

Эпилептический статус в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга

М.Ю. Прокудин¹✉, Б.В. Мартынов¹, И.В. Литвиненко¹, М.М. Одинак¹, Е.Н. Имянитов², Н.В. Митюшкина², Е.О. Беляева², Д.В. Свистов¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Расширение знаний по проблеме развития эпилептического статуса (ЭС) в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Дизайн. Одноцентровое ретроспективное исследование.

Материалы и методы. В исследуемую группу входили 280 пациентов с диффузными глиомами головного мозга: 156 мужчин (55,71%) и 124 женщины (44,29%). Возраст участников в среднем составлял 45,81 ± 15,90 года.

Для определения подтипа диффузных глиом у 118 пациентов было выполнено исследование частых мутаций в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) в опухолевой ткани посредством высокоразрешающего анализа кривых плавления ПЦР-продуктов и секвенирования.

Результаты. ЭС в раннем послеоперационном периоде развился в 3,57% случаев (n = 10) и характеризовался преобладанием двигательных симптомов (судорожного, миоклонического, фокального моторного).

Эпилепсия, диагностированная до операции, не являлась фактором риска развития ЭС в раннем послеоперационном периоде. Операции с пробуждением с целью определения функционально значимых (речевых, моторных) областей головного мозга не увеличивали частоту развития ЭС, как и применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга — прямой корковой стимуляции в ходе операции. Показано, что к развитию ЭС у пациентов с диффузными глиомами головного мозга могут приводить более высокая продолжительность операции (p = 0,0129) и большая длительность анестезии (p = 0,0251). Отмечена связь возникновения ЭС в раннем послеоперационном периоде с наличием церебральных осложнений: у пациентов с осложнениями частота ЭС составила 17,07%, без осложнений — 1,26% (p < 0,00001).

Частота развития ЭС в раннем послеоперационном периоде не снижалась при профилактическом назначении противосудорожных препаратов пациентам с диффузными глиомами головного мозга без эпилепсии, диагностированной до операции, а также при пролонгированной седации пропофолом и ИВЛ.

Заключение. Развитие ЭС в раннем послеоперационном периоде требует применения отдельных алгоритмов диагностики и лечения.

Ключевые слова: диффузные глиомы головного мозга, послеоперационный период, эпилепсия, эпилептический статус, противосудорожные препараты.

Для цитирования: Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Литвиненко И.В., Одинак М.М., Имянитов Е.Н., Митюшкина Н.В., Беляева Е.О., Свистов Д.В. Эпилептический статус в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга. Доктор.Ру. 2024;23(7):7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-7-14

Epileptic Status in Early Post-operative Period in Patients with Diffuse Brain Gliomas

M.Yu. Prokudin¹✉, B.V. Martynov¹, I.V. Litvinenko¹, M.M. Odinak¹, E.N. Imyanitov², N.V. Mityushkina², E.O. Belyaeva², D.V. Svistov¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy; St. Petersburg, Russian Federation

² National Medical Scientific Centre of Oncology named after N.N. Petrov; St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Study objective. To develop knowledge of the epileptic status (ES) in early post-op period in patients with diffuse brain gliomas.

Design. Single-centre retrospective study.

Materials and methods. The study group included 280 patients with diffuse brain gliomas: 156 males (55.71%) and 124 females (44.29%). The average age of subjects was 45.81 ± 15.90 years.

To identify the diffuse glioma sub-type, 118 patients underwent an examination of frequent mutations of genes IDH1 (exon 4) and IDH2 (exon 4) in tumour tissue using a high-resolution analysis of PCR product melting profile and sequencing.

Results. ES in early post-op period developed in 3.57% of cases (n = 10) and manifested predominantly with motor symptoms (paroxysmal, myoclonic, focal motor symptoms).

Epilepsy diagnosed before surgery was not a risk factor of ES in early post-op period. Awake surgeries, aiming at determination of the functionally significant (verbal, motor) areas of the brain, as well as the use of intraoperative neurophysiological monitoring (direct cortex stimulation during surgery) did not increase the rate of ESs. It has been demonstrated that ES in patients with diffuse brain gliomas can develop after a longer surgery (p = 0.0129) or longer anaesthesia (p = 0.0251). The association between ES in early post-op period

✉ Прокудин Михаил Юрьевич / Prokudin, M.Yu. — E-mail: prmiail@mail.ru

and cerebral complications has been reported: in patients with complications, the rate of ESs was 17.07% vs. 1.26% ($p < 0.00001$). in patients without complications.

The rate of early ESs did not drop with preventive antiepilepsy drugs prescribed to patients with diffuse brain gliomas without pre-op epilepsy, as well as with prolonged sedation with propofol and artificial lung ventilation.

Conclusion. ES in early post-op period requires separate diagnostic and treatment algorithms.

Keywords: diffuse brain gliomas, post-op period, epilepsy, epileptic status, antiepilepsy drugs.

For citation: Prokudin M.Yu., Martynov B.V., Litvinenko I.V., Odinak M.M., Imyaninov E.N., Mityushkina N.V., Belyaeva E.O., Svistov D.V. Epileptic status in early post-operative period in patients with diffuse brain gliomas. Doctor.Ru. 2024;23(7):7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-7-14

ВВЕДЕНИЕ

Эпилептический статус (ЭС) является жизнеугрожающим состоянием, частота его развития составляет от 10 до 20 случаев на 10 000 человек в год [1], смертность — от 1,9 до 40% [2]. Прогноз ЭС определяется его этиологическим фактором и степенью структурного повреждения головного мозга [3]. В основе развития ЭС у взрослых в 3–12% случаев лежат новообразования головного мозга [4]. При этом если эпилептические приступы более характерны для пациентов с глиомами головного мозга низкой степени злокачественности [5], то ЭС — для пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, в том числе с глиобластомами [6].

Развитие ЭС в послеоперационном периоде требует проведения диагностических и лечебных мероприятий с участием врачей-специалистов разного профиля (нейрохирурга, невролога, анестезиолога и реаниматолога, врача функциональной диагностики) и обуславливает увеличение продолжительности лечения в условиях ОРИТ и стационара. Проблема развития ЭС в послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга мало изучена. Актуально, в частности, установление факторов развития ЭС у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в раннем послеоперационном периоде.

Цель исследования — расширение знаний по проблеме развития эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Задачи:

- 1) определить частоту встречаемости ЭС в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга;
- 2) уточнить клиническую семиологию ЭС в раннем послеоперационном периоде;
- 3) установить факторы, приводящие к развитию ЭС в раннем послеоперационном периоде;
- 4) оценить обоснованность профилактического назначения противосудорожных препаратов (ПЭП) у пациентов с диффузными глиомами головного мозга с целью предотвращения развития ЭС в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в форме одноцентрового ретроспективного исследования. Ее проведение одобрено этическим комитетом при Военно-медицинской академии (ВМА) им. С.М. Кирова Минобороны России (протокол № 278 от 30 мая 2023 года).

В исследуемую группу вошли 280 пациентов, находившихся на стационарном лечении в клиниках нейрохирургии и нервных болезней ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России в период с 2014 по 2022 год. *Критериями включения* являлись возраст 18 лет и старше, наличие опухолей головного мозга, гистологическая характеристика которых

соответствует диффузным астроцитарным и олигодендроглиальным опухолям, а также подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет; наличие опухолей головного мозга, гистологическая характеристика которых соответствует иным опухолям (другие астроцитарные, эпендимарные опухоли, другие глиомы, опухоли сосудистого сплетения, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли, опухоли пинеальной области, эмбриональные опухоли, опухоли черепных и спинальных нервов, менингиомы, мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли, меланоцитарные опухоли, лимфомы, гистиоцитарные, герминогенные опухоли, опухоли области турецкого седла, метастатические опухоли); отсутствие гистологического подтверждения диагноза.

Распределение пациентов по полу: 156 мужчин (55,71%) и 124 женщины (44,29%). Средний возраст — $45,81 \pm 15,90$ года. Всем пациентам с диффузными глиомами головного мозга было выполнено хирургическое вмешательство. Диагностика опухолей ЦНС проведена в соответствии с классификациями ВОЗ 2007, 2016 года [7, 8]. В зависимости от гистологического типа опухоли пациенты распределились следующим образом:

- с диффузной астроцитомой, grade II — 69 человек (24,64%): 14 — с установленной мутацией в генах IDH1/2; 23 — без мутации в генах IDH1/2; 32 — без дополнительного уточнения (БДУ);
- с анапластической астроцитомой, grade III — 65 (23,21%): 17 — с мутацией в генах IDH1/2; 14 — без мутации в генах IDH1/2; 34 — БДУ;
- с глиобластомой, grade IV — 112 (40,00%): 3 — с мутацией в генах IDH1/2; 27 — без мутации в генах IDH1/2; 82 — БДУ;
- с олигодендроглиомой, grade II/III — 31 (11,07%): 20 — с мутацией в генах IDH1/2 и коделецией 1p/19q; 11 — БДУ;
- с олигоастроцитомой, grade II/III — 3 человека (1,07%), все пациенты — БДУ.

По степени злокачественности опухоли группу исследования составили 87 пациентов (31,07%) с grade II, 81 (28,93%) — с grade III и 112 (40,00%) — с grade IV.

У 118 пациентов было выполнено исследование частых мутаций в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) в опухолевой ткани посредством высокоразрешающего анализа кривых плавления ПЦР-продуктов и секвенирования.

Основанием для постановки диагноза ЭС являлась продолжительность приступов в соответствии с критериями Международной противосудорожной лиги [9, 10].

Для определения факторов, которые могут приводить к развитию ЭС в раннем послеоперационном периоде, изучены:

- наличие эпилепсии до оперативного лечения;
- вид оперативного вмешательства (стереотаксическая криодеструкция, комбинированное оперативное лечение,

- открытая, стереотаксическая биопсия, операция с пробуждением / без пробуждения, двухэтапная операция);
- проведение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, а именно прямой корковой стимуляции;
 - продолжительность оперативного вмешательства и анестезии;
 - проведение терапии ПЭП;
 - вид анестезиологического пособия (севофлуран, мидазолам, пропофол, тиопентал натрия, дексмететомидин);
 - факт продленной седации и ИВЛ;
 - наличие церебральных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Клинические данные обработаны с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 12). Для количественных показателей рассчитывали традиционный набор характеристик: среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), минимум, максимум, медиану (Me), нижний и верхний квартили (LQ; UQ). Для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли в группах и подгруппах, соответствовавших задачам исследования. Частотные характеристики качественных показателей (виды терапии, факт проведения ИВЛ и др.) сопоставляли с применением непараметрических методов: хи-квадрата (χ^2) Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса (для малых групп). Количественные параметры (длительность операции, анестезии) не имели нормального распределения — их сравнение осуществлялось с использованием критерия Манна — Уитни, медианного χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЭС в раннем послеоперационном периоде развивался в 3,57% случаев (у 10/280 пациентов).

По клинической семиологии ЭС был представлен судорожным ЭС в виде билатеральных тонико-клонических приступов ($n = 2$; 20,00%), фокальным моторным ЭС ($n = 7$; 70,00%), миоклоническим ЭС — фокальным миоклонусом с вовлечением периоральных мышц, круговых мышц глаз ($n = 1$; 10,00%). У 5 пациентов (50,00%) ЭС развивался в первые сутки после оперативного лечения, у 4 (40,00%) — на вторые сутки, что было связано с медикаментозно отсроченным пробуждением, и у одного пациента (10,00%) — на третьи сутки после операции.

ЭС в раннем послеоперационном периоде развивался у 2,99% (4/134) пациентов с эпилепсией, диагностированной до оперативного лечения, и у 4,11% (6/146) пациентов без эпилепсии до операции. Различия не имели статистической значимости (χ^2 Пирсона, $p = 0,61250$).

Результаты оценки влияния вида оперативного вмешательства на частоту развития ЭС представлены в *таблице 1*. Как показано в *таблице*, ЭС несколько чаще развивался при комбинированном оперативном лечении, однако статистически значимых различий получено не было ($p = 0,13966$). У двух пациентов ЭС возник после первого этапа операции — стереотаксической криодеструкции опухоли. При этом при изолированной стереотаксической криодеструкции ЭС не развивался ни у одного пациента.

Отмечена тенденция к статистически значимым различиям ($p = 0,05718$) в частоте развития ЭС в зависимости от факта пробуждения во время операции (с пробуждением / без пробуждения, двухэтапная операция) (*табл. 2*). При выполнении операций с пробуждением ЭС в раннем послеоперационном периоде не развивался ни в одном случае.

Проведение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, а именно прямой стимуляции структур головного мозга во время операции, не оказывало влияния на возникновение ЭС в раннем послеоперационном периоде (χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, $p = 0,32248$). При прямой стимуляции развитие ЭС после операции отмечено в 4,96% случаев (6/121), при ее отсутствии — в 2,03% (3/148).

Длительность оперативного лечения и анестезии в группах пациентов с развитием и отсутствием ЭС в раннем послеоперационном периоде представлена в *таблице 3*. Как видно из приведенных в *таблице* результатов, у пациентов с ЭС была более высокая продолжительность операции и анестезии ($p = 0,0129$ и $0,0251$ соответственно).

Частота развития ЭС в раннем послеоперационном периоде в зависимости от наличия или отсутствия терапии ПЭП приведена в *таблице 4*. В группе пациентов, получавших профилактическую терапию ПЭП, ЭС развивался чаще: в 7,35% случаев (5/68) по сравнению с 1,32% (1/76) у пациентов, которым эта терапия не проводилась. Отсутствие терапии ПЭП в группе пациентов с эпилепсией было связано с «малыми» клиническими проявлениями, которые не были предъявлены пациентом лечащему врачу при первичном обращении либо рассматривались как очаговые симптомы

Таблица 1. Частота развития эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде в зависимости от вида оперативного лечения

Table 1. Rate of epileptic status development in early post-op period depending on the surgery type

Показатель	СТКД (n = 45)		Комбинированное ОЛ (n = 17)		Открытая биопсия (n = 206)		СТБ (n = 12)		Всего (n = 280)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эпилептический статус	0	0,0	2	11,76	8	3,88	0	0,0	10	3,57
P-значение	0,13966								—	

Примечания.

1. Критерий χ^2 Пирсона.

2. ОЛ — оперативное лечение; СТБ — стереотаксическая биопсия; СТКД — стереотаксическая криодеструкция.

Note.

1. Pearson's χ^2 .

выпадения. К ним относились вкусовые и обонятельные галлюцинации ($n = 1$), галлюцинации в виде музыки ($n = 1$), преходящие нарушения речи ($n = 2$), асимметричные невыраженные подергивания мышц в области лица ($n = 1$), тонические сокращения в руке, расценивавшиеся как признак центрального пареза ($n = 1$). Однократный билатеральный

тонико-клонический приступ с фокальным началом ($n = 2$) не позволял поставить диагноз «эпилепсия».

Оценка влияния анестезиологического пособия на факт развития ЭС и его частоту в раннем послеоперационном периоде показала, что анестезиологическое пособие с использованием таких препаратов, как севофлуран, мидазолам,

Таблица 2. Частота развития эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде в зависимости от факта пробуждения во время операции

Table 2. Rate of epileptic status development in early post-op period depending on whether the patient was awake during surgery

Показатель	Операция с пробуждением ($n = 63$)		Двухэтапная операция ($n = 17$)		Операция без пробуждения ($n = 197$)		Всего ($n = 277$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эпилептический статус	0	0,0	2	11,76	8	4,06	10	3,61
Р-значение	0,05718						–	

Примечание. Критерий χ^2 Пирсона.

Note. Pearson's χ^2 .

Таблица 3. Длительность операции и анестезии у пациентов с развитием и отсутствием эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде

Table 3. Duration of surgery and anaesthesia in patients with and without epileptic status in early post-op period

Показатель		Развитие эпилептического статуса	Отсутствие эпилептического статуса	Р-значение
Оперативное лечение, абс.		10	262	–
Длительность операции, мин.	$M \pm SD$	$421,00 \pm 91,01$	$326,71 \pm 121,02$	0,0129
	min — max	285–610	40–645	
	Me (LQ; UQ)	422,5 (355; 465)	325 (255; 415)	
Анестезия, абс.		7	233	–
Длительность анестезии, мин.	$M \pm SD$	$496,43 \pm 100,15$	$392,77 \pm 124,56$	0,0251
	min — max	345–660	60–745	
	Me (LQ; UQ)	500 (430; 550)	405 (320; 480)	

Примечание. Критерий Манна — Уитни, медианный χ^2 .

Note. Mann–Whitney U test, median χ^2 .

Таблица 4. Частота развития эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде в зависимости от наличия или отсутствия терапии противосудорожными препаратами

Table 4. Rate of epileptic status development in early post-op period depending on whether the patient was prescribed antiepilepsy drugs or not

Показатель	Терапия противосудорожными препаратами				Всего ($n = 278$)	
	да ($n = 194$)		нет ($n = 84$)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
ЭС в группе с эпилепсией	3/126	2,38	1/8	12,50	4/134	2,38
Р-значение	0,57554				–	
ЭС в группе без эпилептических приступов	5/68	7,35	1/76	1,32	6/144	4,17
Р-значение	0,16385				–	

Примечания.

1. Критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

2. ЭС — эпилептический статус.

Note.

1. Yates corrected χ^2 .

пропофол, тиопентал натрия, дексмететомидин, не влияет на частоту развития ЭС ($p > 0,05$).

При изучении частоты развития ЭС в раннем послеоперационном периоде в зависимости от факта пролонгированной седации пропофолом и ИВЛ у пациентов с диффузными глиомами головного мозга получены статистически значимые различия ($p < 0,01$) (табл. 5). Обнаружено, что проведение пролонгированной седации пропофолом и ИВЛ не снижает риск развития ЭС. Более того, возможно, ЭС чаще возникает у пациентов с более сложными и более длительными оперативными вмешательствами.

При определении частоты развития ЭС в раннем послеоперационном периоде в зависимости от факта церебральных осложнений получены статистически значимые различия ($p < 0,00001$) (табл. 6). В подгруппе с церебральными осложнениями ЭС развился в 17,07% случаев (7/41). У пациентов с ЭС ($n = 7$) осложнения были представлены ишемическим инсультом ($n = 2$), пневмоцефалией с деформацией прилежащих отделов головного мозга ($n = 1$), гипертензионно-дислокационным синдромом ($n = 3$), гигромой ($n = 1$).

Лечение ЭС проводилось по алгоритму: внутривенное применение бензодиазепинов (100% случаев, 10/10), инфузионные формы ПЭП (вальпроевая кислота либо леветирацетам) (100% случаев, 10/10); при сохранении статуса назначались препараты для внутривенной анестезии (50,00% случаев, 5/10). У 50,00% пациентов (5/10) удалось купировать ЭС на фоне терапии препаратами первого и второго ряда (бензодиазепины и внутривенные формы ПЭП соответственно). В 50,00% случаев (5/10) ввиду развития рефрактерного

статуса использовались препараты третьего ряда: у одного пациента тиопентал натрия, у четырех — пропофол. Титрация доз указанных препаратов осуществлялась под контролем ЭЭГ до купирования эпилептиформной активности на ЭЭГ и появления феномена «вспышка — подавление». Во всех случаях ЭС был успешно купирован.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЭС является жизнеугрожающим состоянием. По результатам метаанализа, смертность при его развитии достигает 14,9% [11]. В нашем исследовании ЭС в раннем послеоперационном периоде возникал в 3,57% случаев (10/280). По данным, полученным К.Н. Лаптевой и соавт. (2023), развитие ЭС в ближайшем периоде после удаления опухоли головного мозга встречалось крайне редко (с частотой около 0,09%), однако у пациентов рассматривавшейся авторами группы преобладали метастазы (33%) и менингиомы (16%) [12].

У 50,00% пациентов ($n = 5$) ЭС развился в первые сутки после оперативного лечения, у 40,00% ($n = 4$) — на вторые сутки, что было связано с отсроченным пробуждением, и у 10,00% ($n = 1$) — на третьи сутки после операции. Исходя из этого, по временным критериям [13] ЭС можно характеризовать как острое симптоматическое состояние в раннем послеоперационном периоде.

В единичных литературных источниках описываются как бессудорожные [12, 14], так и судорожные формы ЭС [15], развившиеся после операций по поводу новообразований головного мозга. По результатам нашего исследования, у пациентов с диффузными глиомами головного мозга

Таблица 5. Частота развития эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде в зависимости от факта пролонгированной искусственной вентиляции легких
Table 5. Rate of epileptic status development in post-op period depending on whether the patient was on artificial lung ventilation for a long time

Показатель	Факт пролонгированной ИВЛ				Всего ($n = 271$)	
	да ($n = 73$)		нет ($n = 198$)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Эпилептический статус	6	8,22	2	1,01	8	2,95
Р-значение	0,00187* 0,00681**				–	

* Критерий χ^2 Пирсона.
** Критерий χ^2 с поправкой Йейтса.
* Pearson's χ^2 .
** Yates corrected χ^2 .

Таблица 6. Частота развития острого симптоматического эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде в зависимости от факта церебральных осложнений
Table 6. Rate of acute symptomatic epileptic status development in early post-op period depending on cerebral complications

Показатель	Эпилептический статус		Р-значение
	абс.	%	
Наличие церебральных осложнений ($n = 41$)	7	17,07	< 0,00001
Отсутствие церебральных осложнений ($n = 239$)	3	1,26	
Всего ($n = 280$)	10	3,57	–

Примечание. Критерий χ^2 с поправкой Йейтса.
Note. Yates corrected χ^2 .

были диагностированы судорожные формы ЭС в виде билатеральных тонико-клонических приступов (20,00%), фокальных моторных (70,00%) и миоклонических (10,00%) приступов. Таким образом, в нашей клинической практике диагностика опиралась на характерные клинические проявления судорожного ЭС и подтверждалась результатами ЭЭГ-мониторинга.

Следующим этапом работы было выделение факторов, влияющих на возникновение ЭС в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Вид оперативного лечения определяет врач-нейрохирург с учетом локализации новообразования и его размеров, наличия «масс-эффекта», вовлечения функциональных речевых и моторных областей головного мозга [16]. В нашем исследовании вид оперативного лечения не оказал статистически значимого влияния на частоту развития ЭС в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,13966$). Отсутствие ЭС после выполнения изолированной стереотаксической криодеструкции подтвердило ее безопасность. При комбинированном хирургическом лечении ЭС встречался несколько чаще — в 11,76% случаев (2/17). Возможно, это было связано с отбором наиболее сложных пациентов на данный вид хирургического вмешательства. Комбинированное лечение включало в себя стереотаксическую криодеструкцию на первом этапе и открытое удаление опухоли — на втором.

Получена тенденция к статистически значимым различиям в частоте развития ЭС ($p = 0,05718$) у пациентов, перенесших операции с пробуждением / без пробуждения и двухэтапные операции. При проведении двухэтапного оперативного лечения (первый этап — с пробуждением, второй — под общей анестезией) ЭС отмечался наиболее часто — в 11,76% случаев (2/17). При выполнении операций с пробуждением ЭС в раннем послеоперационном периоде не развился ни в одном случае (0/63), что подтвердило безопасность такого подхода.

Прямая стимуляция структур головного мозга во время операции не оказывала влияния на возникновение ЭС в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,32248$). Таким образом, применение данного метода в ходе оперативного лечения показало себя как эффективный и безопасный способ верификации моторных и речевых зон.

У пациентов с развитием ЭС в раннем послеоперационном периоде отмечена статистически значимо большая продолжительность операции ($p = 0,0129$), косвенно указывающая на ее травматичность. Это может быть связано как со сложностью доступа, так и с затруднениями, возникающими по время операции, что подтверждается результатами работы Ю.М. Забродской (2012) [17]. По ее данным, при непродолжительных вмешательствах (с длительностью манипуляций на головном мозге до 60 минут) осложнения развились в 17,6% случаев, а при длительных операциях (с продолжительностью «мозговой» части операции более 2 часов) частота осложнений возрастала до 62%.

Профилактическая терапия ПЭП у пациентов с диффузными глиомами головного мозга до оперативного лечения не снижала частоту развития ЭС в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,16385$), что дает основания не рекомендовать ее при плановом хирургическом лечении.

Это согласуется с рекомендациями Общества нейроонкологии (Society for Neuro-Oncology, SNO) и Европейской ассоциации по нейроонкологии (European Association of Neuro-Oncology, EANO) [18].

Вид анестезиологического пособия (включая применение таких препаратов, как севофлуран, мидазолам, пропофол, тиопентал натрия, дексмететомидин) не влиял на частоту развития ЭС в раннем послеоперационном периоде ($p > 0,05$).

При пролонгированной седации пропофолом и ИВЛ не только не снижалась частота ЭС в раннем послеоперационном периоде, но и были отмечены худшие результаты (χ^2 с поправкой Йейтса, $p = 0,00681$): при ее проведении ЭС возникал в 8,22% случаев (6/73). Более того, седация пропофолом может нивелировать клиническую картину ЭС и затруднить диагностику осложнений.

Следует сделать акцент на том, что лечащий врач принимает решение о продленной седации пропофолом у наиболее тяжелых пациентов с самыми травматичными видами оперативного вмешательства. Данное положение подтверждается тем фактом, что ЭС в раннем послеоперационном периоде был констатирован у 17,07% (7/41) пациентов с церебральными осложнениями. Таким образом, с учетом характера церебральных осложнений (ишемический инсульт, пневмоцефалия с деформацией прилежащих отделов головного мозга, гипертензионно-дислокационный синдром, гидроцефалия) обязательным является проведение структурной нейровизуализации (МРТ головного мозга, КТ головы) в раннем послеоперационном периоде.

Лечение ЭС проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями¹. В 50,00% случаев купирования ЭС удалось достичь на фоне терапии препаратами первого (бензодиазепины) и второго (внутривенные формы ПЭП) ряда. Это согласуется с результатами J. Stritzelberger и соавт. (2023), по которым у 66,7% пациентов с глиобластомами ЭС был успешно купирован препаратами первой и второй линии [6]. В 50,00% случаев ввиду развития рефрактерного статуса использовались препараты третьего ряда (тиопентал натрия, пропофол). У всех пациентов ЭС был успешно купирован. Осуществлялось также лечение осложнений, приведших к возникновению ЭС.

По нашему мнению, пациентам с развитием ЭС в раннем послеоперационном периоде должна назначаться терапия ПЭП, которую следует проводить как в послеоперационном периоде, так и в последующем [19].

Необходимо подчеркнуть, что смертность в стационарах среди пациентов, у которых развился ЭС после нейрохирургических операций, по литературным данным, достигает 16,6% [20]. Смертность в стационарах от ЭС, вызванного другими причинами, составляет до 8,1% [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном исследовании частота развития эпилептического статуса (ЭС) в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диффузными глиомами головного мозга составила 3,57%. К факторам, приводящим к развитию ЭС у пациентов с диффузными глиомами головного мозга, относились более высокая продолжительность операции и большая длительность анестезии; развитие ЭС в раннем послеоперационном периоде отмечено у 17,07% пациентов с церебральными осложнениями. Профилактическое применение

¹ Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей: Клинические рекомендации. Утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 16.08.2022.

противоэпилептических препаратов у пациентов с диффузными глиомами головного мозга без эпилепсии, диагности-

рованной до операции, не показано, так как оно не снижает частоту развития ЭС в раннем послеоперационном периоде.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Прокудин М.Ю. — разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, лечение пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста; Мартынов Б.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных; Литвиненко И.В. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Одинак М.М. — проверка критически важного содержания; Имянитов Е.Н. — молекулярно-генетические исследования, проверка критически важного содержания; Митюшкина Н.В., Беляева Е.О. — молекулярно-генетические исследования; Свистов Д.В. — отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Prokudin, M.Yu. — study design, clinical material collection, patient management, data processing, analysis and interpretation, text of the article; Martynov, B.V. — study design, patient selection, examination and management, data analysis and interpretation; Litvinenko, I.V. — study design, data analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication; Odinak, M.M. — review of critically important material; Imyanitov, E.N. — molecular genetic testing, review of critically important material; Mityushkina, N.V., Belyaeva, E.O. — molecular genetic testing; Svistov, D.V. — patient selection, examination and management, data analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа поддержана грантом РФ № 22-15-00487.
This paper is supported by Russian Science Foundation Grant No. 22-15-00487.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (протокол № 278 от 30.05.2023).
The study was approved by the Ethics Committee at the S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation (minutes No. 278 dated 30/05/2023).

Об авторах / About the authors

Прокудин Михаил Юрьевич / Prokudin, M.Yu. — к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. eLIBRARY.RU SPIN: 4021-4432. <https://orcid.org/0000-0003-1545-8877>. E-mail: prmhail@mail.ru
Мартынов Борис Владимирович / Martynov, B.V. — д. м. н., доцент, профессор кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. eLIBRARY.RU SPIN: 9953-3997. <https://orcid.org/0000-0002-8459-2466>. E-mail: omartynova2005@rambler.ru
Литвиненко Игорь Вячеславович / Litvinenko, I.V. — д. м. н., профессор, начальник кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. eLIBRARY.RU SPIN: 6112-2792. <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>. E-mail: litvinenkoiv@rambler.ru
Одинак Михаил Иванович / Odinak, M.M. — член-корреспондент РАН, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, д. м. н., профессор. eLIBRARY.RU SPIN: 1155-9732. <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>. E-mail: odinak@rambler.ru
Имянитов Евгений Наумович / Imyanitov, E.N. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 1909-7323. <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru
Митюшкина Наталья Владимировна / Mityushkina, N.V. — к. б. н., научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3304-2513. <https://orcid.org/0000-0002-0179-3191>. E-mail: nmmail@inbox.ru
Беляева Екатерина Олеговна / Belyaeva, E.O. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0000-8836-7218>. E-mail: belyaeva2309@mail.ru
Свистов Дмитрий Владимирович / Svistov, D.V. — к. м. н., доцент, начальник кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. eLIBRARY.RU SPIN: 3184-5590. <https://orcid.org/0000-0002-3922-9887>. E-mail: dsvsvistov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shorvon S., Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? *Seizure*. 2020;75:131–6. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.10.003
- Rosenow F., Hamer H.M., Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(suppl.8):82–4. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01359.x
- Bauer G., Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia*. 2010;51(2):177–90. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02297.x
- Giovannini G., Pasini F., Orlandi N., Mirandola L. et al. Tumor-associated status epilepticus in patients with glioma: Clinical characteristics and outcomes. *Epilepsy Behav.* 2019;101(pt. B): 106370. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.06.014
- Прокудин М.Ю., Одинак М.М., Литвиненко И.В., Мартынов Б.В. и др. Клинико-морфологические факторы риска развития эпилепсии у больных с глиальными и метастатическими

- опухолями головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):22–8. Prokudin M.Yu., Odinak M.M., Litvinenko I.V., Martynov B.V. et al. Clinical and morphological risk factors for the development of epilepsy in patients with glial and metastatic brain tumors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):22–8. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20201201122
- Stritzelberger J., Gesmann A., Fuhrmann I., Balk S. et al. Status epilepticus in patients with glioblastoma: Clinical characteristics, risk factors, and epileptological outcome. *Seizure*. 2023;112:48–53. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.09.014
 - Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4
 - Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., eds. The WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th ed. IARC: Lyon; 2016. 408 p.

9. Trinka E., Cock H., Hesdorffer D., Rossetti A.O. et al. Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–23. DOI: 10.1111/epi.13121
10. Карлов В.А. Определение и классификация эпилептического статуса (комментарии к докладу Комиссии Международной противозепилептической лиги). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2016;116(9–2):32–6. Karlov V.A. Determination and classification of status epilepticus (comments to the ILAE report). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issue. 2016;116(9–2):32–6. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20161169232-36
11. Lv R.-J., Wang Q., Cui T., Zhu F. et al. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2017;136:12–7. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.07.006
12. Лантева К.Н., Савин И.А., Шиманский В.Н., Масленникова М.А. и др. Эпилептический статус после удаления опухолей головного мозга. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2023;87(3):65–73. Lapteva K.N., Savin I.A., Shimansky V.N., Maslennikova M.A. et al. Status epilepticus after brain tumor surgery. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2023;87(3):65–73. (in Russian). DOI: 10.17116/neiro20238703165
13. Beghi E., Carpio A., Forsgren L., Hesdorffer D.C. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671–5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
14. Kamogawa M., Ikegaya N., Miyake Y., Hayashi T. et al. Verbal and memory deficits caused by aphasic status epilepticus after resection of a left temporal lobe glioma. *Surg. Neurol. Int.* 2021;12:614. DOI: 10.25259/SNI_1120_2021
15. Casciato S., Mascia A., D'Aniello A., Quarato P.P. et al. A case of epilepsy partialis continua of abdominal muscles after brain tumor surgery. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(7):3001–4. DOI: 10.26355/eurrev_201904_17581
16. Холявин А.И., Низковолос В.Б., Мартынов Б.В., Свистов Д.В. и др. Возможности использования криохирургической методики при лечении больных с глубинными опухолями головного мозга. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2016;175(1):11–7. Kholiyavin A.I., Nizkovolos V.B., Martynov B.V., Svistov D.V. et al. Possibilities of using cryosurgical method in treatment of depth brain tumors. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2016;175(1):11–7. (in Russian). DOI: 10.24884/0042-4625-2016-175-1-11-17
17. Забродская Ю.М. Патологическая анатомия операционной раны головного мозга при современных методах хирургического лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2012. 36 с. Zabrodskaya Yu.M. Pathological anatomy of a surgical wound of the brain with modern methods of surgical treatment: abstract of dr. med. theses. St. Petersburg; 2012. 36 p. (in Russian).
18. Walbert T., Harrison R.A., Schiff D., Avila E.K. et al. SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro Oncol*. 2021;23(11):1835–44. DOI: 10.1093/neuonc/noab152
19. Прокудин М.Ю., Литвиненко И.В., Румянцев К.А., Мартынов Б.В. и др. Алгоритмы применения противоэпилептических препаратов у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга. Известия Российской военной медицинской академии. 2023;42(4):337–47. Prokudin M.Yu., Litvinenko I.V., Rumyantseva K.A., Martynov B.V. et al. Antiepileptic therapy algorithms in patients with primary and metastatic brain tumors. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):337–47. (in Russian). DOI: 10.17816/rmmar480859
20. Jin M.C., Parker J.J., Zhang M., Medress Z.A. et al. Status epilepticus after intracranial neurosurgery: incidence and risk stratification by perioperative clinical features. *J. Neurosurg.* 2021;135(6):1752–64. DOI: 10.3171/2020.10.JNS202895
21. Kling R., Ritvanen J., Mustonen H., Kämppi L. Long-term outcome of convulsive status epilepticus: a 10-year follow-up. *Epileptic Disord*. 2022;24(6):1046–59. DOI: 10.1684/epd.2022.1482 

Поступила / Received: 29.02.2024

Принята к публикации / Accepted: 02.05.2024