG patterns. Classification and clinical significance. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(10-2):9-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181181029>
- Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47(9):1558-1568. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x>
- Meldrum B, Horton R. Physiology of status epilepticus in primates. *Archives of neurology*. 1973;28(1):1-9. <https://doi.org/10.1001/archneur.1973.00490190019001>
- Arif H, Hirsch L. Treatment of status epilepticus. *Seminars in Neurology*. 2008;28(3):342-354. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1079339>
- Shorvon S, Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? *Seizure*. 2020;75:131-136. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.10.003>
- Соколова Е.Ю., Савин И.А., Кадашева А.Б., Гаврюшин А.В., Пицхеллаури Д.И., Козлов А.В., Лаптева К.Н., Подлепич В.В. Тактика ведения пациентов с впервые возникшими эпилептическими приступами в раннем периоде после удаления опухолей больших полушарий: два наблюдения и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2017;81(5):96-103. Sokolova Elu, Savin IA, Kadasheva AB, Gavriushin AV, Pitskhelauri DI, Kozlov AV, Lapteva KN, Podlepick VV. The management of patients with new epileptic seizures in the early period after resection of hemispheric tumors: two case reports and a literature review. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2017;81(5):96-103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro201781596-103>
- DeLorenzo R, Hauser W, Towne A, Boggs J, Pellock J, Penberthy L, Garnett L, Fortner C, Ko D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996;46(4):1029-1035. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.1029>
- Al-Dorzi H, Alruwaida A, Marae B, Alraddadi B, Tamim H, Ferayan A, Arabi Y. Incidence, risk factors and outcomes of seizures occurring after craniotomy for primary brain tumor resection. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017;22(2):107-113. <https://doi.org/10.17712/nsj.2017.2.20160570>
- Glantz M, Cole B, Forsyth P, Recht L, Wen P, Chamberlain M, Grossman S, Cairncross J. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;23:54(10):1886-1893. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.10.1886>
- Lynam L, Lyons M, Drazkowski J, Sirven J, Noe K, Zimmerman R, Wilkens J. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2007;109(7):634-638. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2007.05.017>
- Хачатрян Р.Г., Барт В.А., Маслова Л.Н., Фадеева Т.Н., Себедев К.И., Тастанбеков М.М., Алексеева Т.М., Хачатрян В.А. Клинические и структурно-функциональные особенности пароксизмальных расстройств, обусловленных опухолями островковой и височной долей. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2020;84(4):36-45. Khachatryan RG, Bart VA, Maslova LN, Fadeeva TN, Sebelev KI, Tastanbekov MM, Alekseeva TM, Khachatryan VA. Clinical, structural and functional features of paroxysmal syndrome in insular and temporal lobe tumors. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2020;84(4):36-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro2020840436>
- Giovannini G, Pasini F, Orlandi N, Mirandola L, Meletti S. Tumor-associated status epilepticus in patients with glioma: Clinical characteristics and outcomes. *Epilepsy & Behavior*. 2019;101(Pt B):106370. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.014>
- Manaka S, Ishijima B, Mayanagi Y. Postoperative seizures: epidemiology, pathology, and prophylaxis. *Neurologia Medico-chirurgica (Tokyo)*. 2003;43(12):589-600. <https://doi.org/10.2176/nmc.43.589>
- Telfeian A, Philips M, Crino P, Judy K. Postoperative epilepsy in patients undergoing craniotomy for glioblastoma multiforme. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2001;20(1):5-10.
- Englot D, Magill S, Han S, Chang E, Berger M, McDermott M. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*. 2016;124(6):1552-1561. <https://doi.org/10.3171/2015.4.JNS142742>
- Suri A, Mahapatra AK, Bithal P. Seizures following posterior fossa surgery. *British journal of neurosurgery*. 1998;12(1):41-44. <https://doi.org/10.1080/026886998845500>
- Wirsching H, Morel C, Gmür C, Neidert M, Baumann C, Valavanis A, Rushing E, Krayenbühl N, Weller M. Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection. *Neuro-Oncology*. 2016;18(7):1002-1010. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov303>
- Claassen J, Lokin J, Fitzsimmons BF, Mendelsohn FA, Mayer SA. Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus. *Neurology*. 2002;58(1):139-142. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.1.139>
- Goonawardena J, Marshman L, Drummond K. Brain tumour-associated status epilepticus. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(1):29-34. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.03.038>
- Cavaliere R, Farace E, Schiff D. Clinical implications of status epilepticus in patients with neoplasms. *Archives of Neurology*. 2006;63(12):1746-1749. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.12.1746>



26. Marcuse L, Lancman G, Demopoulos A, Fields M. Nonconvulsive status epilepticus in patients with brain tumors. *Seizure*. 2014;23(7):542-547. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.04.003>
27. Al-Mefty O, Wrubel D, Haddad N. Postoperative nonconvulsive encephalopathic status: identification of a syndrome responsible for delayed progressive deterioration of neurological status after skull base surgery. Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2009;111(5):1062-1068. <https://doi.org/10.3171/2008.12.JNS08418>
28. Соколова Е.Ю., Савин И.А., Лубнин А.Ю. Бессудорожный эпилептический статус. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2011;75(2):72-76. Sokolova EYu, Savin IA, Lubnin AYU. Seizure-free epileptic status. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2011;75(2):72-76. (In Russ.).

Поступила/Received 03.03.2023

Принята к печати/Accepted 24.03.2023

## Комментарий

Представленная группой авторов работа посвящена актуальной проблеме — совершенствованию послеоперационного ведения пациентов с опухолями головного мозга. Одной из угроз жизни больного может стать развитие эпилептического статуса, выраженность и длительность которого определяют прогноз исхода заболевания. Известно, что продолжительная патологическая избыточная церебральная активность, обусловленная эпистатусом, приводит к повышению энергетически-метаболических потребностей головного мозга и в конечном итоге к формированию отсроченной церебральной ишемии. Доказано, что своевременная диагностика и начало лечения эпистатуса значительно повышают эффективность терапии и улучшают состояние пациентов. Частота развития эпилептического статуса среди общей популяции больных, оперированных по поводу опухолей головного мозга, окончательно не определена. Многие исследования были сконцентрированы на определенной группе больных, чаще всего с проявлениями эпилепсии в анамнезе. Однако в литературе представлены многочисленные описания клинических наблюдений впервые возникшего эпистатуса у пациентов в раннем послеоперационном периоде. Причины развития таких состояний могут быть различны, начиная от проявлений общей интоксикации, в том числе после применения фармакологических препаратов для анестезиологического обеспечения, до локального повреждения головного мозга во время хирургического лечения или возникновения геморагических внутричерепных осложнений. Авторы статьи провели анализ результатов лечения практически 17 тыс. пациентов, которым были выполнены операции по поводу опухолей головного мозга. Большинство обследованных больных не страдали эпилепсией до госпитализации. Развитие эпистатуса отмечено всего лишь у 18 пациентов, однако возникновение такого осложнения значительно ухудшило состояние больных и потребовало применения методов интенсивной терапии. Авторы закономерно обращают внимание, что, несмотря на невысокую частоту формирования эпистатуса, специалисты должны быть насторожены и готовы к своевременной диагностике и лечению таких пациентов.

В статье представлена подробная характеристика больных, у которых было отмечено формирование эпилептического статуса в послеоперационном периоде. Наиболее частой причиной статуса явились инфекционные и электролитные нарушения. По данным авторов, первичная локализация опухоли, доступа и зоны оперативного вмешательства не позволяют предполагать вероятность развития эпистатуса. При сопоставлении результатов обследования при помощи электроэнцефалографии (ЭЭГ) и методов нейровизуализации были отмечены совпадения по локализации интракран-

ниальных осложнений с очагом эпилептиформной активности по данным ЭЭГ-мониторинга. Еще одним полезным для практической медицины результатом исследования стало определение медианы срока возникновения эпистатуса на 5-й день после операции, что значительно расширяет временной промежуток, когда пациенты требуют пристального внимания и по возможности ЭЭГ-мониторинга (при наличии факторов риска возникновения эпилепсии). Средняя продолжительность статуса была большой (до 12 ч), что свидетельствует о его высокой рефрактерности к проводимой антиэпилептической терапии. Следует отметить, что большая часть пациентов имели бессудорожную форму эпистатуса, зарегистрированную только при помощи ЭЭГ-мониторинга. Авторы обращают внимание специалистов, занимающихся лечением больных внутричерепными опухолями, на то, что пациенты с необъяснимым нарушением уровня бодрствования, изменениями на компьютерной томографии головного мозга в послеоперационном периоде требуют проведения ЭЭГ. Факторами риска для возникновения эпистатуса были массивная кровопотеря и гемотрансфузии во время операции, диснатриемия и большая продолжительность оперативного вмешательства.

В разделе «Обсуждение» авторами приведены современные представления о патофизиологических механизмах и причинах нарушения электрической активности головного мозга. Статья содержит необходимые данные по обследованным пациентам. Достаточно большой объем работы был посвящен анализу проводимой антиэпилептической терапии. Каких-либо значимых выводов по этому вопросу авторы не сделали, что вполне логично, так как были использованы стандартные подходы к лечению. На мой взгляд, эта тема требует отдельного анализа и проведения рандомизированных исследований. Однако без этого раздела представленный материал был бы неполным.

В финальной части текста авторы снова обращают внимание на высокую летальность при развитии эпилептического статуса у пациентов после церебральных операций. Ведущей причиной таких состояний авторы определяют совокупность системных и внутричерепных факторов. Тем не менее исследователи не лишают читателя надежды, так как, несмотря на тяжесть состояния пациентов, многих из них удалось спасти за счет грамотного применения методов интенсивной терапии. Залогом успеха являются компетентное применение ЭЭГ-мониторинга и своевременное начало антиэпилептической терапии.

Статья может быть полезна не только анестезиологам, реаниматологам и нейрохирургам, но и всем специалистам, принимающим участие в лечении больных с поражением головного мозга.

А.А. Солодов (Москва)