

*На правах рукописи*

КУДИЕВА ЭЛИНА СУЛТАНОВНА

СКЛЕРОЗ ГИППОКАМПА С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ:  
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

3.1. 10. - нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук

Пицхелаури Давид Ильич

Официальные оппоненты:

Хачатрян Вильям Арамович доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, научно-исследовательская лаборатория нейрохирургии детского возраста, главный научный сотрудник

Зуев Андрей Александрович доктор медицинских наук,  
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, отделение нейрохирургии, заведующий отделением

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_\_ час. на заседании диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по адресу: 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская,16. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте <https://www.nsi.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
21.1.031.01  
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

По данным современной литературы, эпилепсия является одним из наиболее часто встречающихся неврологических заболеваний, приводящих к инвалидизации пациентов (Shorvon S.D. et al., 1996; Гусев Е.И и соав., 2013).

Самой частой причиной развития фармакорезистентной эпилепсии у взрослых является склероз гиппокампа, который составляет до 80% от всей височной эпилепсии (ILAE Commission Report 1997; Blumcke I., 2017).

Несмотря на бурное развитие фармакологии и огромный выбор противоэпилептических препаратов, в 30% случаев височная эпилепсия является фармакорезистентной (Kwan P., 2000; Morrison C.E., 2018). Накопленный опыт показал, что хирургическое лечение является эффективным методом лечения мезиальной височной эпилепсии и по данным литературы составляет от 59% до 89% (Tellez-Zenteno J.F., 2005, Крылов В.В., 2017).

В зарубежной литературе представлено большое количество публикаций, посвященных хирургическому лечению височной эпилепсии, вызванной склерозом гиппокампа (Yasargil M.G., 1985; Wieser H.G., 1990; Clusmann H., 2002). Однако, до сих пор остается открытым вопрос о выборе метода хирургического лечения. Многие авторы, дискутируя о выборе хирургического метода, не видят разницы в исходах между двумя видами операций — передней височной лобэктомией и селективной амигдалогиппокампэктомией (Paglioli E., 2006; Staack A.M., 2013; Mansouri A., 2014).

Второй важный вопрос — это влияние двух разных подходов — передней медиальной височной лобэктомии (АМЛЭ) и селективной амигдалогиппокампэктомией (САГЭ) на возникновение нейрокогнитивных нарушений после операции, особенно на доминантной стороне (Helmstaedter C., 1996; Rausch R., 2003), а также нейроофтальмологических и психоэмоциональных нарушений (Nilsson D., 2004; Wrench J.M., 2011; Delev D., 2016).

Адекватный объем резекции височной доли наряду с тщательным отбором пациентов на этапе предоперационного обследования могут способствовать хорошим результатам по исходам в достижении избавления от приступов, сведению к минимуму послеоперационных осложнений и улучшению качества жизни пациентов после

операции. Исходя из этого, важно провести анализ факторов, влияющих на исходы хирургического лечения, установить причины возникновения нарушений, ухудшающих качество жизни пациентов. Для этого необходимы дальнейшие исследования в применении разных хирургических подходов не только с точки зрения избавления от приступов, но и анализом послеоперационных осложнений, нейропсихологического статуса, психоэмоционального состояния пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

#### Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность хирургического лечения склероза гиппокампа с фармакорезистентной эпилепсией при использовании селективной амигдалогиппокампэктомии и височной лобэктомии.

#### Задачи исследования

1. Изучить клиническую картину эпилепсии, вызванной склерозом гиппокампа;
2. Определить оптимальные методы диагностики склероза гиппокампа с фармакорезистентной эпилепсией.
3. Определить корреляцию между клинической картиной, исходами лечения и объемом гиппокампов, как на пораженной, так и на противоположной стороне.
4. Сравнить эффективность двух методов хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии при склерозе гиппокампа — селективной амигдалогиппокампэктомии и антеромедиальной височной лобэктомии.
5. Оценить эффективность селективной амигдалогиппокампэктомии при применении трансильвиевого и субвисочного “Bugt hole” микрохирургических доступов.
6. Оценить влияние хирургического лечения на нейрокогнитивную, психопатологическую и нейроофтальмологическую картину склероза гиппокампа в зависимости от объема операции и хирургического доступа.

#### Научная новизна исследования

Впервые на большом клиническом материале выполнен детальный анализ результатов хирургического лечения склероза гиппокампа с фармакорезистентной эпилепсией в зависимости от хирургических доступов и объема оперативного

вмешательства.

Разработана оригинальная методика малоинвазивной “Burr hole” микрохирургии для выполнения субвисочной селективной амигдалогиппокампэктомии. Показано, что малоинвазивная “Burr hole” микрохирургия не уступает по эффективности другим методам хирургического лечения и при этом, не приводит к выраженным выпадениям полей зрения по сравнению с другими хирургическими доступами к медиальному височному комплексу.

Впервые на большом клиническом материале достоверно установлено преобладание *de novo* психопатологических отклонений в группе больных с антеромедиальной височной лобэктомией по сравнению с селективными операциями.

Проведен детальный анализ результатов нейропсихологического исследования в зависимости от применяемого хирургического метода и доступов.

#### Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты имеют прикладное значение для определения показаний и объема оперативного вмешательства, выбора метода хирургического лечения, а также направлены на значительное улучшение исходов хирургического вмешательства и качества жизни пациента. На основе полученных данных сформирован прогноз восстановления функций в зависимости от метода хирургического вмешательства.

#### Методология и методы исследования

Методология, использованная в нашем исследовании, базируется на современных теоретических и практических основах отечественной и зарубежной нейрохирургии и включает основные принципы диагностики и лечения склероза гиппокампа с фармакорезистентной формой эпилепсии.

Пациенты обследовались с применением всех современных методик, применяемых в лечении эпилепсии: клинические осмотры (неврологические, эпилептологические, нейропсихологические, психиатрические, нейроофтальмологические), нейровизуализационные и электрофизиологические исследования. Основным методом нейровизуализации являлась магнитно-резонансная томография, электрофизиологическим – электроэнцефалография.

Объект исследования – взрослые пациенты с фармакорезистентной эпилепсией со склерозом гиппокампа, прооперированные в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с 24.10.2011 г. по 11.07.2018 г. Всего выполнено 103 оперативных вмешательств.

В исследование включены как ретроспективные, так и проспективные данные. В ходе исследования применялись общенаучные методы статистического и сравнительного анализ, табличные и графические приемы демонстрации данных. Работа выполнена в соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к научно-исследовательской работе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хирургическое лечение склероза гиппокампа при фармакорезистентной эпилепсии является самым эффективным и безопасным методом лечения.

2. Эффективность антеромедиальной лобэктомии (АМЛЭ) и селективной амигдалогиппокамэктомии (САГЭ) по исходам Engel I одинакова.

3. Малоинвазивная субвисочная селективная “Bugt hole” амигдалогиппокамэктомия является эффективным методом лечения фармакорезистентной эпилепсии при склерозе гиппокампа с минимальными рисками осложнений и косметических дефектов.

4. Частота возникновения и степень выраженности нарушений слухоречевой памяти в группах антеромедиальной лобэктомии и селективной амигдалогиппокамэктомии одинакова, в то время как *de novo* психиатрические отклонения преобладают в группе антеромедиальной лобэктомии ( $p < 0,05$ );

5. Нарушения полей зрения, обусловленные повреждением петли Мейера при хирургическом вмешательстве, развиваются с одинаковой частотой в группе антеромедиальной лобэктомии (63%) и селективной амигдалогиппокамэктомии (62,9%); при этом в группе селективной субвисочной “Bugt hole” амигдалогиппокамэктомии дефекты внутри 20° поля зрения не развиваются, что способствует оптимальной социальной адаптации пациентов ( $p < 0,05$ ).

Достоверность результатов исследования

Теоретические положения основаны на известных фактах и согласуются с

современными представлениями и опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации. В работе приведены сравнения авторских данных с литературными данными, а также использованы современные методы сбора и статистической обработки исходной информации.

#### Внедрение в практику

Сформулированы практические рекомендации и внедрены в практическую работу 7 нейрохирургического отделения (глиальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

#### Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены: на IV международном конгрессе по минимально-инвазивной 10 нейрохирургии (Москва, 2018); на II конгрессе по функциональной и стереотаксической нейрохирургии (Москва, 2019); на расширенном заседании проблемной комиссии «Биология и комплексное лечение внутримозговых опухолей» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 05.03.2020 г.

#### Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов, в непосредственном участии во всех этапах исследования: определении цели и задач исследования, участии в лечении пациентов, в том числе в нейрохирургических операциях в качестве ассистента, в формулировке выводов, подготовке публикации результатов исследования, написании текста диссертации и автореферата.

#### Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, в которых полностью отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них 2 статьи – в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 1 – статья в иностранном журнале (база scopus), 3 работы – в виде тезисов и докладов на конференциях и симпозиумах.

## Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 253 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 130 рисунком. Работа состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, сокращений и приложения. Библиографический указатель содержит 318 источников (17 отечественных и 301 зарубежных).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы

В исследование включен 101 пациент со склерозом гиппокампа с фармакорезистентной формой эпилепсии, прооперированные в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с 24.10.2011 г. по 11.07.2018г. Всего выполнено 103 оперативных вмешательств (двум пациентам проводилось повторное хирургическое вмешательство). Возраст пациентов варьировал от 16 лет до 56 лет, (медиана – 28 лет). Соотношение женщин и мужчин в исследуемых группах составило 1, 45:1 – 61 (59,2%) женщина и 42 (40,8%) мужчины. Продолжительность заболевания эпилепсией варьировала от 3 до 45 лет и в среднем составила 23 года.

Кандидаты для хирургического лечения тщательно отбирались на предоперационном этапе, состоящим из комплекса клинико-неврологических, электрофизиологических, нейровизуализационных, нейропсихологических, психопатологических, нейроофтальмологических исследований.

Неврологический осмотр пациентов проводился по общепринятой схеме и включал изучение, анализ анамнеза заболевания и его развитие. При оценке клинических проявлений эпилепсии учитывалось наличие фебрильных приступов в анамнезе, возраст манифестации и длительность заболевания. В более 90% наблюдений в составе фокальных приступов преобладали различные автоматизмы, которые являлись важным латерализующим симптомом.

Семиология приступов при височной эпилепсии, вызванной склерозом гиппокампа, была сформирована на основе длительного и тщательного изучения с учетом классификации Международной Противоэпилептической Лиги (2017).



Основной целью диагностики пациентов с СГсФРЭ являлось максимально точное определение локализации и протяженности эпилептогенной зоны на основе тщательного анализа семиотики и сопоставления с результатами различных инструментально-диагностических методов.

**Инструментально-диагностические методы и клинические исследования**

В диагностике склероза гиппокампа одними из основных и самых важных методов исследований являлись длительный видео-ЭЭГ мониторинг и МРТ головного мозга.

Видео-ЭЭГ мониторинг проводился всем пациентам; в процессе исследования осуществлялась регистрация интериктальной (межприступной) активности и визуальный анализ патологических эпилептиформных паттернов. Анализировались изменения ЭЭГ, предваряющие и сопровождающие клинические приступы (иктальные). Длительность видео-ЭЭГ мониторинга варьировалась от 1 до 3 суток (87% - суточный мониторинг).

Исследования проводились при помощи ЭЭГ системы Nicolet One (США; 44 и 128 каналов), в ряде случаев применялось другое оборудование – Grass Technologies (США; 44 и 128 каналов), Nihon Koden (Япония; 44 и 128 каналов).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с целью выявления структурной патологии головного мозга выполнена всем пациентам с СГсФРЭ: 69 пациентам на томографе “Signa HDxt” (GE Healthcare) 3,0 Т с использованием восьмиканальной головной катушки и 34 – на томографе “Optima 450w” (GE Healthcare) 1,5Т.

В формате МР-исследований 50 пациентам (21 – мужчины и 29 – женщины) была проведена МР-волюметрия, позволившая количественно оценить объемы гиппокампов. Отметим, что МР-волюметрия выполнялась не только на дооперационном этапе, но и после хирургического лечения с измерением объема сохраненного гиппокампа.

В материал МР-исследований также была включена группа, состоящая из 31 здорового добровольца (16 мужчин и 15 женщин в возрасте от 24 до 49 лет, медиана – 30 лет), которым была проведена МР-волюметрия с целью измерения объема здоровых гиппокампов.

Объем гиппокампов вычислялся по трехмерным T1-изображениям, полученным на основе импульсной последовательности 3D FSPGR BRAVO. Все измерения были

проведены на основе программного обеспечения “FreeSurfer 6.0.0”. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) с помощью скрипта “recon-all”.

МР-спектроскопия в качестве дополнительного МР-метода, применяемого при подозрении на двустороннее поражение или при начальных слабо выраженных проявлениях склероза гиппокампа, была выполнена у 17-ти пациентов.

Позитронно-эмиссионная томография, являющаяся дополнительным методом диагностики при МР-негативной форме эпилепсии, в целях верификации очагов гипометаболизма, выполнена в 27-ми наблюдениях. ПЭТ проводилась на аппарате «Discovery 710» (General Electric, США) с использованием изотопа 18-fluorodeoxyglucose во время отсутствия у пациента приступа.

Инвазивная дооперационная диагностика проводилась при МР-негативной форме мезиальной височной эпилепсии или в случае отсутствия убедительной латерализации стороны: стереотаксическая установка глубинных электродов в гиппокампы с обеих сторон выполнена двум пациенткам.

Интраоперационный ЭЭГ-мониторинг, выполненный всем пациентам, осуществлялся на электроэнцефалографе “Nicolet One, 44” (США). В операционных условиях скальповая ЭЭГ была выполнена у 21 пациента перед резекцией височного комплекса и у 16 – после нее. Запись регистрировалась посредством игольчатых электродов, расположенных вне зоны оперативного вмешательства на скальпе в симметричных отделах полушарий и парасагиттально, преимущественно в проекции лобной, центральной, теменной области билатерально; записывалась эпилептиформная активность, наличие асимметричного или регионального замедления. Силиконовые многоконтактные электроды (4,6,8 электродов) устанавливались на базальную, латеральную поверхность коры височной доли и непосредственно на поверхность гиппокампов. Регистрация проводилась в среднем 5 минут.

Нейропсихологическое исследование выполнено 65-ти пациентам. Каждый пациент был осмотрен комплексом нейропсихологических методик до операции и спустя 6 месяцев после операции. В рамках нейропсихологического исследования применялись тесты, позволяющие произвести качественный и количественный анализ нарушений. При тестировании оценивались слухоречевая и зрительная память, регуляторные возможности, оценка нейродинамических показателей, исследование

гностической сферы.

Для оценки вербальной памяти использовался тест слухоречевой памяти Рея (RAVLT). Оценка зрительной памяти проводилась с помощью краткого модифицированного теста Бентона (BVMТ-R), а для оценки зрительно-пространственных навыков применялся тест ориентации линий Бентона (JLO). Двигательная память исследовалась тестом усвоения и воспроизведения серии из 3-х движений. Управляющие функции оценивались комплексом методик: батареей лобной дисфункции (FAB), буквенно-числовой последовательностью (L-N Sequence) и кодировкой (DSST).

В нейроофтальмологическое исследование включены 65 из 81 пациента, не имевшие дефектов в поле зрения по данным автоматической статистической периметрии до операции. Поля зрения исследовались методом автоматической статической периметрии на анализаторе поля зрения «Humphrey II - 730» (Humphrey Instruments Inc., США) по программе «Threshold test Central – 30 -2», а также на основе мануальной кинетической периметрии на периметре Форстера объектом белого цвета 5 мм. Пациенты, в зависимости от степени выраженности нарушений полей зрения по типу гомонимной гемианопсии, были разделены на три группы (три степени нарушений полей зрения): первая степень – неполная верхнеквадрантная гомонимная гемианопсия (сохранено не менее 20 градусов от точки фиксации); вторая степень – верхнеквадрантная гомонимная гемианопсия (сохранено менее 20 градусов от точки фиксации или полное выпадение верхних квадрантов) и третья степень – выпадение верхних гомонимных квадрантов и сужение нижних квадрантов

Нейропсихиатрическое исследование проводилось в 92 случаях с целью выявления психических расстройств, как на дооперационном, так и послеоперационном этапе. В исследования были включены методы тестирования, основанные на субъективной оценке пациентами своего психического состояния: а) госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и б) опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R).

При катамнестическом исследовании со всеми пациентами проводилась беседа, включающая структурированное психопатологическое интервью.

Анатомические исследования и морфометрия структур медиального височного комплекса проводились с использованием 20 анатомических препаратов (10 правых и

10 левых) головного мозга взрослых в возрасте от 20 до 45 лет, причиной смерти которых не являлась интракраниальная патология. Исследования выполнены нами на базе лаборатории микрохирургической анатомии и консервации биологических материалов “НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко”. После выделения мозга из полости черепа препарат погружался в 10% формалин на 25-30 дней. Далее проводилась диссекция мозговой ткани с соблюдением анатомической ориентации: поэтапно выделялись структуры медиального комплекса, проводилось измерение длины и ширины структур, топографическое расположение структур медиального височного комплекса по методу Крингера. Также на 6-ти препаратах (3 правых и 3 левых) была проведена диссекция и выделение волокон петли Мейера. На рисунке 1 демонстрируются изучаемые препараты.

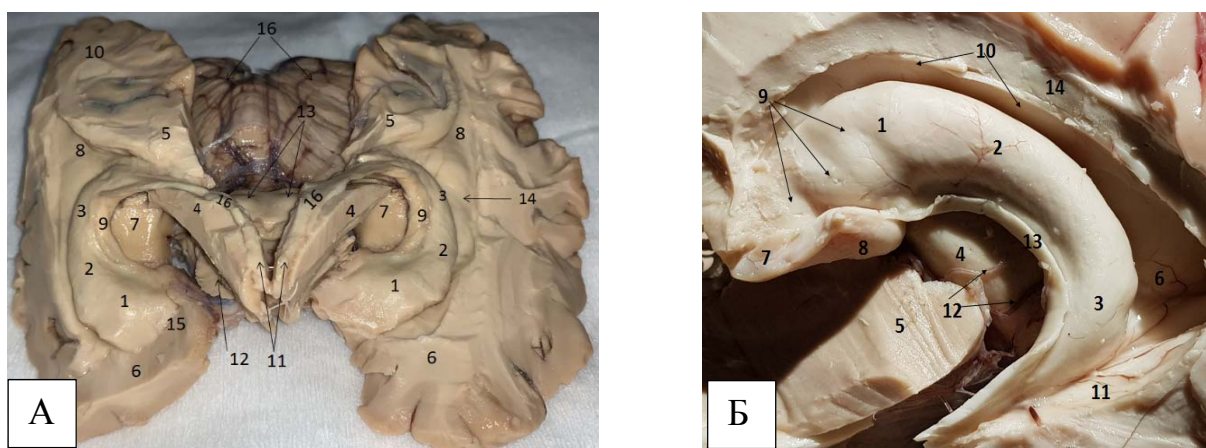


Рисунок 1 - Анатомический препарат головного мозга. А- Фронтальный вид гиппокампальной формации: 1-головка гиппокампа, 2-тело гиппокампа, 3-хвост гиппокампа, 4-таламус, 5-, 6-четверохолмие, 7-парагиппокампальная извилина, 8-задний рог, 9-фимбрия, 10-затылочная доля, 11- столбы свода, 12-средний мозг, 13-четверохолмная пластина, 14-преддверие височного рога бокового желудочка, 15-амигдала, 16-свод; Б -Нижний рог бокового желудочка вскрыт: 1-головка гиппокампа, 2-тело гиппокампа, 3-хвост гиппокампа, 4-парагиппокампальная извилина, 5-средний мозг, 6-преддверие, 7-амигдала, 8- полоска Джакомини крючка, 9-пальцевые вдавления головки гиппокампа, 10-височный рог, 11- сосуды питающие гиппокамп, 12-фимбрия гиппокампа.

Хирургическое лечение пациентов с СГсФРЭ проводилось с использованием одного из двух 2-х методов: 1) антеромедиальной височной лобэктомии (АМЛЭ) и 2) селективной амигдалогиппокампэктомии (САГЭ).

АМЛЭ выполнена 49 (47,6%) и САГЭ – 54 (52,4%) пациентам. АМЛЭ проведена у 31 (63,2%) пациента слева и у 18 (36,8%) пациентов справа, однако из 31 пациента у 26 (83,8%) пациентов резекционной являлась доминантная сторона.

САГЭ проведена у 32 (59,2%) пациентов слева и у 22 (40,7%) – справа. По доминантности пациенты распределились следующим образом: у 34 (63%) пациентов вовлеченная в патологический процесс оказалась доминантная сторона и у 20 (37%) пациентов – недоминантная.

В группе САГЭ 19 (35,1%) пациентов прооперированы трансильвиевым доступом, 33 (61,1%) пациента – субвисочным доступом, один пациент прооперирован супрацеребеллярным доступом и в одном случае операция проводилась через верхнюю височную извилину. 30 (90,9%) из 33 пациентов, прооперированных субвисочным доступом, были прооперированы с использованием разработанной и внедренной в практику методики “Burr hole” микрохирургии через фрезевое отверстие диаметром 14 мм. Распределение пациентов в группе САГЭ с учетом хирургических доступов представлено на рисунке 2.

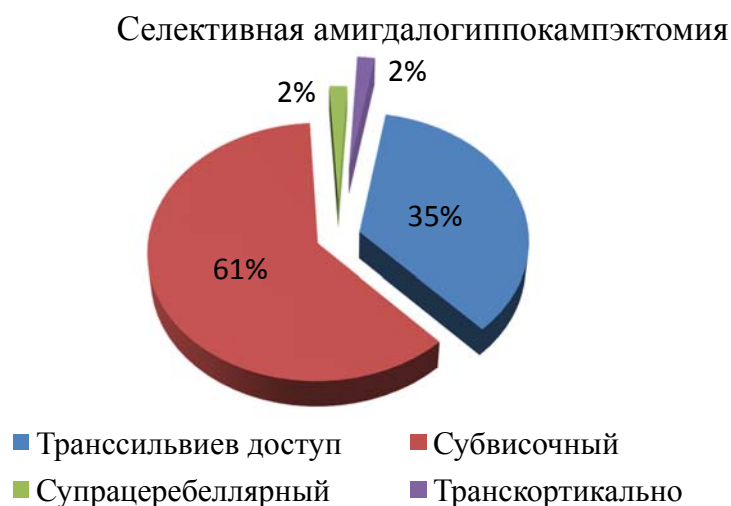


Рисунок 2 - Диаграмма распределения пациентов по доступам в группе селективной амигдалогиппокампэктомии

В группе АМЛЭ все пациенты были прооперированы через классический птериональный доступ.

Патоморфологическое исследование проводилось во всех 103-х случаях. Удаленный гиппокамп фиксировался в 10% нейтральном забуференном формалине на протяжении 12-24 часов. После фиксации проводилась диссекция ткани гиппокампа с соблюдением анатомической ориентации и получением серии фрагментов толщиной 0,3 см в строго перпендикулярной плоскости по отношению к макропрепарату, таким

образом, чтобы был четко виден рисунок «улитки». Полученные фрагменты укладывались в кассеты с соблюдением анатомической последовательности. Следующим этапом являлась заливка материала в парафин (Histomax, Leica) и изготовление парафиновых срезов толщиной 4-6 мкм и их окрашивание гематоксилином и эозином. После изучения срезов на обзорных препаратах назначалось иммуногистохимическое исследование с антителами к NeuN clone A60 (Merck, Germany), а при необходимости к глиальному фибриллярному кислому белку GFAP, синаптофизину Syn, белку нейрофиламентов Nf (Dako, Denmark). Оценка изменений в ткани гиппокампа проводилась в соответствии с предложенной в 2012 г. ILAE классификацией склероза гиппокампа с полуколичественным анализом сегментарных клеточных потерь в гиппокампальных секторах. Система подсчета определяла утрату нейронов для слоев CA1 и CA4 по следующей схеме: 0 - нет четких выпадений; 1- умеренная утрата нейронов и глиоз; 2 - выраженная утрата большинства нейронов и фибриллярный астроглиоз.

### **Катамнез**

Оценка результатов хирургического лечения проводилась на основе комплекса послеоперационных исследований: клинико-неврологического, электрофизиологического, нейровизуализационного, нейропсихологического, психопатологического, нейроофтальмологического. Временной интервал после операции составил 6, 12, 24 месяца и отдалённый период – 6 лет.

Исходы хирургического лечения в отдаленном периоде оценивались по шкале Engel J.Jr. (1993) в зависимости от отсутствия/наличия эпилептических приступов, времени и частоты их возникновения после оперативного вмешательства: от полного отсутствия эпилептических приступов после операции (Engel IA) до отсутствия существенного улучшения и даже ухудшения (Engel IVC).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью языка и среды для статистического программирования R\* (версия 3.4.4) в IDE RStudio (версия 1.2.1335). Характеристики распределения количественных случайных величин представлены в виде среднего, стандартного отклонения, медианы и квантилей. Распределения категориальных величин представлены в процентном формате. Также использовались: непараметрический критерий Манн-Уитни, критерий Вилкоксона,

критерий Хи-квадрат и критерий Фишера; анализ выживаемости проводили по Каплан-Майеру, лог-ранговому критерию и регрессионной модели Кокса. Корреляционную связь оценивалась коэффициентом корреляции Спирмена. Различия и взаимосвязь между переменными считали статистически значимой на уровне значимости  $p < 0,05$ .

Статистический анализ данных выполнен на базе Лаборатории биохимической информатики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им.ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клиника

Дебют височной эпилепсии, вызванной склерозом гиппокампа, чаще встречался в позднем детстве или раннем юношеском возрасте (от 5 до 15 лет). В анамнезе часто встречались фебрильные приступы в детстве – до 2 летнего возраста. После регресса фебрильных приступов наступал «светлый промежуток», период спонтанной ремиссии в течение 8-10 и более лет. И большинстве случаев фебрильные приступы являлись предвестниками склероза гиппокампа в будущем. У пациентов с фебрильными приступами в анамнезе, дебют заболевания развивался несколько раньше: не было установлено случаев позднего дебюта заболевания – после 30 лет. В группе пациентов без фебрильных приступов время дебюта заболевания было несколько иным, включая в том числе дебют в возрасте старше 30 лет.

Дебют заболевания начинался после завершения светлого промежутка с афебрильных приступов: в начале приступы были редкими, чаще проявляясь изолировано только аурами, являющимися классикой височной эпилепсии. При височной эпилепсии аура является важным локализирующим и латерализующим признаком. У всех пациентов наблюдались характерные для височной эпилепсии фокальные приступы с автоматизмами, в некоторых случаях с переходом в тонико-клонический судорожный приступ.

В нашем материале при диагностике на дооперационном этапе у 91 (88,3%) пациента наблюдались многокомпонентные фокальные приступы, состоящие из нескольких компонентов, например, вегетативные с переходом в автоматизмы и моторные приступы. Только в 12 случаях (11 пациентов (10,6%) с автоматизмами и 1 пациент (0,9%) с фокальным сенсорным приступом.

### **Результаты инструментально-диагностических методов до операции**

Видео-ЭЭГ мониторинг выявил различные паттерны интериктальной эпилептиформной активности: односторонняя эпилептиформная активность на стороне поражения присутствовала в 83 (80,5%) наблюдениях; на контрлатеральной стороне – выявлена в одном случае; билатеральная эпилептиформная активность в виде спайков, комплексов острая-медленная волна регистрировалась у 18,5% пациентов. Интериктальные эпилептиформные разряды в большинстве случаев были ограничены нижнелобно-передневисочными отведениями.

Среди больных с односторонней эпилептической активностью, продолженное региональное замедление на стороне поражения без проявления интериктальной эпилептиформной активности, выявилось в 27 (32,5%) наблюдениях. Эпилептиформная активность была установлена в 39 (47%) наблюдениях, а эпилептическая активность в структуре замедления отмечена в 17 (20,5%) наблюдениях. Только у 51 (49,5%) пациента во время проведения видео-ЭЭГ до операции регистрировались эпилептические приступы.

Магнитно-резонансная томография, проводимая на дооперационном этапе по эпилептическому протоколу HARNESS, выявила склероз гиппокампа у всех пациентов; в одном случае был установлен МР-негативный склероз гиппокампа – структура гиппокампов не имела патологических изменений, свидетельствующих о его склерозе. При МРТ была установлена локализация патологического гиппокампа: у 63 (61%) пациентов был поражен левый гиппокамп и у 40 (39%) – правый.

На полученных МР-томограммах склерозированный гиппокамп характеризовался гиперинтенсивным МР-сигналом на T2- и гипоинтенсивным – на T1-томограммах; в режиме T2 FLAIR на фоне повышенного МР-сигнала особо отмечались изменения в структуре гиппокампов, вызванные нарушением дифференцировки между серым и белым веществом и уменьшением его объема. Особо информативными явились томограммы в коронарной проекции, позволяющие визуализировать и детально анализировать структуру гиппокампа (Рисунок 3).

Установлено, что за счет выпадения нейронов и в большей степени атрофии, пораженный гиппокамп в объеме уменьшается, соответственно расширяется височный рог.



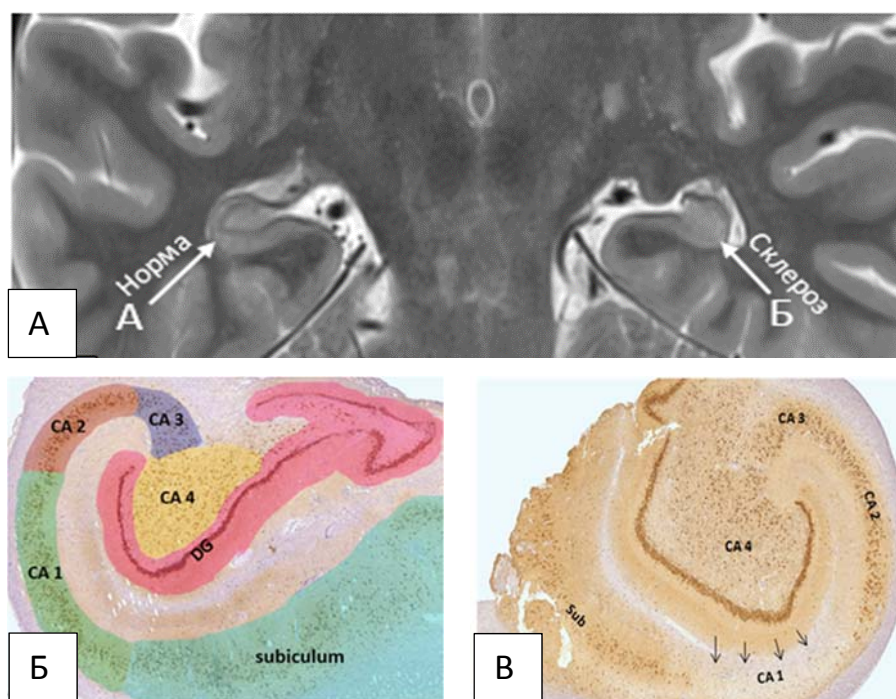


Рисунок 3 - МР-томограмма гиппокампов в режиме FLAIR в коронарной проекции (А): А - структура гиппокампа в норме (прослеживается дифференцировка между белым и серым веществом); Б – склерозированный гиппокамп, II-ой тип (объем гиппокампа уменьшен незначительно, однако нет дифференцировки между белым и серым веществом). Отмечается равномерное обеднение рисунка во всех секторах гиппокампа. Б, В - примеры гистологических препаратов: гиппокамп в норме (Б): зубчатая извилина выделена красным цветом, СА4 слой- желтым цветом, СА3- синим цветом, СА2- коричневым цветом, СА1- зелёным цветом, субикулюм (subiculum)- часть парагиппокампальной извилины, переходящая в СА1 слой, отмечена бирюзовым цветом. (В): - выпадение пирамидальных нейронов в секторе СА1 при склерозе гиппокампа

(Иммуногистохимический препарат, экспрессия NeuN, увеличение 20 мкм)

В нашем материале часто на МР-томограммах при склерозе гиппокампа с длительным течением, полюс височной доли, либо вся височная доля на стороне поражения в разной степени атрофировалась. Отметим, что в подобных случаях важно убедиться в изолированном поражении медиальных структур височной доли и правильно интерпретировать имеющиеся изменения, так как при длительно текущем заболевании височная доля может претерпевать существенные изменения.

Получение МР-томограмм с высоким разрешением является необходимым условием при подозрении на склероз гиппокампа, так как позволяет детально визуализировать его структуру и исключить двойную патологию. Например, только

МР-томограммы с высоким разрешением позволяют выявить один из редко встречающихся видов склероза – Endfolium sclerosis, характеризующийся изолированным выпадением нейронов в СА4 секторе.

МР-воллюметрия с изучением объемов гиппокампов во всей группе здоровых добровольцев показала: объемы левых гиппокампов варьировали от 3436 мм<sup>3</sup> до 5146 мм<sup>3</sup>, медиана составила 4160 мм<sup>3</sup>; объемы правых гиппокампов варьировали от 3603 мм<sup>3</sup> до 5051 мм<sup>3</sup>, медиана – 4106 мм<sup>3</sup>. Объем левого гиппокампа у мужчин был больше, в сравнении с объемом левого гиппокампа у женщин ( $p < 0,05$ ). Также объем правых гиппокампов у мужчин оказался больше в сравнении с объемом правого гиппокампа у женщин ( $p < 0,05$ ).

При измерениях объемов правых и левых гиппокампов во всей когорте здоровых добровольцев значимого различия между объемами правых и левых гиппокампов не выявлено ( $p = 0.915$ ).

При анализе МР-воллюметрических данных во всей группе пациентов объемы склерозированных гиппокампов варьировали от 1156 мм<sup>3</sup> до 5670 мм<sup>3</sup>, медиана составила 3038 мм<sup>3</sup>. Объемы гиппокампов на здоровой стороне варьировали от 2229 мм<sup>3</sup> до 6074 мм<sup>3</sup>, медиана составила 4080 мм<sup>3</sup>) ( $p < 0,05$ ).

В послеоперационном периоде в среднем через 6 месяцев была проведена МР-воллюметрия сохраненных гиппокампов на здоровой стороне: объемы варьировали от 2128 мм<sup>3</sup> до 5351 мм<sup>3</sup>, медиана составила 4003 мм<sup>3</sup>.

МР-спектроскопия, выполненная 17 пациентам, в 2 наблюдениях выявила метаболические нарушения в области обоих гиппокампов и в 15 – на стороне поражения: снижение концентрации N-ацетил аспартата (NAA) – маркера функционально активных нейронов, уменьшение отношения NAA/Cr и повышение концентрации лактата. Данные этого исследования дополнили результаты МРТ, ПЭТ, ЭКоГ.

На основе проведенных МР-исследований были выявлены характерные МР-признаки склероза гиппокампа: 1. Наличие повышенной интенсивности МР-сигнала на T2 и FLAIR- изображениях в области гиппокампа; 2. Уменьшение в объеме гиппокампа, расширение нижнего рога бокового желудочка; 3. Нарушение внутренней структуры гиппокампа. Протонно-эмиссионная томография, проводимая 27 пациентам, выявила гипометаболизм 18 F-дезоксиглюкозы локально в

ипсилатеральном поражению гиппокампе только у 15% (n=4) пациентов. В 67% наблюдениях гипометаболизм распространялся на полюс височной доли, полушарный гипометаболизм наблюдался в 15% и в одном ПЭТ-исследовании гипометаболизма 18 F-дезоксиглюкозы не установлено. Исходя из наших исследований, метод ПЭТ с 18 F-дезоксиглюкозой явился более информативным для латерализации стороны поражения и в меньшей степени – в локализации эпилептогенной зоны в пределах височной доли.

### **Техника выполнения селективной амигдалогиппокампэктомии и антеромедиальной лобэктомии**

Хирургическое лечение пациентов с СГсФРЭ подразумевает иссечение медиального височного комплекса с или без дополнительной резекции передних отделов височной доли. Основные этапы и особенности двух примененных хирургических операций – антеромедиальной височной лобэктомии (АМЛЭ) и селективной амигдалогиппокампэктомии (САГЭ) представлены на рисунке 4.

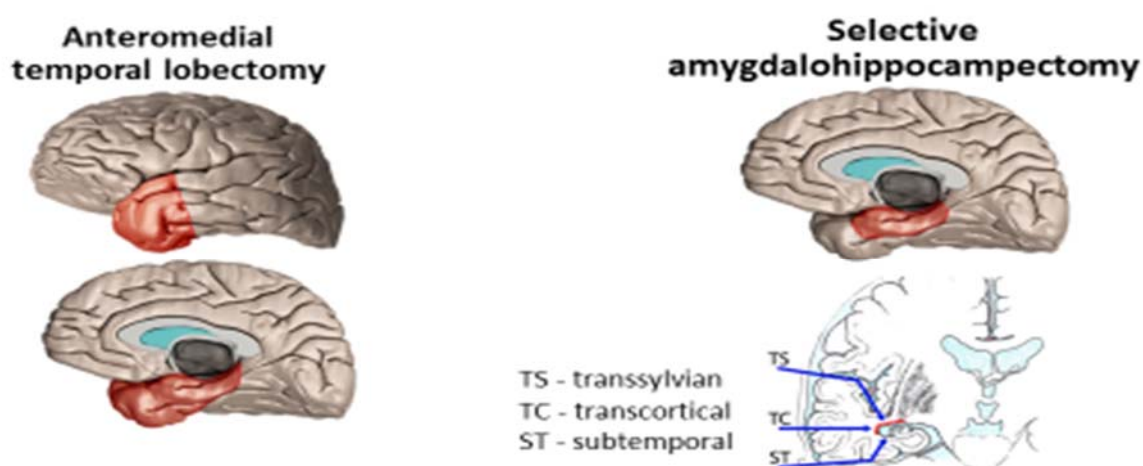


Рисунок 4 - Схематическое изображение антеромедиальной височной лобэктомии и селективной амигдалогиппокампэктомии (красным цветом отмечены объемы резекции при антеромедиальной височной лобэктомии и (слева) и селективной амигдалогиппокампэктомии (справа). Стрелки (синий) указывают на доступы при селективной амигдалогиппокампэктомии)

### Антеромедиальная височная лобэктомия

Под эндотрахеальным наркозом с поворотом головы на 45° на противоположную доступа сторону, осуществлялась классическая птериональная костнопластическая трепанация. После вскрытия твердой мозговой оболочки на латеральную и базальную поверхности височной доли укладывались многоконтактные электроды и производилась запись ЭЭГ (Рисунок 5).

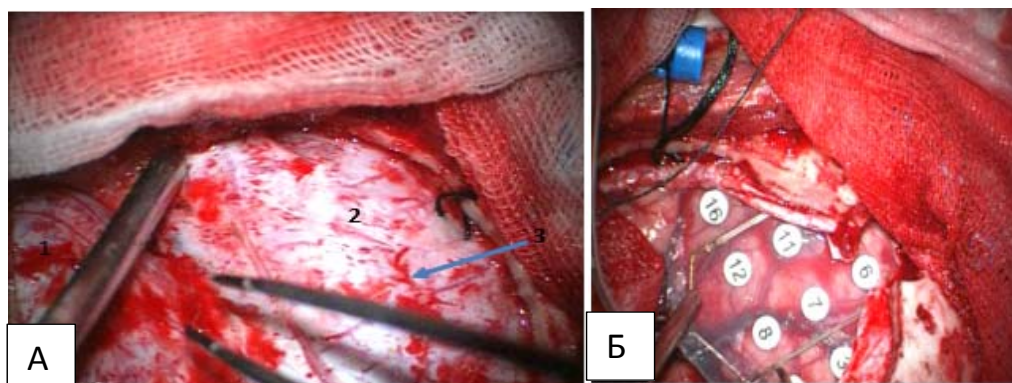


Рисунок 5 - Интраоперационная фотография. А- вид операционного поля после краниотомии: 1- лобная доля, 2- височная доля, 3- стрелкой указана ТМО. Б- установлен электрод - решетка (грид), 16 каналов на поверхность височной доли для проведения ЭКоГ.

После завершения записи резецировалась передняя часть височной доли включая латеральную кору на расстоянии 4-5 см от полюса височной доли на недоминантной стороне и 2,5-3 см на доминантной. После этого осуществлялась резекция крючка височной доли, где расположена вентральная часть амигдалы. Через вскрытый височный рог бокового желудочка на поверхность гиппокампа укладывался четырехконтактный электрод и еще раз производилась запись ЭЭГ. После этого гиппокамп мобилизовался и резецировался вместе с парагиппокампальной извилиной и бахромой до проекции четверохолмной пластинки. На завершающем этапе операции производилась запись ЭЭГ с поверхности задней части височной доли. Основные этапы АМЛЭ приведены на рисунке 6.

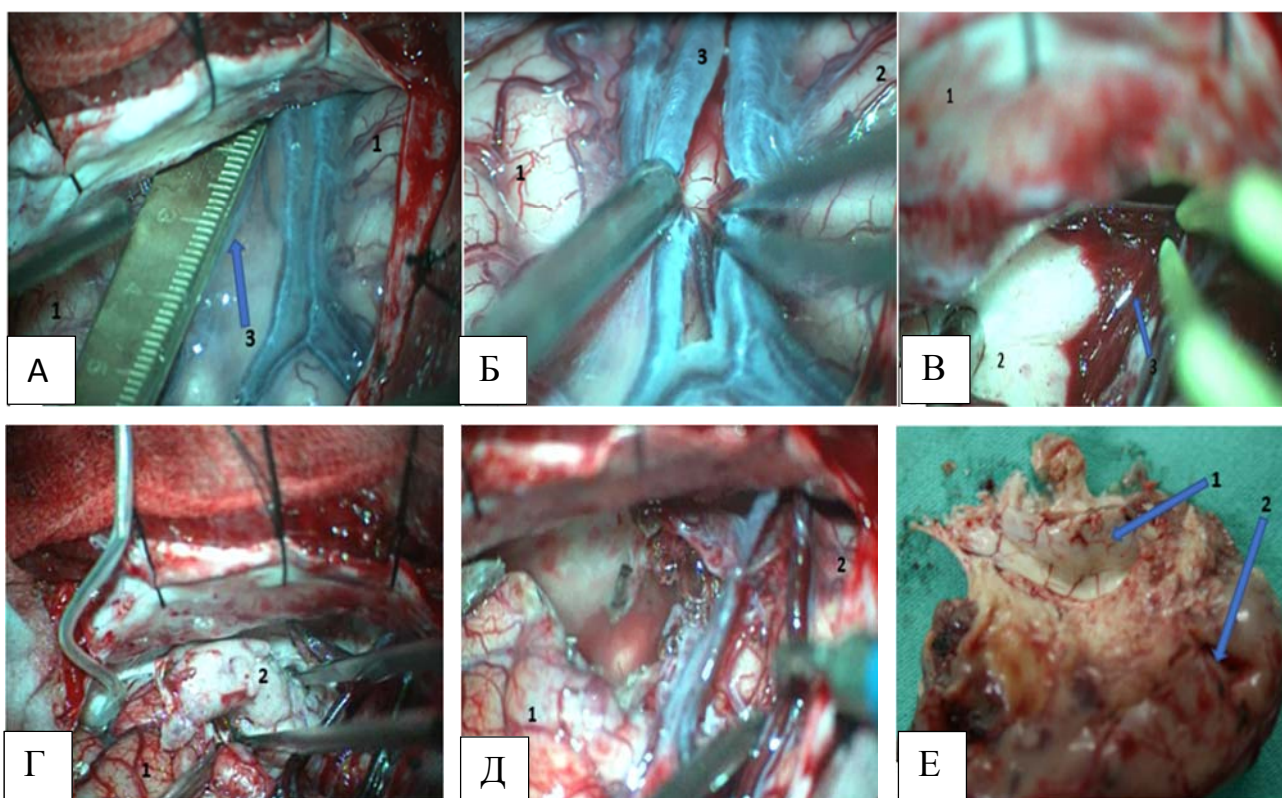


Рисунок 6 - Левосторонняя антеромедиальная височная лобэктомия.

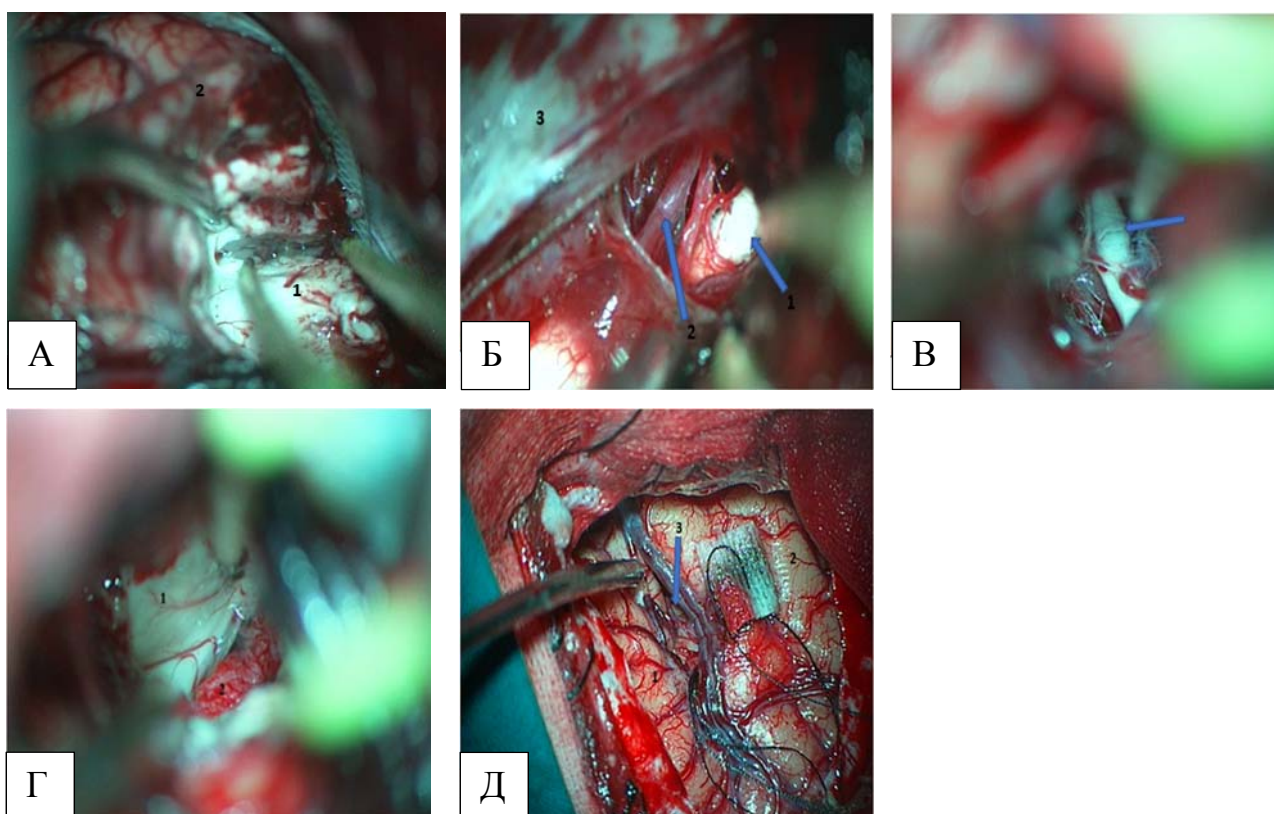
Интраоперационная фотография. А- задняя граница лобэктомии: от полюса расстояние составляет 2,5-3см при операциях на доминантном полушарии и 4-5 см при операциях на недоминантном полушарии; 1-височная доля, 2- лобная доля, 3- полюс височной доли. Б- производится диссекция латеральной щели: 1- височная доля, 2-лобная доля, 3- поверхностная среднемозговая вена. В- полюс височной доли отделяется от мозговой оболочки: 1- ТМО отведена назад к основанию, 2- полюс височной доли, 3- мозговая оболочка. Г- полюс отсечен: 1- височная доля, 2- полюс виска. Д- операционное поле после резекции полюса: 1- височная доля, 2- лобная доля. Е- полюс виска (2) вместе с гиппокампом (1) резецирован единым блоком.

### **Селективная амигдалогиппокампэктомия**

САГЭ выполнялась двумя доступами: 1) через сильвиеву щель и 2) “Burr hole” микрохирургическим субвисочным доступом.

САГЭ через сильвиеву щель После классической птериональной костнопластической трепанации и вскрытия ТМО, на базальной и латеральной поверхности височной доли располагались электроды и производилась запись ЭЭГ. Осуществлялась диссекция сильвиевой щели до бифуркации М1-сегмента средней мозговой артерии. Проводилась кортикотомия длиной 1-2 см латеральнее М2-сегмента в области порога островка вдоль нижней периинсулярной борозды, открывая переднюю часть височного рога бокового желудочка. Вначале удалялась амигдала

вместе с крючком височной доли. После этого мобилизовался гиппокамп вдоль хориоидальной щели вокруг среднего мозга, коагулировались и пересекались сосуды гиппокампа, входящие в борозду гиппокампа, берущие начало из передней хориоидальной артерии и Р2-сегмента задней мозговой артерии. После медиальной мобилизации гиппокамп пересекался на уровне его хвоста, в проекции четверохолмной пластинки. В последнюю очередь гиппокамп отсекался от височной доли вдоль безымянной борозды и вместе с парагиппокампальной извилиной удалялся единым блоком. Основные этапы САГЭ трансильвиевым доступом отражены на рисунке 7.



Рисунке 7 - Селективная амигдалогиппокампэктомия. Интраоперационная фотография. А- отсечение гиппокампа: 1-гиппокамп, 2-височная доля. Б: операционное поле в ходе доступа: 1- зрительный нерв справа, 2- передняя хориоидальная артерия, 3- вырезка намета. В: глазодвигательный нерв; Г-височный рог: 1- полость височного рога, 2- сосудистое сплетение. Д- фото после операции: 1- височная доля, 2-лобная доля, 3- сильвиевая щель.

### САГЭ субвисочным “Burr hole” микрохирургическим доступом

Burr hole опция при субвисочном доступе разработана и успешно внедрена в хирургическую практику в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в 2016 г. Амигдалогиппокампэктомия проводится через фрезевое отверстие диаметром 14 мм.

Преимущество операции заключается в проведении полноценной амигдалогиппокампэктомии через короткий разрез кожи без выпиливания костного лоскута и пересечения волокон височной мышцы и главное – с минимальной тракцией височной доли.

При хирургическом лечении с использованием “Bugt hole” микрохирургии, верхняя часть ушной раковины отводилась в нижнем направлении на лигатуре. Производился горизонтальный клюшкообразный разрез кожи и подкожной жировой клетчатки над ухом длиной 3,5-4 см таким образом, что передний край разреза не достигал височной артерии (Рисунок 8).

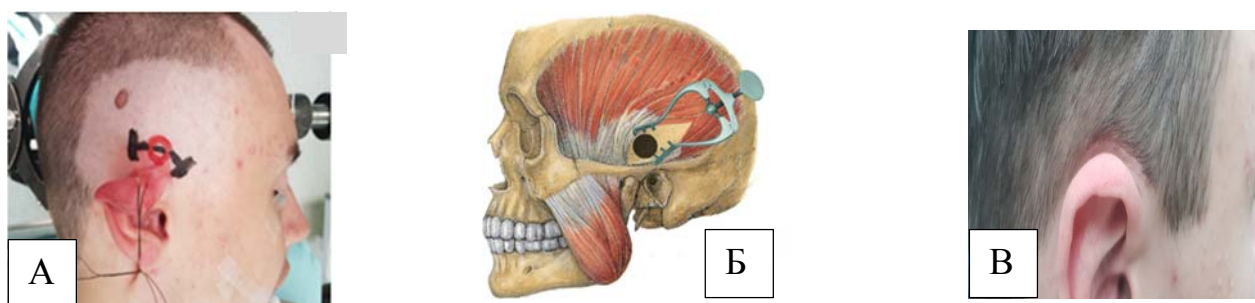


Рисунок 8 - Планирование начального этапа операции с Bugt hole опцией. А - укладка пациента и фиксация головы в скобе Мейфелда (черным цветом отмечен планируемый разрез кожи, красным цветом обозначено планируемое наложение фрезевого отверстия диаметром 14мм). Б - схематичное наложение фрезевого отверстия (распатором височная мышца разводится на небольшом протяжении вдоль волокон, не разрезая их). В – фото пациента через 3 месяца после операции.

Тонкий слой мышечно-апоневротического слоя также рассекался с помощью электроножа, и края разреза разводились. Фрезевое отверстие диаметром 14 мм накладывалось с помощью перфоратора с насадкой диаметром 14 мм над ухом, на уровне наружного слухового отверстия. Твердая мозговая оболочка вскрывалась Х-образно. Височная доля отводилась от основания средней черепной ямки с помощью микроинструментов и осуществлялся доступ к медиобазальной височной области и охватывающей цистерне. На базальной поверхности височной доли располагался 4-х контактный электрод и регистрировалась электрокортикограмма. После этого вскрывалась арахноидальная оболочка охватывающей цистерны и после аспирации спинномозговой жидкости достигалась хорошая релаксация мозга. На уровне переднелатеральной поверхности среднего мозга рассекалась фузиформная извилина и

с помощью отсоса и микропинцета вскрывался височный рог бокового желудочка. далее осуществлялось иссечение височного медиального комплекса, как уже описано выше. К концу операции производилась запись ЭЭГ с базальной поверхности височной доли. ТМО ушивалась одним узловым швом, сверху укладывалась пластина тахакомба. Далее послойно ушивались мягкие ткани.

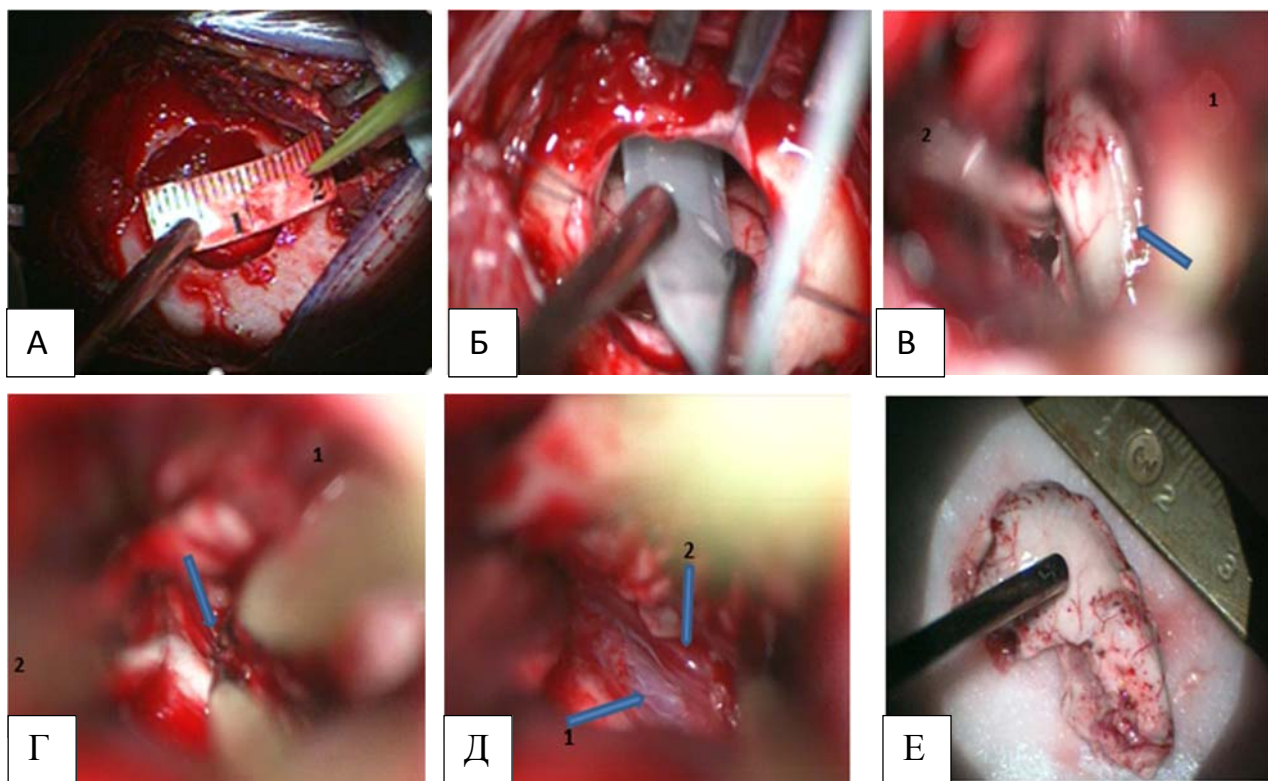


Рисунок 9 - Субвисочная селективная амигдалогиппокампэктомия с применением Bugt hole опции. Интраоперационная фотография. А- наложено фрезевое отверстие, диаметр которого составляет 14мм. Б-установка 4-х контактного электрода через фрезевое отверстие в базальные отделы виска. В – при субвисочном доступе к гиппокампу: 1- височная доля, 2- медиально от гиппокампа. Г- пересечение сосудистых ножек гиппокампа: 1- височная доля, 2- лобная доля. Д- 1- задняя мозговая артерия, 2- передняя хориоидальная артерия. Е - гиппокамп резецирован единым блоком (выраженная атрофия гиппокампа).

### Патоморфологическое исследование

Микроскопические и иммуногистохимические исследования были проведены для 101 удаленного гиппокампа от 101 больного с клинически диагностированным склерозом гиппокампа. Кластерный анализ проведенного исследования был представлен тремя нейрпатологическими группами.

Морфологическая картина с проявляющимися в наибольшей утрате нейронов



пирамидальных слоев CA1, CA4 при I типе склероза гиппокампа по классификации ILAE, отмечена нами в 51 (50%) наблюдении, с утратой слоев только в CA1 (II тип) – встречалась в 6 (5,9 %) случаях, утрата нейронов исключительно в CA 4 (hilus) была представлена 2 случаями достаточно фрагментированно и без должной ориентации на хирургический материал, что послужило причиной предположительной оценки биоптата и составило только 1,9% от общего числа склерозов гиппокампа (Рисунок 10).

У 44 (43%) от всего материала тип склероза не удалось определить в силу интраоперационного фрагментирования гиппокампов.

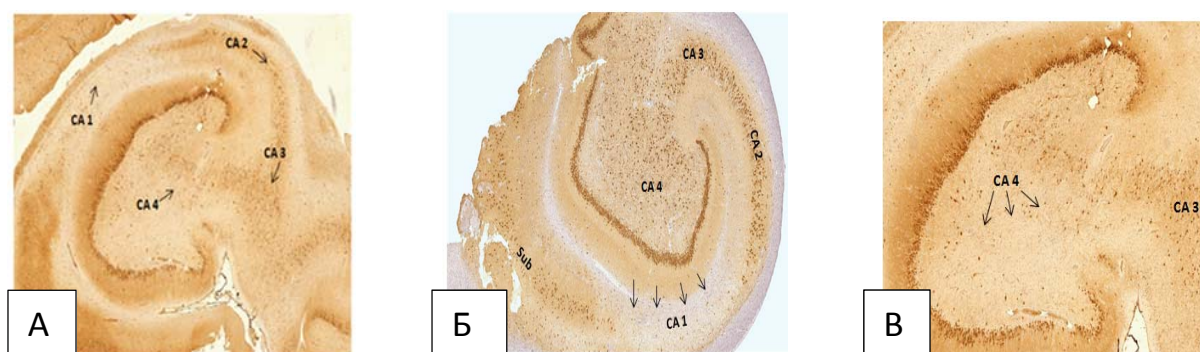


Рисунок 10 - Микропрепарат. Типы склероза: А – Склероз гиппокампа I типа: значительное разрежение и выпадение пирамидальных нейронов в секторах CA1, CA2, CA3, CA4. Иммуногистохимический препарат, экспрессия NeuN, увеличение x 20 мкм. Б – Склероз гиппокампа II типа: выпадение пирамидальных нейронов в секторе CA1. Иммуногистохимический препарат, экспрессия NeuN, увеличение 20 мкм. В – Склероз гиппокампа III типа: выпадение пирамидальных нейронов в секторе CA IV. Иммуногистохимический препарат, экспрессия NeuN, увеличение x 50 мкм.

## Результаты хирургического лечения

### Контроль эпилептических приступов

За период наблюдения 101-го пациентов (103 операции) со склерозом гиппокампа, подвергшихся хирургическому лечению, катamnестические данные обновлялись каждые 6 месяцев. Период наблюдения составил от 1 года до 6 лет, медиана – 2 года. В качестве меры эффективности оперативного лечения использовалась шкала исходов Engel. На рисунке 11 представлены результаты исходов хирургического лечения пациентов, перенесших операцию в соответствии с классификацией послеоперационных исходов Engel.

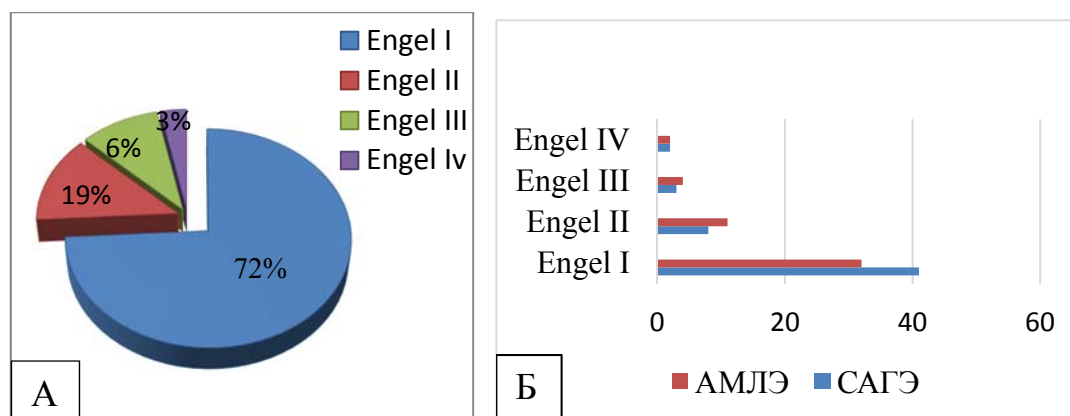


Рисунок 11- Распределение исходов хирургического лечения пациентов на основе классификации исходов Engel. А- исходы в общей группе. Б-исходы в зависимости от типа операции

При хирургическом лечении исход Engel I ко второму году наблюдения был достигнут в 72% случаях.

В послеоперационном периоде возобновление приступов чаще наблюдалось в первые два года после операции. Зависимость возобновления приступов от применяемого метода хирургического вмешательства не выявлена. В течение катamnестического наблюдения приступы у пациентов, как после САГЭ, так и после АМЛЭ, возобновлялись с одинаковой частотой, что отражено на графике (Рисунок 12). Частота возобновления приступов после операции и переход исхода Engel IA в другой исход по классификации Engel не зависел от типа хирургического лечения ( $P>0,05$ ).

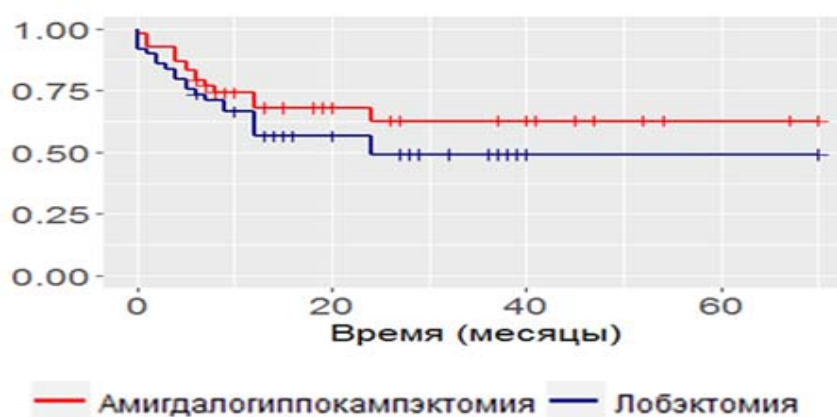


Рисунок 12 - Временная зависимость возобновления приступов в группах пациентов САГЭ и АМЛЭ

Хотя статистически значимых различий в сравниваемых группах по исходам Engel не выявлено ( $p=0.536$ ), частота благополучных исходов Engel I несколько

преобладала в группе САГЭ (Таблица 1).

Таблица 1 Распределение пациентов по лучшим исходам Engel I в зависимости от метода хирургического лечения

Тип операции	ENGEL I	
	1 год наблюдения	2 года наблюдения
АМЛЭ	71%	68%
САГЭ	78%	76%
<b>ВСЕГО</b>	<b>75%</b>	<b>72%</b>

Не было установлено статистически значимой взаимосвязи между исходами лечения и возрастом пациентов до операции ( $p=0.420$ ), длительностью заболевания ( $p=0.874$ ) и частотой приступов.

Среди пациентов, у которых в анамнезе наблюдались фебрильные приступы в раннем возрасте, доля исходов Engel IA (69,6%) была несколько выше по сравнению с пациентами, у которых фебрильных судорог в анамнезе не было (55,3%), однако эта разница была статистически незначима ( $p = 0.464$ ). Таким образом, сравнивая исходы двух методов хирургического лечения, статистически значимых различий по исходам Engel в исследуемых группах не установлено. Более того, частота исхода Engel IA несколько преобладала в группе с САГЭ, тем самым подтверждая положение о том, что результат зависит не от объема резецируемой ткани, а от адекватной резекции эпилептогенного очага.

В послеоперационном периоде у некоторых пациентов отмечалось возобновление приступов, чаще наблюдаемое в течение первых двух лет после операции; зависимость от метода хирургии при этом не выявлена.

#### **Взаимосвязь билатеральной активности с исходом хирургического лечения**

Как было отмечено ранее, при хирургическом лечении исход Engel IA был достигнут у 66 пациентов: у 57 (86%) из них при дооперационном обследовании на ЭЭГ эпилептиформная активность наблюдалась только в пределах одного полушария, а у 9 (14%) пациентов с исходом Engel IA эпилептиформная активность регистрировалась с обоих полушарий.

При АМЛЭ из 29 пациентов с исходом Engel IA, у 24 (83%) из них эпилептиформная активность наблюдалась в пределах одного полушария и у 5 (17%) в обоих ( $p = 0.087$ ).

В группе пациентов, которым была проведена САГЭ, исход Engel IA был

достигнут в 37 наблюдениях и в 33(89%) из них эпилептическая активность регистрировалась в пределах одного полушария, у 4 (17%) - была билатеральной. При эпилептической активности, регистрируемой в пределах одного полушария, исход Engel IA достигался значительно чаще ( $p = 0.014$ ).

Результат анализа группы пациентов с выявленной до операции билатеральной активностью показал, что даже при билатеральной эпилептической активности в половине случаев достигается исход Engel IA: из 19 случаев билатеральной эпилептической активности в 9 (47,3%) был достигнут исход Engel IA (Таблица 2); в пределах одного полушария исход Engel IA достигался значительно чаще ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2 Соотношения исходов операций с эпилептической активностью (по ЭЭГ) на дооперационном этапе

Эпилептическая активность	Engel I	Engel II	Engel III	Engel IV	Всего
В пределах одного полушария	63	15	5	1	84
В пределах обоих полушарий	11	5	1	2	19
Итого	74	20	6	3	103

### **Анализ интраоперационной ЭЭГ**

В соответствии с классификацией электрокортикографических эпилептиформных паттернов (Palmini A., 1995) анализировались следующие виды эпилептиформной активности – спорадическая, продолженная, вспышки спайков, рекрутирующий ритм. Результаты анализа были следующими: у 18-ти – выявлены спорадические острые волны, спайки, у 5-ти – продолженная эпилептиформная активность, у 4-х – вспышки эпилептиформной активности и у одного пациента эпилептиформная активность проявлялась в виде иктальных электрографических паттернов, у 2-х пациентов эпилептиформной активности не обнаружено.

При скальповой ЭЭГ к концу операции только в 2-х случаях регистрировалось её снижение. При электрокортикографии, осуществляемой с базальной височной коры ( $n=23$ ), снижение эпилептиформной активности в конце операции было отмечено только в 43% случаев ( $n=10$ ). К концу операции полного исчезновения эпилептической активности не было установлено ни в одном наблюдении.

### **Взаимосвязь гипометаболизма и исходов хирургического лечения**

Результаты взаимосвязи гипометаболизма у пациентов с СГсФРЭ, полученные на дооперационном этапе при ПЭТ, с исходами Engel показали, что только у 4 (15%) из 27 пациентов гипометаболизм наблюдался локально в медиальных структурах, во всех остальных случаях превышал локализацию медиальных структур ( $p=0.037$ ) (Таблица 3).

Таблица 3 Распространенность гипометаболизма в группах САГЭ и АМЛЭ

Вид хирургического лечения	Норма	Гипометаболизм медиальных структур	Полюса виска	Одного из полушария	Всего
АМЛЭ	0	3	8	3	14
САГЭ	1	1	10	1	13
Итого	1	4	18	4	27

### **Взаимосвязь объемов гиппокампов и исходов хирургического лечения**

Не установлена связь между объемом склерозированного гиппокампа с исходом по Engel ( $p=0.661$ ). Однако, послеоперационные объемы сохраненных гиппокампов в группах с исходами Engel IA и Engel IIB установлено, что в группе исходом Engel IA объемы гиппокампов были больше по сравнению с группой, в которой исходы отнесены к категории Engel IIB ( $p = 0.011$ ).

Выявленная зависимость разницы в объемах здорового и склерозированного гиппокампов с исходами по Engel определила, что у пациентов с исходами Engel III-IV разница в объемах здорового и склерозированного гиппокампов была выраженнее, по сравнению с группой пациентов с исходами Engel I-II ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 13). После операции объем сохранного гиппокампа в группе пациентов с исходами Engel IA, целом не менялся, а в группе пациентов с исходами Engel III-IV сохраненный гиппокамп уменьшался в среднем на 380 мм<sup>3</sup> ( $p = 0.038$ ) (Рисунок 14).

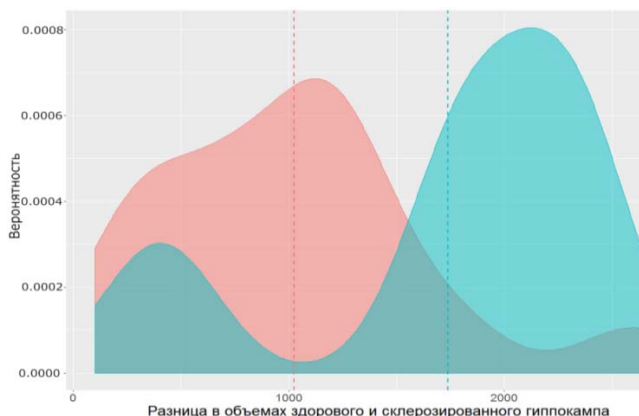


Рисунок 13 – Различия в объемах склерозированного и здорового гиппокампов в зависимости от исходов лечения Engel I A (розовый цвет) и Engel III-IV (голубой цвет).

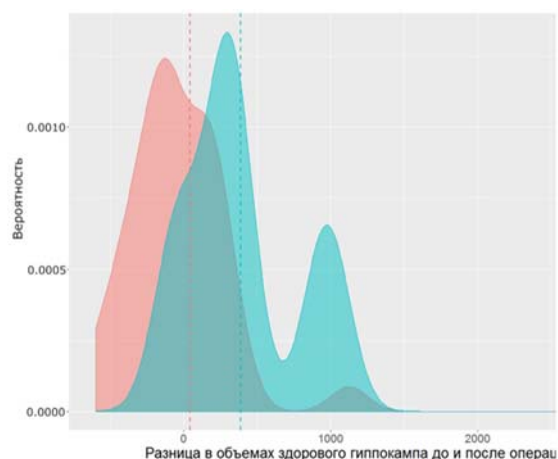


Рисунок 14 – Различия в объемах здоровых (сохраненных) гиппокампов в зависимости от исходов лечения Engel I A (розовый цвет) и Engel III-IV (голубой цвет).

### Взаимосвязь объема операции и памяти

При анализе данных в группе АМЛЭ индивидуальные улучшения установлены по всем анализируемым показателям, кроме двигательной памяти, где динамика была отрицательной. Например, оптико-пространственный фактор до операции оказался сохранным в более 30% (n=6) пациентов, при послеоперационном осмотре нормативные показатели отмечались в 44% (n=8). Субъективное улучшение продемонстрировали 72% (n=13) пациентов и 20% (n=4) продемонстрировали снижение показателей относительно предоперационного состояния.

Слухоречевая память, анализируемая у 17 пациентов группы АМЛЭ, у в 88% (n=15) пациентов, после операции показатели выросли (Рисунок 15).

При анализе результатов в группе САГЭ пациенты показали улучшение зрительной памяти, статистически значимое улучшение регуляторных функций, улучшение двигательной памяти, также улучшение оптико-пространственных синтезов. В группе САГЭ результаты анализа слухоречевой памяти пациентов до и после операции показали отсутствие нарушений в 40% (n=9) пациентов до операции и в 45% после хирургии (Рисунок 16).

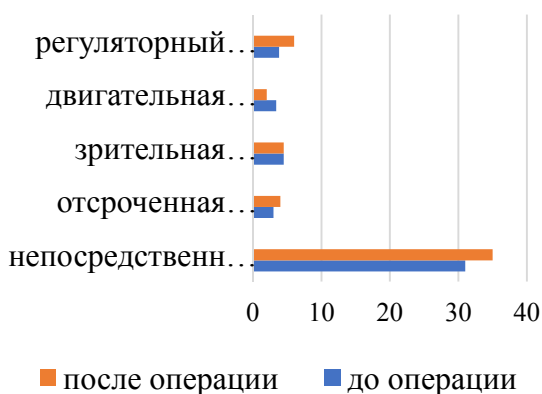


Рисунок 15 - Показатели различных видов памяти до и после операции в группе АМЛЭ



Рисунок 16 - Показатели различных видов памяти до и после операции в группе САГЭ

Анализируя две группы пациентов с одинаковым 6-месячным сроком после операции, получены схожие результаты. Установлено, что на результаты влияют, как исходная память (до операции), так и время, за которое пациент восстанавливается после операции; пациенты с выраженным снижением памяти на дооперационном этапе, после операции улучшились. Важно отметить, что в группе САГЭ после операции наблюдалось статистически значимое улучшение регуляторного компонента после операции ( $p = 0.013$ ).

### **Взаимосвязь объема операции и психоэмоциональных нарушений**

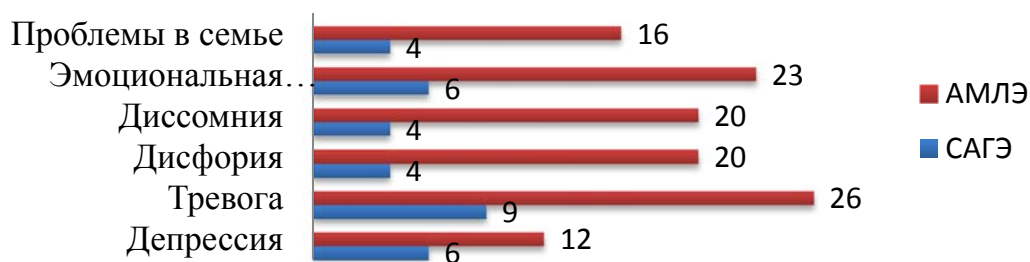
В формате катamnестического психического исследования 92-х пациентов, вновь возникшие послеоперационные нарушения выявлены в более 22% наблюдений ( $n=20$ ). В группе пациентов которым проведена (АМЛЭ) возникновение психических нарушений выявлено у 16 (36%) пациентов, а в группе пациентов, которым проведена САГЭ – у 4 (8%), при этом разница поэтому показателю между группами статистически значима ( $p < 0,05$ ).

Анализ частоты возникновения отдельных психических нарушений в зависимости от объема перенесенного оперативного вмешательства показал, что нарушения у пациентов существенно отличаются прежде всего по вероятности возникновения эмоциональных расстройств. Например, тревожное состояние возникло более чем у трети пациентов (27%,  $n=12$ ) из 44 наблюдений в группе АМЛЭ и всего в 6% ( $n=3$ ) из 48 пациентов, перенесших САГЭ. Разница между группами по частоте

возникновения тревоги была достоверной ( $p=0.009$ ), в отличие от страха, частота возникновения которого в исследованных группах существенно не отличалась ( $p = 0.253$ ).

Существенные различия между группами выявлены и в отношении эмоциональной лабильности, повышенной раздражительности, неустойчивым настроением в более 20% ( $n=10$ ) пациентов в группе АМЛЭ и у только в 6% ( $n=3$ ) пациентов в группе САГЭ. В нашей выборке отсутствовала существенная разница в частоте возникновения тревожности в группах с левой и правой стороной поражения.

Таким образом, статистически значимые нарушения возникали в группе пациентов, прооперированных АМЛЭ. На рисунке 17 показатели психоэмоциональных нарушений в группах САГЭ и АМЛЭ.



( $p < 0,05$ )

Рисунок 17 - Показатели психоэмоциональных нарушений у пациентов после операции в группах АМЛЭ (красные столбики) и САГЭ (синие столбики).

### **Взаимосвязь объема операции и нарушений полей зрения**

Самым частым осложнением при хирургии височной эпилепсии являлись дефекты полей зрения, возникающие по причине повреждения петли Мейера. Нарушение полей зрения можно отнести, как к осложнению хирургического лечения при височной эпилепсии, так и к неврологическому дефициту, практически всегда возникающему при этих операциях. Анализируя развитие нарушений полей зрения в послеоперационном периоде установлено, что нарушения поля зрения возникают практически с одинаковой частотой независимо от используемого метода хирургического вмешательства. Статистически достоверной разницы при сравнении частоты выраженных дефектов поля зрения у пациентов, перенесших АМЛЭ и САГЭ хирургическим доступом через сильвиеву щель нами не выявлено ( $p > 0,05$ ), но при



этом, степень выраженности дефектов поля зрения была значимой в зависимости от используемого хирургического доступа.

После операции нормальное поле зрения сохранилось лишь у 16 (24,6%) пациентов из 65, которые изначально вошли в исследуемую группу. У 31-го (47,6%) пациента выявлено нарушение поля зрения первой степени; у 11-ти (16,9%) – второй степени и у 7 (10,7%) – третьей степени.

Наименее выражены дефекты поля зрения выявлялись у пациентов, которым осуществлена САГЭ субвисочным “Burr hole” доступом. Из 18 пациентов после операции дефектов полей зрения, либо не было ( $n=6$ ), либо они были минимальными – первой степени ( $n=12$ ). Разница частоты выраженных нарушений поля зрения статистически достоверна при сравнении этой группы с пациентами, перенесшими АМЛЭ ( $p < 0,02$ ), а также с пациентами, подвергшимися САГЭ с хирургическим доступом через сильвиеву щель ( $p < 0,02$  (Рисунок 18).

На основании анализа послеоперационных нарушений с нашей точки зрения важно учитывать не частоту возникновения нарушений поля зрения, а выраженность нарушений, которые сильно ухудшают качество жизни пациента. Особенно это важно для пациентов, которые оперируются с надеждой в будущем получить разрешение на вождение автомобиля.

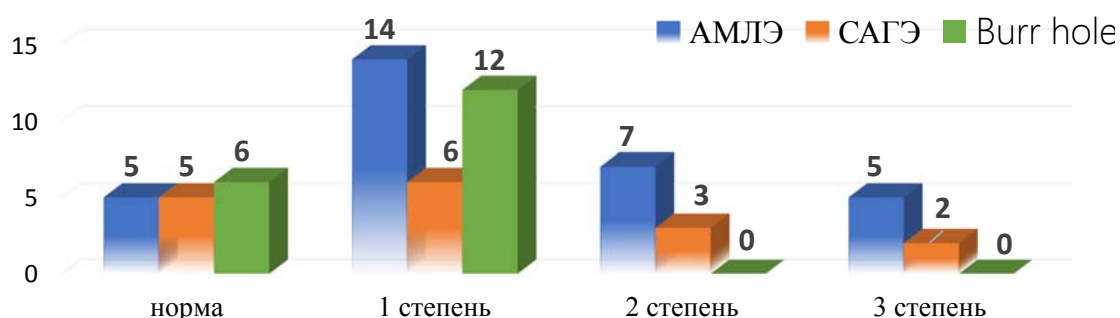


Рисунок 18 - Степень выраженности дефектов поля зрения в зависимости от метода оперативного вмешательства с учетом хирургического доступа

### Осложнения

В зависимости от типа хирургического лечения и доступа, используемого при оперативном вмешательстве, частота и тяжесть развития осложнений была различна. При хирургическом лечении у пациентов наблюдались следующие послеоперационные осложнения.

Послеоперационные осложнения при АМЛЭ представлены на рисунке 19. В одном случае гематома в п/операционном ложе, которая потребовала ревизии также в одном случае была обнаружена субдуральная гематома. Выявленная еще в одном случае ликворея, потребовала повторного оперативного вмешательства с целью ревизии п/операционной раны и пластики дефекта ТМО. В 2 (4%) случаях развились грубые речевые нарушения и глубокий гемипарез.

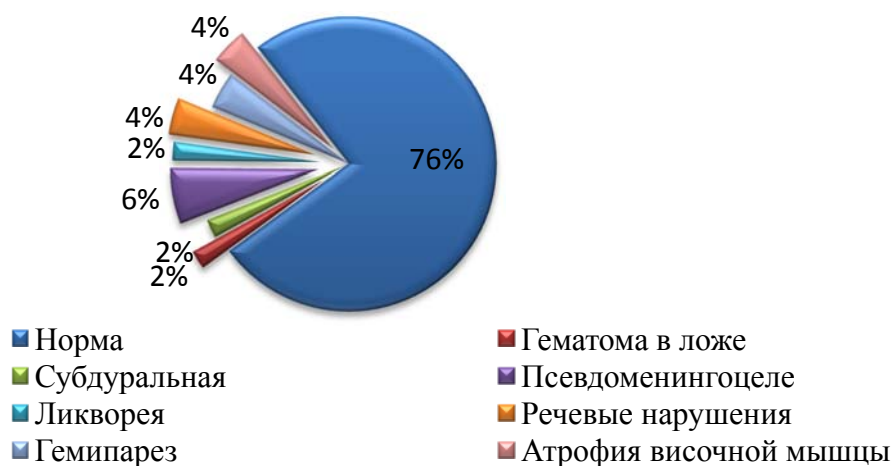


Рисунок 19 - Частота развития осложнений в послеоперационном периоде в группе АМЛЭ

Среди осложнений, встречающихся в отдаленном периоде, в 2 (4%) случаях был грубый косметический дефект, связанный с атрофией височной мышцы.

### **Селективная амигдалогиппокампэктомия транссильвиевым доступом**

При САГЭ в раннем послеоперационном периоде в одном случае на КТ была обнаружена гематома в послеоперационном ложе, которая потребовала ревизии операционной раны и удаления гематомы. Еще у одного была выявлена эпидуральная гематома, после установки стереотаксических электродов. В одном случае у пациента развился менингоэнцефалит, в связи с чем ему была проведена антибактериальная терапия с положительным эффектом. В отдаленном периоде при классическом доступе в 3 (5%) случаях встречался грубый косметический дефект, связанный с атрофией височной мышцы. Послеоперационные осложнения при САГЭ представлены на рисунке 20.

Проведенный анализ применяемых при САГЭ доступов выявил преимущества и недостатки каждого из них, которые в целом известны.

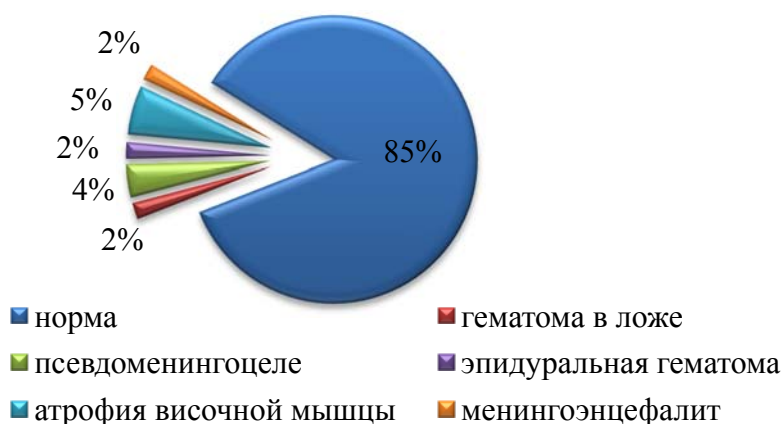


Рисунок 20 - Частота развития осложнений в послеоперационном периоде в группе САГЭ трансильвиевым доступом

### Доступ “Burr hole”

По результатам исследования самым малотравматичным явился субвисочный доступ с применением Burr hole опции, разработанный в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Превосходство данного минимально инвазивного “Burr hole” доступа в хирургии височной эпилепсии очевидно: при “Burr hole” микрохирургии накладывается фрезевое отверстие диаметром всего 14мм, через которое выполняется основной этап операции. Методика “Burr hole” микрохирургии исключает вероятность возникновения остеомиелита костного лоскута, как послеоперационного осложнения, так как не предусматривает выпиливание костного лоскута на первом этапе операции.

Благодаря предложенному доступу сокращается время пребывания пациента на операционном столе. Время от разреза кожи и до ушивания мягких тканей составило от 60 до 115 минут (медиана – 80 минут). Существенно сократилась необходимость применения хирургических материалов и анестезиологических средств. Вертикализация пациента осуществлялась уже в день операции. Минимальный разрез кожи до 3-х см над ухом, скелетирование практически без повреждения волокон височной мышцы, исключает возникновение косметического дефекта.

В нашей серии из 30 пациентов, прооперированных САГЭ с субвисочным “Burr hole” доступом, не установлено ни одного случая возникновения нарушений полей зрения II и III степени. Лишь у 12 пациентов при автоматической периметрии были обнаружены минимальные нарушения I степени, не влияющие на качество жизни пациента.

## ВЫВОДЫ

1. Склероз гиппокампа с фармакорезистентной эпилепсией клинически проявляется характерными височными фокальными приступами (эпигастральная аура) с присоединением автоматизмов.

2. Основными методами диагностики склероза гиппокампа с фармакорезистентной эпилепсией является МРТ высокого разрешения и видео-ЭЭГ мониторинга. Склероз гиппокампа характеризуется гиперинтенсивным МР-сигналом и уменьшением объема гиппокампа на T2 и FLAIR. Для интериктальной фазы ЭЭГ характерно замедление и/или эпилептиформная активность на пораженной стороне.

3. Между исходом хирургического лечения и объемом склерозированного гиппокампа нет прямой связи, при этом у большинства пациентов с неблагоприятными исходами (Engel III-IV) после операции объем «здорового» гиппокампа уменьшается в среднем на 380 мм<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ).

4. Хирургическое лечение при склерозе гиппокампа является эффективным методом лечения. Эффективность антеромедиальной лобэктомии (АМЛЭ) и селективной амигдалогиппокамэктомии (САГЭ) по исходам Engel I одинакова.

Избавление от приступов (Engel I) при АМЛЭ к первому году достигает – 71%, ко второму году – 68%; при САГЭ – 78% и 76% соответственно ( $p > 0,05$ ).

5. Малоинвазивная субвисочная селективная амигдалогиппокампэктомия с “Burr hole” опцией является эффективным методом лечения фармакорезистентной эпилепсии при склерозе гиппокампа (к первому году Engel I - 82%) с минимальными рисками осложнений и косметических дефектов.

6. После хирургии частота возникновения и степень выраженности нарушения слухоречевой памяти в группах антеромедиальной лобэктомии и селективной амигдалогиппокамэктомии одинакова, в то время как de novo психиатрические отклонения преобладают в группе антеромедиальной лобэктомии ( $p < 0,05$ ).

7. Нарушения полей зрения, обусловленные повреждением петли Мейера при хирургическом вмешательстве, развиваются с одинаковой частотой в группе антеромедиальной лобэктомии (63%) и селективной амигдалогиппокампэктомии (62,9%); при этом в группе селективной субвисочной “Burr hole” амигдалогиппокампэктомии не развиваются дефекты внутри 20° поля зрения, что способствует оптимальной социальной адаптации пациентов ( $p < 0,05$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Эпилепсия, обусловленная склерозом гиппокампа, как правило, фармакорезистентна и гораздо чаще поддается хирургическому лечению.

Пациентов с этим состоянием необходимо своевременно переправлять в специализированные центры для комплексного обследования и уточнения показаний к операции.

2. Основными методами исследования при склерозе гиппокампа, являются: МРТ высокого разрешения по протоколу HARNESS, длительный видео-ЭЭГ мониторинг с использованием дополнительных скуловых отведений, а также нейропсихологическое тестирование.

3. При склерозе гиппокампа и отсутствии очевидного эпилептогенного поражения в височном неокортексе целесообразна селективная амигдалогиппокампэктомия.

4. В послеоперационном периоде, несмотря на ремиссию эпилептических приступов, к снижению дозы противосудорожных препаратов, и тем более, к их отмене следует приступать не ранее, чем спустя год после операции.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ**

1. Burr hole Microsurgery for Intracranial Tumors and Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Results of 200 Consecutive Operations. / D. Pitskhelauri, A. Kononov, E. Kudieva, A. Vykanov, I. Pronin, N. Eliseeva, T. Melnikova-Pitskhelauri, A. Melikyan, A. Sanikidze // World Neurosurgery, 2019, 126: e1257-e1267. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.239.

2. Burr hole микрохирургия при интракраниальных опухолях и медиальной височной эпилепсии / Пицхелаури Д.И., Кудиева Э.С., Быканов А.Е., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Пронин И.Н., Саникидзе А.З., Грачев Н.С. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, 2020, том 1, № 6, с.44-57

3. Нарушение поля зрения после операций по поводу височной эпилепсии, обусловленной склерозом гиппокампа / Елисеева Н.М., Пицхелаури Д.И., Серова Н.К., Кудиева Э.С. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, 2019, т.83, № 5, с. 14-20

4. Интраоперационный электроэнцефалографический мониторинг при патологиях височной области у детей и взрослых / Корсакова М.Б, Козлова А.Б., Меликян А.Г., Пицхелаури Д.И., Копачев Д.Н., Кушель Ю.В., Кудиева Э.С., Власов

П.А., Шишкина Л.В., Корсакова М.Б., Козлова А.Б., Меликян А.Г., Пицхелаури Д.И., Копачев Д.Н., Кушель Ю.В., Кудиева Э.С., Власов П.А., Шишкина Л.В. // в сборнике Российский нейрохирургический журнал имени проф. А.Л. Поленова, специальный выпуск. XVIII Всероссийская научно-практическая конференция Поленовские чтения, (15-17 апрель 2019) Санкт-Петербург, том 10, с. 118-119.

5. Burr-hole subtemporal selective amygdalohypocampectomy / Kudieva E.S., Pitskhelauri D.I., Vlasov P.A., Melikyan A.G., Pronin I.N., Kamenetskaya M.I., Bykanov A.E., Moshev D.A., Ananyev E.P., Shishkina L.V., Korsakova M.B., Kozlova A.B., Vologdina Y.O., Melnikova-Pitskhelauri T.V., Zaicev O.S., Kulikov A.S. // в сборнике The proceedings of 4th ISMINS International congress on minimally invasive neurosurgery. (April 19-21, 2018), Moscow, с. 77-78.

6. Burr hole microsurgical approach for intracranial non vascular lesions. Results of 200 consecutive cases / Pitskhelauri D.I., Kudieva E.S., Bykanov A.E., Moshev D.A., Ananyev E.P., Batalov A.I., Pronin I.N., Ryzhova M.V., Korsakova M.B., Ogurtsova A.A., Buklina S.B., Sanikidze A.Z., Abramov I.T., Kulikov A.S., Melnikova-Pitskhelauri T.V., Maryashev S.A., Grachev N.S. // Сб. The proceedings of 4th ISMINS International congress on minimally invasive neurosurgery. (April 19-21, 2018), Moscow, с. 88-89.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ЭЭГ – электроэнцефалография

САГЭ – селективная амигдалогиппокампэктомия

АМЛЭ – антеромедиальная лобэктомия

КАГЭ – кортикоамигдалогиппокампэктомия

СГсФРЭ – склероз гиппокампа с фармакорезистентной эпилепсией

ТМО – твердая мозговая оболочка