

РАК ВЯЧЕСЛАВ АВГУСТОВИЧ

**СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ
СО СТРУКТУРНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

3.1.10 – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

Кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель: Крылов Владимир Викторович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, главный научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «Научно - исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

Официальные оппоненты:

Зуев Андрей Александрович – доктор медицинских наук, заведующий отделением нейрохирургии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

Маряшев Сергей Алексеевич – доктор медицинских наук, научный сотрудник 7-го нейрохирургического отделения (глиальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

Защита состоится «__» _____ 2022 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 72.1.014.01 при государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, дом 3).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» и на сайте www.skelif.mos.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор

А.А. Гуляев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Эпилепсия представляет собой одно из наиболее часто встречающихся заболеваний головного мозга: в настоящее время эпилепсией страдает более 70 миллионов человек во всем мире. Среди всех разновидностей эпилепсии по этиологическому принципу выделяют эпилепсию, ассоциированную со структурными поражениями головного мозга (синоним – симптоматическая эпилепсия). Эпилептические приступы при артериовенозных мальформациях (АВМ) наблюдаются у 26-57% пациентов, при кавернозных ангиомах (КА) – у 23-79% пациентов, доброкачественных внутри- и вне мозговых опухолях – до 40-60% (Е. F. Chang (2009), D. Ding (2013), С. В. Josephson (2012), D. Kondziolka (2019), M. Maschio (2012), M. J. Murphy (1985), Н. Xue (2015).

Нейрохирургическое лечение при симптоматической эпилепсии направлено на удаление эпилептогенной зоны (ЭЗ) – аблативный механизм воздействия, либо на разъединение нейрональных связей, несущих патологическое возбуждение (неаблативные методы), причём хирургическая операция нередко представляет собой компромисс между желаемым эффектом и риском осложнений (J. Engel (2019), F. Rugg-Gunn (2020)). К методам с локальным воздействием на ЭЗ относится стереотаксическая радиохирургия (СРХ).

Разработанный для функциональной нейрохирургии, метод СРХ в настоящее время активно применяют в лечении пациентов с различными заболеваниями центральной нервной системы: внутримозговые опухоли (ВМО), сосудистые мальформации, двигательные нарушения, некоторые психические расстройства (А.В. Голанов (2018), J.C. Ganz (2011)). Поскольку риск развития осложнений СРХ нарастает при увеличении объема облучаемых тканей, наилучшее соотношение эффективности и безопасности лечения ожидается у пациентов с эпилептогенными поражениями малого объёма. Особого внимания заслуживают пациенты, у которых не удалось достичь контроля над приступами не только с помощью консервативной противосудорожной терапии (ПСТ), но и после открытой нейрохирургической операции: такой исход нередко наблюдают при субтотальном удалении доброкачественных внутримозговых опухолей – до 46% наблюдений, а после удаления опухолей оболочек головного мозга – до 26% наблюдений (P. Baumgarten (2018), D. G. Southwell (2012)). Эпилептические приступы сохраняются у 18-33% пациентов после хирургического лечения при мезиальной височной эпилепсии, ассоциированной с фокальной кортикальной дисплазией и склерозом гиппокампа (СГ) (H. Luders (2008); S. West (2019)).

Текущие клинические рекомендации по нейрохирургическому лечению сосудистых мальформаций и внутримозговых опухолей в значительной мере не учитывают наличие эпилепсии, степень контроля над приступами и возможность противозипилептического эффекта

СРХ. В отечественной литературе насчитываются единичные исследования, оценивающие вероятность контроля над приступами и исход СРХ у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с АВМ головного мозга, внутричерепными КА. Остается неясным, существуют ли какие-либо особенности структуры облучаемого поражения головного мозга или особенности проведения СРХ, характерные для пациентов с эпилептическими приступами. Недостаточно изучен эффект СРХ при лечении пациентов с СГ после амигдалогиппокамплэктомии (АГЛЭ) при частичном сохранении структур амигдалогиппокампаального комплекса (АГК) – в мировой литературе описано только одно такое исследование (Е. М. Lee (2015)).

Анализ применения СРХ у пациентов с эпилептическими приступами позволит уточнить её эффективность и безопасность, определить показания к операции, уточнить необходимость применения дополнительных средств нейровизуализации.

Цель исследования

Уточнить алгоритм комплексного лечения пациентов с эпилептическими приступами, ассоциированными со структурными поражениями головного мозга, с учётом возможностей метода стереотаксической радиохирургии.

Задачи

1. Выявить частоту развития эпилептических приступов, наличие и характер структурных особенностей эпилептогенного поражения при сосудистых мальформациях головного мозга, некоторых доброкачественных опухолях головного мозга и его оболочек, а также при склерозе гиппокампа у пациентов, перенесших амигдалогиппокамплэктомию.

2. Уточнить особенности проведения стереотаксической радиохирургии у пациентов с эпилептическими приступами, ассоциированными с сосудистыми мальформациями головного мозга, некоторыми доброкачественными опухолями головного мозга и его оболочек, со склерозом гиппокампа и амигдалогиппокамплэктомией в анамнезе.

3. Оценить эффективность стереотаксической радиохирургии в составе комплексного лечения пациентов с эпилептическими приступами, ассоциированными с сосудистыми мальформациями головного мозга, некоторыми доброкачественными опухолями головного мозга и его оболочек, со склерозом гиппокампа и амигдалогиппокамплэктомией в анамнезе.

4. Определить частоту и характер послеоперационных осложнений после проведения радиохирургического лечения у пациентов с эпилептическими приступами, ассоциированными с сосудистыми мальформациями головного мозга, некоторыми доброкачественными опухолями

головного мозга и его оболочек, со склерозом гиппокампа и амигдалогиппокамплэктомией в анамнезе.

Научная новизна

1. Определены частота и характер эпилептических приступов при КА объемом до 3 см³, АВМ объемом до 15 см³, ВЧО объемом до 20 см³, а также при СГ после АГЛЭ.
2. Определены структурные особенности эпилептогенного поражения у пациентов с КА, а также структурно-морфологические характеристики резидуальной части АГК после АГЛЭ, дозы, получаемые перифокальными структурами, и влияние послеоперационных изменений на тактику планирования радиохирургической операции.
3. Определены эффективность СРХ в достижении контроля над эпилептическими приступами, частота и характер послеоперационных осложнений.

Практическая значимость

1. Определён объём средств нейровизуализации и нейрофизиологических исследований для проведения СРХ пациентам с симптоматической эпилепсией, ассоциированной со склерозом гиппокампа после амигдалогиппокамплэктомии.
2. Предложена тактика проведения радиохирургической операции при эпилептических приступах, ассоциированных с КА головного мозга и СГ при недостаточной эффективности АГЛЭ, позволяющая снизить риск лучевого поражения зрительных путей и ствола головного мозга.
3. Оценена возможность снижения дозы препаратов ПСТ или полного отказа от ПСТ вследствие стойкого противосудорожного эффекта СРХ.
4. Определено место СРХ в алгоритме выбора метода лечения пациентов с различными эпилептогенными поражениями.

Внедрение в практику

Результаты, полученные при выполнении диссертационной работы, внедрены в практическую деятельность отделения нейрохирургии для лечения больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга, центра радиохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с эпилептогенными поражениями малого объёма, частота и характер эпилептических приступов зависит от типа патологического очага. У пациентов с

эпилептическими приступами, ассоциированными с КА, зона перифокального гемосидероза имеет больший размер, чем у пациентов без эпилептических приступов; у пациентов с резидуальной симптоматической эпилепсией, ассоциированной с СГ, после АГЛЭ наиболее часто сохраняется от одной трети до двух третей объема структур АГК.

2. Тактика радиохирургической операции при лечении пациентов с симптоматической эпилепсией имеет отличия от общепринятой практики для пациентов с КА головного мозга – включение в область предписанной дозы (ПД) части перифокального гемосидероза, выявленного на основе T2-взвешенных изображений МРТ. Для пациентов с СГ после АГЛЭ определение контура мишени и окружающих структур может быть произведено на основе синтеза данных МРТ с T1-, T2-взвешенными изображениями и T2-взвешенными изображениями в режиме FLAIR с последующим формированием высокого градиента дозы в области структур с высокой радиочувствительностью (ипсилатеральный зрительный тракт, ствол головного мозга) за счёт более низкого градиента дозы в области послеоперационного дефекта височной доли. При радиохирургическом лечении пациентов с АВМ сосудов головного мозга, внутри- и внеозговыми опухолями, противоэпилептический эффект в полной мере достижим при соблюдении общепринятых стандартов проведения радиохирургической операции.

3. Радиохирургическое лечение приводит к снижению частоты приступов у пациентов с АВМ объемом до 15 см³ и КА объемом до 3 см³ вне острого периода кровоизлияния, доброкачественными внутри- и внеозговыми опухолями объемом до 20 см³ без перифокального отёка и масс-эффекта, СГ после АГЛЭ.

4. Побочные эффекты радиохирургического лечения пациентов с симптоматической эпилепсией, ассоциированной с АВМ объемом до 15 см³ и КА объемом до 3 см³ вне острого периода кровоизлияния, доброкачественными внутри- и внеозговыми опухолями объемом до 20 см³ без перифокального отёка и масс-эффекта, СГ после АГЛЭ редки и чаще протекают бессимптомно. Наличие эпилептических приступов у пациентов с АВМ объемом до 15 см³ и КА объемом до 3 см³ вне острого периода кровоизлияния, а также дополнительное включение части перифокального гемосидероза для пациентов с КА, не увеличивают риск осложнений после СРХ.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность результатов и обоснованность выводов данного исследования подтверждается их соответствием адекватно поставленным целям и задачам, статистической достоверностью данных. Степень достоверности полученных результатов определяется наличием анализа клинических данных 45 пациентов с различными заболеваниями головного

мозга, наличием контрольных групп, высокоточными современными объективными методами исследования, адекватными статистическими методами обработки полученных данных.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на образовательном цикле МГМСУ им. А.И. Евдокимова «Хирургическое лечение эпилепсии» в 2016 г. (Москва), 3-ем Всероссийском съезде по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии в 2017 г. (Санкт-Петербург), 9-ом международном симпозиуме по навигационной стимуляции головного мозга в 2017 г. (Берлин, Германия), съезде Российского научного общества интервенционных кардиоангиологов в 2018 г. (Москва), 4-ом международном конгрессе по минимально инвазивной нейрохирургии в 2018 г. (Москва), VIII Всероссийском съезде нейрохирургов в 2018 г. (Санкт-Петербург), IV съезде национального общества нейрорадиологов в 2018 г. (Москва), образовательном курсе ISRS «SRS/SRT in management of intracranial tumors, head & neck, lung and abdominal cancers and medical physics for radiosurgery» в 2019 г. (Тбилиси, Грузия), заседаниях проблемно – плановой комиссии № 4 НИИ СП им. Склифосовского в 2018-2021 гг. (Москва).

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 8 работ в виде статей и тезисов в журналах, глав в монографиях, сборниках работ съездов и конференций, из них 3 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК для кандидатской диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 329 источников (22 отечественных и 307 зарубежных публикаций) и приложений. Текст диссертации изложен на 197 страницах машинописного текста, включает 52 рисунка и 14 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика пациентов

Диссертационная работа представляет собой ретроспективное одноцентровое исследование среди пациентов с различными структурными поражениями головного мозга, перенесших СРХ в отделении неотложной нейрохирургии и Центре радиохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ».

Основные этапы исследования:

- 1) определение цели и задач исследования;

- 2) формирование критериев включения и исключения;
- 3) поиск в базе данных пациентов с эпилепсией (эпилептическими приступами) в анамнезе
- 4) отбор пациентов согласно заданным критериям и формирование групп;
- 5) формирование контрольных групп;
- 6) анализ клинических данных пациентов до СРХ и в послеоперационном периоде;
- 7) определение эффективности и безопасности СРХ в отдельных группах, в том числе с использованием литературных данных;
- 8) выявление факторов, влияющих на исход радиохирургической операции.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие у пациента эпилептических приступов;
- 2) назначение ПСТ, либо её отсутствие в тех случаях, когда состояние пациента не позволило проводить ПСТ;
- 3) проведённое радиохирургическое лечение при одном из заболеваний головного мозга или сосудистых мальформаций (АВМ, КА, внемозговые опухоли, ВМО после хирургического лечения, СГ с наличием резидуальной ткани АГК после хирургического лечения (АГЛЭ)).

Критерии исключения:

- 1) острый период внутричерепного кровоизлияния;
- 2) злокачественный характер опухоли, установленный при гистологическом исследовании удаленной ткани;
- 3) наличие ранее выявленной экстракраниальной первичной злокачественной опухоли;
- 4) химиотерапия в анамнезе;
- 5) лучевая терапия в анамнезе;
- 6) многоэтапное радиохирургическое лечение в режиме стажирования;
- 7) сомнительная семиотика приступов с негативным результатом суточного видео-ЭЭГ-мониторинга (псевдоприступы);
- 8) билатеральная ЭЗ по данным суточного видео-ЭЭГ-мониторинга;
- 9) отсутствие связи с пациентом после проведенного лечения.

В I группу было включено 7 пациентов с АВМ, средний возраст составлял $32,1 \pm 11,4$ лет, 4 мужчин и 3 женщин. В группе АВМ у 1 пациента эпилептогенное поражение находилось в лобной доле, у 4 пациентов – в височной, у 1 пациента - в теменной и у 1 пациента в затылочной доле. Локализация эпилептогенного поражения в левом полушарии головного мозга определена у 2 пациентов, в правом полушарии – у 5 пациентов. Разрыв АВМ перенесли

3 пациента. Медиана значения шкалы Spetzler-Martin составила 2,1 ($Q_1=1$, $Q_3=3$), шкалы RBAS – 1,07 ($Q_1=0.93$, $Q_3=1,14$), шкалы VRAS – 2 ($Q_1=1$, $Q_3=3$).

По данным медицинской документации и предоставленных снимков КТ или МРТ, 3 пациента перенесли разрыв АВМ. Какой-либо очаговой (кроме наличия эпилептических приступов) или общемозговой неврологической симптоматики у пациентов в предоперационном периоде не выявлено.

Во II группу было включено 20 пациентов с КА, средний возраст составлял $41,8 \pm 13,9$ лет, 11 мужчин и 9 женщин. В этой группе у 7 (35 %) пациентов выявлен очаг в лобной доле, у 8 (40 %) пациентов – в височной доле, у 2 (10%) пациентов – в теменной доле, у 2 (10%) пациентов – в затылочной доле, у 1 пациента (5%) выявлена КА таламической локализации. Множественная локализация КА отмечена у 1 (5%) пациента, однако мишень для СРХ находилась в лобной доле. Локализация эпилептогенного поражения в левом полушарии головного мозга определена у 13 (65%) пациентов, в правом полушарии у 7 (35%) пациентов.

Тип КА классифицирован по J. Zabramski (1994): у 15 (75%) пациентов определен 2 тип КА по классификации J. Zabramski, у 3 (15%) определен 1 тип и у 2 (10%) пациентов – 3 тип. По данным МРТ, 18 (90%) пациентов перенесли разрыв КА. Какой-либо очаговой (кроме наличия эпилептических приступов) или общемозговой неврологической симптоматики у пациентов в предоперационном периоде не выявлено.

В III группу было включено 10 пациентов с внутримозговыми опухолями (ВЧО), средний возраст составлял $52 \pm 15,7$ лет, 4 мужчин и 6 женщин. Для внутримозговых опухолей локализация эпилептогенного поражения в лобной области отмечена у 6 пациентов, в теменной области – у 1 пациента и в височной области – у 1 пациента. Опухоль находилась в проекции левого полушария головного мозга у 5 пациентов, в проекции правого полушария – у 3 пациентов. Среди внутримозговых опухолей у 1 пациента выявлена опухоль левой височной доли и у 1 пациента опухоль левой лобной доли.

Продолженный рост опухоли после микрохирургического удаления выявлен у 8 пациентов, гистологический диагноз у 6 пациентов: менинготелиоматозная менигиома, у 2 пациентов – диффузная астроцитоза (2 степень злокачественности по шкале ВОЗ). Какой-либо очаговой (кроме наличия эпилептических приступов) или общемозговой симптоматики выявлено не было.

В IV группу было включено 8 пациентов с СГ, средний возраст составлял $35,5 \pm 10,3$ лет, 2 мужчин и 6 женщин. Эпилептогенное поражение находилось в левом (доминантном) полушарии головного мозга у 7 пациентов и в правом полушарии у одного пациента.

Все пациенты с СГ ранее перенесли АГЛЭ, при гистологическом исследовании у всех пациентов выявлена ФКД височной доли (I-III типы по Blumcke). Средний срок от

возникновения эпилепсии до выполнения АГЛЭ составлял $18,9 \pm 10,9$ лет. Сохранение приступов в раннем послеоперационном периоде отмечено у 5 пациентов, возобновление приступов после бесприступного периода длительностью 1, 4 и 12 месяцев – у 3 пациентов. Средний срок от АГЛЭ до СРХ составил $1,9 \pm 1,7$ лет. Для 2 пациентов с жалобами на ограничение полей зрения назначали осмотр офтальмолога и компьютерную периметрию, подтвердившую парциальную гемианопсию.

Всего 42 (93%) пациента с симптоматической эпилепсией состояли на учёте эпилептолога и получали противосудорожную терапию (ПСТ); критериям фармакорезистентности соответствовали только пациенты с СГ. Причинами отказа от ПСТ послужили почечная недостаточность у 1 (2%) пациента и непереносимость лекарственных препаратов у 2 (4%) пациентов.

С целью сравнительного исследования структуры эпилептогенного поражения, сравнения риска осложнений радиохирургического лечения, для пациентов с сосудистыми мальформациями сформированы контрольные группы, состоящие из случайно отобранных пациентов, перенесших в 2016-2019 гг. СРХ АВМ или КА супратенториальной локализации, но без эпилепсии в анамнезе:

1. группа «АВМ-контроль» – 9 пациентов с АВМ, средний возраст составлял $34,8 \pm 12,2$ лет, 4 мужчин и 5 женщин. 3 пациента ранее перенесли разрыв АВМ;

2. группа «КА-контроль» – 22 пациента с КА, средний возраст составлял 44 ± 17 лет, 7 мужчин и 15 женщин. Все пациенты ранее перенесли разрыв КА.

Методы исследования пациентов с симптоматической эпилепсией перед проведением СРХ

Клинико - неврологические данные

Всем пациентам проводили неврологический осмотр, сбор анамнеза и анализ дневника пациента с определением характера: только фокальные приступы, только генерализованные приступы (здесь и далее в работе имеются в виду вторично генерализованные приступы) или сочетание фокальных и генерализованных приступов, частоты эпилептических приступов, также отмечали дозу принимаемых противосудорожных препаратов.

Предоперационная нейровизуализация и характеристики СРХ.

Всем пациентам радиохирургическую операцию начинали с установки стереотаксической рамы (здесь и далее – Leksell Frame G, ELEKTA AB, Stockholm) по общепринятой методике. С учетом существенных различий в объёме средств предоперационной нейровизуализации и

характеристик проводимой СРХ для различных групп пациентов, указанные данные предоставлены для каждой группы отдельно.

Пациентам с АВМ перед СРХ проводили МРТ головного мозга (здесь и далее на аппарате Signa HDXt 3.0, GE Healthcare, Milwaukee): T1-взвешенная сигнальная последовательность в режиме «некогерентное градиентное эхо» (англ. Spoiled Gradient Echo, SPGR) и трёхмерная времяпролётная ангиографическая последовательность (англ. 3-Dimensional Time-Of-Flight, 3D-TOF) с толщиной среза 1-1,2 мм. Третьим этапом выполняли селективную дигитальную субтракционную церебральную ангиографию (ЦАГ) с катетеризацией правой бедренной артерии по Сельдингеру на аппарате Siemens Axiom Artis dTC (Siemens Aktiengesellschaft, Munich). Далее снимки в формате DICOM отправляли на станцию планирования с программным обеспечением Leksell GammaPlan 10.2 (ELEKTA AB, Stockholm), где операционной бригадой, состоящей из нейрохирурга, медицинского физика и радиолога, создавались контуры мишени и, при необходимости, функционально значимых структур головного мозга (ствол головного мозга, зона Брока). Для АВМ объем мишени определяли на основании синтеза данных МРТ и ЦАГ в артериальной фазе, до появления отчетливого контрастирования эфферентных сосудов.

Структурную гетерогенность нидуса АВМ определяли как соотношение объёма сосудистой ткани в мишени, определённой в режиме МРТ 3D-TOF, и объёма мишени. Радиус просвета афферентных и эфферентных сосудов определяли по данным ЦАГ, при расчёте площади поперечного сечения сосуда принимали допущение, что поперечное сечение сосуда является кругом.

При локализации мишени в непосредственной близости к речевой зоне Вернике с учетом высокой дозы, необходимой для облитерации АВМ, использовали функциональную МРТ головного мозга (фМРТ) для определения контура функционально значимой зоны и соответствующую коллимацию пучков с анализом гистограммы доза-объём (ГДО) Медиана объёма мишени составила 4,28 см³ (Q1=1,7, Q3=4,36), медиана предписанной дозы (ПД) – 20 Гр (Q1=18, Q3=22). В 6 случаях значение изодозы составило 50%, в 1 случае – 55%.

Пациентам с КА перед СРХ проводили МРТ головного мозга: T1-взвешенная сигнальная последовательность в режиме SPGR и T2-взвешенная сигнальная последовательность в режиме «быстрое спиновое эхо» (англ. Fast Spin Echo, FSE) с толщиной среза 1,2-1,5 мм.

Далее снимки в формате DICOM отправляли на станцию планирования с программным обеспечением Leksell GammaPlan 10.2, где операционной бригадой, состоящей из нейрохирурга, медицинского физика и радиолога, создавались контуры патологического очага. Контур мишени для СРХ отмечали на T1-взвешенных изображениях таким образом, чтобы он находился в пределах гипоинтенсивной зоны на T2-взвешенных изображениях.

Принимая во внимание предполагаемую локализацию ЭЗ в перифокальном веществе, граница мишени для СРХ определена на основе Т2-взвешенных изображений таким образом, чтобы линия предписанной изодозы находилась на 0,5-1 мм кнутри от внешней границы гипоинтенсивного сигнала, но не более, чем на 2 мм кнаружи от границы ядра КА на Т1-взвешенных изображениях.

Величину распространенности гемосидероза оценивали как среднее арифметическое максимальных расстояний между ядром КА на Т1-взвешенных изображениях и наружной границей зоны гемосидероза на Т2-взвешенных изображениях в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях. С учетом преимущественной кортикально-субкортикальной локализации КА, при прилегании мишени к функционально значимым зонам головного мозга (такowymi считали прецентральный и постцентральный извилины, речевые зоны Брока или Вернике) производили коллимацию пучка для повышения градиента дозы в указанной области на основании анатомических ориентиров. Медиана объема мишени составила 0,81 см³ (Q₁=0,275, Q₃=1,45), медиана ПД – 20 Гр (Q₁=18, Q₃=22), диапазон значений изодозы – 50-70%.

В группе пациентов с ВЧО перед СРХ проводили МРТ головного мозга: Т1-взвешенная сигнальная последовательность в режиме SPGR с внутривенным контрастированием (здесь и далее под внутривенным контрастированием подразумевается препарат Гадовист, международное непатентованное название Гадобутрол в дозе 7,5 мл для массы тела менее 75 кг, 10 мл для массы тела более 75 кг) с толщиной среза 1,2 мм. Далее снимки в формате DICOM отправляли на станцию планирования с программным обеспечением Leksell GammaPlan 10.2, где операционной бригадой, состоящей из нейрохирурга, медицинского физика и радиолога, создавались контуры мишени. Внутримозговые опухоли оконтурены на основе имеющихся данных ПЭТ-КТ с 11С-метионином, при этом размещение изоцентров и форма пучка не имели особенностей в связи с отсутствием перифокальных радиочувствительных структур.

Медиана объема мишени составляла 2,59 см³ (Q₁=1,5, Q₃=7,9). Для пациентов с однофракционной СРХ медиана значения ПД составила 14 Гр (Q₁=13, Q₃=14). ПД для пациента, перенёвшего СРХ в режиме трехкратного гипофракционирования дозы составила 6,5 Гр за 1 фракцию, всего назначено 3 фракции. Значение изодозы для 8 пациентов установлено как 50%, для 2 остальных пациентов – 70%.

В группе пациентов с СГ предоперационная диагностика заключалась в визуализации и идентификации структур мезиальных отделов височной доли после проведенного хирургического лечения (АГЛЭ), а также в подтверждении их эпилептогенности.

Суточный ЭЭГ-мониторинг применяли для 6 пациентов со склерозом гиппокампа при наличии приступов, семиотика которых не позволяла однозначно установить зону начала приступа: при первично генерализованных приступах без фокального начала, а также при

сомнительной клинической картине с наличием нетипичных моторных приступов. Во время формирования группы такой подход позволил подтвердить унилатеральную височную локализацию ЭЗ у 3 пациентов (включены в исследование, пример суточного ЭЭГ-мониторинга показан на рисунке 10), а также определить двухстороннюю латерализацию ЭЗ у 1 пациента с наличием резидуальной ткани АГК после АГЛЭ (СРХ не проводили, исключен из исследования) и зафиксировать псевдоприступы у 2 пациентов (СРХ не проводили, исключены из исследования).

Для всех 8 пациентов клиническая картина эпилептических приступов и инструментальные данные позволили не сомневаться в соответствующей локализации ЭЗ, при этом трём пациентам с наличием эпилептической активности в интериктальном периоде с целью дополнительного подтверждения клинических данных провели вычисление локализации дипольного момента очага с максимальной амплитудой эпилептической активности в программе Curry 7 (Compumedics Limited, Victoria) на основе 64-канальной скальповой ЭЭГ (энцефалограф Micro MagLink (Compumedics Limited, Victoria): все 3 исследования подтвердили локализацию эпилептогенного очага в области мезиальных структур височной доли на стороне выполненной АГЛЭ.

Перед СРХ проводили МРТ головного мозга: T1-взвешенная сигнальная последовательность в режиме SPGR, T2-взвешенная сигнальная последовательность в режиме FSE и T2-взвешенная сигнальная последовательность в режиме инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости (англ. Fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) с толщиной среза 1-1,2 мм. Далее снимки в формате DICOM отправляли на станцию планирования с программным обеспечением Leksell GammaPlan 10.2, где операционной бригадой, состоящей из нейрохирурга, медицинского физика и радиолога, создавались контуры мишени и, при необходимости, функционально значимых структур головного мозга (части зрительного анализатора, ствол головного мозга). Мишенью для СРХ являлись остаточные фрагменты миндалевидного тела, передних 2/3 гиппокампа и подлежащей парагиппокампальной извилины (ПГИ), функционально значимыми структурами считали ствол головного мозга на уровне облучения, ипсилатеральный зрительный тракт до уровня нижних холмиков четверохолмия на снимках МРТ, ориентированных вдоль межкомиссуральной линии. Средний объем мишени составил $3,44 \pm 0,97$ см³, медиана ПД – 20,5 Гр (Q1=20, Q3=22,5), в 7 случаях значение предписанной изодозы было равным 50%, в 1 случае – 65%.

Исходы лечения

Исход заболевания определяли по динамике частоты и тяжести эпилептических приступов через 12 месяцев после СРХ. Для пациентов с АВМ, КА и СГ исход был оценен по классификации J. Engel (1993), для пациентов с ВЧО фиксировали только изменение частоты

приступов. Дополнительно регистрировали коррекцию дозы или отмену препаратов противосудорожной терапии. Благоприятным исходом считали I-II классы по J.Engel, а неблагоприятным - III-IV классы. Результаты лечения были оценены согласно заключениям осмотров нейрохирургов и неврологов, данных телефонного интервью, выполненных автором. Наличие осложнений СРХ регистрировали в течение всего срока наблюдения при анализе данных контрольных МРТ головного мозга и осмотра по критериям СТСАЕ (англ. Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 5.0.

Медиана срока наблюдения в группе АВМ составила 27,6 мес. ($Q_1=13,8$, $Q_3=32,9$), группе КА – 24,8 мес. ($Q_1=14,3$, $Q_3=43,7$), группе ВЧО – 25 мес. ($Q_1=15,9$, $Q_3=36,6$), в группе СГ – 33,9 мес. ($Q_1=22,8$, $Q_3=42$). Медиана срока наблюдения для всех пациентов составила 29,6 мес. ($Q_1=15,6$, $Q_3=36,5$).

Сравнение с литературными данными.

Для сравнительного анализа результатов СРХ в группе пациентов с КА как наибольшей из исследуемых групп, в системе Pubmed проведён поиск публикаций за последние 15 лет, соответствующих нижеуказанным критериям:

- 1) проведена оценка эффективности радиохирургического лечения эпилепсии, ассоциированной с КА головного мозга;
- 2) количество пациентов с симптоматической эпилепсией не менее 20;
- 3) радиохирургическое лечение проводили на аппарате «гамма-нож»;
- 4) текст работы написан на русском, английском или немецком языках.

Всего найдено 4 таких исследования (K. D. Liu (2005), P. Wang (2010), Y. Kida (2015), G. Nagy (2018)).

Методы статистической обработки материала

Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тесты Лиллифорса и Шапиро-Уилка. Численные данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($m \pm SD$) для данных с нормальным распределением или медиана, значение 1-го квартиля (Q_1) и 3-го квартиля (Q_3), если в данных выявляли отклонение от нормального распределения. Для корректного сравнения между группами отсутствие признака считалось как «0».

Сравнение групп проводили в программном комплексе STATISTICA 10:

1. для сравнения численных данных между двумя группами пользовались непараметрическим критерием Манна-Уитни;
2. для сравнения бинаминальных показателей данных между двумя группами строили таблицы частот 2x2 и анализировали значения критерия хи-квадрат Пирсона, а также критерия Фишера;

3. для сравнения категориальных показателей между двумя группами проводили частотный анализ согласно критерию хи-квадрат Пирсона;
4. корреляционный анализ между численными данными парных показателей проводили методом ранговой корреляции Спирмена;
5. сравнение показателей между тремя и более исследуемыми группами проводили методом рангового дисперсионного анализа на основе критерия Краскела-Уоллиса.

Различия между группами считали статистически значимыми при $P < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ретроспективный анализ включено 76 пациентов: 45 пациентов с эпилептическими приступами в анамнезе перенесли СРХ с одним из следующих диагнозов: АВМ сосудов головного мозга, КА головного мозга, ВЧО или СГ; 31 пациент без эпилептических приступов в анамнезе перенес СРХ с диагнозом АВМ сосудов головного мозга или КА головного мозга.

Хирургическое лечение до СРХ в объеме удаления опухоли перенесли 8 из 10 пациентов из группы ВЧО, в объеме АГЛЭ – все 8 пациентов из группы СГ. Учитывая то, что объем эпилептогенного поражения для большинства пациентов (98,7%) составил менее 20 см³ на момент проведения СРХ (только в одном случае объем облученной менингиомы составил 21,9 см³, что потребовало применение методики гипофракционного лечения), была исследована группа пациентов с эпилептогенными поражениями «малого объема». Такое разделение нечасто встречается в литературе, однако имеет большое практическое значение, поскольку именно объем мишени является одним из основных факторов, влияющих на выбор метода лечения пациента.

С учетом существенных различий в этиологии и патогенезе эпилептических приступов при различных структурных поражениях головного мозга, а также различных подходов к проведению СРХ, сформированные по нозологическому принципу группы в дальнейшем сравнивали между собой по частоте и типу эпилептических приступов до СРХ, локализации эпилептогенного поражения, противосудорожному эффекту СРХ, частоте и тяжести выявленных осложнений. Принимая во внимание отсутствие конкретных рекомендаций для СРХ пациентов с эпилептическими приступами, была проанализирована тактика выполнения СРХ, включая подход к объему методов предоперационной нейровизуализации, в сравнении с опубликованными клиническими рекомендациями. Для двух наиболее гомогенных групп – пациенты с сосудистыми мальформациями (АВМ и КА) – оказалось возможно прямое сравнение результатов СРХ и структуры патологического очага с пациентами с тем же диагнозом и сопоставимыми объёмом и локализацией мишени, но без эпилепсии в анамнезе.

Кроме того, для наибольшей группы (пациенты с КА) провели сравнительный анализ результатов СРХ с литературными данными с учетом особенностей тактики СРХ для пациентов с эпилептическими приступами – включение в область предписанной дозы (ПД) части зоны перифокального гемосидероза.

При анализе частоты приступов до СРХ среди пациентов с АВМ медиана частоты генерализованных приступов составила 2,4 приступа ($Q_1=1,2$; $Q_3=4$) в год. Медиана частоты фокальных приступов среди 4 пациентов с наличием данного типа приступов составила 51 ($Q_1=5,4$; $Q_3=144$) в год. У 4 пациентов отмечены только генерализованные приступы, у остальных 3 – сочетание фокальных и генерализованных приступов.

Среди пациентов с КА у 4 (20%) отмечены только фокальные приступы, у 12 (60%) – только генерализованные приступы, у 4 (20%) пациентов – сочетание фокальных и генерализованных приступов. Медиана частоты генерализованных приступов среди 16 (80%) пациентов с такими приступами составила 2,4 ($Q_1=1,2$; $Q_3=3,6$) в год. Медиана частоты фокальных приступов среди 8 (40%) пациентов с данным типом приступов, составила 60 ($Q_1=24$; $Q_3=84$) в год.

Среди 5 пациентов с ВЧО медиана частоты генерализованных приступов среди пациентов с таким типом приступов составила – 2 ($Q_1=1,2$; $Q_3=4,8$) в год. Медиана частоты фокальных приступов среди 8 пациентов с таким типом приступов, составила 12 ($Q_1=2,4$; $Q_3=18$) в год. У 2 пациентов первый приступ развился в сроки 6 и 12 месяцев после хирургического лечения – удаления опухоли. Только фокальные приступы с моторным началом наблюдали у 4 пациентов, только фокальные приступы с сенсорным началом наблюдали у 1 пациента. У 3 пациентов отмечены как фокальные приступы, так и генерализованные тонико-клонические приступы, у 2 пациентов наблюдали только генерализованные приступы.

Таким образом частота фокальных приступов между исследованными группами оказалась сопоставимой, статистический анализ не показал наличие значимых различий (рисунок 1). При оценке частоты вторично генерализованных приступов наибольшая частота определялась у пациентов с СГ, наименьшая у пациентов с ВЧЛ, в то время как пациенты с сосудистыми мальформациями не имели существенных различий (рисунок 2).

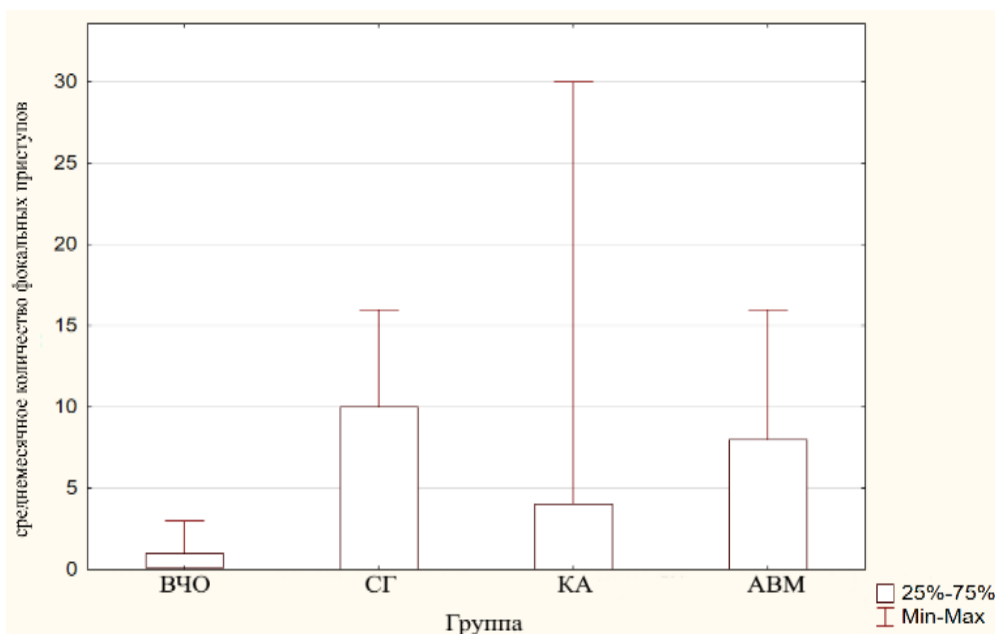


Рисунок 1 – Сравнение частоты фокальных приступов между исследуемыми группами, показатель $P=0,56$ согласно критерию Краскала-Уоллиса ($n=45$)

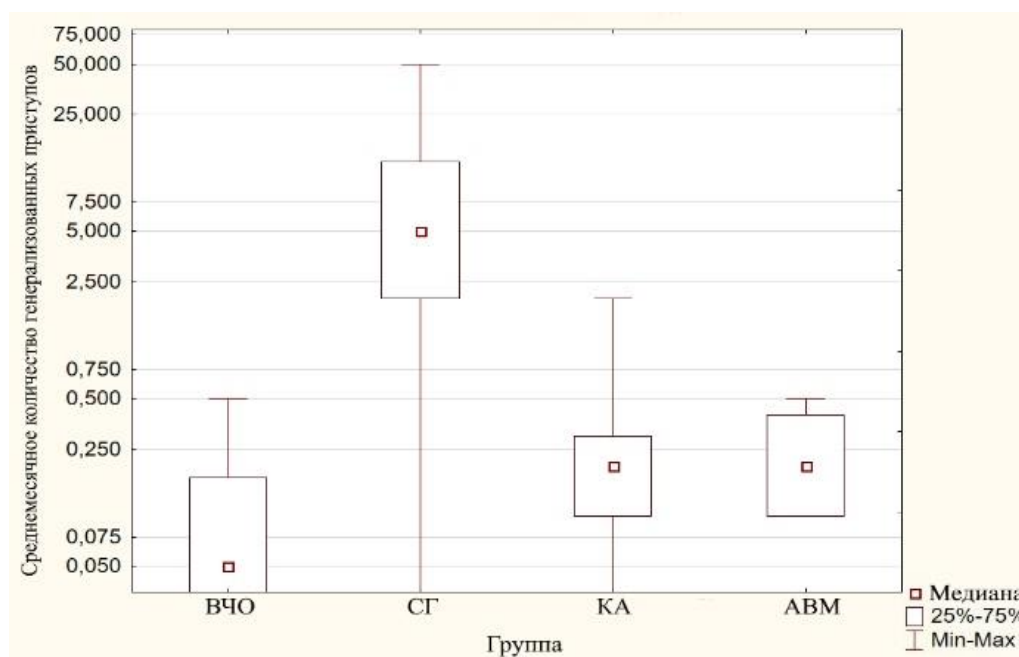


Рисунок 2 – Сравнение частоты генерализованных приступов между исследуемыми группами, показатель $P=0,027$ согласно критерию Краскала-Уоллиса ($n=45$). Ось ординат построена по логарифмической шкале

Перед сравнением структурных характеристик сосудистых мальформаций между группами пациентов с эпилептическими приступами и контрольными группами определили сопоставимость исследуемых и контрольных групп: в результате статистического анализа такие параметры как возраст, пол, локализация мишени, сторона поражения, объём мишени, оценка по шкалам Spetzler-Martin и VRAS для пациентов с АВМ, структура образования по

классификации J. Zabramski для пациентов с КА, в исследуемой и контрольной группах не различались ($P>0,05$).

Анализ структуры АВМ произведен в сравнении с контрольной группой с учетом следующих показателей:

- 1) структурная гетерогенность нидуса АВМ;
- 2) количество афферентных и эфферентных сосудов;
- 3) отношение площади поперечного сечения афферентных сосудов и эфферентных сосудов.

В результате анализа данных нейровизуализации медиана показателя структурной гетерогенности мальформации у пациентов с эпилепсией составила 0,89 ($Q_1=0,86$ $Q_2=0,91$), в контрольной группе – 0,84 ($Q_1=0,81$ $Q_2=0,89$), статистически значимых различий между группами не выявлено ($P>0,05$).

Медиана площади поперечного сечения афферентных сосудов в группе АВМ составила $3,1 \text{ мм}^3$ ($Q_1= 2,5$, $Q_2= 7,5$), в контрольной группе – $2,8 \text{ мм}^3$ ($Q_1= 2,5$, $Q_2= 4,2$). Медиана площади поперечного сечения эфферентных сосудов в группе АВМ составила $21,2 \text{ мм}^3$ ($Q_1= 7,5$, $Q_2= 28,3$), в контрольной группе – $15,3 \text{ мм}^3$ ($Q_1= 6,2$, $Q_2= 19,6$). Статистически значимых различий между группами не выявлено ($P>0,05$).

Сравнение структуры КА проводили в сравнении с контрольной группой на основании единственного показателя – распространённости перифокального гемосидероза. Медиана распространённости перифокального гемосидероза в группе КА составила 7,05 см ($Q=3,75$, $Q_3=8,15$), а в контрольной группе – 2,95 см ($Q_1=2,5$, $Q_3=5,35$). Величина распространения перифокального гемосидероза в группе КА была статистически значимо больше, чем в контрольной группе ($P=0,02$).

Для пациентов с СГ после АГЛЭ провели подробный морфометрический и синтопический анализ резидуальной части АГК: линейные размеры и структурные компоненты резидуальной ткани АГК, взаимоотношения между АГК, стволом головного мозга, ипсилатеральным зрительным трактом. Изучение фрагментов АГК на основании МРТ головного мозга с толщиной среза 1,2 мм позволило определить, что при АГК были удалены от 1/3 до 2/3 гиппокампа и подлежащей ПГИ, у 2 пациентов выявлена сохранность миндалевидного ядра на макроструктурном уровне (таблица 1). Морфометрические характеристики резидуальной части АГК и послеоперационного дефекта мозговой ткани представлены в таблице 2.

Таблица 1 – Анализ сохранности структур АГК

Оценка сохранности структуры	Структуры височной доли			
	ПГИ	МТКМ	МТБЛ	Гиппокамп
Отсутствие резидуальной ткани	1	1	–	–
Сохранность 1/3 объёма	4	2	4	2
Сохранность 2/3 объёма	3	2	2	6
Структура полностью сохранена	–	3	2	–

Таблица 2 – Морфометрические и волюметрические характеристики различных структур в области облучения; данные представлены как медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль)

Показатель	Значение
Длина АГК, мм	30,9 (29,2;32,8)
Высота АГК, мм	14,7 (13,4;17,7)
Ширина АГК, мм	18,4 (16,6;19,2)
Объем послеоперационного дефекта мозговой ткани, см ³	9,4 (5,2;13)

Локализация АГК в непосредственной близости от функционально значимых структур головного мозга привела к необходимости формирования контуров ствола головного мозга, ипсилатерального зрительного тракта и в ряде случаев зрительной хиазмы. При анализе расположения функционально значимых структур в области облучения определено, что у 4 пациентов фрагменты АГК прилежали к ипсилатеральной ножке мозга без какого-либо промежутка, у остальных 4 пациентов минимальная дистанция между указанными структурами находилась в диапазоне 1,1-3,3 мм. Прилежание фрагментов АГК к зрительному тракту выявлено у 6 пациентов, ещё у 2 пациентов дистанция между зрительным трактом и фрагментами АГК составляла 0,5 мм.

Для анализа особенностей выполнения радиохирургической операции при лечении пациентов с симптоматической эпилепсией сформулированы следующие критерии:

- 1) объём исследований для определения контура мишени;
- 2) механизм определения контура мишени;
- 3) способ определения локализации ЭЗ;
- 4) диапазон ПД;
- 5) наличие функционально значимых структур с высокой радиочувствительностью (т.н. «критические структуры») вокруг мишени;
- 6) стратегическая цель при размещении изоцентров.

Общепринятыми считали значения вышеуказанных показателей на основании анализа единственной русскоязычной монографии по использованию радиохирургического метода в

практике нейрохирурга – «Нейрорадиохирургия на гамма-ноже» под редакцией А.В. Голанова и В.В. Костюченко.

При анализе тактика выполнения СРХ для пациентов с АВМ и ВЧО не отличалась от общепринятой. Основное отличие зафиксировано в группе пациентов с эпилепсией, ассоциированной с КА – включение части перифокального гемосидероза в область ПД; стратегической целью размещения изоцентров в данной группе считали создание высококонформного плана с резким градиентом за пределами мишени, особенно в области функционально значимых структур головного мозга. В связи с отсутствием в литературе рекомендаций по СРХ пациентов с СГ после АГЛЭ были сформулированы характеристики тактики стереотаксического облучения таких пациентов (таблица 3).

Таблица 3 – Особенности предоперационной диагностики и тактики СРХ у пациентов с СГ после АГЛЭ.

Критерии СРХ	Особенности СРХ у пациентов с СГ после АГЛЭ
Объем исследований для определения контура мишени	МРТ: T1 и T2-взвешенные изображения, T2-взвешенные изображения в режиме Flair
Механизм определения контура мишени	На основании анатомических ориентиров
Определение локализации эпилептогенной зоны	На основании семиотики приступа и данных суточного Видео-ЭЭГ-мониторинга, при наличии интериктальной эпилепсии – метод математической локализации
Диапазон ПД	20-25 Гр
Критические структуры	Ствол головного мозга, ипсилатеральный зрительный тракт
Стратегическая цель при размещении изоцентров	Достижение высокой селективности, использование множественных изоцентров с наименьшим градиентом дозы в области послеоперационной кисты

При анализе ГДО медиана значения объема ткани ствола головного мозга, которая была облучена с дозой 12 Гр и более, составила 7,2 мм³ (Q₁=3; Q₃=9,4). Медиана объема ткани зрительного тракта и зрительной хиазмы, которые были облучены с дозой 8 Гр и более, составила 142 мм³ (Q₁=102; Q₃=180), что соответствует низкой ожидаемой частоте лучевого повреждения указанных структур. Медиана максимальной дозы, полученной указанными частями зрительного анализатора, составила 19,4 Гр (Q₁=14,9; Q₃=22). Стоит отметить, что медиана объема послеоперационного дефекта мозговой ткани составила 9,4 см³ (Q₁=5,2; Q₃=13), что позволяет говорить о некоей внутренней декомпрессии и возможном снижении риска височно-тенториального вклинения в отдаленном периоде при развитии клинически

неблагоприятного лучевого некроза и сопутствующего отека, нередко встречающихся после СРХ у ранее не оперированных пациентов с мезиальной височной эпилепсией.

Результаты СРХ

Применение стандартного подхода к формированию контуров АВМ на основе синтеза магнитно-резонансной ангиографии 3D-TOF и ЦАГ позволило получить контроль над приступами у всех пациентов через 1 год после СРХ, а также снизить дозу ПСТ или полностью отказаться от неё у 4 из 7 пациентов. По шкале J. Engel в группе АВМ у 5 пациентов отмечен исход IA, у 1 пациента – IB и у 1 пациента – ПА (рисунок 3а). В течение времени наблюдения у 2 пациентов подтверждена облитерация АВМ и частичная облитерация у остальных пациентов. Лучевая реакция вследствие СРХ – перифокальный лучевой некроз, не вызывающая какой-либо неврологической симптоматики (1 степень по СТСАЕ), зарегистрирован у 1 пациента из 7. В контрольной группе пациентов с АВМ у 3 из 9 пациентов наблюдали лучевой некроз, также не вызвавший неврологической симптоматики (1 степень согласно критериям СТСАЕ).

При проведении СРХ у пациентов с КА удалось добиться применения единого подхода к формированию контура мишени по данным T1- и T2-взвешенных изображений с отступом от внешней границы гемосидероза на 0,5-1 мм, но не более 2 мм в случае большей распространенности гемосидероза. При этом СРХ позволила достичь контроля над приступами у 85% пациентов. По шкале J. Engel хорошие исходы СРХ (I-II классы) в группе КА отмечены у 17 (85%) пациентов: 11 (55%) пациентов - IA, 2 (10%) пациента – IB, 4 (20%) пациента – IIB. Исход IIIA отмечен у 1 (5%) пациента, IVB также у 1 (5%) пациента. Исход IVC (2 степень по критериям СТСАЕ в качестве осложнения СРХ) выявлен у 1 (5%) пациента (рисунок 3б). Всего осложнения наблюдали у 15% пациентов. Лучевые реакции (радионекроз, перифокальный отек) протекали бессимптомно (5%) или с транзиторным нарастанием частоты приступов (5%) и возникновением общемозговой симптоматики (головная боль). Стоит отметить, что единственный пациент в исследовании с учащением приступов после СРХ (Engel IVC), не демонстрировал каких-либо нейрорадиологических эффектов: при анализе МРТ в послеоперационном периоде не выявлено изменений как в самой КА, так и в перифокальной области по сравнению с дооперационными снимками. К сожалению, риск повторного разрыва КА после СРХ не снижается до нуля: за время наблюдения у 3 (15%) пациентов зарегистрирован повторный разрыв, в одном случае (5%) сопровождающийся транзиторным нарастанием частоты приступов. Таким образом, даже с учётом повторного разрыва КА, у пациентов после СРХ развивались исключительно лёгкие и умеренные по тяжести осложнения (1 и 2 степень по критериям СТСАЕ). Существенного (более 10%) влияния СРХ на объём неразрывавшихся в течение срока наблюдения КА не отмечено.

В контрольной группе пациентов с КА зарегистрировано 3 (13,6%) осложнения, одно из которых представляло собой лучевой некроз (1 степень по критериям СТСАЕ), второе – появление перифокального отёка (3 степень по критериям СТСАЕ), третье – возникновение эпилептических приступов без существенных изменений при МРТ (3 степень по критериям СТСАЕ). Таким образом наличие эпилептических приступов у пациентов с АВМ и КА, а также расширение области облучения в направлении перифокального гемосидероза у пациентов с КА и эпилептическими приступами не привели к росту риска развития осложнений после СРХ.

При сравнении полученных результатов СРХ с данными 4 ретроспективных исследований, в настоящем исследовании отмечена большая доля пациентов с благоприятными исходами по шкале J. Engel – 85% против 53-74%. Также следует отметить более высокую ПД в настоящем исследовании – 20 Гр против 12,1-15,6 Гр. Для всех работ с доступной информацией по локализации КА более чем у трети пациентов КА находилась в височной доле. Отдельно был изучен вопрос о включении зоны перифокального гемосидероза в область ПИ: помимо данной работы такую тактику использовали Y. Kida с соавт. (2015), но только для КА небольшого размера с фармакорезистентной эпилепсией. В исследовании P. Wang и соавт. (2010), G. Nagy и соавт. (2016) указано проведение СРХ только ядра КА, а в исследовании K. D. Liu и соавт. (2005) тактика формирования контура мишени и ПИ подробно не описана, однако низкая применённая ПД (12,1 Гр) позволяет предположить, что зона гемосидероза не была облучена значительной дозой (15 Гр и выше). В итоге наивысшая противоэпилептическая эффективность получена в тех исследованиях, в которых перифокальный гемосидероз так или иначе входил в область ПИ, при сопоставимом с остальными работами риске ПЭ. Отсутствие подробной информации в литературных данных о ПД и объёме КА именно у пациентов с эпилепсией не позволяет оценить их вклад в результат СРХ.

После СРХ в группе ВЧО у 7 пациентов достигнут хороший клинический эффект (у 4 пациентов полное прекращение приступов, у 3 пациентов снижение их частоты более, чем на 90%), у 1 пациента частота приступов снизилась на 60% (рисунок 3в). Статистическая значимость снижения частоты приступов при анализе критерия Вилкоксона подтверждена как для генерализованных приступов ($P=0,04$), так и для фокальных приступов ($P=0,03$).

Противоэпилептические препараты отменены у 3 пациентов. Объем облученной опухоли через 1 год уменьшился у 2 пациентов, не изменился у 7 пациентов, вырос у 1 пациента, что потребовало повторной СРХ с дальнейшей стабилизацией объема менингиомы. Отмечен 1 летальный исход по причинам, не связанным с интракраниальной патологией. Осложнений СРХ за время срока наблюдения выявлено не было.

У всех пациентов в группе СГ удалось достигнуть улучшения в виде снижения частоты приступов и/или изменения структуры приступа. При анализе частоты приступов до и после

СРХ согласно критерию Вилкоксона статистически значимым являлось снижение частоты только генерализованных приступов ($P=0.017$). Исход I класса по шкале J.Engel отмечен у 1 пациента. У 4 пациентов исходы соответствовали II классу: ПА – 1 пациент, ПВ – 2 пациента, ПС – 1 пациент (рисунок 3г). Исход класса IIIA зафиксирован у 2 пациентов, одному пациенту в последствии выполнена имплантация вагус-стимулятора, по достижению рекомендуемых параметров стимуляции отмечен контроль над приступами, исход IVA отмечен у 1 пациента. Дозы и кратность приема противоэпилептических препаратов оставались неизменными в течение срока наблюдения. Для 3 пациентов с интериктальной активностью применили метод дипольной локализации на основе скальповой ЭЭГ, что позволило удостовериться в локализации эпилептогенной зоны в области резидульных фрагментов АГК. В срок 1-6 месяцев после СРХ 3 пациента отметили нарастание частоты фокальных приступов по типу ауры; через 6 месяцев после СРХ частота всех типов приступов начала снижаться.

Нейрорадиологические эффекты СРХ отмечены у 2 пациентов: у 1 пациента через 6 месяцев развилась лучевая лейкоэнцефалопатия височной доли, сопровождающаяся транзиторным нарастанием частоты приступов с фокальным началом, еще у 1 пациента через 6 месяцев выявлен радионекроз, подтвержденный методом магнитно-резонансной протонной спектроскопии, с перифокальным отёком в области облучения, однако без какой-либо новой неврологической симптоматики. Выраженность данных эффектов была расценена как 1 степень по критериям СТСАЕ. Указанные изменения сохранялись в течение всего периода наблюдения. С точки зрения тактики радиохирургической операции, наличие полости на месте резецированных структур (медиана объема полости составила $9,4 \text{ см}^3$) позволяет снизить дозу ионизирующего излучения, полученную стволом головного мозга и структурами зрительного анализатора за счет коллимации пучка и направления меньшего градиента дозы в области послеоперационного дефекта мозговой ткани, так и уменьшить объем всех перифокальных тканей, получающих потенциально опасную дозу за счет меньшего объема мишени. Наличие выраженной ножковой цистерны и соответственно, большее расстояние между мишенью и стволом мозга, а также наличие просвета нижнего рога бокового желудочка в проекции зрительного тракта позволили использовать более высокую ПД (более 22 Гр) и более полно включить мишень в область ПД (показатель покрытия более 95%).

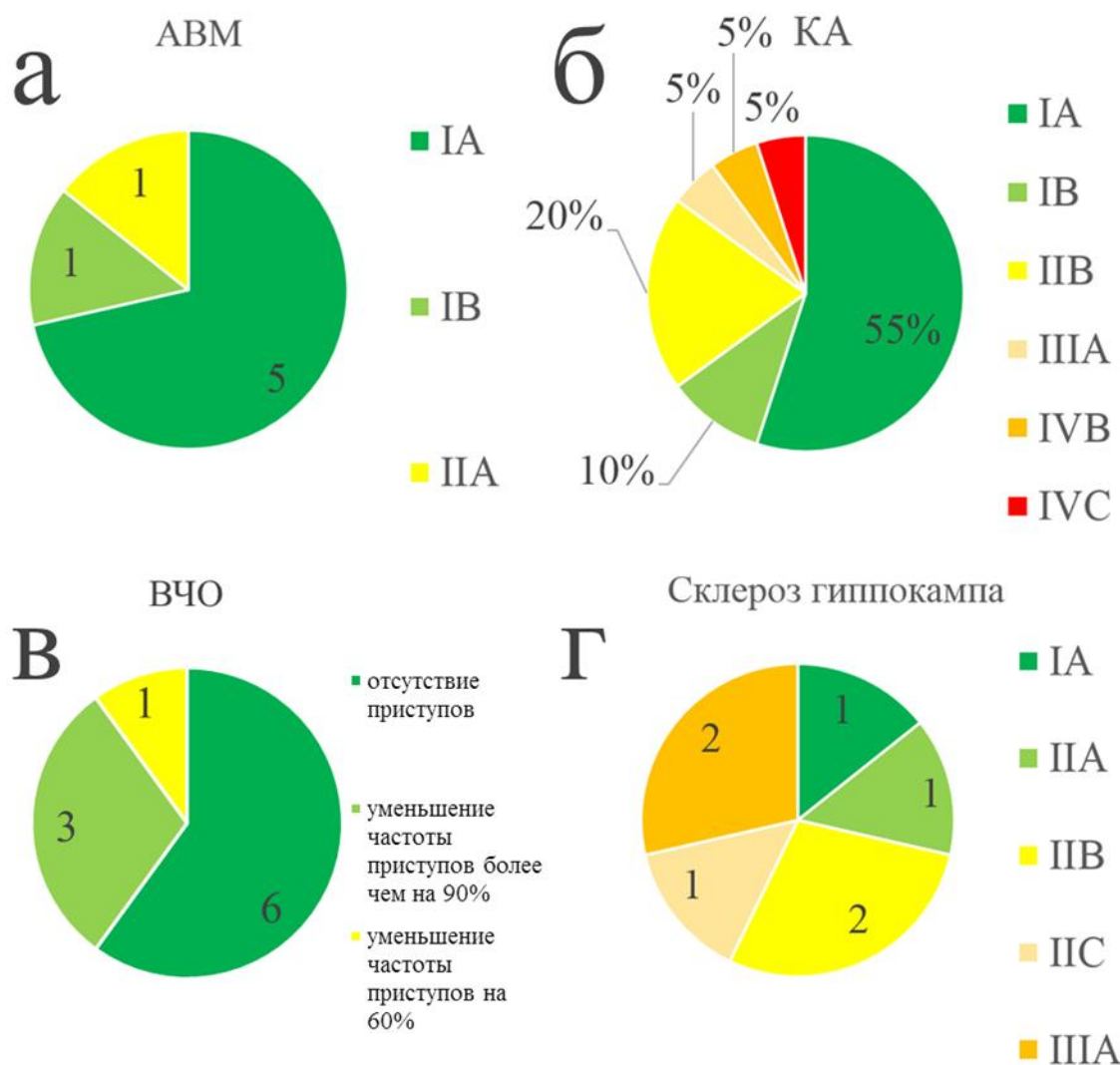


Рисунок 3 – Результаты лечения пациентов с эпилептическими приступами в группе АВМ (а), КА (б), ВЧО (в) и СГ (г) по классификации J. Engel или в относительных величинах (n=45)

Статистический анализ результатов СРХ во всех группах не показал влияния таких параметров как возраст, пол, локализация, объем мишени, ПД на частоту приступов после СРХ и исход радиохирургического лечения по шкале J. Engel. К уровню статистической значимости приближается корреляция между частотой генерализованных приступов до СРХ и менее благоприятным исходом по шкале J. Engel (P=0,088).

Обнаружено, что частота генерализованных приступов и после СРХ остается наивысшей в группе СГ и статистически значимо (P < 0,05) отличается от результатов в других группах. Для частоты фокальных приступов подобная статистически значимых различий не выявлено. Таким образом, результат СРХ в группе СГ оказался наихудшим: эффективность метода приблизительно соответствует эффективности повторной АГЛЭ. Тяжесть заболевания в группе СГ не позволила снизить дозировку препаратов ПСТ.

По критерию СРХ по эффективности как минимум не уступает прочим методам неинвазивного и мини-инвазивного лечения симптоматической эпилепсии для отдельных групп пациентов с патологическими очагами малого объема (медиана объема мишени среди всех пациентов в исследовании составила 1,92 см³), а в случае недостаточного контроля над приступами после открытой нейрохирургической операции позволяет дополнить проводимое лечение, а также уменьшить дозировку препаратов ПСТ или вообще отказаться от дальнейшего приема противоэпилептических препаратов у половины пациентов. Несмотря на риск отсроченных лучевых реакций, за средний период наблюдения около 2,5 лет только у 2 (4,4%) пациентов отмечено ухудшение состояния, соответствующее 2 степени по критериям СТСАЕ; не было зарегистрировано ни одного побочного эффекта 3 степени и выше по критериям СТСАЕ.

Таким образом, при недостаточной эффективности ранее полученного консервативного и/или хирургического лечения симптоматической эпилепсии, СРХ является методом выбора для пациентов с внутримозговыми эпилептогенными поражениями малого объема: сосудистыми мальформациями головного мозга вне периода острого кровоизлияния (АВМ объемом до 15 см³ и КА объемом до 3 см³), доброкачественными внутри- и внемозговыми опухолями без перифокального отека и масс-эффекта, в том числе рецидивами опухолей после нейрохирургической операции, а также может быть предложена пациентам с эпилепсией, ассоциированной с СГ, при условии сохранения ЭЗ в области АГК после резекционной операции.

На основе результатов исследования, опубликованных научных статей и имеющихся клинических рекомендаций сформирован алгоритм выбора метода лечения симптоматической эпилепсии с применением метода СРХ (рисунок 4).

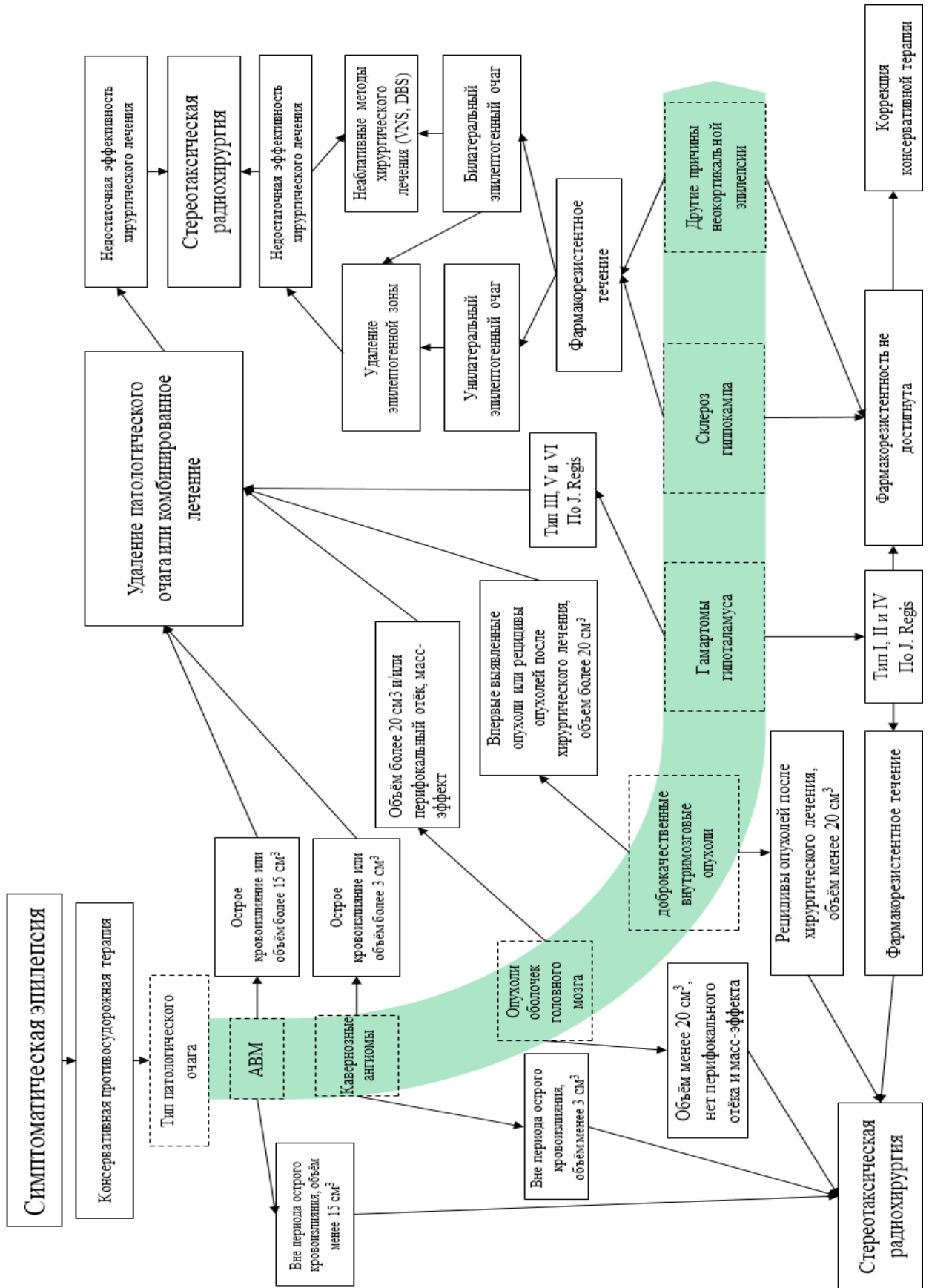


Рисунок 4 – Алгоритм выбора метода лечения симптоматической эпилепсии

ВЫВОДЫ

1. Частота эпилептических приступов у пациентов с АВМ и КА головного мозга при объеме эпилептогенного поражения до 15 см³ и до 3 см³ соответственно не различалась и составила 51-60 фокальных и 2,4 вторично генерализованных приступов в год. Частота эпилептических приступов у пациентов с доброкачественными ВЧО объемом до 20 см³ без перифокального отека и масс-эффекта составила 12 фокальных и 2 вторично генерализованных приступов в год. Частота фокальных приступов у пациентов с СГ после АГЛЭ составила 120 в год, вторично генерализованных – 72 приступа в год. Особенностью структуры эпилептогенного поражения у пациентов с КА явилась в 2 раза большая зона перифокального гемосидероза, чем у пациентов с КА без эпилепсии в анамнезе, а у пациентов с СГ – сохранение от одной трети до двух третей объема гиппокампа, ПГИ и миндалевидного тела, а также наличие послеоперационной полости в области полюса височной доли. У пациентов с АВМ и ВЧО каких-либо характерных для эпилептогенного поражения структурных особенностей не обнаружено.

2. Особенности радиохирургического лечения пациентов с эпилептическими приступами присутствуют у пациентов с КА – формирование контура мишени с захватом 1-2 мм зоны гемосидероза, определяемой на T2-взвешенных изображениях МРТ, а также у пациентов с СГ после АГЛЭ – облучение всего объема остаточных структур АГК, определяемых на основе синтеза данных T1-, T2-взвешенных изображений МРТ и T2-FLAIR и возможность дополнительной коллимации пучка благодаря наличию послеоперационной полости. Для таких заболеваний как АВМ и ВЧО противоэпилептический эффект был получен при выполнении СРХ по стандартной методике.

3. СРХ у пациентов с АВМ объемом до 15 см³, КА объемом до 3 см³ вне острого периода кровоизлияния и доброкачественными ВЧО объемом до 20 см³ без перифокального отека и масс-эффекта позволяет добиться полного прекращения приступов (Engel I) у 68% пациентов, существенного урежения приступов (Engel II-III) у 27% пациентов и прекратить ПСТ или снизить дозы препаратов у 51% пациентов. СРХ у пациентов с СГ после АГЛЭ приводит к снижению частоты эпилептических приступов, однако полный контроль над приступами достигается редко (Engel I – только 1 пациент из 7) – эффективность СРХ не выше, чем при повторных резективных операциях.

4. Для большинства пациентов (95,6%) СРХ не приводит к возникновению осложнений или последние протекают бессимптомно в виде нейрорадиологических эффектов. ПЭ радиохирургического лечения представляют собой лучевой некроз (8,9%), перифокальный отек (4,4%) или нарастание частоты эпилептических приступов (2,2%). Наличие эпилептических приступов у пациентов с сосудистыми мальформациями вне острого периода кровоизлияния, а

также дополнительное включение части перифокального гемосидероза (до 2 мм) в объём мишени для пациентов с КА, не увеличивают риск осложнений после СРХ.

РЕКОМЕНДАЦИИ В ПРАКТИКУ

1. Пациентам с эпилептическими приступами, ассоциированными с АВМ объёмом до 15 см³ и КА объёмом до 3 см³ вне острого периода кровоизлияния, доброкачественными внутри- и внечерепными опухолями объёмом до 20 см³ без перифокального отёка и масс-эффекта, показано радиохирургическое лечение на аппарате «гамма-нож» при неэффективности консервативной ПСТ и/или хирургического удаления эпилептогенного поражения.

2. Пациентам с эпилептическими приступами, ассоциированными с КА, при выполнении СРХ контур мишени следует формировать на T1- и T2-взвешенных изображениях МРТ с захватом не более 2 мм перифокального гемосидероза.

3. Пациентам с симптоматической эпилепсией, ассоциированной с СГ, при сохранении эпилептических приступов после АГЛЭ в условиях наличия резидуальных фрагментов АГК и клиническом, либо инструментальном подтверждении соответствующей локализации ЭЗ, может быть показана как СРХ, так и повторная резективная операция.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективной развития и совершенствования нейрохирургического лечения пациентов с эпилептическими приступами является дальнейшее исследование факторов риска и факторов благоприятного исхода при проведении радиохирургического лечения, оценка применения методов визуализации эпилептогенной зоны в практике стереотаксической радиохирургии, разработка универсального протокола консервативной противосудорожной терапии для пациентов с эпилептогенными поражениями малого объёма с соответствующей оценкой рисков такого лечения, поиск мишеней для СРХ у пациентов с эпилепсией, резистентной к консервативному и хирургическому лечению.

Публикации по теме диссертации:

1. Стереотаксическая радиохирургия в комплексном лечении пациентов с эпилепсией, ассоциированной с различными структурными поражениями головного мозга / В. В. Крылов, В. А. Рак, А. С. Токарев, М.В. Синкин, И.С. Трифонов, О.Л. Евдокимова, В.Н. Степанов, Е.Н. Рожнова, Г.В. Койнаш // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 73-82. – DOI 10.23934/2223-9022-2021-10-1-73-82.
2. Хирургия эпилепсии / В. В. Крылов, А. Б. Гехт, А. Ю. Григорьев [и др.]; под редакцией В.В. Крылова. – Москва: Издательский дом "АБВ-пресс", 2019. – 400 с. – ISBN 978-5-903018-88-8.
3. Радиохирургическое лечение симптоматической эпилепсии. Обзор литературы и клиническое наблюдение / В. В. Крылов, А. С. Токарев, В. А. Рак, И.С. Трифонов, А.З. Шалумов // Неврологический журнал. – 2017. – Т. 22. – № 4. – С. 160-170. – DOI 10.18821/1560-9545-2017-22-4-160-170.
4. Синхронная электроэнцефалография и функциональная магнитно-резонансная томография в предоперационной подготовке пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Методология и опыт клинического применения / А. С. Токарев, М. В. Синкин, В. Н. Степанов, В.А. Рак, Е.Н. Рожнова, С.А. Чувиллин, И.С. Трифонов, В.В. Крылов // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 4(9). – С. 31-38. – DOI 10.22328/2079-5343-2018-4-31-38.
5. Радиохирургическое лечение резидуальной симптоматической эпилепсии после селективной резекции мезиальных структур височной доли / Рак В.А., Токарев А.С., Евдокимова О.В., Степанов В.Н., Крылов В.В. // VIII Всерос. съезд нейрохирургов, (г. Санкт-Петербург, 18-22 сентября 2018г.): сб. тезисов [Электронный ресурс] /под ред. В. Е.Парфенова, И. В. Яковенко. – СПб., 2018. – С. 206-207.
6. Radiosurgical treatment of mesiotemporal lobe epilepsy / Rak V.A., Tokarev A.S., Evdokimova O.L., Stepanov V.N., Krylov V.V. // 4th ISMINS International congress on minimally invasive neurosurgery. WFNS educational course programme & materials. PP 89-90.
7. Оценка ранних результатов радиохирургического лечения пациентов с патологией головного мозга на аппарате «Гамма-нож» / А.С. Токарев, В.А. Рак, О.Л. Евдокимова, Г.В. Койнаш, О.А. Соколькова, В.Н. Степанов, Ю.И. Шатохина, С.А. Чувиллин, М.В. Синкин, Е.Н. Рожнова, В.В. Крылов // VIII Всерос. съезд нейрохирургов, (г. Санкт-Петербург, 18-22 сентября 2018г.): сб. тезисов [Электронный ресурс] /под ред. В. Е.Парфенова, И. В. Яковенко. – СПб., 2018. – С. 231.
8. Первый опыт радиохирургического лечения пациентов с интракраниальной патологией на аппарате «Гамма-нож» в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского / В.В. Крылов, А.С. Токарев, В.А. Рак, О.Л. Евдокимова, Г.В. Койнаш, О.А. Соколькова, В.Н.

Степанов, Ю.И. Шатохина, С.А. Чувилін, М.В. Синкин, Е.Н. Рожнова // РМЖ. Онкология. – 2017. - №16: Избранные тезисы докл. 3-го Всерос. съезда по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии. –С.1204.

Список сокращений

- АВМ – артериовенозная мальформация
- АГК – амигдалогиппокампальный комплекс
- АГЛЭ – амигдалогиппокамплэктомия
- ВЧО – внутрочерепные опухоли
- ГДО – гистограмма доза-объём
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МТБЛ – миндалевидное тело, базолатеральная часть
- МТКМ – миндалевидное тело, кортикомедиальная часть
- ПГИ – парагиппокампальная извилина
- ПД – предписанная доза
- ПИ – предписанная изодоза
- ПСТ – противосудорожная терапия
- ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- СГ – склероз гиппокампа
- СРХ – стереотаксическая радиохирургия
- фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
- ФКД – фокальная кортикальная дисплазия
- ЦАГ – церебральная ангиография
- ЭЗ – эпилептогенная зона
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- 3D-TOF – англ. 3-Dimensional Time-Of-Flight (трёхмерная времяпролётная ангиографическая последовательность)
- СТСАЕ – англ. Common Terminology Criteria for Adverse Events (общая терминология критериев побочных эффектов)
- FLAIR – англ. Fluid-attenuated inversion recovery (инверсия-восстановление с подавлением сигнала от жидкости)
- Q1 – значение первого квартиля
- Q3 – значение третьего квартиля
- RBAS – англ. Radiosurgery-based AVM Scale (шкала АВМ, разработанная для радиохирургии)
- VRAS – англ. Virginia Radiosurgery AVM Scale (Виргинская радиохирургическая шкала АВМ)