

*На правах рукописи*

**ТРИФОНОВ ИГОРЬ СЕРГЕЕВИЧ**

**Передняя медиальная лобэктомия у пациентов с фармакорезистентными формами МР-позитивной симптоматической височной эпилепсии**

14.01.18 – Нейрохирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019 г.

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-Исследовательский Институт Скорой Помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента Здравоохранения Города Москвы» и Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

#### **Научные руководители:**

Академик РАН, профессор, доктор медицинских наук **Владимир Викторович Крылов**

#### **Официальные оппоненты:**

**Вильям Арамович Хачатрян** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения нейрохирургии детского возраста НИО нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный Медицинский Исследовательский Центр имени В.А. Алмазова" Министерства Здравоохранения Российской Федерации

**Александр Сергеевич Шершевер** – доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Уральский Государственный Медицинский Университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации», руководитель оргметодотдела Центра нейроонкологии Министерства Здравоохранения Свердловской области.

#### **Ведущая организация**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится: «23» мая 2019 г. в « 14-00 » часов на заседании Диссертационного Совета Д.850.010.01 при Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и на сайте [sklif.mos.ru](http://sklif.mos.ru)  
Автореферат разослан « 18 » апреля 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского  
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Гуляев

**СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ДИССЕРТАЦИИ**

**ФКД** – фокальная кортикальная дисплазия;

**СПП** – сложно-парциальные приступы;

**ВГСП** – вторично-генерализованные сложно-парциальные приступы;

**МРТ** – магнитно-резонансная томография;

**ЭЭГ** – электроэнцефалография;

**фМРТ** - функциональное МРТ;

**ЭКоГ** - электрокортикография;

**МЭГ** – магнитная энцефалография;

**ОФЭКТ** - однофотонная эмиссионная компьютерная томография;

**ДНЕО** – дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль;

**НДГ** - низкодифференцированные глиомы;

**ВДГ** - высокодифференцированные глиомы - «low grade gliomas»;

**ГАМК** - гамма-аминомасляная кислота;

**ПВГ** - перивентрикулярные узловые гетеротопии;

**ЧМТ** - черепно-мозговая травма;

**КТ** – компьютерная томография;

**МВС** – мезиальный височный склероз;

**ПЭТ** – позитронно-эмиссионная томография;

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время в мире насчитывают более 65 миллионов больных эпилепсией [А.К.Ngugi. с соавт., 2010]. Заболеваемость эпилепсией в индустриально развитых странах составляет от 40 до 70 на 100000 населения в год [J.W.Sander, 2003], в развивающихся странах – от 35 до 190 на 100000 [С. Adelöw с соавт., 2009]. В России распространенность заболевания в популяции составляет 34 на 100000 [А. Guekht с соавт., 2009].

Частота фармакорезистентной эпилепсии в развитых странах, придерживающихся современных стандартов лечения, достигает 30 - 40% от общего количества пациентов с эпилепсией [А.К.Ngugi. с соавт., 2010]. Потребность в хирургическом лечении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией равна 0,3 – 1,26 на 100 000 населения в год [А.Neligan, 2013]. В г. Москве хирургическое лечение по поводу фармакорезистентной эпилепсии необходимо проводить 200 пациентам в год, в РФ – 1500 [В.В.Крылов с соавт., 2016].

Эпидемиологические исследования развеяли ошибочное мнение о том, что после того, как поставлен диагноз эпилепсия пациенты приговорены к жизни с постоянными приступами. Согласно исследованиям J.F. Annegers с соавт. (1979) и S.Q. Shafer с соавт. (1988) у 75% пациентов с вновь выявленным диагнозом эпилепсия при применении противосудорожных препаратов впоследствии возникает 5-летняя ремиссия. Тем не менее, по оценкам ВОЗ, у 15 из 50 миллионов пациентов с эпилепсией сохраняются приступы, несмотря на лечение противоэпилептическими препаратами [P.Banerjee с соавт., 2009].

У пациентов с фармакорезистентной эпилепсией имеются значительные ограничения в повседневной активности, получении образования, ежедневной работе и социализации, в связи с постоянными приступами и побочными эффектами противосудорожной терапии [B.Lu, J.Elliott, 2012, A.W.Selassie, 2014]. У данных пациентов риск развития психологических проблем, таких как депрессия, тревога и психоз значительно выше, чем в популяции [C.L.Dalmagro с соавт., 2012, D.C. Hesdorffer с соавт., 2012].

У пациентов с постоянными приступами в несколько раз повышается риск летального исхода [P.Ryvlin., P.Kahane,2003]. Основными причинами неблагоприятных исходов у больных с эпилепсией являются случайные травмы, снижение когнитивных функций и риск «неожиданной, внезапной смерти у больного эпилепсией» (SUDEP) [S.Shorvon, T.Tomson,2011, Ryvlin P., Nashef L., Tomson T.,2013].

Хирургическое лечение может быть проведено пациентам с фокальным началом приступов, принимающих два или более противосудорожных препарата в течении минимум 2-х лет, или пациентам с выраженными побочными эффектами от приема противосудорожных препаратов, а приступы влияют или ограничивают повседневную жизнь и ее качество [N.Jette, A.Y.Reid, S.Wiebe, 2014].

При хирургическом лечении височных форм эпилепсии контроль над приступами достигают у 53–84% пациентов [S.Wiebe, N.Jette,2012, S.Spencer, L.Nuh, 2008]. Через 6 месяцев после хирургического лечения качество жизни пациентов заметно улучшается, а через 2-3 года после операции у пациентов без приступов, качество жизни достигается уровня сходного со здоровым населением [S.S.Spencer, 2007].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных хирургическому лечению эпилепсии, в РФ отсутствуют исследования, описывающие методы обследований, показания к хирургическому лечению и

исходы оперативного лечения, а также алгоритм тактики лечения у пациентов с МР-положительными височными формами эпилепсии.

### **Цель исследования**

Разработать алгоритм обследования и уточнить тактику хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными МР-положительными височными формами симптоматической эпилепсии.

### **Задачи исследования**

1. Определить особенности клинической картины приступов у пациентов с фармакорезистентными формами симптоматической МР-положительной височной эпилепсии.

2. Выявить возможности современных методов обследований (нейрофизиологические и нейровизуализационные) в диагностике эпилептогенной зоны у больных с фармакорезистентными формами симптоматической МР-положительной височной эпилепсии.

3. Выявить зависимость результатов передней медиальной лобэктомии от клинической картины приступов, длительности заболевания, характера эпилептогенного поражения, результатов гистологического исследования у пациентов с фармакорезистентными формами симптоматической МР-положительной височной эпилепсии.

4. Определить тактику предоперационного обследования и хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами симптоматической МР-положительной височной эпилепсии.

### **Научная новизна**

1. Определена основная клиническая симптоматика эпилептических приступов с фармакорезистентными МР-положительными формами

симптоматической височной эпилепсии в виде сложно-парциальных приступов (32%), вторично-генерализованных сложно-парциальных приступов (40%) и сочетания сложно-парциальных и вторично-генерализованных приступов (28) %. В 46% приступам предшествует «аура»

2. Определены возможности МРТ головного мозга по программе «эпилепсия»: височную МР-позитивную форму эпилепсии выявляют у 55% пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии, среди них в 67% выявляют одностороннее поражение.

3. Выявлены возможности скальпового видео-ЭЭГ мониторинга: в 78% зона начала приступов совпадает со стороной поражения (по данным МРТ головного мозга). В 22% для уточнения зоны начала приступов требуется применение инвазивного видео-ЭЭГ мониторинга. Показаниями к проведению инвазивного видео ЭЭГ мониторинга является несоответствие между клинической картиной приступов, данными видео-ЭЭГ мониторинга и МРТ головного мозга.

4. Всем пациентам с фармакорезистентными формами МР-позитивной височной формы эпилепсии необходимо проводить сравнительный анализ клинической картины приступов, с данными скальпового видео-ЭЭГ мониторинга с регистрацией приступов (при необходимости инвазивного видео-ЭЭГ мониторинга), МРТ головного мозга по программе «эпилепсия». При совпадении данных клинической картины приступов, видео-ЭЭГ мониторинга и МРТ головного мозга пациенту следует выполнять переднюю медиальную височную лобэктомию.

5. Полный контроль над приступами (по Engel I) при МР-позитивных симптоматических фармакорезистентных височных формах эпилепсии через 24 месяца после операции достигает 82%.

6. Выявлено влияние типа приступов на исходы хирургического лечения: при сложно-парциальных приступах исходы по Engel Ia отмечены в 81%, а при вторично-генерализованных сложно-парциальных приступах

исходы по Engel Ia в 50%. Длительность заболевания, количество приступов, характер эпилептогенного поражения и гистологический характер эпилептогенного поражения на исходы хирургического лечения не влияет.

### **Практическая значимость**

1. Доказана высокая информативность выявления МР-позитивных симптоматических височных форм эпилепсии с помощью программы «эпилепсия».

2. Определены показания к проведению инвазивного видео-ЭЭГ мониторинга у пациентов с МР-позитивными фармакорезистентными височными формами эпилепсии.

3. Определены факторы, влияющие на исходы хирургического лечения пациентов с МР-позитивными фармакорезистентными височными формами эпилепсии.

4. Уточнена тактика хирургического лечения пациентов с МР-позитивными фармакорезистентными височными формами эпилепсии.

5. Доказана целесообразность, эффективность и безопасность хирургического лечения пациентов с МР-позитивными фармакорезистентными височными формами эпилепсии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Обязательными предоперационными методами обследований пациентов с МР-позитивными фармакорезистентными височными формами эпилепсии являются: определение клинической семиологии приступов, МРТ головного мозга по программе «эпилепсия», скальповый видео-ЭЭГ мониторинг с регистрацией приступов и нейропсихологическая оценка.

2. Инвазивный видео-ЭЭГ мониторинг необходимо проводить при отсутствии четкой локализации эпилептогенной зоны.



3. При совпадении данных клинической картины приступов, видео-ЭЭГ мониторинга и МРТ головного мозга пациенту необходимо проводить переднюю медиальную височную лобэктомию.

4. Проведение передней медиальной лобэктомии пациентам с МР-позитивными фармакорезистентными височными формами эпилепсии позволяет добиться контроля приступов у 82% пациентов через 24 месяца после хирургического лечения.

5. Фактором, влияющим на исход хирургического лечения пациентов с МР-позитивными фармакорезистентными височными формами эпилепсии, является клиническая картина приступов. У пациентов со сложно-парциальными приступами исходы по Engel Ia достигают в 81%, а при вторично-генерализованных сложно-парциальных приступах исходы по Engel Ia - 50%.

6. У 92% пациентов с МР-позитивной симптоматической фармакорезистентной височной формой эпилепсии выявляют изолированные или сочетанные поражения, характерные для фокальной кортикальной дисплазии и склероза гиппокампа.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в работу нейрохирургических отделений КМЦ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и используются в педагогической работе на кафедре нейрохирургии и нейрореанимации лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на совместных заседаниях проблемно-плановой комиссии №4 «Хирургические заболевания и повреждения нервной системы» НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и кафедры

нейрохирургии и нейрореанимации Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова (Москва, 2018), VIII съезде нейрохирургов России (Санкт-Петербург, 2018).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 45 работ в виде глав в монографиях, статей и тезисов в журналах, сборниках трудов конференций, в том числе 5 статей в научных периодических изданиях, входящих в перечень ВАКа Минобрнауки РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 14 отечественных и 128 зарубежных источников. Диссертация изложена на 161 страницах машинописи, включает 16 таблиц и 58 рисунков.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **Общая характеристика больных**

В основе работы лежит проспективный анализ 50 больных с височной односторонней МР-позитивной фармакорезистентной формой эпилепсии, находившихся на лечении на базе Клинического медицинского центра МГМСУ им. А.И.Евдокимова и НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период с 01.01.2014 г. по 12.12.2017 г. Среди больных было 19 мужчин и 31 женщина. Возраст пациентов к моменту хирургического лечения варьировал от 16 до 62 лет (средний возраст 32 года 3 месяца, медиана – 30 лет 5 месяцев). В исследование включены пациенты с фармакорезистентной формой эпилепсии с односторонним МР-позитивным поражением височной доли.

Среди 50 больных было 19 мужчин и 31 женщина. Возраст пациентов к моменту хирургического лечения варьировал от 16 до 62 лет (средний возраст 32 года 3 месяца, медиана – 30 лет 5 месяцев). Доля пациентов молодого возраста (21-40 лет) составила 75%. Первый эпилептический приступ был зафиксирован пациентами или их родственниками в возрасте от 2 месяцев до 59 лет (средний возраст первого приступа – 14 лет 1 месяц, медиана – 12 лет). В основном, эпилептические приступы развились в возрасте от 2 месяцев до 20 лет – 39 пациентов (78%). Длительность заболевания составляла от 2 лет до 43 лет (средний срок заболевания и медиана составили – 18 лет). Основной причиной столь длительного периода от начала заболевания до хирургического лечения, по данным опроса пациентов и их родственников, явилась неосведомленность пациентов и их родственников о возможности

хирургического лечения – 43 пациента (86%), 6 (12%) было отказано в хирургическом лечении и один пациент ранее воздержался от операции.

### **Клинико-неврологическое и инструментальное обследование**

Всем пациентам проводили клиническую оценку семиологии приступов, необходимая для получения достоверной информации о симптоматике приступов, выявление вероятной этиологии приступов, оценки «адекватности» противосудорожной терапии и воздействия приступов на качество жизни. Подробный опрос о наличии различных факторов риска эпилепсии, таких как перинатальная травма, фебрильные судороги, менингоэнцефалит и черепно-мозговая травма, может дать ценную информацию о возможной этиологии эпилепсии.

Всем 50 пациентам (100%) был проведен скальповый видео-ЭЭГ мониторинг с регистрацией приступов. В 39 случаях (78%) зона начала приступов совпадала со стороной поражения по данным МРТ головного мозга, а в 11 наблюдениях (22%) – по скальповому видео-ЭЭГ мониторингу достоверно зону начала приступа латерализовать было невозможно. У данной группы пациентов эпилептогенное поражение в 5 случаях располагалось в правой височной доле, а в 6 случаях – в левой. В последующем данным 11 пациентам (22%) для выявления зоны начала приступов был проведен инвазивный видео-ЭЭГ мониторинг с использованием глубинных и корковых электродов.

Средняя длительность скальпового видео-ЭЭГ мониторинга составила  $74,5 \pm 33,68$  часов (медиана 72,0 часа). По данным скальпового видео-ЭЭГ мониторинга за время наблюдения у пациентов было зарегистрировано от 2 до 20 эпилептических приступов, в среднем –  $3,42 \pm 2,83$  приступов (медиана 3,0). По данным видео-ЭЭГ мониторинга у 27 (54%) пациентов зона начала приступов локализовалась в левой височной доле, у 12 (24%) пациентов – в правой височной доле и у 11 (22%) пациентов достоверно зону начала

приступа латерализовать было невозможно. В 39 случаях (78%) зона начала приступов совпадала со стороной поражения по данным МРТ головного мозга. Одиннадцати пациентам с достоверно не верифицированной зоной начала приступа для выявления зоны начала приступов был проведен инвазивный видео-ЭЭГ мониторинг с использованием глубинных и корковых электродов. Всем 11 пациентам были установлены двухсторонние глубинные электроды в правый и левый гиппокампы и двухсторонние корковые «стрипы» электроды на кору полюса передних отделов височной доли, на кору височно-теменных областей и на базальную поверхность височной доли. Средняя длительность инвазивного видео-ЭЭГ мониторинга составила  $100,36 \pm 52,38$  часов (медиана – 72,0 часа). Среднее количество эпилептических приступов, которое было зарегистрировано за время наблюдения, составило  $5,18 \pm 5,52$  (медиана - 2,0 приступов). У 6 пациентов зона начала приступов локализовалась в левой височной доле, а у 5 пациентов в правой височной доле.

МРТ исследование было проведено у всех больных (100%), в случаях нейроонкологических поражений исследования проводили повторно, для оценки динамики роста опухоли. Всем пациентам было выполнено высокоразрешающее МРТ на томографе 3 Тесла (“Siemens Magnetom Verio 3T”). МРТ исследование выполнялось по протоколу «эпилепсия». Толщина среза составила 2 мм и менее. Помимо базового набора импульсных последовательностей: FSE T2, SE T1, FLAIR, DWI или их аналогов, толщиной среза 2 мм, при исследовании пациента с эпилепсией использовали дополнительные программы: например, 3D FSPGR толщиной среза 0.6 мм с возможностью постпроцессорной реконструкции MIP в любой плоскости, что позволяло максимально адекватно визуализировать гиппокамп и медиабазальные отделы височных долей, независимо от нарушения укладки пациента и провести необходимые измерения. Для диагностики фокальной кортикальной дисплазии, склероза гиппокампа, гетеротопий оценивали

дифференциацию серого и белого вещества, форму и строение извилин. Для этого применяли импульсные последовательности с высоким разрешением и минимальной толщиной среза (3D FSPGR IR толщиной среза 0.6-1мм).

С целью оценки проводящих путей и строения трактов головного мозга (верхне-продольного пучка, нижне-продольного пучка, пирамидного тракта, верхне – и нижне-затылочно-лобных пучков, крючковидного пучка) и их взаимоотношения с предполагаемыми эпилептогенными очагами применяли диффузионно-тензорную МРТ (DTI), т.н. МР-трактографию. В последующем, данные МР-трактографии использовали для создания виртуальной модели проводящих путей головного мозга при планировании хирургического вмешательства с применением безрамной навигационной системы. Воксель-базируемая морфометрия (оценка фракционной анизотропии, коэффициента диффузии, концентрации серого вещества) позволяет выявлять изменения серого и белого вещества головного мозга при эпилепсии. С помощью МР-спектроскопии не инвазивно оценивали параметры метаболизма в предполагаемых эпилептогенных очагах для подтверждения склероза гиппокампа, для которого характерно уменьшение отношения N-ацетил аспартата (Naa) (нейрональный маркер) к холину (Cho) (маркер целостности клеточных мембран) и креатину (Cr) (маркер энергетического обмена), оценивали соотношения Naa/Cr, Cho/Cr, Naa/Cho.

Всем пациентам проводилось гистологическое исследование удаленных эпилептогенных поражений. Во время операции брали маркированный материал, сохраняя кору и белое вещество. При гистологическом исследовании мы оценивали степень выраженности нарушений архитектоники и изменений нейронов. При наличии выраженных изменений они расценивались как ФКД. Для определения типа ФКД мы использовали классификацию фокальной кортикальной дисплазии (ФКД) Blumcke I., 2011:

I тип - нарушение цитоархитектоники без дисморфических нейронов и «шаровидных» клеток:

- с нарушением кортикальных «колонок» (Ia).
- с нарушением слоев коры (Ib),
- со смешанным характером нарушений (Ic);

#### II тип

- с наличием дисморфических нейронов (IIa),
- с наличием дисморфических и «шаровидных» клеток (IIb);

#### III тип - ФКД, ассоциированная с другим («основным») поражением:

- склерозом гиппокампа (IIIa),
- опухолью (IIIb),
- сосудистой мальформацией (IIIc),
- другими поражениями (IIIд).

### **Методика оперативного вмешательства**

Для выполнения передней медиальной лобэктомии пациента укладывали на спину с приподнятым ипсилатеральным плечом мягким валиком. Голова плотно фиксируется в скобе Мейфилда. Устанавливают скобу так, чтобы угол между скуловой костью и горизонтальной плоскостью относительно пола составлял 10 градусов и на 15 градусов запрокидывают назад и слегка отклоняют затылок в сторону ипсилатерального плеча.

Проводили дугообразный разрез кожи с последующим отведением кожно-мышечного лоскута.

Выполняли краниотомию височной кости с резекцией латеральных отделов крыльев клиновидной кости и базальных отделов височной кости для полного доступа к нижне-базальным отделам и полюсу височной доли. Дугообразно вскрывали ТМО начиная от ключевой точки дугообразно по краю костного дефекта, отступив 10 мм, и заканчивая на полюсе височной доли, предварительно подшив ТМО по краю костного окна.

При операциях на доминантном полушарии головного мозга объем резекции определяли, отмеряя от полюса височной доли 45 мм, при операциях

на недоминантном полушарии – 60 мм. Измерение производят с помощью инструмента (линейки, диссектора Пейнфилда или канюли Кушинга) по средней височной извилине от полюса височной доли, затем при помощи биполярной коагуляции задняя граница резекции отмечается на коре головного мозга.

Вначале выполняли резекцию неокортикальных отделов височной доли, далее медиальных структур височной доли с амигдалярногиппокампальным комплексом. Гиппокамп удаляли единым блоком (рисунок 1).



Рисунок 1. *Интраоперационная фотография. Резецированный единым блоком гиппокамп*

После завершения резекции медиальных и неокортикальных отделов височной доли, производится ревизия образовавшейся полости, коагулируются мелкие сосуды, проводится гемостаз. Далее полость заполняется теплым физиологическим раствором и ТМО ушивается наглухо нитью 4-0. Костный лоскут укладывается на место и фиксируется к кости микропластинами. Затем послойно ушиваются нитью 3-0 или 4-0: височная мышца, фасция, подкожно-жировая клетчатка. Кожа наглухо ушивается нитью Пролен 4-0. Пример хирургического лечения пациента с ФКД левой височной доли представлен на рисунках 2 и 3.



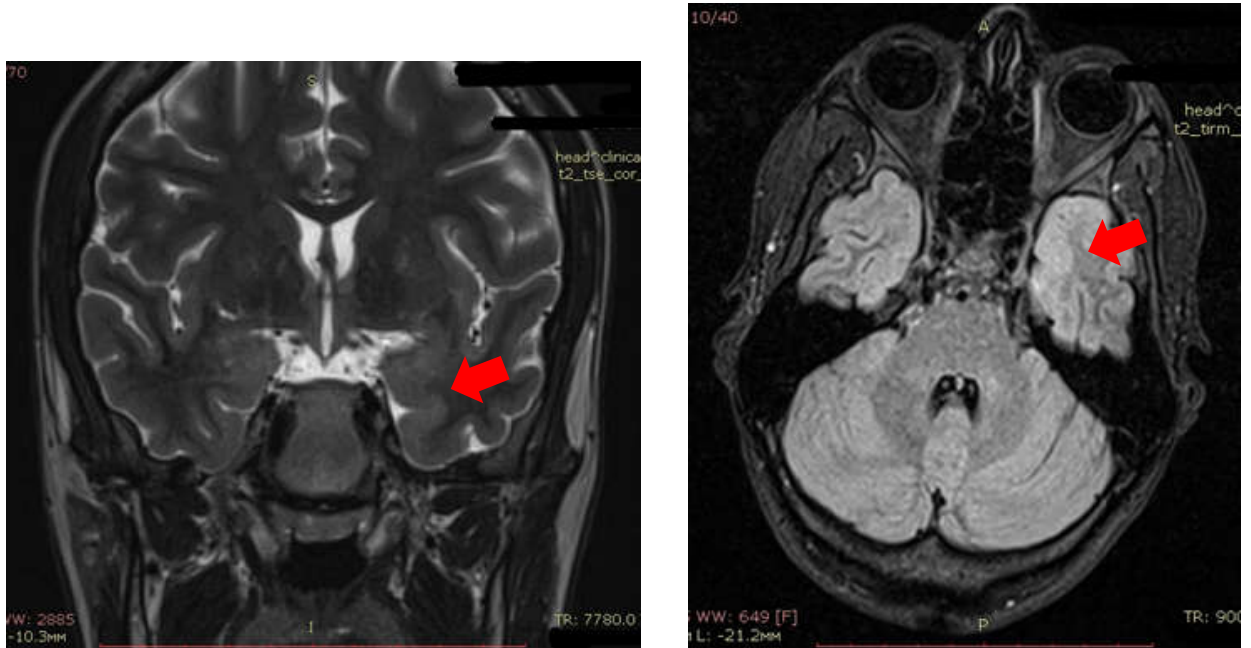


Рисунок 2. МРТ головного мозга пациента с ФКД левой височной доли

а. МРТ головного мозга. 1,5 Т. Т2. Коронарный срез. Красной стрелкой отмечено усиление сигнала от коры медиальных отделов левой височной доли

б. МРТ головного мозга. 1,5 Т. Т2. Аксиальный срез. Красной стрелкой отмечено усиление сигнала от коры медиальных отделов левой височной доли

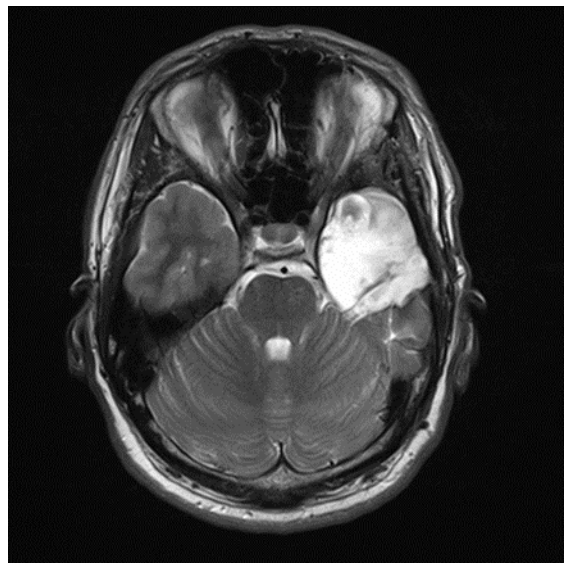
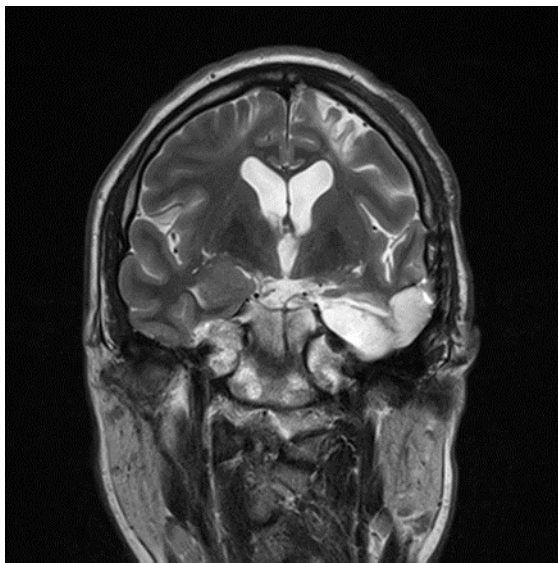


Рисунок 3. МРТ головного мозга пациента после проведенного хирургического лечения

*а. МРТ головного мозга. 1,5 Т. Коронарный срез. Рубцово-кистозные изменения в зоне доступа. Объем резекции медиальных структур височной доли полноценный*

*б. МРТ головного мозга. 1,5 Т. Аксиальный срез. рубцово-кистозные изменения в зоне доступа. Объем резекции медиальных структур височной доли полноценный*

### **Статистический анализ полученных данных**

Данные, полученные в результате нашего исследования, были проанализированы с использованием программы Statistica ver.10 (StatSoft., Inc.). Для определения статистической значимости различий между группами больных использовали регрессионный анализ, критерий Манна-Уитни, критерий Хи-квадрат, дисперсионный анализ. Разницу считали достоверной при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной задачей хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии является достижение контроля над приступами. Только лишь при полноценном удалении эпилептогенной зоны возможно достижения полного контроля над приступами.

При проведении анализа клинической картины приступов было выявлено, что вторично-генерализованные сложно-парциальные приступы (ВГСП) были зарегистрированы у 20 пациентов (40%), сложно-парциальные приступы (СПП) у 16 пациентов (32%), а у 14 (28%) – было сочетание сложно-парциальных и вторично-генерализованных сложно-парциальных приступов. У 23 (46%) пациентов перед приступами предшествовала «аура». При анализе клинической картины «аур» были выявлены следующие результаты: у 6 пациентов была отмечена «эпигастральная аура», у 4 – «аура в виде страха», у 3 – «зрительная», у 2 – «ощущение приближения приступа», у одного пациента – «вкусная», у одного – «обонятельная», и у 6 пациентов сочетание нескольких типов «аур»: у одного – «зрительной и слуховой», у одного – сочетание «головной боли и обонятельной ауры», у одного – «вкусной и обонятельной», у одного – «тошноты и обонятельной ауры», у одного – «страх и дискомфорт в грудной клетке», и у одного пациента – «обонятельная, вкусная, страх и эпигастральная ауры». У пациентов с «аурами» левосторонние поражения были выявлены у 14 (61%) пациентов, правосторонние у 9 (39%).

При анализе клинической картины приступов и «аур», было выявлено, что у 10 (43%) пациентов были зарегистрированы вторично-генерализованные приступы, у 7 (30%) – сложно-парциальные приступы и у 6 (27%) – сочетание СПП и ВГСП. Исходя из представленных результатов, «ауры» перед

приступом более характерны пациентам с левосторонними поражениями с вторично-генерализованными приступами. Столь большая вариация «аур» может свидетельствовать о наличии «эпилептогенных связей» и разнообразии как клинической картины приступов, так и «аур» при изолированных поражениях височной доли.

При МРТ головного мозга у всех 50 пациентов выявлены односторонние височные эпилептогенные поражения. По данным МРТ головного мозга, у 18 пациентов (36%) выявлены – изолированные изменения гиппокампа, у 16 пациентов (32%) – сочетание изменений характерных для ФКД и склероза гиппокампа, у 12 пациентов (24%) – изменения характерные для ФКД, у одного пациента выявлена ДНЕО и у 3 пациентов низкодифференцированные опухоли. Анализируя полученные результаты, мы получили, что у 14 пациентов (66%) с ФКД Па типа по данным МРТ головного мозга отсутствовали видимые изменений коры и белого вещества головного мозга, только поражение гиппокампа. Таким образом, у 66% пациентов 66% пациентов с изолированным поражением гиппокампа, по данным МРТ головного мозга, при гистологическом исследовании выявляют МР-негативную сочетанную патологию височной доли – фокальную кортикальную дисплазию ( $p < 0,05$ ).

При анализе исходов хирургического лечения пациентов с МР-позитивными височными формами фармакорезистентной эпилепсии через 12 месяцев ( $n=50$ ) после операции были получены следующие результаты: исходы Engel I отмечены у 41 (82%) пациента, при этом у 35 (70%) пациентов полностью отсутствовали эпилептические приступы – исход Engel Ia. У 3 (6%) пациентов сохранялись после операции только нетяжелые простые парциальные приступы, не приводящих к снижению трудоспособности - исход Engel Ib. У 3 пациентов (6%) – наблюдали генерализованные судорожные приступы только при отмене АЭП – исход Engel Id. У 5 пациентов (10%) после операции тяжелые приступы отсутствовали, однако в дальнейшем

сохранялись редкие приступы, снижающие трудоспособность – исход Engel Ia. У двух пациентов (4%) сохранялись редкие снижающие трудоспособность эпилептические приступы после операции – исход Engel Ib. У одного пациента отмечено сохранение только ночных приступов – исход Engel Id. Неудовлетворительный исход отмечен у 1 (2%) пациента - исход Engel IVa (рисунок 4).

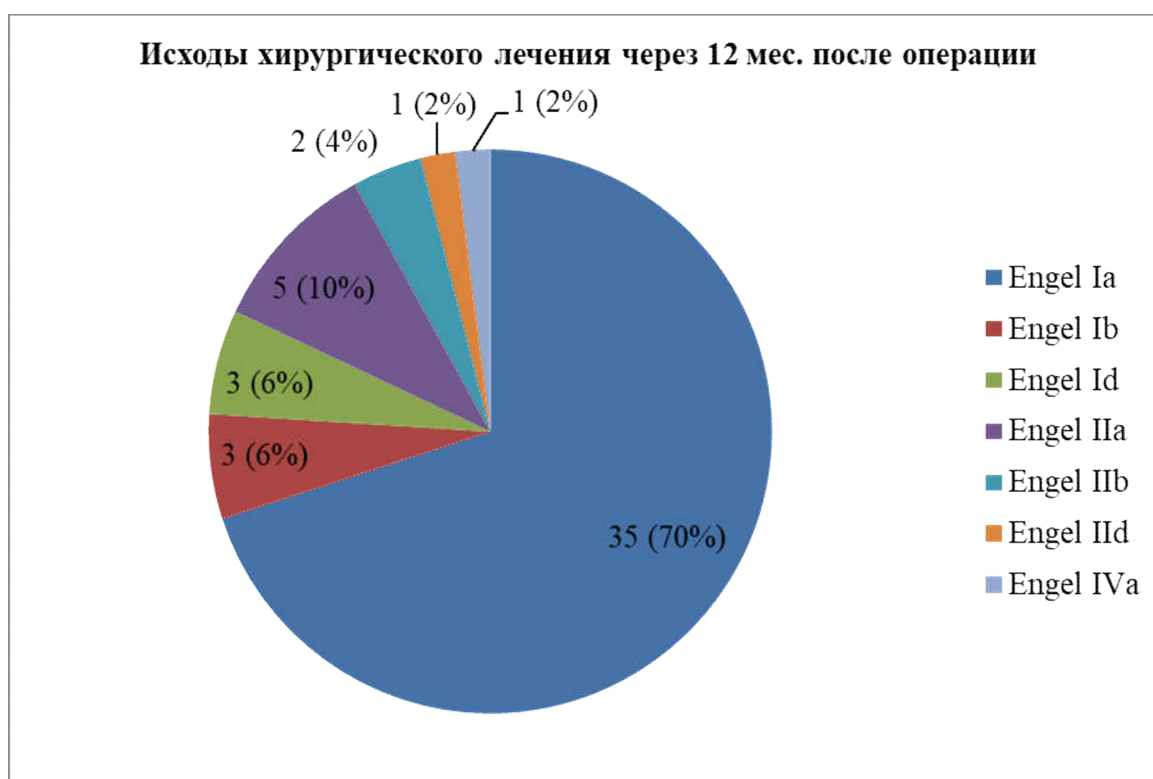


Рисунок 4. Результаты хирургического лечения пациентов с МР-позитивными височными формами фармакорезистентной эпилепсии через 12 месяцев после операции (n=50)

При анализе исходов хирургического лечения пациентов с МР-позитивными височными формами фармакорезистентной эпилепсии через 24 месяца после операции (n=18) были получены следующие результаты: исходы Engel I отмечены у 15 (82%) пациентов: у 13 (72%) пациентов полностью отсутствовали эпилептические приступы – исход Engel Ia, у одного пациента

сохранялись после операции только нетяжелые простые парциальные приступы, не приводящих к снижению трудоспособности - исход Engel Ib. У одного пациента – наблюдали генерализованные судорожные приступы только при отмене АЭП – исход Engel Id. Редкие приступы, приводящие к снижению трудоспособности отмечены у одного пациента – исход Engel IIa, у одного пациента - Engel IIb и у одного пациента исход Engel IId (рисунок 5).



Рисунок 5. Результаты хирургического лечения пациентов с МР-позитивными височными формами фармакорезистентной эпилепсии через 24 месяца после операции ( $n=18$ )

Согласно полученным данным, взаимосвязи между половой принадлежностью и результатами хирургического лечения через 12 месяцев и 24 месяца после операции выявлено не было ( $p>0,05$ ) (таблица 1).

Таблица 1 - *Распределение пациентов по полу и исходам хирургического лечения*

Пол	Исходы хирургического лечения							Итог о	p
	Ia	Ib	Id	IIa	IIb	IIId	IVa		
Жен	23(74% )	2 (6%)	1(3%)	2(6%)	2(6% )	1(3% )		31	p=0,5 2
Муж	12(63% )	1(5% )	2(10% )	3(15% )			1(5% )	19	p=0,4 2
Всег о	35	3	3	5	2	1	1	50	

Также не было выявлено взаимосвязи результатов хирургического лечения через 12 месяцев с возрастом ( $p=0,26$ ), наличием фебрильных судорог в анамнезе ( $p=0,944$ ), перенесенным менингоэнцефалитом ( $p=0,92$ ), возрастом развития первого приступа ( $p=0,83$ ), сроком заболевания ( $p=0,06$ ), количеством приступов в неделю ( $p=0,13$ ), наличием ауры перед приступом ( $p=0,24$ ), стороной поражения ( $p=0,19$ ), гистологическим результатом ( $p=0,66$ ), наличием склероза гиппокампа ( $p=0,31$ ) и были ли проведен в предоперационном периоде инвазивный видео ЭЭГ мониторинг ( $p=0,75$ ).

При анализе клинической картины приступов и исходов хирургического лечения, выявлено, что при СПП исходы Engel Ia отмечены у 81% пациентов ( $p=0,02$ ), а при ВГСП исходы Engel Ia отмечены только у 50% пациентов ( $p=0,04$ ) (таблица 2). Таким образом, наличие у пациента ВГСП является прогностическим неблагоприятным признаком ( $p=0,04$ ).

Таблица 2 - Исходы хирургического лечения пациентов в зависимости от клинической картины приступов

Клиника приступа	Исходы хирургического лечения по Engel							Итого	p
	Ia	Ib	Id	IIa	IIb	IIc	IVa		
СПП	13 (81%)	1	1		1			16	0,02
ВГСП	11 (50%)		2	4	1	1	1	20	0,04
СПП+ВГСП	11 (78%)	2		1				14	0,78
Всего	35	3	3	5	2	1	1	50	

Сокращения: СПП – сложно-парциальные приступы, ВГСП- вторично-генерализованные сложно-парциальные приступы.

При анализе результатов нейроофтальмологического осмотра – периферического поля зрения, по характеру изменения поля зрения и количеству абсолютных скотом, условно были выделены четыре варианта нарушения ППЗ. В первой группе, у 12 (24%) пациентов мы не выявили изменений ППЗ. Во второй групп, у 16 (32%) больных отмечались гомонимные периферические скотомы в верхнем квадранте с количеством абсолютных скотом (АС) до 7, в третьей у 12 (24%) больных – неконгруэнтная верхнеквадрантная гемианопсия с АС до 15 и в четвертой группе у 10 (20%) пациентов – полная верхнеквадрантная гемианопсия с АС до 20. Таким образом, после выполнения переднемедиальной лобэктомии были выявлены изменения ППЗ у 38 (76%) пациентов. Распределение пациентов по группам в зависимости от наличия абсолютных скотом показано на рисунке 6.



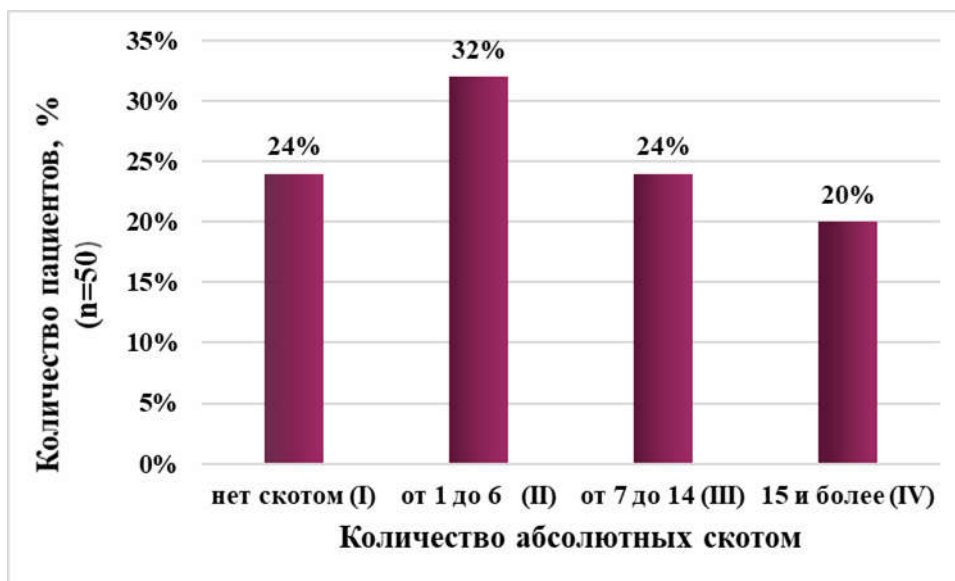


Рисунок 6. Степень выраженности нарушения ППЗ в зависимости от АС у пациентов после медиальной лобэктомией (n=50)

У 25 (65,8 %) пациентов с выявленными изменениями ППЗ абсолютные скотомы являлись «отрицательными», то есть больные не предъявляли никаких жалоб и не замечали изменение поля зрения. Субъективные жалобы о наличии выпадения или «мерцания» участков поля зрения, а также необходимость поворота головы для визуализации объекта предъявили 13 (34,2%) пациентов, в большей степени из третьей и четвертой групп. Статистической зависимости от характера степени нарушения периферического поля зрения и латерализации хирургического вмешательства выявлено не было ( $p > 0,05$ )

## **Выбор хирургической тактики лечения пациентов с фармакорезистентными формами МР-позитивной симптоматической височной эпилепсии.**

На основании полученных данных хирургического лечения пациентов с МР-позитивными фармакорезистентными височными формами эпилепсии скорректирован алгоритм хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии (рисунок 7).

Все предоперационные исследования возможно разделить на два этапа, первый – не инвазивные исследования, и второй – инвазивный видео-ЭЭГ мониторинг.

Первый этап включает в себя обязательные исследования для всех пациентов, дополнительные исследования для уточнения локализации эпилептогенной зоны и дополнительные исследования для оценки риска послеоперационного дефицита.

Обязательными методами исследований являются: анализ клинической семиологии приступов, МРТ головного мозга по программе «эпилепсия», скальповый видео-ЭЭГ мониторинг с регистрацией приступов и нейропсихологическая оценка.

В качестве дополнительных методов исследований для уточнения локализации эпилептогенной зоны применяют МР-морфометрию, МЭГ, ЭЭГ-фМРТ, ПЭТ, СПЕСТ. В качестве дополнительных методов исследований для оценки риска послеоперационного дефицита используют функциональную МРТ головного мозга, магнитную энцефалографию, МР-трактографию.

Всем пациентам с симптоматической формой эпилепсии, с подтвержденной фармакорезистентностью, в плане предоперационной подготовки необходимо выполнить МРТ головного мозга по программе «эпилепсия», скальповый видео-ЭЭГ мониторинг с регистрацией приступов с анализом клинической картины приступов и нейропсихологическую оценку,

после чего мультидисциплинарной командой проводят анализ полученных результатов и обсуждают возможность хирургического лечения. Если получены четкие данные о локализации эпилептогенной зоны в височной доле проводят хирургическое лечение - переднюю медиальную лобэктомию.

Если при анализе результатов, полученные данные не дают четкую картину о локализации эпилептогенной зоны проводят второй этап обследований - инвазивный видео-ЭЭГ мониторинг, далее при получении данных о четкой локализации эпилептогенной зоны проводят хирургическое лечение - переднюю медиальную лобэктомию.

В тех случаях, когда эпилептогенная зона локализуется в функционально значимой зоне или эпилептогенная зона не установлена, продолжают проведение консервативной терапии или решают вопрос о проведении паллиативного хирургического лечения таких как установка стимулятора блуждающего нерва, стимуляция глубинных структур головного мозга.

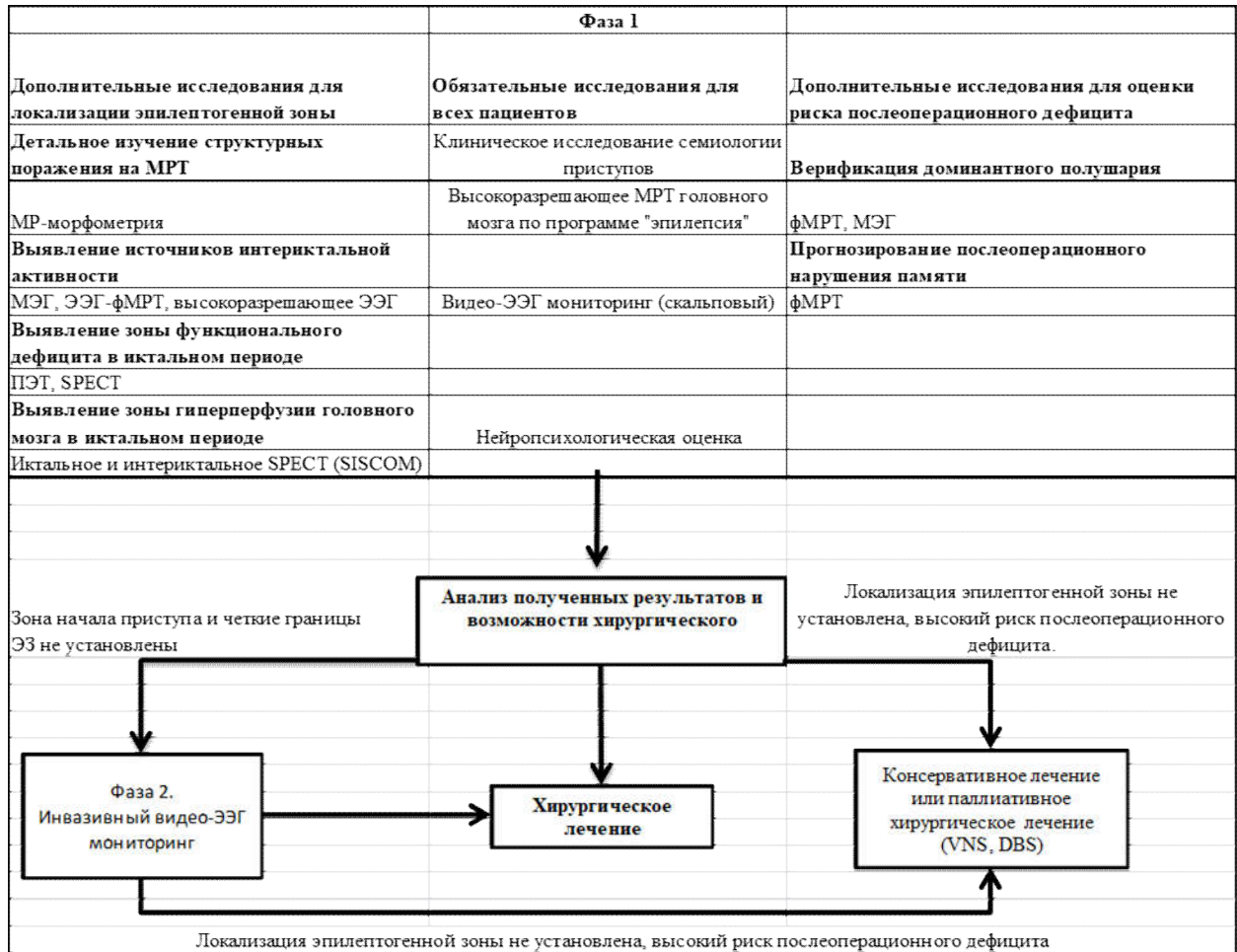


Рисунок 7. Алгоритм выбора тактики лечения, пациентов с фармакорезистентными МР-позитивными височными формами эпилепсии

## ВЫВОДЫ

1. В клинической картине МР-позитивных височных форм эпилепсии вторично-генерализованные сложно-парциальные приступы развиваются в 40%, сложно-парциальные приступы в 32%, и сочетание сложно-парциальных приступов и вторично-генерализованных приступов в 28%. В 46% приступам предшествует «аура». На основании клинической картины приступов можно верифицировать симптоматогенную зону, на основании скальпового и инвазивного видео-ЭЭГ мониторинга - зону начала приступов и ирритативную зону, на основании МРТ головного мозга – эпилептогенное поражение.
2. По данным МРТ головного мозга у 36% выявляют изолированные изменения гиппокампа, у 34% – сочетание изменений, характерных для фокальной кортикальной дисплазии и склероза гиппокампа, у 22% – изменения характерные для фокальной кортикальной дисплазии. У 66% пациентов с изолированным поражением гиппокампа, по данным МРТ головного мозга, в последующем при гистологическом исследовании выявляют сочетанную патологию – ФКД Па типа.
3. При скальповом видео ЭЭГ мониторинге у 78% пациентов зона начала приступов соответствует эпилептогенному поражению по данным МРТ головного мозга. Показаниями к проведению инвазивного видео ЭЭГ мониторинга является несоответствие между клинической картиной приступов, данными видео-ЭЭГ мониторинга и МРТ головного мозга.
4. Обязательными исследованиями для пациентов с МР-позитивными височными формами эпилепсии является анализ клинической картины приступов, МРТ головного мозга по программе «эпилепсия», скальповый видео ЭЭГ мониторинг с регистрацией приступов, после

чего производят анализ полученных результатов для определения необходимости хирургического лечения.

5. При установлении эпилептогенной зоны и соответствия клинической картины приступов, видео-ЭЭГ мониторинга и МРТ головного мозга проводят переднюю медиальную лобэктомию.
6. Фактором, влияющими на исход хирургического лечения является клиническая картина приступов. Половая принадлежность, длительность заболевания, наличие фебрильных судорог в анамнезе, перенесенный менингоэнцефалит, возраст развития первого приступа, сторона поражения, количество приступов, наличие ауры перед приступом, характер эпилептогенного поражения и гистологический характер эпилептогенного поражения на исходы хирургического лечения не влияет.
7. Проведение передней медиальной лобэктомии позволяет добиться контроля приступов через 12 и 24 месяца после операции у 82% пациентов. При сложных парциальных приступах исход Engel Ia отмечен у 81% пациентов, а при вторично-генерализованных сложно-парциальных приступах - у 50% пациентов.

## РЕКОМЕНДАЦИИ В ПРАКТИКУ

1. Пациентам с фармакорезистентной симптоматической височной эпилепсией необходимо выполнение МРТ головного мозга по программе «эпилепсия», включающая режимы FSE T2, SE T1, FLAIR, DWI или их аналоги с толщиной среза 2мм, 3D FSPGR толщиной среза 0.6 мм с возможностью постпроцессорной реконструкции MIP и 3D FSPGR IR толщиной среза 0.6-1мм.

2. Обязательными методами предоперационной подготовки пациентов с МР-позитивными односторонними височными формами фармакорезистентной эпилепсии являются сравнительный анализ клинической картины приступов, МРТ головного мозга по программе «эпилепсия», скальповый видео ЭЭГ мониторинг с регистрацией приступов

3. При отсутствии четкого понимания о локализации зоны начала приступов у пациентов с МР-позитивными односторонними височными формами необходимо проводить инвазивный ЭЭГ мониторинг. Электроды необходимо устанавливать в область базальных и медиальных отделов височной доли, в лобно-височную, теменно-затылочную области и гиппокамп.

4. При подтверждении локализации эпилептогенной зоны в височной доле проводят резекционное вмешательство переднюю-медиальную лобэктомия.

5. Методом выбора хирургического лечения пациентов с височными односторонними МР-позитивными формами эпилепсии является передняя медиальная лобэктомия с амигдалогиппокампэктомией.

6. В послеоперационном периоде оценку эффективности хирургического лечения проводят через 12 и 24 месяца после операции.

7. После проведения хирургического лечения пациенту необходимо находится под наблюдение эпилептолога и продолжать прием противосудорожных препаратов согласно назначенной схемы лечения, при необходимости коррекция противосудорожной терапии проводится только лечащим врачом эпилептологом.



### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Крылов В.В., Коновалов А.Н., Дашьян В.Г., Кондаков Е.Н., Тяншин С.В., Горельшев С.К., Древаль О.Н., Гринь А.А., Парфенов В.Е., Кушнирук П.И., Гуляев Д.А., Колотвинов В.С., Рзаев Д.А., Пошатаев К.Е., Кравец Л.Я., Можейко Р.А., Касьянов В.А., Кордонский А.Ю., Трифонов И.С., Каландари А.А. и др. Состояние нейрохирургической службы Российской Федерации //Нейрохирургия. – 2016. – №. 3. – С. 3-44.

2. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В., Григорьева Е.В., Гришкина М.Н., Шишкина Л.В., Кочеткова О.О. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – Т. 116. – №. 9. – С. 13-18.

3. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В., Григорьева Е.В., Гришкина М.Н., Шишкина Л.В. Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии //Нейрохирургия. – 2017. – №. 1. – С. 15-22.

4. Крылов В.В., Гехт А.Б., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Трифонов И.С., Степаненко А.Ю. Исторические аспекты развития хирургического лечения эпилепсии// Болезни мозга-медицинские и социальные аспекты. под. ред. Гусева Е.И., Гехт А.Б. – 2016. – С. 463 – 481.

5. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Каймовский И.Л., Лебедева А.В., Природов А.В., Григорьева Е.В., Гришкина М.Н., Герсамия А.Г. «Предоперационное обследование и лечение пациентов с симптоматической фармакорезистентной эпилепсией»// Современная эпилептология: проблемы и решения». - Под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт, 2015, С.369-381.

6. Крылов В.В., Гехт А.Б., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В., Трифонов И.С., Шишкина Л.В. Хирургическое лечение пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии// Сборник материалов XVI Всероссийской Научно-практической конференции Поленовские чтения. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова, Том IX Специальный выпуск, 2016, С. 133

7. Крылов В.В., Гехт А.Б., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В., Трифонов И.С. Хирургическое лечение пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии //Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению. Под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт (Книга). – 2018. - С. 353-355.

8. Крылов В.В., Гехт А.Б., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В., Трифонов И.С., Е.В. Григорьева, Н.Ю. Кутровская, А.А. Яковлев. Хирургическое лечение пациентов с МР-позитивными височными формами эпилепсии// Достижения нейронаук и новые направления в диагностике и лечении болезней мозга. Под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт (Книга). – 2018. - С. 195-207.

9. Лебедева А.В., Аведисова А.С., Кустов Г.В., Герсамия А.Г., Каймовский И.Л., Ридер Ф.К., Трифонов И.С., Пашнин Е.В., Малхасян Е.А., Гехт А.Б., Крылов В.В. Прогноз хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии: роль психических и когнитивных расстройств //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – Т. 118. – №. 10. – С. 27-36.

10. Токарев А.С., Синкин М.В., Степанов В.Н., Рак В.А., Рожнова Е.Н., Чувилин С.А., Трифонов И.С., Крылов В.В. Синхронная электроэнцефалография и функциональная магнитно-резонансная томография в предоперационной подготовке пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Методология и опыт клинического применения //Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – №. 4. – С. 31-38.