

Острые симптоматические эпилептические приступы после микрохирургического удаления менингиом супратенториальной локализации

Д.И. Абзалова¹ ✉, А.В. Природов^{1,2}, М.В. Синкин¹, П.И. Соловьева¹, И.И. Гончарова¹

Отделение неотложной нейрохирургии

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

129090, Российская Федерация, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
117513, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ Контактная информация: Абзалова Диляра Ирековна, младший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: dila1307@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из проблем, осложняющих течение раннего послеоперационного периода у пациентов с супратенториальными менингиомами, являются эпилептические приступы, которые в 9–16% случаев впервые развиваются в течение первых 7 дней после удаления опухоли (острые симптоматические эпилептические приступы).

ЦЕЛЬ

Выявление факторов риска возникновения острых симптоматических эпилептических приступов в раннем послеоперационном периоде у пациентов с супратенториальными менингиомами и оценка эффективности профилактической противозепилептической терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование методом последовательной поочередной рандомизации. Проанализировано лечение 102 пациентов с супратенториальными менингиомами, у которых опухоль была удалена в период с 01.01.2021 по 30.09.2023 года в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Для выявления факторов риска развития острых симптоматических эпилептических приступов у пациентов мы оценивали данные анамнеза, осмотра больного, электроэнцефалографии до операции, нейровизуализации до и после резекции опухоли, а также особенности интраоперационного периода, длительность и исходы госпитализации.

Для оценки эффективности профилактического использования противозепилептических препаратов больные были разделены на две группы. Первая группа состояла из 49 пациентов, которые принимали противозепилептический препарат как профилактику ранних эпилептических приступов. Вторую группу составили 53 пациента, которые принимали препарат плацебо. Обе группы были разделены на две подгруппы, каждая в зависимости от развития эпилептического приступа или его отсутствия после операции. Первую группу пациентов с эпилептическими приступами мы считали за основную подгруппу, без них – за контрольную. Аналогично мы оценивали группу плацебо.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе плацебо фактором риска развития острых симптоматических эпилептических приступов было пересечение одной или более вен, которое вынужденно выполнялось для осуществления достаточного хирургического доступа, что приводило к изменению церебрального венозного кровотока ($p=0,013$, отношение шансов (ОШ)=11,43; 95% доверительный интервал (ДИ) [1,75–74,73]). Как в группе приема противозепилептических препаратов, так и в группе плацебо факторами риска являлись нарастание объема отека головного мозга по данным послеоперационной компьютерной томографии по сравнению с предоперационной ($p=0,05$, ОШ=18,8; 95% ДИ [2,0–182,7] и $p=0,01$, ОШ=12,6; 95% ДИ [2,36–68,0] соответственно), а также геморрагическая трансформация зоны перифокального отека ($p=0,03$, ОШ=8,75; 95% ДИ [1,36–56,4] и $p=0,02$, ОШ=9,7; 95% ДИ [2,1–44,6] соответственно).

Эффективность профилактического использования противозепилептических препаратов для снижения частоты развития острых симптоматических эпилептических приступов в первые 7 дней после операции не была установлена ($p=0,295$, ОШ=0,533; 95% ДИ [0,181–1,572]).

ВЫВОДЫ

Нами выявлены следующие факторы риска развития острых симптоматических эпилептических приступов: нарастание объема отека головного мозга по сравнению с предоперационным по данным послеоперационной компьютерной томографии, развитие геморрагической трансформации отека головного мозга в обеих группах, а также пересечение одной или более вен во время операции (в группе плацебо). Подтверждения эффективности рутинного использования противозепилептических препаратов для профилактики острых симптоматических эпилептических приступов получено не было.

Ключевые слова:

острые симптоматические эпилептические приступы, послеоперационные приступы, менингиома

Ссылка для цитирования	Абзалова Д.И., Природов А.В., Синкин М.В., Соловьева П.И., Гончарова И.И. Острые симптоматические эпилептические приступы после микрохирургического удаления менингиом супратенториальной локализации. <i>Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь</i> . 2024;13(3):353–364. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-3-353-364
Конфликт интересов	Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Благодарность, финансирование	Исследование не имеет спонсорской поддержки

ВМГ — внутримозговая гематома
 ГМ — головной мозг
 ДИ — доверительный интервал
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 КТ — компьютерная томография
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 ОСЭП — острые симптоматические эпилептические приступы
 ОШ — отношение шансов

ПЛА — плацебо
 ПЧЯ — передняя черепная ямка
 ПЭП — противоэпилептический препарат
 САК — субарахноидальное кровоизлияние
 ШИГ — шкала исходов Глазго
 ШК — шкала Карновского
 ЭДГ — эпидуральная гематома
 ЭЭГ — электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

Эпилептические приступы – одно из проявлений поражения вещества головного мозга (ГМ), которое значительно снижает качество жизни больных с интракраниальными опухолями [1]. Эпилептические приступы, возникшие впервые в жизни, могут развиваться до операции, быть проявлением самого заболевания, а также после операции, являясь следствием резекции опухоли [2]. Послеоперационные эпилептические приступы разделяют на ранние, развивающиеся в течение первых 7 дней после операции, и поздние, возникающие после этого периода [3]. У 9–16% больных с супратенториальными менингиомами ранние эпилептические приступы *de novo* впервые развиваются после нейрохирургического вмешательства [3–6]. Согласно определению Международной противоэпилептической лиги (ILAE, *International League Against Epilepsy*), приступы, имеющую тесную временную связь с поражением ЦНС (метаболическим, токсическим, инфекционным или структурным), называют «острыми симптоматическими» [7]. В связи с этим эпилептические приступы *de novo*, возникшие в первые 7 суток после удаления интракраниальной опухоли, в настоящее время следует обозначать как острые симптоматические эпилептические приступы (ОСЭП). Такая стандартизация дефиниции позволяет проводить многоцентровые сравнительные исследования ОСЭП у пациентов с разной церебральной патологией.

Несмотря на распространенность ОСЭП среди пациентов после резекции менингиом, в настоящее время не существует рекомендаций о необходимости их медикаментозной профилактики и длительности ее проведения [8, 9].

Цель исследования — выявить факторы риска возникновения ОСЭП в раннем послеоперационном периоде у пациентов с супратенториальными менингиомами и оценить эффективность профилактической противоэпилептической терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

После одобрения локального этического комитета НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (протокол № 10-21 от 18 ноября 2021 года) проведено проспективное простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование методом последовательной поочередной рандомизации.

Критериями включения были:

- подтвержденная нейровизуализационными методами исследования впервые установленная менингиома супратенториальной локализации (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением);
- отсутствие эпилептических приступов до операции;
- подписание больным информированного согласия на участие в исследовании.

В исследованную когорту не были включены больные при условиях:

- рецидив опухоли;
- биопсия новообразования;
- множественные новообразования ГМ;
- оценка по шкале Карновского ниже 60% до операции;
- непереносимость противоэпилептических препаратов (ПЭП) в анамнезе;
- отказ от участия в исследовании.

Критериями исключения пациентов в процессе исследования были:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- регистрация побочных эффектов на введение противоэпилептических препаратов (ПЭП);
- подтверждение результатами гистологического исследования отличной от менингиомы этиологии новообразования.

Проведен анализ лечения 102 пациентов с супратенториальными менингиомами, подтвержденными по данным послеоперационного гистологического исследования резецированной опухоли. Этим пациентам новообразования было удалено в период с 01.01.2021 по 30.09.2023 год в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Больные были разделены на две группы. Первая группа (группа ПЭП) состояла из 49 пациентов, которые принимали ПЭП как профилактику ранних эпилептических приступов. Они начинали прием ПЭП за 24 часа до операции. В качестве противоэпилептического средства был использован препарат лакосамид в форме раствора для приема внутрь. Доза препарата составляла 200 мг в сутки и была разделена на 2 приема (стандартная терапевтическая доза). Вторую груп-

пу (группа ПЛА — плацебо) составили 53 пациента, которым профилактику ранних эпилептических приступов не проводили. Эти больные в качестве плацебо принимали 100 мл 10% раствора глюкозы перорально 2 раза в сутки. Данный раствор был выбран из-за схожих с лакосамидом консистенции и вкуса. При развитии ОСЭП в этой группе проводили краткосрочную противоэпилептическую терапию лакосамидом на протяжении 7 суток после приступа. При развитии эпилептического статуса была инициирована интенсивная терапия данного состояния, которая включала внутривенное введение ПЭП, прием бензодиазепинов и наркотических препаратов (в зависимости от степени рефрактерности эпилептического статуса). Прекращение приема и препарата ПЛА, и ПЭП происходило на 8-е сутки после операции при условии отсутствия необходимости в продолжении терапии (серийное течение приступов, эпилептический статус). Обе группы были разделены на две подгруппы, каждая в зависимости от развития ОСЭП или его отсутствия после операции. В первой группе пациентов с ОСЭП мы считали за основную подгруппу (ПЭП ОСЭП «+»), без ОСЭП — за контрольную (ПЭП ОСЭП «-»). Аналогично оценивали вторую группу ПЛА ОСЭП «+» и ПЛА ОСЭП «-»). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения коли-

чественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U -критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

На основании проведенного нами исследования эффективность профилактического использования ПЭП для снижения частоты развития ОСЭП в первые 7 дней после операции не была установлена ($p=0,295$, точный критерий Фишера). Шанс развития ОСЭП при профилактическом использовании ПЭП был ниже в 1,877 раза по сравнению с группой ПЛА, однако показатель не был статистически значимыми (ОШ=0,533; 95% ДИ [0,181–1,572]).

С целью сравнения эффективности профилактического применения противоэпилептической терапии мы оценивали пациентов с ОСЭП в группах ПЭП и ПЛА. Результаты сравнения пациентов с ОСЭП представлены в табл. 1.

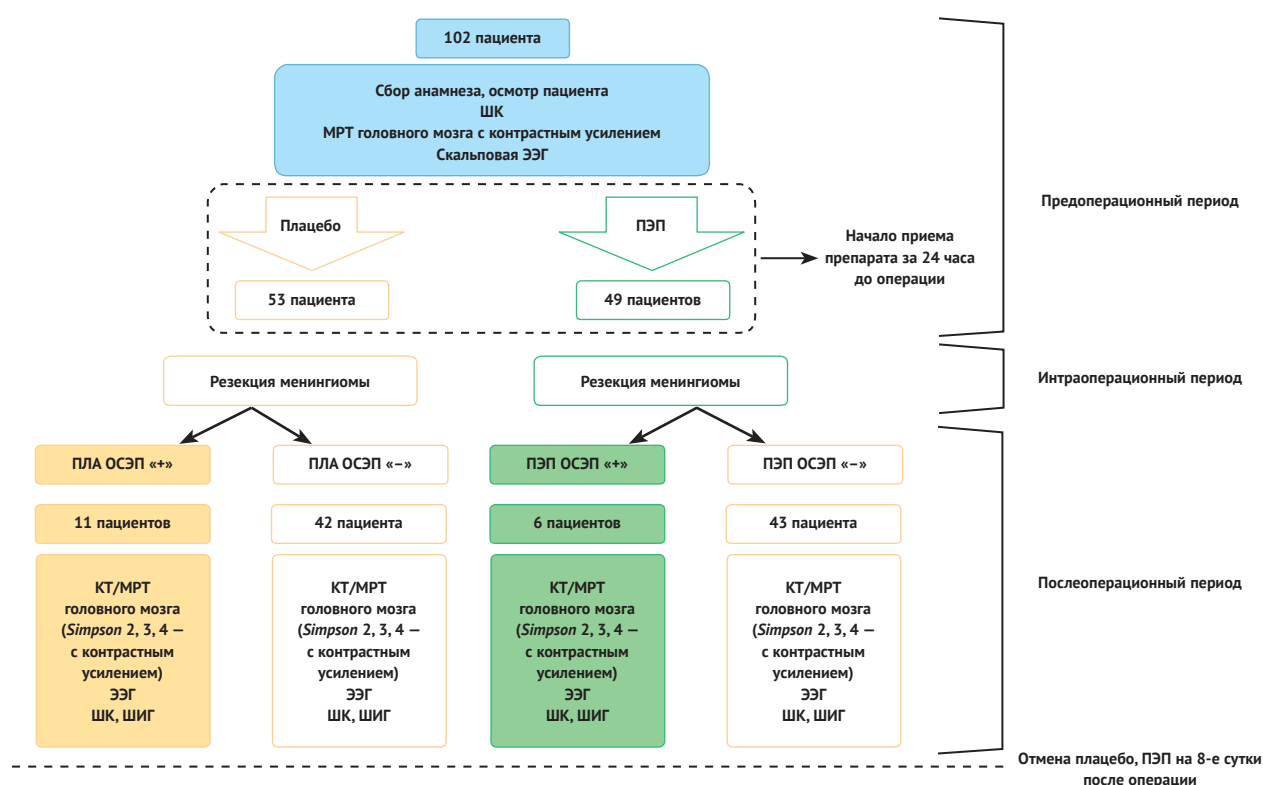


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечания: КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОСЭП — острые симптоматические эпилептические приступы; ПЛА — плацебо; ПЭП — противоэпилептические препараты; ШИГ — шкала исходов Глазго; ШК — шкала Карновского; ЭЭГ — электроэнцефалография

Fig. 1. Study design

Notes: КТ — computed tomography; МРТ — magnetic resonance imaging; ОСЭП — acute symptomatic epileptic seizures; ПЛА — placebo; ПЭП — antiepileptic drugs; ШИГ — Glasgow Outcome Scale; ШК — Karnofsky scale; ЭЭГ — electroencephalography

Таблица 1
Описание характеристик ОСЭП при приеме препаратов плацебо и ПЭП

Оцениваемый показатель	Группа ПЭП (n=49)	Группа ПЛА (n=53)
Частота развития ОСЭП	12% (n=6)	21% (n=11)
Семіология приступов	Фокальный моторный с сохранной осознанностью (n=1). Билатеральный тонико-клонический с фокальным началом (n=4). С неуточненным дебютом (n=1)	Фокальный моторный с сохранной осознанностью (n=3). Билатеральный тонико-клонический с фокальным началом (n=8)
Характер приступов	Единичный приступ (n=2). Серия приступов (n=4)	Единичный приступ (n=3). Серия приступов (n=8)
Переход ОСЭП в эпилептический статус, его характер	Рефрактерный (n=1). Суперрефрактерный (n=3)	Рефрактерный (n=2).
ЭЭГ после ОСЭП	Эпилептиформная активность (n=5). Отсутствие эпилептиформной активности (n=1)	Эпилептиформная активность (n=4). Отсутствие эпилептиформной активности (n=7)

Примечания: ОСЭП – острые симптоматические эпилептические приступы; ПЛА – плацебо; ПЭП – противоэпилептические препараты; ЭЭГ – электроэнцефалография
Notes: ОСЭП – acute symptomatic epileptic seizures; ПЛА – placebo; ПЭП – antiepileptic drugs; ЭЭГ – electroencephalography

При приеме ПЛА ОСЭП наиболее часто возникали в первые сутки после операции, при приеме ПЭП – с примерно одинаковой частотой на протяжении всего раннего послеоперационного периода (рис. 2). Шанс развития ОСЭП в 1-е сутки после операции оказался в 13 раз ниже при приеме ПЭП по сравнению с ПЛА (ОШ=0,075; 95% ДИ [0,006–0,936]; $p=0,05$).

ФАКТОРЫ РИСКА ОСЭП ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИОМ. ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Мы оценивали возможные факторы риска развития ОСЭП в предоперационном периоде. К таковым мы отнесли в том числе возраст ($p=0,388$, t -критерий Стьюдента), пол ($p=0,905$, χ^2 Пирсона) пациентов, а также оценку по ШК за 1 сутки до операции ($p=0,201$, U -критерий Манна–Уитни), и выяснили, что эти показатели не влияют на развитие ОСЭП. Также мы проанализировали факторы, указанные в табл. 2, однако среди исследуемых показателей статистически значимых не выявили (табл. 2).

ФАКТОРЫ РИСКА ОСЭП ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИОМ. ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

При проведении статистического анализа на представленной выборке были оценены факторы риска, которые можно обнаружить в интраоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу супратенториальной менингиомы, в группах ПЛА и ПЭП (рис. 3 и 4 соответственно). В группе ПЛА фактором риска развития ОСЭП было пересечение одной или более вен, которое вынужденно выполнялось для осуществления достаточного хирургического доступа, что приводило к изменению церебрального венозного кровотока ($p=0,013$). Факторы риска интраоперационного периода в группе приема ПЭП не были обнаружены.

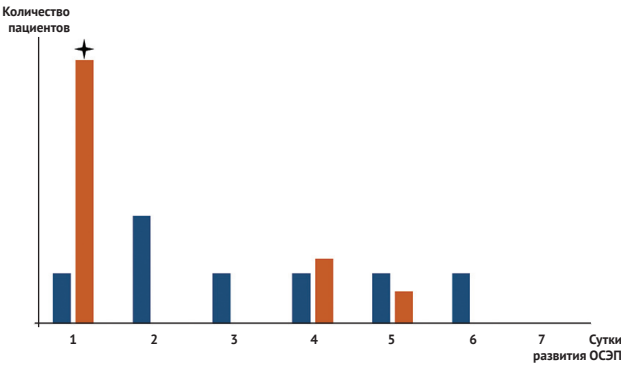


Рис. 2. Сроки развития острых симптоматических эпилептических приступов (ОСЭП) после хирургического лечения у пациентов с супратенториальной менингиомой. Оранжевым цветом обозначены пациенты из группы плацебо, синим – больные, принимающие профилактический противоэпилептический препарат

Также анализировали критерии интраоперационного периода, описанные в табл. 3, однако статистически значимых факторов риска развития ОСЭП выявлено не было.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЭП ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИОМ. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

При анализе послеоперационного периода нами были оценены факторы риска развития ОСЭП в обеих группах (рис. 5 и 6 соответственно). В группе ПЭП мы выявили, что факторами риска являются нарастание объема отека ГМ по данным послеоперационной КТ по сравнению с предоперационной ($p=0,05$), а также геморрагическая трансформация зоны перифокального отека ($p=0,03$). В группе плацебо мы выявили следующие факторы риска развития ОСЭП – нарастание объема отека ГМ по данным послеоперационной КТ по сравнению с предоперационной ($p=0,01$), а также геморрагическая трансформация зоны перифокального отека ($p=0,02$).

Мы также оценивали влияние объема геморрагического пропитывания на развитие ОСЭП. Выявлено, что в группе ПЛА ОСЭП с большей вероятностью развивались при объеме 3 см³ и более, а при приеме ПЭП – 4,5 см³ (используемый метод – U -критерий Манна–Уитни).

Кроме вышеуказанных показателей мы оценивали также взаимосвязь ОСЭП и гистологической структуры опухоли, однако статистически значимых значений не было выявлено ($p=0,529$, используемый метод: χ^2 Пирсона).

Также анализировали критерии послеоперационного периода, описанные в табл. 4, однако статистически значимых факторов риска развития ОСЭП выявлено не было.

Из всей выборки исследования 9 пациентам основной и контрольной групп потребовалось повторное

Таблица 2

Предоперационные факторы риска ОСЭП при резекции супратенториальных менингиом

Table 2

Preoperative risk factors for the development of ASES during resection of supratentorial meningiomas

Показатель и категории	Развитие ОСЭП, n (%)		p
	ОСЭП «+»	ОСЭП «-»	
Эпилептиформная активность по предоперационной ЭЭГ			
Отсутствие эпилептиформной активности	17 (100,0)	81 (95,3)	1,000*
Присутствие эпилептиформной активности	0 (0,0)	4 (4,7)	
Замедление активности коры ГМ в проекции опухоли на предоперационной ЭЭГ			
Отсутствие замедления	13 (76,5)	65 (76,5)	1,000*
Присутствие замедления	4 (23,5)	20 (23,5)	
Латерализация опухоли			
Левое	5 (29,4)	35 (41,2)	0,559**
Правое	9 (52,9)	41 (48,2)	
Левое и правое	3 (17,6)	9 (10,6)	
Распространение отека на кору ГМ			
Отсутствие затрагивание отеком коры ГМ	0 (0,0)	4 (4,7)	0,285**
Затрагивание отеком коры ГМ	14 (82,4)	54 (63,5)	
Отсутствие отека ГМ	3 (17,6)	27 (31,8)	
Расположение менингиомы			
Фалькс	3 (17,6)	7 (8,2)	0,147**
Конвекситальное расположение	7 (41,2)	32 (37,6)	
Большое крыло клиновидной кости	0 (0,0)	8 (9,4)	
Пирамида височной кости	1 (5,9)	0 (0,0)	
ПЧЯ	2 (11,8)	11 (12,9)	
Верхний саггитальный синус	1 (5,9)	15 (17,6)	
Малое крыло клиновидной кости	2 (11,8)	11 (12,9)	
Тенториум	1 (5,9)	1 (1,2)	
Расположение матрикса менингиомы			
Фалькс	3 (17,6)	10 (11,8)	0,734**
Конвекситальное расположение	7 (41,2)	32 (37,6)	
Большое крыло клиновидной кости	1 (5,9)	8 (9,4)	
ПЧЯ	2 (11,8)	8 (9,4)	
Верхний саггитальный синус	1 (5,9)	15 (17,6)	
Малое крыло клиновидной кости	2 (11,8)	11 (12,9)	
Тенториум	1 (5,9)	1 (1,2)	
Поражение лобной доли			
Отсутствие поражения лобной доли	5 (29,4)	24 (28,2)	0,922*
Поражение лобной доли	12 (70,6)	61 (71,8)	
Поражение теменной доли			
Отсутствие поражения теменной доли	11 (64,7)	70 (82,4)	0,100*
Поражение теменной доли	6 (35,3)	15 (17,6)	
Поражение височной доли			
Отсутствие поражения височной доли	10 (58,8)	63 (74,1)	0,202*
Поражение височной доли	7 (41,2)	22 (25,9)	
Поражение затылочной доли			
Отсутствие поражения затылочной доли	15 (88,2)	78 (91,8)	0,643*
Поражение затылочной доли	2 (11,8)	7 (8,2)	
Поражение островковой доли			
Отсутствие поражения островковой доли	16 (94,1)	84 (98,8)	0,307*
Поражение островковой доли	1 (5,9)	1 (1,2)	
Сдавление желудочковой системы			
Отсутствие сдавления желудочковой системы	12 (70,6)	69 (81,2)	0,324*
Сдавление желудочковой системы	5 (29,4)	16 (18,8)	

Окончание таблицы 2

Показатель и категории	Развитие ОСЭП, n (%)		p
	ОСЭП «+»	ОСЭП «-»	
Кровоизлияние в строму опухоли			
Отсутствие кровоизлияния	17 (100,0)	84 (98,8)	1,000*
Кровоизлияние в строму опухоли	0 (0,0)	1 (1,2)	
Кровоизлияние в желудочковую систему			
Отсутствие кровоизлияния	17 (100,0)	84 (98,8)	1,000*
Кровоизлияние в желудочки	0 (0,0)	1 (1,2)	
Наличие петрификатов в структуре опухоли			
Отсутствие петрификатов	14 (82,4)	71 (83,5)	0,905*
Наличие петрификатов	3 (17,6)	14 (16,5)	
Присутствие кистозного компонента в строме опухоли			
Отсутствие кист	15 (88,2)	78 (91,8)	0,643*
Присутствие кист	2 (11,8)	7 (8,2)	
Присутствие перитуморального отека			
Отсутствие отека	3 (17,6)	26 (30,6)	0,280*
Присутствие отека	14 (82,4)	59 (69,4)	

Примечания: * – точный критерий Фишера; ** – χ^2 Пирсона. ГМ – головной мозг; ОСЭП – острые симптоматические эпилептические приступы; ПЧЯ – передняя черепная яма; ЭЭГ – электроэнцефалография
 Notes: * – Fisher's exact test; ** – Pearson's χ^2 . ГМ – brain; ОСЭП – acute symptomatic epileptic seizures; ПЧЯ – anterior cranial fossa; ЭЭГ – electroencephalography

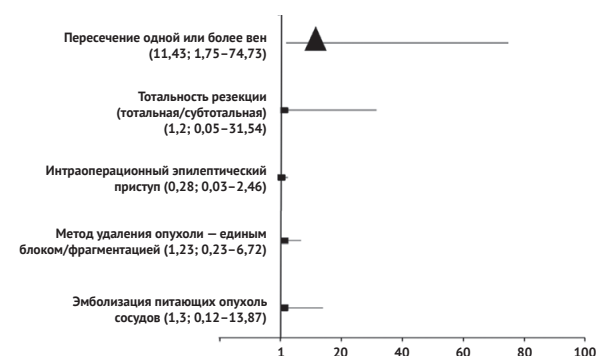


Рис. 3. Форрест-диаграмма. Отношение шансов развития острых симптоматических эпилептических приступов в первые 7 дней после резекции супратенториальных менингиом (интраоперационный период) в группе плацебо
 Fig. 3. Forrest plot diagram. Odds ratio of development of acute symptomatic epileptic seizures during the first 7 days after resection of supratentorial meningiomas (intraoperative period) in the placebo group

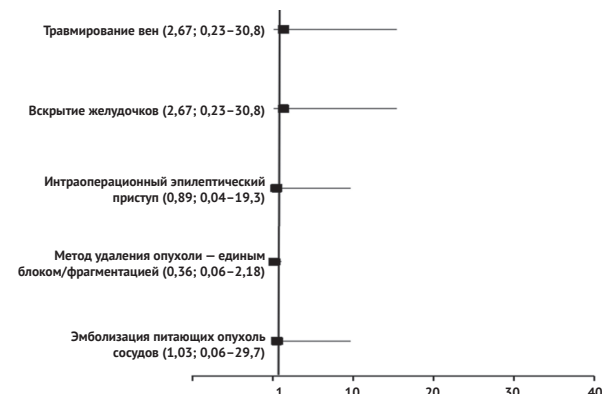


Рис. 4. Форрест-диаграмма. Отношение шансов развития острых симптоматических эпилептических приступов в первые 7 дней после резекции супратенториальных менингиом (интраоперационный период) при приеме противоэпилептических препаратов
 Fig. 4. Forrest plot diagram. Odds ratio of development of acute symptomatic epileptic seizures during the first 7 days after resection of supratentorial meningiomas (intraoperative period) in the group of antiepileptic drugs

Таблица 3

Статистическая значимость различий интраоперационных факторов риска острых симптоматических эпилептических приступов в группах ПЭП и ПЛА

Table 3

Statistical significance of differences in intraoperative risk factors for acute symptomatic epileptic seizures in the AED and PLA groups

Исследуемый фактор	Группа ПЭП, <i>p</i>	Группа ПЛА, <i>p</i>
Объем кровопотери, мл	0,255*	0,405*
Длительность операции, мин	0,067*	0,767*
Интраоперационно выявленная структура опухоли (однородная ткань, кальцификаты, очаги некроза, кровоизлияний)	0,865**	0,301**

Примечания: * – *U*-критерий Манна–Уитни; ** – χ^2 Пирсона. ПЭП – противоэпилептический препарат; ПЛА – плацебо
Notes: * – Mann–Whitney *U*-test; ** – Pearson χ^2 . ПЭП – antiepileptic drug; ПЛА – placebo

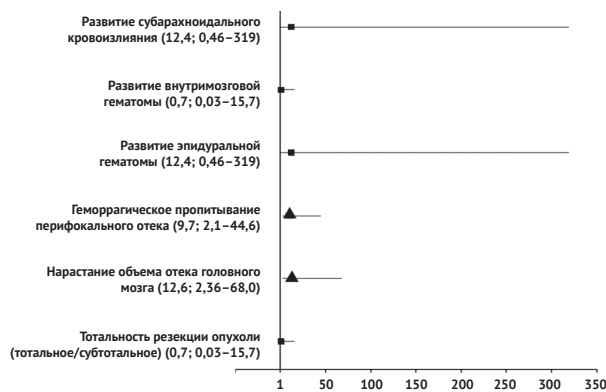


Рис. 5. Форест-диаграмма. Отношение шансов развития острых симптоматических эпилептических приступов в первые 7 дней после резекции супратенториальных менингиом (послеоперационный период) при приеме плацебо
Fig. 5. Forrest plot diagram. Odds ratio of developing acute symptomatic epileptic seizures during the first 7 days after resection of supratentorial meningiomas (postoperative period) when taking placebo

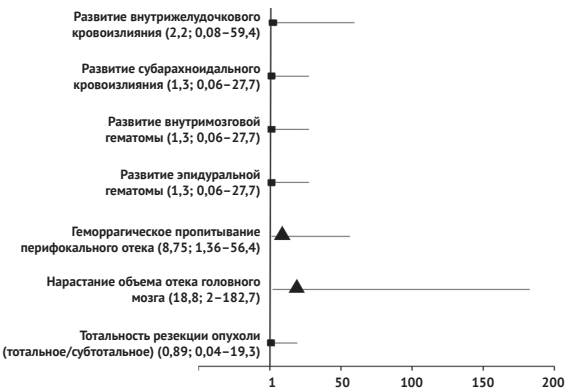


Рис. 6. Форест-диаграмма. Отношение шансов развития острых симптоматических эпилептических приступов в первые 7 дней после резекции супратенториальных менингиом (послеоперационный период) при приеме противоэпилептических препаратов
Fig. 6. Forrest plot diagram. Odds ratio of development of acute symptomatic epileptic seizures during the first 7 days after resection of supratentorial meningiomas (postoperative period) when taking antiepileptic drugs

Таблица 4

Факторы риска развития ОСЭП при резекции супратенториальных менингиом в раннем послеоперационном периоде

Table 4

Risk factors for ASES development during resection of supratentorial meningiomas in the early postoperative period

Фактор риска	Группа ПЭП, <i>p</i>	Группа ПЛА, <i>p</i>
Изменение дислокации, мм	0,195**	0,379**
Объем остаточной опухоли, см ³	0,509*	0,465*
Объем послеоперационного отека, см ³	0,155*	0,390*
Поперечная дислокация после операции, мм	0,409*	0,409*
Объем ЭДГ, см ³	0,594*	0,051*
Объем ВМГ, см ³	0,594*	0,465*
Объем САК, см ³	0,594*	0,051*
Объем пневмоцефалии, см ³	0,502*	0,693*

Примечания: * – *U*-критерий Манна–Уитни; ** – χ^2 Пирсона. ВМГ – внутримозговая гематома; ПЛА – плацебо; ПЭП – противоэпилептический препарат; САК – субарахноидальное кровоизлияние; ЭДГ – эпидуральная гематома
Notes: * – Mann–Whitney *U*-test; ** – Pearson χ^2 . ВМГ – intracerebral hematoma; ПЛА – placebo; ПЭП – antiepileptic drug; САК – subarachnoid hemorrhage; ЭДГ – epidural hematoma

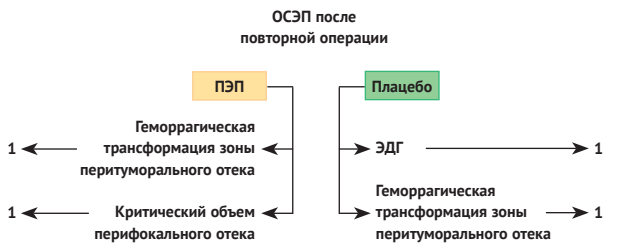


Рис. 7. Причины повторных операций у пациентов с острым симптоматическим эпилептическим приступом «+», развившихся после повторных операций в течение раннего послеоперационного периода после резекции супратенториальной менингиомы
Fig. 7. Reasons for reoperations in patients in the groups of acute symptomatic epileptic seizures “+” that developed after reoperations during the early postoperative period after resection of supratentorial meningioma

нейрохирургическое вмешательство из-за развившихся осложнений. Среди них у 4 больных ОСЭП развились после повторной операции в течение первых 7 дней после первичной резекции менингиомы (рис. 7).

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСЭП

При анализе данных нами было выявлено, что на момент окончания раннего послеоперационного периода пациенты с ОСЭП имели функциональный исход хуже, чем пациенты без приступов, несмотря на прием ПЛА или ПЭП (табл. 5).

Как видно из табл. 5, при развитии ОСЭП пациенты дольше находились в отделении реанимации после операции, дольше нуждались в ИВЛ. Балл по шкале Карновского и шкале исходов Глазго на 7-й день после операции также был ниже у больных, перенесших эпилептический приступ после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЭП ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИОМ

Менингиома — одно из наиболее часто встречаемых интракраниальных новообразований, составляющих 37% среди всех первичных опухолей ГМ [4, 10]. Несмотря на опасность такого осложнения раннего послеоперационного периода как ОСЭП, в настоящее время в мировой литературе представлено относительно малое количество исследований на эту тему.

При наблюдении пациентов без эпилептических приступов в анамнезе после удаления супратенториальной менингиомы, *Jian Fernandes Seyedi et al.* выявили, что у 47% из них эпилептический приступ возникает в течение 1-й недели, у 21% — с 8-го по 90-й дни, у 32% — от 3 месяцев после хирургического лечения [11]. Ранее мы провели ретроспективное исследование «случай-контроль» в соотношении 3 к 1, изучив 133 истории болезни пациентов, которым было проведено хирургическое удаление супратенториальной менингиомы. У 10% ($n=14$) среди этих пациентов был зафиксирован ОСЭП в раннем послеоперационном периоде. Также мы впервые установили частоту развития ОСЭП по суткам после операции. Наиболее часто — у 50% больных — ОСЭП возникал в 1-е сутки после удаления менингиомы [12]. Учитывая эти сведения, в проспективной части исследования мы оценивали влияние ПЭП не только на общую частоту ОСЭП в течение 7 дней после операции, но и отдельно на каждые сутки раннего послеоперационного периода. Было обнаружено, что при применении ПЭП частота ОСЭП в течение 1-й недели не снижается, однако есть тенденция к эффективности профилактического применения ПЭП именно в 1-е сутки после операции.

Ранее опубликованы исследования, посвященные изучению факторов риска развития ОСЭП у пациентов с супратенториальными менингиомами. Так, *Marco Skardelly et al.* выделили лишь один фактор, который может быть причиной развития ОСЭП — конвекситальное расположение менингиомы [13]. В то же время *W.C. Chen* выявила несколько факторов, которые могут привести к возникновению ОСЭП: мужской пол, парасагитальное расположение опухоли и наличие двигательного дефицита до операции, а также ряд послеоперационных изменений — развитие венозного инфаркта, нарастание объема отека ГМ, появление внутричерепных кровоизлияний и гидроцефалии [14]. *B. Brokinkel et al.* также разграничили предоперационные и послеоперационные критерии, которые приводят к развитию ОСЭП. К первым они так же, как и авторы более ранних работ, отнесли парасагитальное расположение менингиомы, но помимо этого — гетерогенное накопление контрастного вещества, наличие внутриопухолевых кальцификатов и оценка по шкале Карновского ниже 80%. В то же время среди послеоперационных факторов риска развития ОСЭП *B. Brokinkel et al.* выделяют внутричерепные кровоизлияния и гидроцефалию [6]. Исследователи *I. Islim et al.* выделили 2 фактора риска развития ОСЭП — компрессия лобной и теменной долей головного мозга менингиомой и, как следствие, дислокацию срединных структур [15]. В проведенном нами ретроспективном исследовании мы выявили следующие факторы риска ОСЭП: геморрагическая трансформация зоны отека-ишемии в первые 7 дней после операции, а также нарастание отека ГМ по сравнению с предоперационным уровнем [12].

Таблица 5

Исходы удаления супратенториальных менингиом на момент окончания раннего послеоперационного периода

Table 5

Outcomes of removal of supratentorial meningiomas at the end of the early postoperative period

Показатели	Категории	Развитие ранних эпилептических приступов			p
		Me	Q_1-Q_3	n	
Длительность лечения в реанимации, сутки	ОСЭП «-»	1,0	1,0-2,0	85	<0,001*
	ОСЭП «+»	3,0	2,0-12,0	17	
Длительность ИВЛ, сутки	ОСЭП «-»	0,0	0,0-0,0	85	<0,001*
	ОСЭП «+»	1,0	0,0-9,0	17	
ШК, %	ОСЭП «-»	90	90-100	85	<0,001*
	ОСЭП «+»	70	0-90	17	
ШИГ, баллы	ОСЭП «-»	4	4-5	85	<0,001*
	ОСЭП «+»	4	1-4	17	

Примечания: * — U -критерий Манна-Уитни. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОСЭП — острые симптоматические эпилептические приступы; ШК — шкала Карновского; ШИГ — шкала исходов Глазго

Notes: * — Mann-Whitney U -test. ИВЛ — artificial ventilation; ОСЭП — acute symptomatic epileptic seizures; ШК — Karnofsky scale; ШИГ — Glasgow outcome scale

В проспективном исследовании, включавшем группы ПЭП и ПЛА, мы не установили связи между объемом и локализацией менингиомы и развитием ОСЭП после операции. Мы установили, что ОСЭП чаще развиваются при геморрагической трансформации зоны перифокального отека и нарастании его объема по сравнению с дооперационным. В группе ПЛА нами был выявлен еще 1 фактор риска — интраоперационное изменение церебрального венозного кровотока вследствие вынужденного пересечения одной или более церебральных вен.

Частичное или полное прекращение кровотока в структурах венозной системы ГМ может привести к образованию очага ишемии [16]. При этом геморрагическое пропитывание сформировавшейся зоны ишемии происходит у 30–40% пациентов с венозным инфарктом [17].

В настоящее время описан патофизиологический процесс, который приводит к развитию клинических и морфологических проявлений венозного инфаркта. Он заключается в том, что изменение кровотока в церебральных венах приводит к повышению венозного и капиллярного давления и, как следствие, к снижению церебральной перфузии. В свою очередь церебральная гипоперфузия приводит к ишемии вещества ГМ, которое проявляется цитотоксическим отеком и повреждением гематоэнцефалического барьера с последующим развитием вазогенного отека. Повышение давления в церебральной венозной системе может привести к геморрагическому пропитыванию очага ишемии [18]. В клинической картине венозного инфаркта ГМ наиболее часто развиваются эпилептические приступы (39,3%), головная боль (88,8%) и двигательный неврологический дефицит (37,2%) [19].

Ряд авторов предполагают, что существует взаимосвязь между высокой степенью злокачественности менингиомы и ОСЭП [20, 21]. *Islim et al.* в своей работе не выявили подобной закономерности [15]. Нами также не было установлено этой взаимосвязи ни в ретроспективном, ни в проспективном исследованиях.

При изучении семиологии ОСЭП *B. Brokinkel et al.* выявили, что чаще всего они бывают фокальными без вторичной генерализации — у 51%, вторично-генерализованными — у 32%, с неизвестным началом — у 17% больных [6]. В изучаемой нами группе пациентов наиболее часто возникали билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом — у 70% больных. Также в нашей выборке наиболее часто ОСЭП имели серийный характер.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЭП ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЭП У ПАЦИЕНТОВ С СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОЙ МЕНИНГИОМОЙ

Tsuji et al. в 1993 году провели исследование, в котором проспективно проанализировали 20 пациентов, оперированных по поводу супратенториальной менингиомы. Всем пациентам периоперационно вводили ПЭП (вальпроевая кислота), и лишь у 2 больных в раннем послеоперационном периоде развился ОСЭП, что было расценено авторами как доказательство эффективности подобной схемы терапии [22]. Похожее исследование провели *Gazzeri et al.*, применяя ПЭП с профилактической целью у 30 пациентов с менингиомой передней черепной ямки (ПЧЯ). Название, дозы используемых препаратов авторы не уточняют. ОСЭП развились лишь у 1 больного, что было расценено учеными как доказательство эффективности применяемых препаратов [23].

Sughrue et al. в своей ретроспективной работе оценивали пациентов, принимавших ПЭП с профилактической целью, с больными контрольной группы, которых составили 51 человек из 180. ОСЭП развился лишь у 1 пациента контрольной группы. Учитывая такие результаты работы, авторы выражают сомнение в необходимости профилактического использования ПЭП в периоперационном периоде резекции менингиом, поскольку считают, что частота развития ОСЭП в популяции крайне мала, и риски их возникновения гораздо ниже, чем вероятность появления побочных эффектов от применения ПЭП [24].

Wirsching et al. в своем ретроспективном исследовании сравнивали частоту развития ОСЭП у пациентов с профилактической противозепилептической терапией и без нее. Из 535 больных 244 принимали ПЭП в периоперационном периоде. Наиболее часто используемым препаратом был фенитоин, однако карбамазепин, леветирацетам и вальпроевая кислота также применялись у 24% больных основной группы. Исследователями не была выявлена разница в возникновении ОСЭП в двух группах, поэтому они не рекомендуют рутинное использование ПЭП с профилактической целью в периоперационном периоде у больных с менингиомами. [2]

Lee et al. провели проспективное исследование, в котором 189 пациентов без эпилептических приступов в анамнезе получали фенитоин внутривенно как профилактическую противозепилептическую терапию периоперационного периода, 185 больных составили группу ПЛА. Пациентам основной группы препарат начинали вводить за 15–20 минут до окончания основного этапа резекции и продолжали на протяжении 3 суток после операции. В течение первых 3 дней после хирургического лечения менингиомы ОСЭП развились у 9 больных (4,9%) основной группы, и у 2 (1,1%) — контрольной, однако статистически значимой разницы в развитии ОСЭП выявлено не было [25].

Behari et al. в свою очередь изучали вероятные осложнения хирургического лечения гигантских

менингиом. Из 20 проанализированных пациентов у 13 не было эпилептических приступов в анамнезе, однако несмотря на это они получали периоперационную противозепилептическую терапию наравне с остальными больными. Используемым ПЭП был фенитоин. Авторами отмечено отсутствие ОСЭП после операции во всех группах, что расценено ими как эффективное профилактическое использование фенитоина у пациентов с гигантскими менингиомами [26].

Islim et al. ретроспективно проанализировали 283 пациентов с менингиомой. У 215 не было зафиксировано эпилептических приступов до операции, из которых у 13% больных ($n=29$) возникли ранние и отсроченные эпилептические приступы. Средний период наблюдения больных составил 12 месяцев. Авторы выявили, что у 9 пациентов развился ОСЭП. Учитывая этот факт, а также выявленные факторы риска развития ОСЭП, исследователями был сделан вывод, что профилактическое применение ПЭП в периоперационном периоде и в течение как минимум года после операции рекомендовано пациентам без эпилептических приступов до резекции менингиомы, а также хотя бы 1 из 2 критериев — конвекситальным расположением опухоли и компрессией лобной или теменной долей ГМ [15].

Cai et al. ретроспективно изучили истории болезней 517 пациентов с супратенториальной менингиомой без эпилептических приступов до операции. Ученые выявили ОСЭП у 5,8% больных ($n=30$). В качестве профилактического ПЭП применяли вальпроевую кислоту, а при развитии 2 и более приступов или эпилептического статуса к терапии присоединяли леветирацетам. На примере этой популяции авторы выявили снижение вероятности развития ОСЭП у больных с конвекситальным и парасагитальным расположением менингиомы при профилактическом использовании ПЭП [27].

Yang et al. ретроспективно оценивали влияние вальпроевой кислоты на предотвращение ОСЭП среди пациентов с супратенториальной менингиомой. Из 148 пациентов без эпилептических приступов до операции периоперационно ПЭП принимали 68 больных, из которых у 24 развился ОСЭП. В контрольной группе ОСЭП был отмечен лишь у 7 больных. Исходя из этого, авторами был сделан вывод о неэффективности вальпроевой кислоты для профилактики развития ОСЭП [28].

Учитывая отсутствие стандартов относительно профилактической противозепилептической терапии при резекции супратенториальных менингиом, малое количество проспективных исследований на эту тему, а также изменение спектра наиболее часто используемых ПЭП с течением времени, нами было принято решение о необходимости проведения простого слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования для более детального изучения данного вопроса. Мы впервые использовали препарат лакосамид как ПЭП для профилактики ОСЭП при резекции супратенториальных менингиом и установили, что ПЭП снижают частоту развития ОСЭП в первые сутки после операции, однако не влияют на общее количество приступов в течение раннего послеоперационного периода. Побочных эффектов, из-за которых приходилось бы отменять лакосамид, среди пациентов зарегистрировано не было.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ограничением исследования является малый размер выборки пациентов основной группы в связи с небольшой частотой встречаемости изучаемого нами осложнения хирургической резекции супратенториальных менингиом. Также особенностью нашего исследования является то, что предоперационным нейровизуализационным исследованием было МРТ ГМ с контрастным усилением, а послеоперационным контрольным исследованием — КТ ГМ с или без контрастного усиления в зависимости от степени удаления менингиомы по шкале *Simpson*. Это относится к методике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами были установлены факторы риска развития острых симптоматических эпилептических приступов: пересечение 1 и более вен головного мозга во время операции в группе плацебо, нарастание объема отека головного мозга по данным послеоперационной компьютерной томографии по сравнению с предоперационным, а также геморрагическая трансформация зоны перифокального отека в обеих группах. Эффективность рутинного профилактического использования противоэпилептического препарата у пациентов с супратенториальными менингиомами не была установлена. В нашей выборке при приеме лакосамида в дозе 200 мг в сутки отношение шансов развития острых симптоматических эпилептических приступов в течение первой недели после удаления менингиомы ниже в 1,877 раза по сравнению с группой плацебо, однако различия не являются статистически значимыми ($p=0,295$, точный критерий Фишера). Мы подтвердили, что исходы заболевания на момент окончания раннего послеоперационного периода хуже при развитии острых симптоматических эпилептических

приступов вне зависимости от приема противоэпилептического препарата либо его отсутствия.

Таким образом, нами не было получено подтверждения эффективности рутинного использования лакосамида для профилактики острых симптоматических эпилептических приступов у пациентов с супратенториальными менингиомами в период, начинающийся за сутки до операции и оканчивающийся на 7-е сутки после нее.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития острых симптоматических эпилептических приступов при удалении супратенториальных менингиом являются пересечение 1 и более вен головного мозга во время операции в группе плацебо (ОШ=11,43; 95% ДИ [1,75–74,73]), нарастание объема отека головного мозга по данным послеоперационной компьютерной томографии по сравнению с предоперационной (ОШ=12,6; 95% ДИ [2,36–68,0] и (ОШ=18,8; 95% ДИ [2–182,7] в контрольной и основной группах соответственно), а также геморрагическая трансформация зоны перифокального отека (ОШ=9,7; 95% ДИ [2,1–44,6] и (ОШ=8,75; 95% ДИ [1,36–56,4] в контрольной и основной группах соответственно), .

2. Рутинная профилактическая противоэпилептическая терапия острых симптоматических эпилептических приступов в раннем послеоперационном периоде удаления супратенториальных менингиом препаратом лакосамид не показала своей эффективности для снижения частоты приступов в течение всего раннего послеоперационного периода (ОШ=0,533; 95% ДИ [0,181–1,572]). Однако установлено снижение частоты развития ОСЭП в 1-е сутки после операции при профилактическом приеме ПЭП (ОШ=0,075; 95% ДИ [0,006–0,936]).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ersoy TF, Ridwan S, Grote A, Coras R, Simon M. Early postoperative seizures (EPS) in patients undergoing brain tumour surgery. *Sci Rep*. 2020;10(1):13674. PMID: 32792594 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70754-z>
2. Wirsching HG, Morel C, Gmür C, Neidert MC, Baumann CR, Valavanis A, et al. Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection. *Neuro Oncol*. 2016;18(7):1002–1010. PMID: 26683139 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov303>
3. Islim A, Ali A, Bagchi A, Ahmad MU, Mills SJ, Chavredakis E, et al. Postoperative Seizures in Meningioma Patients: Improving Patient Selection for Antiepileptic Drug Therapy. *J Neurooncol*. 2018;140(1):123–134. PMID: 29959695 <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2941-2>
4. Harward SC, Rolston JD, Englot DJ. Seizures in meningioma. In: ed. McDermott MW. *Meningiomas*. Pt. 2. Elsevier; 2020. pp. 187–200. (Handbook of Clinical Neurology. Vol. 170).
5. Baumgarten P, Sarlak M, Monden D, Spyrtanis A, Bernatz S, Gessler F, et al. Early and Late Postoperative Seizures in Meningioma Patients and Prediction by a Recent Scoring System. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):450. PMID: 33504023 <https://doi.org/10.3390/cancers13030450>
6. Brokinkel B, Hinrichs FL, Schipmann S, Grauer O, Sporns PB, Adeli A, et al. Predicting postoperative seizure development in meningiomas – Analyses of clinical, histological and radiological risk factors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;200:106315. PMID: 33092928 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106315>
7. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671–675. PMID: 19732133 <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>
8. Delgado-López PD, Martín-Alonso J. Prophylactic anticonvulsant therapy in high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Neurocirugía (Astur: Engl Ed)*. 2020;31(6):268–278. PMID: 32265156 <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.02.003>
9. Delgado-López PD, Ortega-Cubero S, González Bernal JJ, Cubo-Delgado E. Profilaxis antiepiléptica en meningiomas: revisión sistemática y metaanálisis. *Neurología (Engl Ed)*. 2020 Sep 4:S0213-4853(20)30225-
5. PMID: 32896461 <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.014> Online ahead of print.
10. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol*. 2018;20(Suppl 4):iv1–iv86. PMID: 30445539 <https://doi.org/10.1093/neuonc/now131>
11. Seyed JF, Pedersen CB, Poulsen FR. Risk of seizures before and after neurosurgical treatment of intracranial meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;165:60–66. PMID: 29316494 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.01.002>
12. Абзалова Д.И., Синкин М.В., Яковлев А.А., Природов А.В., Гехт А.Б. Факторы риска развития генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов de novo у пациентов с супратенториальными менингиомами после нейрохирургического лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(10):69–74. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312310169>
13. Skardelly M, Rother C, Noell S, Behling F, Wuttke TV, Schittenhelm J, et al. Risk Factors of Preoperative and Early Postoperative Seizures in Patients with Meningioma: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *World Neurosurg*. 2017;97:538–546. PMID: 27777150 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.10.062>
14. Chen WC, Magill ST, Englot DJ, Baal JD, Wagle S, Rick JW, et al. Factors Associated with Pre- and Postoperative Seizures in 1033 Patients Undergoing Supratentorial Meningioma Resection. *Neurosurgery*. 2017;81(2):297–306. PMID: 28327947 <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx001>
15. Islim AI, McKeever S, Kusu-Orkar TE, Jenkinson MD. The role of prophylactic antiepileptic drugs for seizure prophylaxis in meningioma surgery: A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2017;43:47–53. PMID: 28625584. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.05.020>
16. Idiculla PS, Gurala D, Palanisamy M, Vijayakumar R, Dhandapani S, Nagarajan E. Cerebral venous thrombosis: a comprehensive review. *Eur Neurol*. 2020;83(4):369–379. PMID: 32877892 <https://doi.org/10.1159/000509802>

17. Zhang S, Zhao H, Li H, You C, Hui X. Decompressive craniectomy in hemorrhagic cerebral venous thrombosis: clinicoradiological features and risk factors. *J Neurosurg.* 2016;127(4):709–715. PMID: 27767398 <https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS161112>
18. Piazza G. Cerebral Venous Thrombosis. *Circulation.* 2012;125(13):1704–1709. PMID: 22474313 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067835>
19. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Boussier M-G, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35(3):664–670. PMID: 14976332 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000117571.76197.26>
20. Wang YC, Chuang CC, Tu PH, et al. Seizures in surgically resected atypical and malignant meningiomas: Long-term outcome analysis. *Epilepsy Res.* 2018;140:82–89. PMID: 29289807 <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.12.013>
21. Chozick BS, Reinert SE, Greenblatt SH. Incidence of seizures after surgery for supratentorial meningiomas: A modern analysis. *J Neurosurg.* 1996;84(3):382–386. PMID: 8609547 <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.3.0382>
22. Tsuji M, Shinomiya S, Inoue R, Sato K. Prospective Study of Postoperative Seizure in Intracranial Meningioma. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1993;47(2):331–334. PMID: 8271585 <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1993.tb02094.x>
23. Gazzeri R., Galarza M., Gazzeri G. Giant olfactory groove meningioma: ophthalmological and cognitive outcome after bifrontal microsurgical approach. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(11):1117–1125. PMID: 18936875 <https://doi.org/10.1007/s00701-008-0142-z>
24. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Chang EF, Shangari G, Kane AJ, McDermott MW, et al. Postoperative seizures following the resection of convexity meningiomas: are prophylactic anticonvulsants indicated? *J Neurosurg.* 2011;114(3):705–709. PMID: 20578801 <https://doi.org/10.3171/2010.5.JNS091972>
25. Lee ST, Lui TN, Chang CN, Cheng WC, Wang DJ, Heimburger RF, et al. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surg Neurol.* 1989;31(5):361–364. PMID: 2711309 [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(89\)90067-0](https://doi.org/10.1016/0090-3019(89)90067-0)
26. Behari S, Giri PJ, Shukla D, Jain VK, Banerji D. Surgical strategies for giant medial sphenoid wing meningiomas: a new scoring system for predicting extent of resection. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(9):865–877. PMID: 18754074 <https://doi.org/10.1007/s00701-008-0006-6>
27. Cai Q, Wu Y, Wang S, Huang T, Tian Q, Wang J, et al. Preoperative antiepileptic drug prophylaxis for early postoperative seizures in supratentorial meningioma: a single-center experience. *J Neurooncol.* 2022;158(1):59–67. PMID: 35434765 <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04009-4>
28. Yang M, Cheng YR, Zhou MY, Wang MW, Ye L, Xu ZC, et al. Prophylactic AEDs Treatment for Patients with Supratentorial Meningioma Does Not Reduce the Rate of Perioperative Seizures: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Front Oncol.* 2020;10:568369. PMID: 33344228 <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.568369> eCollection 2020.
1. Ersoy TF, Ridwan S, Grote A, Coras R, Simon M. Early postoperative seizures (EPS) in patients undergoing brain tumour surgery. *Sci Rep.* 2020;10(1):13674. PMID: 32792594 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70754-z>
2. Wirsching HG, Morel C, Gmür C, Neidert MC, Baumann CR, Valavanis A, et al. Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection. *Neuro Oncol.* 2016;18(7):1002–1010. PMID: 26683139 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov303>
3. Islam A, Ali A, Bagchi A, Ahmad MU, Mills SJ, Chavredakis E, et al. Postoperative Seizures in Meningioma Patients: Improving Patient Selection for Antiepileptic Drug Therapy. *J Neurooncol.* 2018;140(1):123–134. PMID: 29959695 <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2941-2>
4. Harward SC, Rolston JD, Englot DJ. Seizures in meningioma. In: ed. McDermott MW. *Meningiomas*. Pt. 2. Elsevier; 2020. pp. 187–200. (Handbook of Clinical Neurology. Vol. 170).
5. Baumgarten P, Sarlak M, Monden D, Spyranis A, Bernatz S, Gessler F, et al. Early and Late Postoperative Seizures in Meningioma Patients and Prediction by a Recent Scoring System. *Cancers (Basel).* 2021;13(3):450. PMID: 33504023 <https://doi.org/10.3390/cancers13030450>
6. Brokinkel B, Hinrichs FL, Schipmann S, Grauer O, Sporns PB, Adeli A, et al. Predicting postoperative seizure development in meningiomas – Analyses of clinical, histological and radiological risk factors. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;200:106315. PMID: 33092928 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106315>
7. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 2010;51(4):671–675. PMID: 19732133 <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>
8. Delgado-López PD, Martín-Alonso J. Prophylactic anticonvulsant therapy in high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Neurocirugía (Astur: Engl Ed).* 2020;31(6):268–278. PMID: 32265156 <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.02.003>
9. Delgado-López PD, Ortega-Cubero S, González Bernal JJ, Cubo-Delgado E. Profilaxis antiepiléptica en meningiomas: revisión sistemática y metaanálisis. *Neurología (Engl Ed).* 2020 Sep 4:S0213-4853(20)30225-5. PMID: 32896461 <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.014> Online ahead of print.
10. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(Suppl 4):iv1–iv86. PMID: 30445539 <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy131>
11. Seyedi JF, Pedersen CB, Poulsen FR. Risk of seizures before and after neurosurgical treatment of intracranial meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;165:60–66. PMID: 29316494 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.01.002>
12. Abzalova DI, Sinkin MV, Yakovlev AA, Prirodov AV, Guekht AB. Risk factors for de novo generalized tonic-clonic seizures in patients with supratentorial meningiomas after neurosurgical treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(10):69–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/inevro202312310169>
13. Skardelly M, Rother C, Noell S, Behling F, Wuttke TV, Schittenhelm J, et al. Risk Factors of Preoperative and Early Postoperative Seizures in Patients with Meningioma: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *World Neurosurg.* 2017;97:538–546. PMID: 27777150 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.10.062>
14. Chen WC, Magill ST, Englot DJ, Baal JD, Wagle S, Rick JW, et al. Factors Associated with Pre- and Postoperative Seizures in 1033 Patients Undergoing Supratentorial Meningioma Resection. *Neurosurgery.* 2017;81(2):297–306. PMID: 28327947 <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx001>
15. Islam AI, McKeever S, Kusu-Orkar TE, Jenkinson MD. The role of prophylactic antiepileptic drugs for seizure prophylaxis in meningioma surgery: A systematic review. *J Clin Neurosci.* 2017;43:47–53. PMID: 28625584 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.05.020>
16. Idiculla PS, Gurala D, Palanisamy M, Vijayakumar R, Dhandapani S, Nagarajan E. Cerebral venous thrombosis: a comprehensive review. *Eur Neurol.* 2020;83(4):369–379. PMID: 32877892 <https://doi.org/10.1159/000509802>
17. Zhang S, Zhao H, Li H, You C, Hui X. Decompressive craniectomy in hemorrhagic cerebral venous thrombosis: clinicoradiological features and risk factors. *J Neurosurg.* 2016;127(4):709–715. PMID: 27767398 <https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS161112>
18. Piazza G. Cerebral Venous Thrombosis. *Circulation.* 2012;125(13):1704–1709. PMID: 22474313 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067835>
19. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Boussier M-G, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35(3):664–670. PMID: 14976332 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000117571.76197.26>
20. Wang YC, Chuang CC, Tu PH, et al. Seizures in surgically resected atypical and malignant meningiomas: Long-term outcome analysis. *Epilepsy Res.* 2018;140:82–89. PMID: 29289807 <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.12.013>
21. Chozick BS, Reinert SE, Greenblatt SH. Incidence of seizures after surgery for supratentorial meningiomas: A modern analysis. *J Neurosurg.* 1996;84(3):382–386. PMID: 8609547 <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.3.0382>
22. Tsuji M, Shinomiya S, Inoue R, Sato K. Prospective Study of Postoperative Seizure in Intracranial Meningioma. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1993;47(2):331–334. PMID: 8271585 <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1993.tb02094.x>
23. Gazzeri R., Galarza M., Gazzeri G. Giant olfactory groove meningioma: ophthalmological and cognitive outcome after bifrontal microsurgical approach. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(11):1117–1125. PMID: 18936875 <https://doi.org/10.1007/s00701-008-0142-z>
24. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Chang EF, Shangari G, Kane AJ, McDermott MW, et al. Postoperative seizures following the resection of convexity meningiomas: are prophylactic anticonvulsants indicated? *J Neurosurg.* 2011;114(3):705–709. PMID: 20578801 <https://doi.org/10.3171/2010.5.JNS091972>
25. Lee ST, Lui TN, Chang CN, Cheng WC, Wang DJ, Heimburger RF, et al. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surg Neurol.* 1989;31(5):361–364. PMID: 2711309 [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(89\)90067-0](https://doi.org/10.1016/0090-3019(89)90067-0)
26. Behari S, Giri PJ, Shukla D, Jain VK, Banerji D. Surgical strategies for giant medial sphenoid wing meningiomas: a new scoring system for predicting extent of resection. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(9):865–877. PMID: 18754074 <https://doi.org/10.1007/s00701-008-0006-6>
27. Cai Q, Wu Y, Wang S, Huang T, Tian Q, Wang J, et al. Preoperative antiepileptic drug prophylaxis for early postoperative seizures in

supratentorial meningioma: a single-center experience. *J Neurooncol.* 2022;158(1):59–67. PMID: 35434765 <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04009-4>

28. Yang M, Cheng YR, Zhou MY, Wang MW, Ye L, Xu ZC, et al. Prophylactic AEDs Treatment for Patients with Supratentorial Meningioma Does

Not Reduce the Rate of Perioperative Seizures: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Front Oncol.* 2020;10:568369. PMID: 33344228 <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.568369> eCollection 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Абзалова Дилара Ирековна

младший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<http://orcid.org/0000-0002-7217-6940>, dila1307@yandex.ru;

40%: сбор первичного материала, его статистическая обработка, написание основного текста статьи, подготовка текста к печати

Природов Александр Владиславович

доктор медицинских наук, врач-нейрохирург, заведующий 2-м нейрохирургическим отделением ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ»;

<http://orcid.org/0000-0003-2444-8136>, aprirodov@yandex.ru;

25%: идея исследования, подготовка плана статьи, внесение правок, окончательное утверждение текста статьи

Синкин Михаил Владимирович

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, руководитель лаборатории нейрофизиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<http://orcid.org/0000-0001-5026-0060>, mvsinkin@gmail.com;

25%: идея исследования, подготовка плана статьи, внесение правок, окончательное утверждение текста

Соловьева Полина Игоревна

младший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<http://orcid.org/0000-0001-6858-6210>, psolovyeva@yandex.ru;

7%: сбор первичного материала согласно дизайну исследования

Гончарова Ирина Игоревна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<http://orcid.org/0000-0002-5685-4916>, irishka_utkina@list.ru;

3%: сбор первичного материала согласно дизайну исследования

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Acute Symptomatic Epileptic Seizures After Microsurgical Removal of Supratentorial Meningiomas

D.I. Abzalova¹, A.V. Prirodov^{1,2}, M.V. Sinkin¹, P.I. Solovyeva¹, I.I. Goncharova¹

Department of Emergency Neurosurgery

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
Sukharevskaya Sq. 3, Moscow, Russian Federation 129090

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianova Str. 1, Moscow, Russian Federation 117997

✉ **Contacts:** Dilyara I. Abzalova, Junior Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: dila1307@yandex.ru

RELEVANCE One of the problems complicating the early postoperative period in patients with supratentorial meningiomas is epileptic seizures, which in 9–16% of cases first develop within the first 7 days after tumor removal (acute symptomatic epileptic seizures).

AIM OF THE STUDY To identify risk factors for the occurrence of acute symptomatic epileptic seizures in the early postoperative period in patients with supratentorial meningiomas and to evaluate the effectiveness of prophylactic antiepileptic therapy.

MATERIAL AND METHODS A prospective, single-blind, randomized, placebo-controlled study was conducted using the sequential, alternate-arm randomization method. The treatment of 102 patients with supratentorial meningiomas was analyzed, in whom the tumor was removed between 01.01.2021 and 30.09.2023 at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

To identify risk factors for the development of acute symptomatic epileptic seizures in patients, we assessed the data of the anamnesis, examination of the patient, electroencephalography before surgery, neuroimaging before and after tumor resection, as well as the characteristics of the intraoperative period, duration and outcomes of hospitalization.

To evaluate the effectiveness of the prophylactic use of antiepileptic drugs, patients were divided into two groups. The first group consisted of 49 patients who took an antiepileptic drug as a prophylaxis of early epileptic seizures. The second group consisted of 53 patients who took a placebo drug. Both groups were divided into two subgroups each depending on the development of an epileptic seizure or its absence after surgery. In the first group, patients with epileptic seizures were considered the main subgroup, the patients without seizures were considered the control. We assessed the placebo group similarly.

RESULTS In the placebo group, a risk factor for the development of acute symptomatic epileptic seizures was the transection of one or more veins, which was necessary to achieve sufficient surgical access, leading to a change in cerebral venous blood flow ($p=0.013$, odds ratio (OR)=11.43; 95% CI [1.75–74.73]). In both the antiepileptic drug group and the placebo group, risk factors included an increase in the volume of cerebral edema according to postoperative CT scan data compared with preoperative ($p=0.05$, OR=18.8; 95% CI [2.0–182.7] and $p=0.01$, OR=12.6; 95% CI [2.36–68.0], respectively), as well as hemorrhagic transformation of the peritumoral edema zone ($p=0.03$, OR=8.75; 95% CI [1.36–56.4] and $p=0.02$, OR=9.7; 95% CI [2.1–44.6], respectively).

The efficacy of prophylactic use of antiepileptic drugs in reducing the incidence of acute symptomatic epileptic seizures in the first 7 days after surgery was not established ($p=0.295$, OR=0.533; 95% CI [0.181–1.572]).

CONCLUSION We have identified the following risk factors for the development of acute symptomatic epileptic seizures: an increase in the volume of cerebral edema compared to the preoperative level according to postoperative computed tomography, the development of hemorrhagic transformation of cerebral edema in both groups, and the intersection of one or more veins during surgery (in the placebo group). Confirmation of the efficacy of routine use of antiepileptic drugs for the prevention of acute symptomatic epileptic seizures not received.

Keywords: acute symptomatic epileptic seizures, postoperative seizures, meningioma

For citation Abzalova DI, Prirodov AV, Sinkin MV, Solovyeva PI, Goncharova II. Acute Symptomatic Epileptic Seizures After Microsurgical Removal of Supratentorial Meningiomas. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2024;13(3):353–364. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-3-353-364> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Dilyara I. Abzalova	Junior Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, State Budgetary Healthcare Institution N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; http://orcid.org/0000-0002-7217-6940 , dila1307@yandex.ru ; 40%, collection of primary material, its statistical processing, writing the main text of the article, preparing the text for publication
Aleksander V. Prirodov	Doctor of Medical Sciences, Neurosurgeon, Head of the Neurosurgical Department No. 2, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Professor of the Department of Fundamental Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; http://orcid.org/0000-0003-2444-8136 , aprirodov@yandex.ru ; 25%, research idea, preparation of article plan, revisions, final approval of text
Mikhail V. Sinkin	Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Emergency Neurosurgery Department, Head of the Neurophysiology Laboratory, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; http://orcid.org/0000-0001-5026-0060 , mvsinkin@gmail.com ; 25%, research idea, preparation of article plan, revisions, final approval of article text
Polina I. Solovyeva	Junior Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; http://orcid.org/0000-0001-6858-6210 , psolovyeva@yandex.ru ; 7%, collection of primary material according to the study design
Irina I. Goncharova	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Anesthesiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; http://orcid.org/0000-0002-5685-4916 , irishka_utkina@list.ru ; 3%, collection of primary material according to the study design

Received on 27.05.2024

Review completed on 27.05.2024

Accepted on 05.06.2024

Поступила в редакцию 27.05.2024

Рецензирование завершено 27.05.2024

Принята к печати 05.06.2024