

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Домбаанай Байыр Сергеевич

НЕЙРОНАЛЬНО-ГЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ВИСОЧНОЙ ДОЛИ
У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

3.1.10. Нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук Пицхелаури Давид Ильич

Москва - 2024

Оглавление

Введение	5
Глава 1 Общая характеристика	
нейронально-глиальных опухолей головного мозга	12
1.1 Ганглиоглиома	12
1.2 Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	20
1.3 Клиническая картина височной эпилепсии, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями	27
1.4 Эпилептогенез при нейронально-глиальных опухолях	30
1.5 Электроэнцефалографические паттерны височной эпилепсии, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями	32
1.6 ВидеоЭЭГ-мониторинг	34
1.7 Визуализация нейронально-глиальных опухолей	35
1.8 Современное состояние хирургического лечения нейронально-глиальных опухолей височной доли	39
1.9 Резюме к главе 1	42
Глава 2 Материалы и методы исследования	44
2.1 Общая характеристика клинического материала	44
2.2 Характеристика эпилептического синдрома	46
2.3 Нейропсихологическое исследование пациентов	48
2.4 Нейропсихиатрическое исследование пациентов	50
2.5 Нейроофтальмологическое исследование пациентов	51
2.6 Характеристика инструментальных методов обследования	52
2.7 Общая характеристика хирургических методов лечения	54
2.8 Описание хирургических методов лечения темпоральных нейронально-глиальных опухолей	58
2.9 Характеристика методов прижизненного патоморфологического исследования операционного материала	78
2.10 Характеристика методов статистического анализа	79

Глава 3 Характеристика исследуемых групп, клинической картины и результатов прехирургических обследований	81
3.1 Анализ возрастных и гендерных особенностей исследуемых групп	81
3.2 Клиническая картина	82
3.3 Нейропсихологического исследование пациентов до операции	87
3.4 Нейропсихиатрическое исследование пациентов до операции	93
3.5 Исследование поле зрения до операции	93
3.6 Нейровизуализационные характеристики темпоральных нейронально-глиальных опухолей	93
3.7 МР-волнометрическое исследование темпоральных нейронально-глиальных опухолей	100
3.8 ПЭТ/КТ-исследование темпоральных нейронально-глиальных опухолей	101
3.9 ЭЭГ-паттерн височной эпилепсии, ассоциированной с темпоральными нейронально-глиальными опухолями	104
Глава 4 Результаты хирургического лечения	105
4.1 Судорожные приступы после операции	105
4.2 Предикторы исхода хирургического лечения височной эпилепсии	109
4.3 Анализ применения разных хирургических методик	117
4.4 Результаты прижизненного патоморфологического исследования операционного материала	136
4.5 Результаты применения интраоперационной электрокортикографии (ЭКоГ)	140
4.6 Нейропсихологическое исследование пациентов после операции	143
4.7 Результаты нейропсихиатрического исследования пациентов после операции	145
4.8 Исследование полей зрения после операции	151
4.9 Осложнения хирургического лечения темпоральных нейронально-глиальных опухолей	158

4.10 Влияние хирургического лечения на общую и безрецидивную выживаемость.	
Результаты лечения пациентов с анапластическими ганглиоглиомами	160
Глава 5 Обсуждение полученных результатов	162
Заключение	182
Выводы	202
Практические рекомендации	204
Список сокращений	206
Список литературы	207
Приложение А	238
Приложение Б	243
Приложение В	244

Введение

Актуальность темы

Смешанные нейронально-глиальные или глионейрональные опухоли являются редкими опухолями центральной нервной системы, которые состоят как из нейронального, так и глиального компонентов. В соответствии с последней классификацией Всемирной Организации Здравоохранения, в этой группе опухолей ЦНС представлены 12 различных типов [130]. Однако, большая часть современной литературы, посвященная изучению роли нейронально-глиальных опухолей (НГО) в развитии фармакорезистентной эпилепсии, фокусируется на ганглиоглиомах и дизэмбриопластических нейроэпителиальных опухолях (ДНЭО), как наиболее распространенным видам нейронально-глиальных опухолей [76, 133, 217, 240]

Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль и ганглиоглиома преимущественно обнаруживаются у детей и подростков, редко - у взрослых. Наиболее часто ганглиоглиомы и ДНЭО располагаются в височной доле головного мозга, в большинстве случаев вызывая височную эпилепсию [20, 29, 42, 76, 133, 217, 240]. Как правило, эпилептические приступы при НГО дебютируют в детском возрасте [29], но непосредственно хирургическое лечение приходится уже во взрослом периоде жизни.

Хирургическое лечение НГО в настоящее время основывается на двух аспектах. Во-первых, необходимо проводить различие между нейронально-глиальными опухолями, связанными с одним или несколькими судорожными припадками, и нейронально-глиальными опухолями, связанными с фармакорезистентной эпилепсией. В отличие от большинства новообразований, хирургические цели для пациентов с нейронально-глиальными опухолями, связанными с фармакорезистентной эпилепсией, не являются в первую очередь онкологическими по своей природе, а направлены в первую очередь на устранение эпилептического синдрома [98, 240]. Таким образом, оптимальная хирургическая

тактика, которую следует использовать при лечении этих опухолей, должна быть направлена на улучшение исхода судорожного припадка. Во-вторых, онкологический аспект является отличительной чертой различия между хирургией эпилепсии у пациента с нейронально-глиальной опухолью и хирургии эпилепсии другой этиологии, например, при фокальной кортикальной дисплазии (ФКД). Тем не менее, несмотря на то, что большинство НГО имеет первую степень злокачественности (WHO grade 1), существует риск опухолевой прогрессии и злокачественной трансформации этих опухолей. Для ДНЭО этот риск составляет менее 1 % и немного выше у ганглиоглиомы [135, 219]

Тотальное удаление опухоли также является целью, но небольшие остатки после субтотального удаления не считаются опасными и обычно не влияют на продолжительность жизни, так как злокачественные НГО (например, анапластическая ганглиоглиома) встречаются довольно редко [116, 227].

Тем не менее, в настоящее время все еще остается открытым вопрос о тактике хирургического лечения нейронально-глиальных опухолей, до конца не сформулированы основные принципы выбора того или иного метода оперативного лечения.

Степень разработанности темы

За последнее десятилетие в мировой литературе опубликованы единичные работы, посвященные систематическому обзору хирургического лечения нейронально-глиальных опухолей головного мозга. Большая часть этих работ посвящена лечению таких опухолей преимущественно у детей. В отечественной литературе отсутствуют публикации, посвященные хирургическому лечению нейронально-глиальных опухолей у взрослых.

В ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак Н.Н. Бурденко» Минздрава России накоплен опыт проведения 114 операций у взрослых пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли головного мозга, что делает данное диссертационное исследование актуальным.

Цель исследования

Оптимизация хирургической тактики и оценка эффективности хирургического лечения пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли.

Задачи исследования

1. Изучить структуру эпилептических приступов, возникающих у пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли;
2. Изучить нейровизуализационные характеристики нейронально-глиальных опухолей височной доли;
3. Изучить особенности хирургических доступов, оперативной техники и объемов хирургического вмешательства при удалении нейронально-глиальных опухолей височной доли;
4. Оценить результаты хирургического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии, безрецидивную и общую выживаемость при нейронально-глиальных опухолях височной доли;
5. Оценить эффективность и безопасность применения малоинвазивной методики burr hole микронейрохирургии при удалении нейронально-глиальных опухолей височной доли;
6. Разработать алгоритм дифференцированного подхода в выборе объема оперативного вмешательства при хирургическом лечении эпилепсии, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями височной доли.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале проанализированы ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения взрослых пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли.

Описаны особенности предхирургического обследования пациентов, определены предикторы, влияющие на исход операции и пути оптимизации тактики хирургического лечения нейронально-глиальных опухолей височной доли.

Впервые применена малоинвазивная методика burr hole микронейрохирургии для удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей, оценена ее эффективность и безопасность.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные позволили оптимизировать тактику хирургического лечения пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли. Результаты диссертационного исследования могут помочь практикующим нейрохирургам и врачам-неврологам для оптимизации подходов к лечению пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли и также послужить клиническим пособием по ведению таких пациентов.

Внедрение в практику

Результаты, полученные при выполнении данной диссертационной работы, внедрены в практическую деятельность 7 нейрохирургического отделения (глиальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Методология и методы исследования

В исследовании проанализированы как ретроспективные, так и проспективные материалы, применены методы статистического и сравнительного анализа данных, применены способы визуализации данных в виде таблиц, графиков, диаграмм.

Методология данной диссертационной работы основана на современных теоретических и практических фундаментальных принципах отечественной и зарубежной нейрохирургии и включает в себя базовые подходы в диагностике и лечении пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли. Пациентам, включенным в настоящее диссертационное исследование, проведены клинические, нейровизуализационные, нейрофизиологические и лабораторные методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Темпоральные нейронально-глиальные опухоли, как правило, сопровождаются височной эпилепсией.

2. Хирургическое лечение височной эпилепсии, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями является эффективным и безопасным методом лечения.

3. Малоинвазивная методика burr hole микронеурохирургии является эффективным и безопасным методом лечения эпилепсии, ассоциированной с темпоральными нейронально-глиальными опухолями с минимальными рисками развития послеоперационных осложнений и косметических дефектов.

4. Двусторонняя эпилептиформная активность по данным ЭЭГ-исследования до операции является статистически значимым предиктором возобновления судорожных приступов после операции.

3. Выбор объема резекции темпоральной нейронально-глиальной опухоли должен базироваться на МР-семиотике опухоли (размеры опухоли, распространенность опухолевого поражения, подозрение на ассоциацию с ФКД), локализации в височной доле (медиальные или латеральные отделы височной доли), результатах нейропсихологического тестирования пациента до операции и интраоперационных данных ЭКоГ.

Степень достоверности исследования

Диссертационное исследование характеризуется высокой степенью надежности результатов благодаря использованию репрезентативной выборки пациентов, отобранной в соответствии с целями и задачами, а также применению актуальных статистических методов анализа данных. Полученные результаты и выводы диссертации обоснованы и соответствуют современным принципам доказательной медицины. Данные, полученные автором в ходе диссертационной работы, были сравнены с результатами ранее опубликованных исследований, проведенных по данной теме.

Апробация результатов исследования

Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на: Втором конгрессе по функциональной и стереотаксической нейрохирургии (28-29 марта 2019 года, Москва); XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (15-18 апреля 2019 года, Санкт-Петербург); XXI Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (26-28 апреля 2022 года, Санкт-Петербург); III Всероссийской конференции молодых нейрохирургов в рамках Всероссийского нейрохирургического форума (15-17 июня 2022 года, Москва); XXII Научно-практической нейроофтальмологической конференции «Актуальные вопросы нейроофтальмологии. Поражение зрительного анализатора: от сетчатки до зрительной коры» (27 января 2023 года, Москва); Третьем конгрессе по функциональной и стереотаксической нейрохирургии (15-17 марта 2023 года, Москва); расширенном заседании проблемной комиссии «Биология и комплексное лечение внутримозговых опухолей» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России 4 апреля 2024 года.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи – в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 2 – в зарубежных рецензируемых журналах (Scopus и Web of Science), 5 - в виде тезисов в материалах отечественных конференций.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов, в непосредственном участии во всех этапах исследования, в подготовке публикаций результатов исследования и написании текста диссертации и автореферата.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 246 страницах текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 3 приложений. Диссертационная работа содержит 39 таблицы, 73 рисунка. Список литературы содержит 243 работ, из них 14 отечественных и 229 зарубежных источника.

Глава 1 Общая характеристика нейронально-глиальных опухолей головного мозга

1.1 Ганглиоглиома

Ганглиоглиома представляет собой хорошо дифференцированную, медленно растущую глионейрональную опухоль, состоящую из диспластических ганглиозных клеток в сочетании с опухолевыми глиальными клетками. Впервые описана в 1926 г. Перкинсом [160]. Ганглиоглиомы преимущественно обнаруживаются в височной доле у детей и молодых людей с ранним дебютом фокальной эпилепсии.

Эпидемиология

Популяционное исследование показало, что ежегодный показатель заболеваемости ганглиоглиомой составляет 0,186 случая на 100 000 населения во всем мире вне зависимости от этнической принадлежности [60].

Распределение по возрасту и полу

Сообщалось о ганглиоглиомах у пациентов в возрасте от 0 до 70 лет, большинство из которых встречаются в первом и втором десятилетиях жизни (средний возраст на момент постановки диагноза - 12 лет) [29, 124]. В одноцентровом исследовании Dudley и соавт. [71] ганглиоглиома была более распространена у пациентов мужского пола (59,8%), чем у пациентов женского пола (40,2%) [71], и аналогичное соотношение было в когорте пациентов в European Epilepsy Brain Bank [35].

Локализация

Ганглиоглиомы могут обнаруживаться в больших полушариях головного мозга, стволе мозга, мозжечке, спинном мозге, зрительных нервах, гипофизе и шишковидной железе. Большинство (> 70%) ганглиоглиом обнаруживаются в височной доле [29, 95, 123, 170, 233]. Данные из Немецкого Невропатологического Референсного Центра хирургии эпилепсии представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Локализация ганглиоглиомы в разных отделах ЦНС. Данные из Немецкого Невропатологического Референсного Центра хирургии эпилепсии [29]

Локализация	Количество случаев	Процентное соотношение %
Височная доля	604	77
Лобная доля	58	7
Теменная доля	24	3
Затылочная доля	22	3
Несколько долей	63	8
Другие места	15	2

Этиология

Подавляющее большинство ганглиоглиом являются спорадическими опухолями. Однако небольшая подгруппа (< 2%) возникает в структуре нейрофиброматоза 1-го типа из-за мутаций или делеций зародышевой линии в гене-супрессоре опухолей NF1 [88, 159, 187]. Никакие известные факторы риска или воздействие окружающей среды не были ассоциированы с возникновением ганглиоглиомы [229].

Патогенез

Ганглиоглиомы возникают в результате генетических aberrаций, вызывающих активацию сигнального пути MAPK, который стимулирует клеточную пролиферацию. Наиболее распространенными являются мутации p.V600E в гене BRAF, которые приводят к замене глутаминовой кислоты на валин в аминокислоте 600 в Р-петле домена серин/треонин киназы, что вызывает основную активацию. Мутация BRAF p.V600E в ганглиоглиомах обнаруживается с частотой примерно от 10% до 60% случаев в зависимости от исследования и анатомического расположения, с самой высокой встречаемостью в ганглиоглиомах полушарной локализации и самой низкой – в спинальной [49, 51, 59, 69, 70, 81, 90, 117, 155, 159, 173, 180, 191, 196, 208, 242]. В ганглиоглиомах, в которых отсутствуют мутации p.V600E, часто присутствуют другие онкогенные мутации в гене BRAF, включая повторяющиеся небольшие вставки в кодоне p.R506 примерно в 10% случаев [159]. Патогенез ганглиоглиомы был изучен на модели трансгенной мыши, созданной для экспрессии мутаций BRAF p.V600E [118]. Когда мутация

была успешно интегрирована в потомство нейрональных клеток, у 90% мышей наблюдались спонтанные тонико-клонические судороги, которые можно было предотвратить с помощью низкомолекулярного ингибитора RAF вемурафениба. Онкогенные свойства были в основном обусловлены интеграцией BRAF p.V600E в линию глиальных клеток. Эти исследования экспериментально подтвердили многолетнее наблюдение о том, что онкогенез при ганглиоглиоме связан с глиальным компонентом, тогда как эпилептогенный фенотип ассоциируется с нейрональным компонентом [29].

Патоморфологическая характеристика

Ганглиоглиомы представляют собой макроскопически хорошо отграниченные солидные или кистозные образования без или с небольшим масс-эффектом (Рисунок 1). В составе опухоли могут обнаруживаться кальцификаты. Кровоизлияния и некрозы при ганглиоглиомах встречаются редко [65].

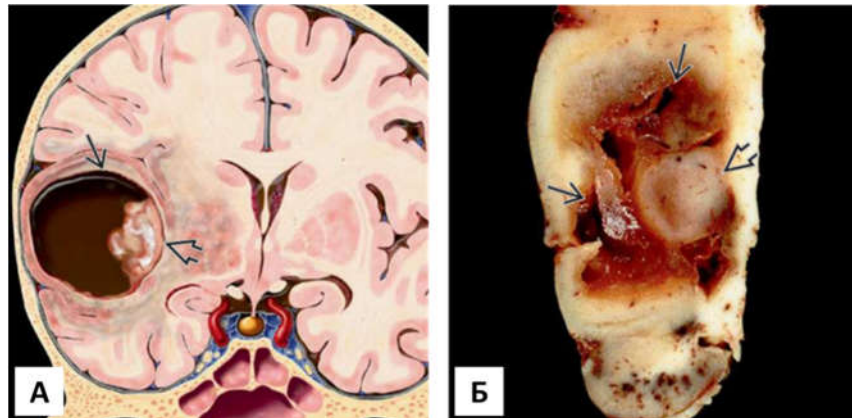


Рисунок 1 - На коронарном срезе изображена ганглиоглиома в толще верхней височной извилины с большой кистой и частично кальцифицированным пристеночным узелком (А). Фрагмент операционного материала с ганглиоглиомой после височной лобэктомии (Б). Стрелки показывают опухолевый узел и частично спавшиеся кисты. Кровоизлияние в вещество мозга имеет хирургический генез [154]

Патогистологический признак ганглиоглиом представляет собой комбинацию нейрональных и глиальных клеточных элементов, которые могут проявлять заметную гетерогенность (Рисунок 2). Спектр ганглиоглиомы варьируется от опухолей с преимущественно нейрональным фенотипом до вариантов с доминирующей глиальной популяцией [65]. В некоторых случаях

также содержатся клетки промежуточной дифференцировки. Диспластические нейроны в ганглиоглиомах могут характеризоваться кластеризацией, отсутствием цитоархитектурной организации, цитомегалией, перимембранозной агрегацией субстанции Ниссля или наличием двуядерных форм (наблюдается в <50% случаев). Глиальный компонент ганглиоглиом может включать типы клеток, напоминающие фибриллярную астроцитому, олигодендроглиому или пилоидную астроцитому [65]. Эозинофильные зернистые тела встречаются чаще, чем волокна Розенталя. Фибриллярная матрица обычно заметна и может содержать микрокистозные полости. Разреженность белого вещества - еще одна черта, характерная для ганглиоглиом. Случайные митозы и мелкие очаги некроза нехарактерны для ганглиоглиом [65]. Некоторыми дополнительными гистопатологическими признаками, часто выявляемыми при ганглиоглиомах, являются: дистрофическая кальцификация либо внутри матрикса, либо в виде инкрустации нейронов или капилляров; обширные лимфоидные инфильтраты вдоль периваскулярных пространств или внутри опухоли и заметная капиллярная сеть [65].

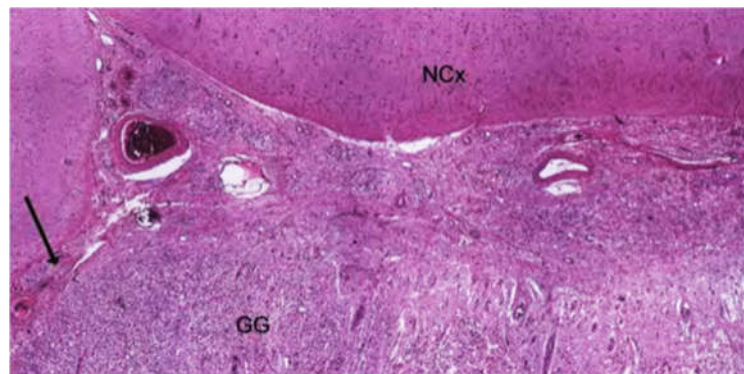


Рисунок 2 - Ганглиоглиома (GG) с четкой демаркацией от прилежащей паренхимы мозга (NCx) и инфильтрацией в субарахноидальное пространство (стрелка) [65].

Фокальная кортикальная дисплазия является редкостью при ганглиоглиомах [36]. Ее следует диагностировать только в областях кортикальных аномалий без инфильтрации опухолевых клеток и классифицировать как фокальную кортикальную дисплазию типа IIIb в соответствии с классификацией, предложенной Международной противоэпилептической лигой (ILAE) (Рисунок 3) [23, 36, 85].

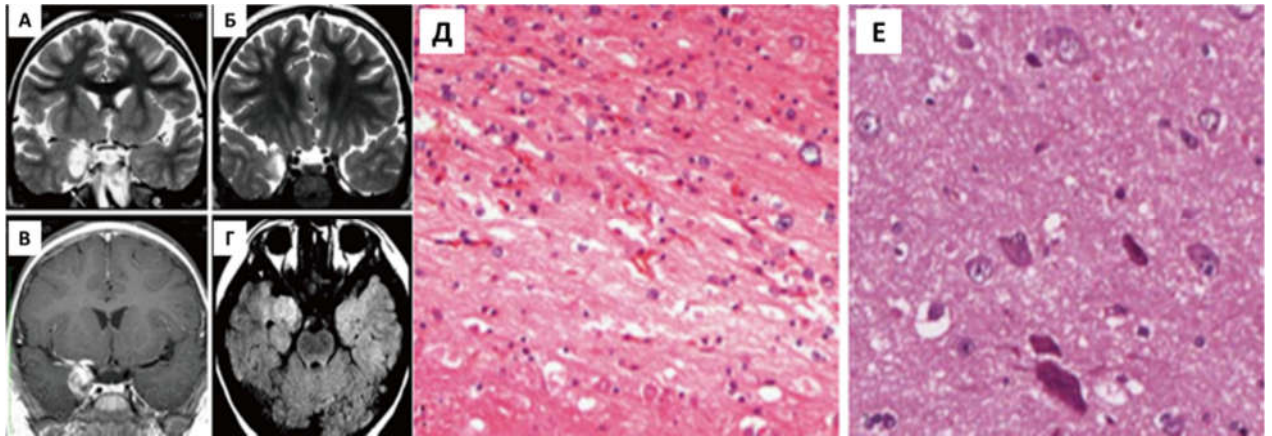


Рисунок 3 - Ганглиоглиома и ассоциированная с ней ФКД. Коронарные T2-взвешенные изображения (А, Б) показывают гиперинтенсивный патологический сигнал в медиальных отделах правой височной доли. На коронарном срезе в режиме T1 после контрастного усиления (В) отмечается усиление сигнала от опухоли и соседних лептоменингеальных структур. Патологический гиперинтенсивный сигнал в режиме FLAIR, простирающийся от поверхности височного рога до полюса височной доли (Г) выглядит подозрительным в плане наличия ФКД, которая впоследствии была подтверждена гистологически. Микроскопия выявила опухоль, состоящую из ганглиозных клеток, смешанных с астроцитарными элементами (Д) и ассоциацию с ФКД с дисморфными нейронами (Е) [85]

Иммунофенотипическая картина

Антитела к таким нейрональным белкам как MAP2, нейрофиламенты, хромогранин-А и синаптофизин, показывают наличие нейронального компонента в ганглиоглиомах и подчеркивают его диспластическую природу (Рисунок 4) [65].

На сегодняшний день не существует специфического маркера для дифференциации диспластических нейронов от их нормальных аналогов. Однако экспрессия хромогранина-А обычно очень слабая или отсутствует в нормальных нейронах, в то время как диффузная и выраженная экспрессия предполагает наличие диспластического нейрона. В случаях с мутацией BRAF V600E для идентификации пораженных ганглиозных клеток в ганглиоглиомах используется специфичное к данной мутации антитело [117]. Также могут быть информативны разные варианты окраски с использованием иммунной метки для онкофетального маркера CD34, который экспрессируется в 70-80% случаев ганглиоглиом, особенно в темпоральных формах. CD34-иммунопозитивные нейроны заметны не только в

местах слияния опухоли, но и в перитуморальных участках [33]. Иммунореактивность к глиальному фибриллярному белку (ГФКБ) характеризует клетки, которые образуют неопластический глиальный компонент ганглиоглиом. В отличие от диффузных глиом, иммунореактивность MAP2 слабая или отсутствует в астроцитарном компоненте ганглиоглиом [34]. Значение Ki-67 при ганглиоглиомах низкое (менее 5%) и обнаруживается только в глиальном компоненте. Средний индекс пролиферации Ki-67 колеблется от 1,1% до 2,7% [95, 132, 170, 233].

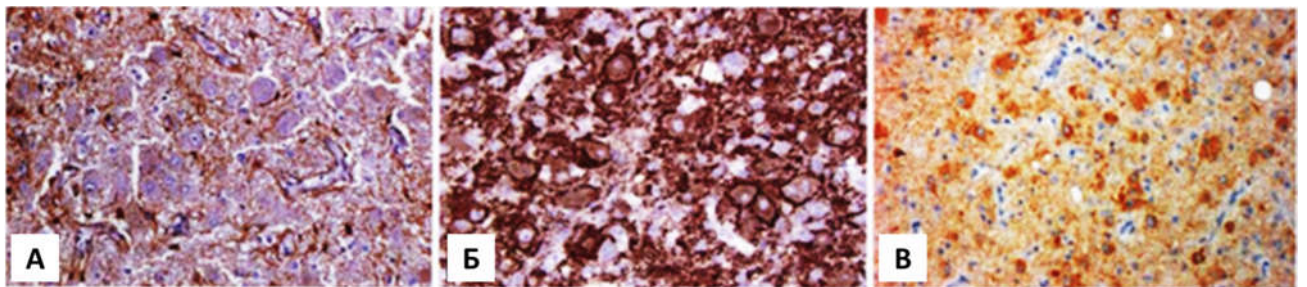


Рисунок 4 - Иммунохимическое исследование ганглиоглиомы. Экспрессия ГФКБ (А). Экспрессия синаптофизина (Б). Выраженная экспрессия мутантного белка BRAF V600E (В) [65]

Молекулярно-генетический профиль

Мутация BRAF V600E является наиболее распространенным генетическим изменением при ганглиоглиомах, встречающаяся в 10-60% исследованных случаев [49, 70, 196]. Такой широкий диапазон частоты зарегистрированных мутаций, вероятно, связан с чувствительностью используемых методов обнаружения, а также с возрастным диапазоном пациентов в исследуемых сериях, учитывая, что точечные мутации BRAF особенно часто встречаются у молодых пациентов [117]. Мутация BRAF V600E не специфична для ганглиоглиом, она также наблюдается при других опухолях головного мозга, в частности плеоморфных ксантоастроцитомах, пилоидных астроцитомах и ДНЭО [49, 196]. Мутантный белок BRAF V600E локализован в основном в ганглиозных клетках, но также может быть обнаружен в клетках промежуточной дифференцировки, а также в глиальном компоненте, что позволяет предположить, что ганглиозные и глиальные клетки при ганглиоглиоме могут происходить от общей клетки-предшественницы

[117]. Наличие мутации BRAF V600E было связано с более короткой безрецидивной выживаемостью в одной серии детских ганглиоглиом [59]. Опухоли в этой серии были в основном экстратемпоральными и не были связаны с длительной эпилепсией. Обнаружение мутации IDH1/2 исключает диагноз ганглиоглиомы или ганглиоцитомы и подтверждает диагноз диффузной глиомы [70, 100]. Обнаружение мутаций TP53 или PTEN, а также амплификации CDK4 или EGFR не подтверждает диагноз ганглиоглиомы [65].

Анапластическая ганглиоглиома

Анапластическая ганглиоглиома представляет собой глионейрональную опухоль, состоящую из диспластических ганглиозных клеток и анапластического глиального компонента с повышенной митотической активностью. Анапластическая форма ганглиоглиом встречается очень редко и в мировой литературе встречаются лишь единичные публикации, посвященные анапластической ганглиоглиоме (116, 135, 227).

Микроскопическая картина

При анапластических ганглиоглиомах злокачественные изменения почти всегда затрагивают глиальный компонент и включают повышенную клеточность, плеоморфизм и увеличение числа митотических фигур (Рисунок 5) [65]. Другие потенциальные анапластические признаки включают сосудистую пролиферацию и некроз [95, 132, 170, 233]. Было отмечено несколько случаев, когда злокачественная глиома возникала на месте ранее удаленной ганглиоглиомы [29]. Исключение диффузной глиомы с захваченными ранее существовавшими нейрональными клетками является обязательным для диагностики анапластической ганглиоглиомы и может быть диагностирована с помощью дополнительных молекулярно-генетических исследований [100].

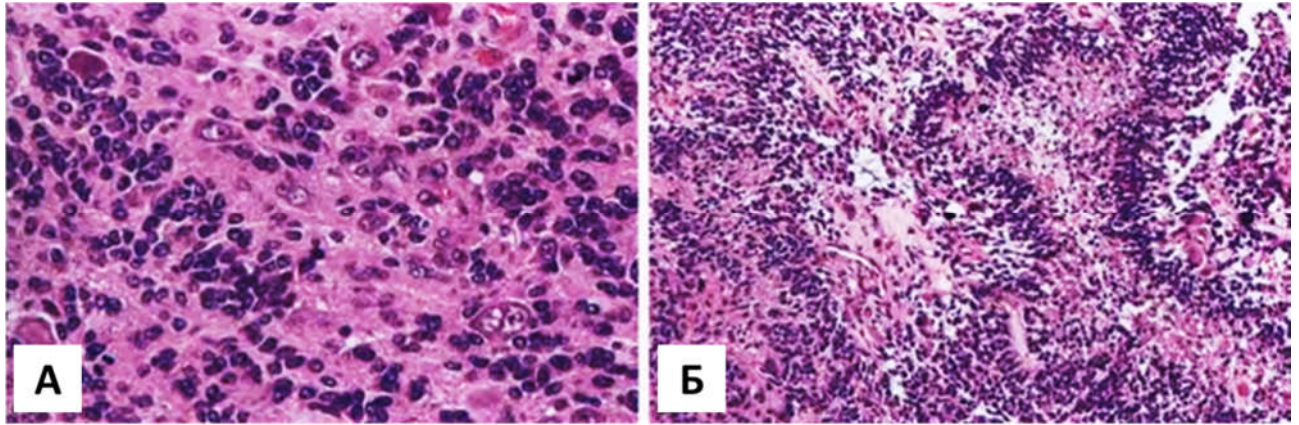


Рисунок 5 - Анапластическая ганглиоглиома. Диспластические двуядерные нейроны и митозы внутри клеточного и плеоморфного астроглиального матрикса (А). Та же опухоль содержит палисадные опухолевые клетки вокруг очагов некроза (Б) [65]

Молекулярно-генетический профиль

Для анапластической ганглиоглиомы характерны утрата *CDKN2A/B* и *DMBT1* или усиление/амплификация *CDK4*, которые обнаруживаются с помощью сравнительной геномной гибридизации на основе межфазной FISH [96]. В одном исследовании делеция *CDKN2A* наблюдалась в 2 из 3 анапластических ганглиоглиом [228]. В другом исследовании мутация *BRAF V600E* была обнаружена в 3 из 6 случаев [196].

Прогноз

Прогностические факторы трудно определить из-за сложности клинической картины, анатомического расположения и молекулярных взаимосвязей в ретроспективных когортах, которые появились за последние несколько десятилетий, а также небольшого числа пациентов. Тем не менее, ганглиоглиома представляет собой доброкачественную опухоль с благоприятным прогнозом, как во взрослой, так и в детской популяциях. 15-летняя общая выживаемость составляет по данным разных авторов от 83 до 94% [56, 132, 239]. Лучшим прогностическим показателем, в том числе и для полного избавления от судорожных приступов, является тотальное удаление ганглиоглиомы [56, 132, 239]. Частота прогрессирования опухоли довольно изменчива и находится в пределах 16-35% [239, 241]. Не было обнаружено корреляций между гистологическими

особенностями, данными визуализации и клиническим исходом [49, 59, 132, 159]. В недавней большой серии пациентов с ганглиоглиомами обнаружение мутации BRAF p.V600E было связано с плохим исходом по сравнению с другими генетическими изменениями [241]. Однако прогностическая значимость мутации BRAF p.V600E по сравнению с другими изменениями, характерными для ганглиоглиомы, была не совсем ясно определена в этом исследовании.

Анапластические изменения в глиальном компоненте, а также повышенные показатели индекса пролиферативной активности Ki-67 и p53 могут указывать на агрессивное поведение опухоли и менее благоприятный прогноз [95, 113, 170]. Однако любая корреляция между гистологической анаплазией и клиническим исходом противоречива, и в большинстве исследований отсутствует молекулярно-генетический анализ, позволяющий исключить глиомы высокой степени злокачественности [113, 123, 132]. В одной педиатрической серии ганглиоглиом более короткая безрецидивная выживаемость была связана с отсутствием олигодендроглиальной морфологии, более высокой плотностью глиальных клеток, микрососудистой пролиферацией и выраженной лимфоплазмочитарной воспалительной инфильтрацией [59].

1.2 Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль

Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО) - доброкачественное нейронально-глиальное новообразование, часто встречающееся в височной доле у детей и молодых людей с эпилепсией с ранним дебютом заболевания, впервые описанное Daumas-Duport в 1988 г. [64]. Опухоль преимущественно имеет кортикальное расположение, многонодулярную архитектуру и специфический глионейрональный элемент, характеризующийся столбцами, состоящими из пучков аксонов, ориентированных перпендикулярно поверхности коры. Эти столбцы выстланы олигодендроцитоподобными клетками, встроенными в слизистый матрикс и перемежающимися с флотирующими нейронами. Наличие мутации IDH1/2 или ко-делеции 1p/19q исключает диагноз ДНЭО [65].

Эпидемиология

Предполагаемая частота встречаемости ДНЭО в популяции составляет 0,03 случая на 100 000 человек [150]. В серии из 1511 опухолей, ассоциированных с эпилепсией, которые были проанализированы в Немецком Невропатологическом Референсном Центре хирургии эпилепсии, ДНЭО составили 17,8% опухолей у взрослых и 23,4% у детей [31]. В другой серии, состоящей из всех нейроэпителиальных опухолей, диагностированных в одном учреждении с 1975 года, ДНЭО составили 1,2% опухолей, диагностированных у пациентов в возрасте <20 лет и 0,2% у пациентов в возрасте > 20 лет [188].

Распределение по возрасту и полу

Примерно у 90% пациентов с ДНЭО судорожные приступы дебютируют в возрасте до 20 лет. Установлено, что возраст начала эпилепсии колеблется от 1 недели до 30 лет [150, 183]. Существует небольшое преобладание встречаемости ДНЭО у пациентов мужского пола (что составляет примерно 55% случаев) [35, 186].

Локализация

ДНЭО могут обнаруживаться в любой части супратенториальной коры, преимущество в височной доле. В мета-анализе 624 случаев ДНЭО [219] 67,3% были расположены в височной доле, 16,3% - в лобной доле и 16,4% - в других областях головного мозга: хвостатое ядро, боковые желудочки, прозрачная перегородка, тригоносеptальная область, средний мозг и покрывка, а также мозжечок и ствол мозга. Также сообщалось о мультифокальных вариантах ДНЭО [42, 65].

Этиология

Большинство ДНЭО являются спорадическими и вызваны изменениями в гене FGFR1 (79, 127, 141, 173, 186, 191, 212, 242). В настоящее время накоплены данные, которые позволяют предположить, что изменения в гене FGFR1 также могут возникать в условиях так называемых RASопатий (группа заболеваний развития нервной системы с мутациями зародышевой линии в сигнальном пути

RAS), таких как нейрофиброматоз 1-го типа [22, 128] или синдром Нунана [142, 204].

Патогенез

Исследования, где проводились комплексные геномные анализы, выявили изменения в гене FGFR1 примерно в 40-80% ДНЭО, при этом в некоторых исследованиях мутация BRAF p.V600E была выявлена практически у половины случаев ДНЭО (50%) [49, 79, 127, 141, 167, 173, 192, 186, 212, 242]. В некоторых работах также сообщалось о мутациях в генах PDGFRA и NF1 [212, 173]. Генетические изменения FGFR индуцируют аутофосфорилирование FGFR1, далее повышается регуляция путей MAPK и PI3K [134, 192, 186]. Активность FGFR1 связана с ингибированием дифференцировки предшественников олигодендроглиальных клеток [243].

Патоморфологическая характеристика

Размеры ДНЭО варьируются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров [157]. При типичной локализации они часто обнаруживаются на поверхности коры и могут иметь экзофитную часть. Лептоменингеальное распространение не является характерной особенностью ДНЭО. Внешний вид опухоли на срезах может отражать сложную гистоархитектуру очага поражения. Наиболее характерной особенностью ДНЭО является вязкая консистенция ее глионейронального компонента, который может быть связан с несколькими или единичными плотными узлами (Рисунок 6) [154, 211]. Пораженная кора часто гипертрофируется [65]. Гистопатологическими признаками являются мультинодулярный характер роста и так называемый специфический глионейрональный элемент, который характеризуется столбиками, ориентированными перпендикулярно поверхности коры, образованными пучками аксонов, высланных небольшими олигодендроцитоподобными клетками. Между этими столбцами нейроны с нормальной цитологией, которые плавают в мукоидном матриксе [119]. Рассеянные звездчатые астроциты, положительные по GFAP, ассоциированы с этим глионейрональным элементом. Составляющие олигодендроцитоподобные, нейрональные и астроцитарные клеточные популяции

могут быть относительно гетерогенными от случая к случаю и от области к области в пределах одной и той же опухоли. ДНЭО в отличие от ганглиоглиомы не содержат диспластических ганглиозных клеток. Было описано несколько гистологических форм ДНЭО, но эта классификация не получила широкого клинического применения [219].

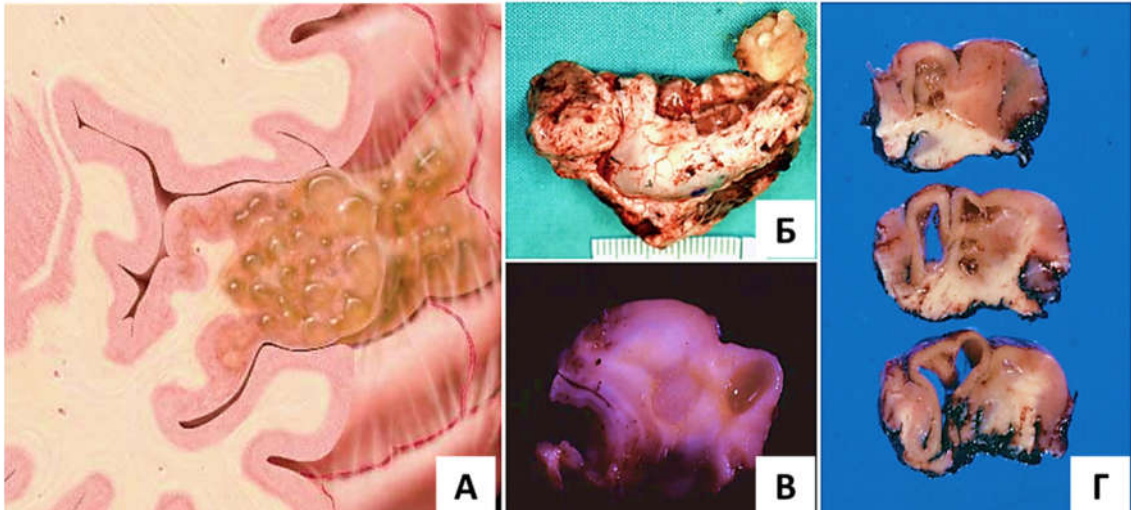


Рисунок 6 - Схематическая иллюстрация ДНЭО, поражающая кору верхней височной извилины (А). Образец мозгового вещества после гиппокампэктомии показывает хорошо очерченную серо-белую массу с двумя небольшими сателлитными узелками (Б). На поперечном разрезе комплексная форма ДНЭО показывает множественные серо-белые или студенистые узелки, поражающие кору головного мозга и белое вещество (В). Неспецифическая форма ДНЭО показывает плохо разграниченное кортикальное утолщение с подлежащей областью разрежения белого вещества и кистозное образование (Г) [154, 211]

Установлены критерии для трех гистологических форм ДНЭО (простая форма, комплексная форма и неспецифическая (диффузная) форма) [229]. Применение в клинической практике и значимость последней гистологической формы все еще обсуждается в мировой литературе и ее роль до конца не установлена [62, 65].

Простая форма ДНЭО

В этом гистологическом варианте опухоль состоит из специфического глионейронального компонента, который может иметь неоднородную картину из-за наложения очагов опухоли и легко дифференцируемой коры мозга. Другие опухолевые компоненты отсутствуют [63].

Комплексная форма ДНЭО

В этом варианте глиальные узелки, которые придают опухоли характерную многоузловую структуру, обнаруживаются в связи с наличием специфического глионейронального компонента. Гетерогенный вид этих опухолей обусловлен наличием дополнительных гистологических компонентов, напоминающих дифференцировку астроцитов или олигодендроцитов. Эти составляющие клеточные популяции могут варьироваться от случая к случаю, а также от области к области в пределах одной и той же опухоли. Глиальные компоненты, наблюдаемые в комплексной форме ДНЭО, имеют очень изменчивый вид. Они могут образовывать типичные узелки или могут иметь относительно размытый рисунок, часто имитируют пилоидную астроцитому или олигодендроглиому. Также могут демонстрировать ядерную атипию, редкие митозы или микрососудистую пролиферацию и ишемический некроз [32, 52, 64, 219]. Микрососудистая сеть может варьироваться от скудной до обширной и может включать клубочковидные образования. В этих сосудах эндотелиальные клетки могут быть гиперпластичными и митотически активными. Внутри глиальных компонентов распространены гамарматозные (обычно кальцинированные) сосуды. Патологические сосуды могут вызывать кровоизлияния в стому опухоли [219].

Неспецифические (диффузные) формы ДНЭО

По данным разных авторов неспецифические формы составляют 20-50% всех ДНЭО [62, 157, 224]. Поскольку в них отсутствует специфический глионейрональный компонент, эти варианты ДНЭО часто неотличимы от ганглиоглиом или других глиом с обычной гистологической структурой (Рисунок 7) [62, 210, 219]. Особенно становится неотличимой, когда кортикальная топография опухоли не выявляется на нерепрезентативных образцах. Иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования могут помочь исключить типичные диффузные астроцитомы и олигодендроглиомы [208]. Критерии дифференциации диффузной и неспецифической форм ДНЭО от других эпилептогенных опухолей до конца четко не определены. Концепция существования таких вариантов ДНЭО все еще остается спорной. В 2014 году была

предложена новая схема классификации для эпилептогенных опухолей, которая включает эти вышеназванные варианты [31].

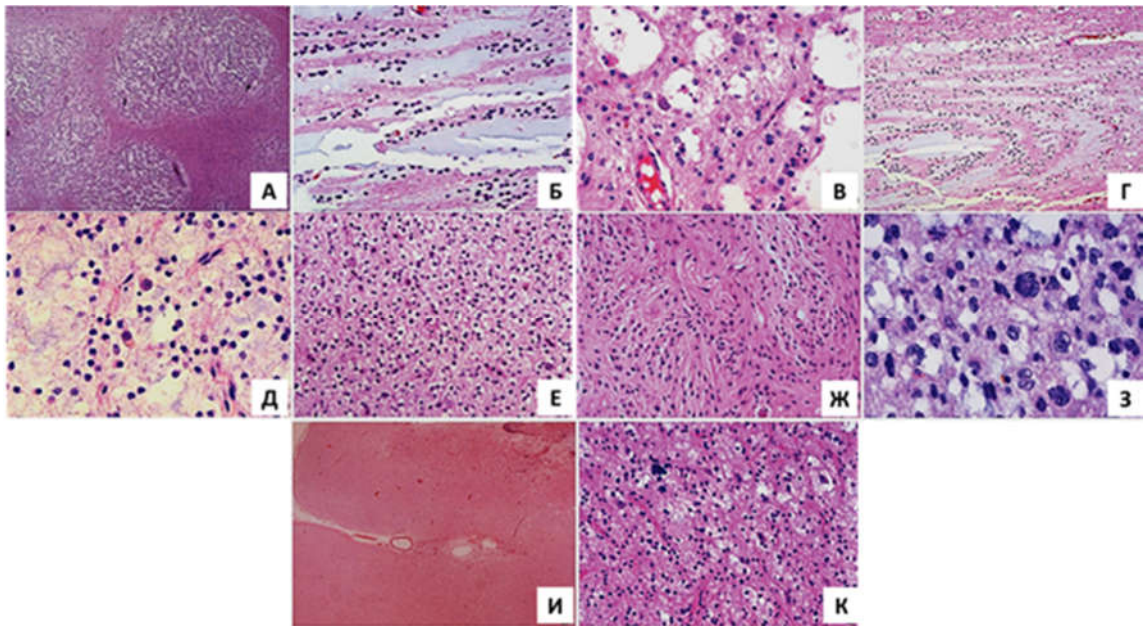


Рисунок 7 - Гистопатологические характеристики ДНЭО. Многоузловой вид, типичный для комплексной формы ДНЭО (А). Расположение колонок олигодендроглиоподобных опухолевых клеток (OLC) в специфическом глионейрональном компоненте (Б). Характерный вид ДНЭО с OLC и зрелыми нейронами (В). Мишеневидная структура специфического глионейронального компонента (Г). Флотирующие нейроны в жидком матриксе (Д). Гистологическая картина глиальных узелков, напоминающих олигодендроглиому (Е). Глиальный узелок с преимущественно астроцитарной дифференцировкой (Ж). Ядерный полиморфизм в глиальном компоненте ДНЭО (З). Плохо отграниченное кортикальное поражение при неспецифической (диффузной) форме ДНЭО (И). Гистологическая картина неспецифической (диффузной) формы ДНЭО сходна с гистологией, наблюдаемой в глиальных узелках при комплексной форме ДНЭО (К) [210]

Иммунофенотипическая картина

Так называемый специфический глионейрональный элемент показывает последовательную закономерность при иммуногистохимическом исследовании. Маленькие олигодендроцитоподобные клетки экспрессируют глиальные маркеры, включая белок S100 и глиальный фактор транскрипции OLIG2 [65]. Они также могут экспрессировать миелин-олигодендроцитарный гликопротеин, указывающий на олигодендроглиальную дифференцировку [235], а также NOGO-A [139]. Глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ) и синаптофизин

отсутствуют в олигодендроцитоподобных клетках, тогда как рассеянные звездчатые астроциты в пределах специфического глионейронального элемента являются положительными для ГФКБ и синаптофизина (Рисунок 8) [65]. Плавающие нейроны можно визуализировать с помощью ядерного эпитопа NeuN [231, 232]. Вариабельную экспрессию MAP2 можно обнаружить в олигодендроцитоподобных клетках, но окрашивание обычно слабое, а сильная перинуклеарная экспрессия, обнаруживаемая в диффузных олигодендроглиомах, не обнаруживается [65]. Онкофетальный антиген CD34 был описан с переменной частотой встречаемости в ДНЭО [65]. Клетки ДНЭО не должны метиться антителами против мутантного IDH1 [43] или K27M-мутантного H3.3 [27]. Было установлено, что различные части ДНЭО окрашиваются антителами против мутантного белка BRAF V600E [49, 219]. Более высокие уровни экспрессии нестина, MAP2, CD34 и маркеров стволовых клеток, наблюдаемых в неспецифических формах ДНЭО, указывают на более раннее происхождение неспецифических форм в процессе развития [38, 211].

Установлено, что индекс пролиферативной активности Ki-67 при ДНЭО колеблется от 0% до 8% [61, 62, 63, 157, 169, 214].

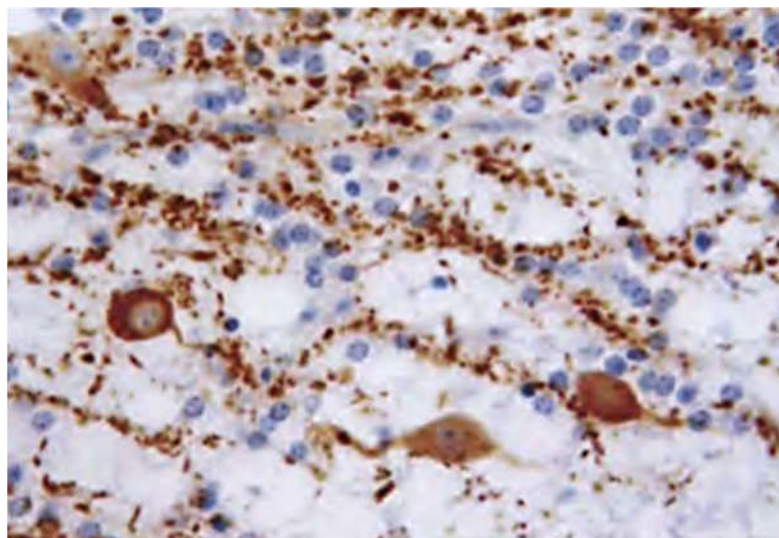


Рисунок 8 – Иммуногистохимическая картина ДНЭО. Крупные флотирующие нейроны проявляют иммунореактивность к синаптофизину, тогда как небольшие олигодендроцитоподобные клетки являются иммунонегативными [65]

Прогноз

ДНЭО являются доброкачественными опухолями ЦНС [64, 65, 207]. Длительное динамическое наблюдение за ДНЭО обычно не выявляет признаков рецидива, даже у пациентов с остаточным фрагментом ДНЭО после хирургического лечения [61, 62, 63, 64, 78, 115, 126, 133, 194, 207]. Установлены факторы риска возобновления судорожных приступов после операции, которые включают в себя: 1) длительный стаж эпилепсии до операции [20, 75], 2) наличие остаточных фрагментов опухоли после операции [152] и 3) ассоциация опухоли с фокальной кортикальной дисплазией [193].

На основании анализа хирургического лечения более 1000 ДНЭО, было показано, что злокачественная трансформация происходит довольно редко [65]. МРТ может выявить признаки рецидива опухоли, но при повторном патогистологическом исследовании после удаления рецидива опухоль все равно остается доброкачественной [65]. Только в 20 гистологически подтвержденных случаях ДНЭО наблюдался явный рецидив опухоли *in situ*, и только в 6 случаях наблюдалась злокачественная трансформация [48]. Ray и соавт. [182] сообщили, что прогноз может быть благоприятным после тотальной резекции рецидивирующей ДНЭО. Анапластическая трансформация происходит после лучевой терапии и/или химиотерапии [182, 190]. Атипичная клиническая картина и неоднозначный гистопатологический диагноз могут указывать на возможную малигнизацию опухоли [31, 217]. Пациентам с рецидивом ДНЭО может потребоваться более тщательное и пристальное динамическое наблюдение. Эти биологические события дополнительно подтверждают неопластическую, а не диспластическую или гамартоматозную природу ДНЭО [65]

1.3 Клиническая картина височной эпилепсии, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями

Темпоральные нейронально-глиальные опухоли в большинстве случаев связаны с фокальной височной эпилепсией, со вторичной генерализацией

приступов или без. Симптомы варьируются в зависимости от размера опухоли и локализации [20, 29, 42, 76, 133, 217, 240].

Примерно 60% всех фокальных судорожных приступов возникают в височной доле [203]. Условно височную эпилепсию делят на два вида: медиальная височная эпилепсия и латеральная височная эпилепсия. Данное разделение широко распространено, хотя клиническая симптоматика частично совпадает из-за быстрого распространения эпилептиформной активности от латеральной коры до медиальной, и наоборот [203]. Эта классификация имеет важное значение в клинической практике.

При локализации нейронально-глиальных опухолей в медиальных отделах височной доли характерны следующие особенности височной эпилепсии [13]:

- Трехкомпонентный паттерн приступов (аура, замирание, автоматизмы);
- Частичное сознание обычно сохраняется, особенно на ранних стадиях, и медленное развитие приступов;
 - Ауры: висцеральные, цефалгические, вкусовые, дисмнестические, аффективные, перцептивные и вегетативные;
 - Дистоническая поза контралатеральной верхней конечности и ипсилатеральный автоматизм;
 - При припадках, возникающих в доминантной височной доле - остановка речи во время приступа и дисфазия постиктальном периоде;
 - Приступы обычно длятся > 2 мин, с медленным развитием и постепенным началом / завершением;
 - Вегетативные изменения (например, неприятные ощущения в эпигастральной области, бледность или покраснение кожных покровов, тахикардия, расширение зрачка, потливость, пилоэрекция, тошнота, рвота, урчание в животе, недержание мочи);
 - Автоматизм обычно принимает форму ороалиментарного (причмокивание, жевание, глотание), жестикуляции (например, нащупывание, ерзание, повторение, двигательные действия, раздевание, ходьба, сексуально направленные действия, ходьба, бег);

- Спутанность сознания;
- Вторичная генерализация (до тонико-клонического приступа) – приступ, начавшийся как простой парциальный (с сохранной осознанностью) может перейти во вторично-генерализованный, если патологическое возбуждение распространится на все области мозга [203].

При локализации нейронально-глиальных опухолей в латеральных отделах височной доли характерны следующие особенности височной эпилепсии [13]:

- Наблюдается значительное совпадение клинических и ЭЭГ-признаков медиальной и латеральной эпилепсии височной доли, вероятно, из-за быстрого распространения разрядов между этими двумя анатомическими областями.
- Простые слуховые явления, такие как гул, жужжание, шипение и рев могут возникать, если разряды исходят из верхней височной извилины (извилина Гешля);
- Обонятельные и вкусовые приступы представляют собой обонятельные и вкусовые иллюзии и галлюцинации, обычно в форме неприятных запахов и вкуса;
- Более сложные галлюцинаторные или иллюзорные состояния возникают при судорожных разрядах области ассоциативных зон височной доли. Например, структурированные визуальные галлюцинации, сложные визуальные паттерны, музыкальные звуки и речь. Могут возникать иллюзии размера (макропсия, микропсия), формы, веса, расстояния или звука.
- Аффективные, висцеральные и психические ауры встречаются реже, чем при медиальной височной эпилепсии.
- Неокортикальные (латеральные) височные эпилепсии обычно имеют более выраженную моторную активность и могут чаще вторично генерализовываться из-за распространения возбуждения за пределы височной доли. Иногда утверждают, что сознание в момент приступа может сохраняться дольше, чем при типичном медиальном височном приступе.
- Автоматизмы могут быть односторонними и иметь более выраженные моторные проявления, чем при медиальной височной эпилепсии.
- Постиктальные явления, амнезия во время и/или после приступа и разные психиатрические проявления неотличимы от тех, которые возникают при

медиальной височной эпилепсии [203].

1.4 Эпилептогенез при нейронально-глиальных опухолях

Нейронально-глиальные опухоли головного мозга тесно связаны с возникновением судорожных приступов, которые являются основным клиническим симптомом, заставляющих пациентов обращаться к своему врачу [29, 103, 132]. Примерно у 30% пациентов развитие фармакорезистентной эпилепсией связано с опухолевым поражением мозга [133, 225], большинство из которых являются нейронально-глиальными опухолями. У 90-100% пациентов с нейронально-глиальными опухолями головного мозга эпилепсия является фармакорезистентной, т.е. устойчивой к терапии антиэпилептическими препаратами [168, 189]. По данным разных авторов, примерно 20-40% пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией имели в качестве структурного поражения темпоральные нейронально-глиальные опухоли – ганглиоглиому и ДНЭО [42, 132, 133, 200]. В одном исследовании более 85% пациентов с нейронально-глиальными опухолями страдали эпилепсией на протяжении более 2 лет [132]. Однако, несмотря на эпилептогенную природу этих опухолей, бывают случаи, когда нейронально-глиальные опухоли не участвуют в судорожной активности или когда удаление нейронально-глиальной опухоли не приводит к избавлению от судорожных приступов [97]. Например, у некоторой группы пациентов с нейронально-глиальными опухолями обнаруживается ассоциация с кортикальной дисплазией [133]. В этих случаях удаление только одной опухоли бывает недостаточно для избавления пациента от судорожных приступов. Важно понимать, как нейронально-глиальные опухоли могут вызывать судорожные приступы, поскольку от понимания механизмов развития эпилепсии при этих опухолях будет зависеть дальнейшая тактика хирургического лечения. Стоит отметить, что в настоящее время до конца не изучены патофизиологические механизмы развития эпилепсии при нейронально-глиальных опухолях. Предлагаемые в литературе различные гипотезы сосредоточены вокруг того, как эти опухоли влияют на окружающие нервные ткани.

В целом, нейронально-глиальные опухоли могут поражать и влиять на окружающие ткани головного мозга в виде развития в них отека, с помощью механической компрессии и раздражения тканей мозга, в виде развития сосудистой недостаточности (обкрадывания тока крови), индукции глиоза, а также с помощью перестройки окружающих нейронных сетей [201, 225, 232]. Существует мнение, что в эпилептогенезе при этих опухолях важную роль играет нейрональный компонент опухоли, хотя это предположение до сих пор убедительно не доказано [30, 201]. Также предполагается, что нейронально-глиальные опухоли могут внедряться в здоровое мозговое вещество, что в свою очередь приводит к изменению уровней нейротрансмиттеров [232] и к воспалительным реакциям с накоплением клеток микроглии [20]. Гипоксическое воздействие на окружающие ткани может привести к местному раздражению и аномальной пролиферации нейронов [225].

Прилегающие области коры мозга могут подвергаться диспластической реорганизации, что может привести к аномальной возбудимости [178, 189]. На большой серии пациентов была показана эпилептогенность трех гистологических форм ДНЭО с помощью инвазивных электродов, где простые и комплексные формы ДНЭО показали локализацию эпилептогенного очага внутри опухоли (в пределах анатомической границы опухоли), в то время как неспецифические формы ДНЭО показали более обширные области эпилептогенности, выходящие за пределы непосредственно опухолевой ткани [50]. В той же работе ассоциация опухоли с кортикальной дисплазией была обнаружена примерно у двух третей пациентов с ДНЭО и чаще встречалась при неспецифических формах (85%), чем при комплексной (47%).

Формирование сложных эпилептогенных сетей, возникающих в областях, прилегающих непосредственно к нейронально-глиальным опухолям, может быть результатом изменений в ГАМКергической системе, поскольку было показано, что плотность подтипов тормозных нейронов снижается в областях, прилегающих к опухоли [19]. Кроме того, деафферентация в соседних кортикальных регионах может привести к денервационной гиперчувствительности [225]. Исследования с

помощью магнитной энцефалографии показали, что соседние области коры головного мозга меняют синхронизацию локальных сетей, что может снизить порог судорожной активности [24, 166]. Также было обнаружено, что нейротрансмиттеры сверхэкспрессируются в соседних областях коры головного мозга [178]. Одна из распространенных гипотез эпилептогенеза при нейронально-глиальных опухолях состоит в том, что судорожная активность в основном возникает в пограничной зоне (некоторые используют термин «зона столкновения») между солидной частью опухоли и нормальной/здоровой тканью мозга [240]. Точная протяженность этой предполагаемой иктогенной зоны остается неясной. Очевидно, что для каждого пациента с нейронально-глиальной опухолью и с фармакорезистентными судорожными приступами необходим комплексный подход для уточнения пространственных отношений между эпилептогенной зоной и очагом поражения. Наличие существенных доказательств того, что эти опухоли могут менять и влиять на окружающую мозговую ткань, говорит о том, что наилучший исход хирургического лечения с точки зрения эпилептогенности должен учитывать все вышеперечисленные особенности, чтобы добиться наилучших результатов лечения.

1.5 Электроэнцефалографические паттерны височной эпилепсии, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями

При височной эпилепсии первая запись ЭЭГ бывает нормальной примерно в 50% случаев [15]. При повторных записях приблизительно у 90% пациентов наблюдаются эпилептиформные нарушения. Примерно у 10% будет нормальная ЭЭГ между приступами. На многочисленных электроэнцефалограммах, в том числе во время ЭЭГ-мониторинга, регистрируются разные виды нарушений. При рутинной ЭЭГ патологию можно обнаружить лишь у 50% или менее пациентов. Рутинная запись в динамике, запись после депривации сна, ЭЭГ-мониторинг значительно увеличивают вероятность обнаружения изменений ЭЭГ у пациентов с нормальной фоновой ЭЭГ [15].

Возможны следующие варианты рутинной ЭЭГ: отсутствие патологических

изменений, легкая или выраженная асимметрия биоэлектрической активности в фоновой записи, спайки в височных отведениях, острые волны, медленные волны (односторонние или билатеральные, синхронные или асинхронные, могут быть не связаны с височными отведениями).

Нерегулярная дельта-активность может быть единственным нарушением ЭЭГ у некоторых пациентов с эпилепсией височной доли. Как правило, это записывается из передних и средних отделов височной области [15].



Рисунок 9 - Эпилептиформная активность, зарегистрированная на левом сфеноидальном электроде у пациента с височной эпилепсией [15]

Приблизительно у одной трети пациентов с височной эпилепсией имеются самостоятельные или независимые битемпоральные разряды, особенно во сне. Очень часто во время сна расширяется область эпилептиформных разрядов и появляются зеркальные очаги. Если во время бодрствования наблюдается односторонняя фокальная пиковая активность, а независимые контралатеральные разряды отмечаются только во сне, бодрствующая активность является наиболее надежной для локализации фокуса припадка. В быстром сне также наблюдается сужение поля и затухание зеркальных очагов. Таким образом, у пациентов с двусторонними независимыми эпилептиформными разрядами эти интериктальные эпилептиформные разряды, регистрируемые во время бодрствования или быстрого сна, являются наиболее надежными для локализации.

Простые парциальные припадки (с сохранной осознанностью) височного происхождения чаще всего не связаны с изменениями на ЭЭГ. Если они есть, то

изменения на ЭЭГ, как правило, тонкие и довольно очаговые.

Сложные парциальные припадки (с нарушением осознанности) почти всегда связаны с отчетливым иктальным разрядом. При медиальной височной эпилепсии иктальный разряд находится в тета-диапазоне в начале или после начала. Интериктальные паттерны сложного парциального приступа включают региональные спайки, острые волны и региональное замедление. Эти изменения часто обнаруживаются в передней височной области, но встречаются и в других отделах мозга. Нарушения могут быть локальными или билатеральными. Во время иктальной записи с кожи головы может регистрироваться любой из следующих феноменов: основной ритм, состоящий из спайков или острых волн и ритмического замедления; снижение амплитуды (супрессия); ритмические медленные волны; быстрая активность с частотой 10-30 Гц; комплексы спайк-волна; другие изменения или варианты указанных выше пяти феноменов; отсутствие изменений (у 10-30% пациентов). Указанные паттерны могут быть фокальными, односторонними, двусторонними или диффузными. Постиктальная ЭЭГ обычно состоит из генерализованной или локальной медленноволновой активности. Почти в 40% регистрирующихся записей локальное постиктальное замедление биоэлектрической активности указывает на расположение и сторонность очага при сложном парциальном приступе.

При вторично генерализованных тонико-клонических припадках височного происхождения те же самые изменения на ЭЭГ видны на ранней стадии, но иктальные разряды становятся генерализованными, и результирующий мышечный артефакт маскирует ЭЭГ [15].

1.6 ВидеоЭЭГ-мониторинг

Метод видеоЭЭГ-мониторинга используется для продолжительной, непрерывной регистрации ЭЭГ и поведения пациента во время наблюдения с фиксацией событий на аудио и видеофайлы. ЭЭГ регистрируется с использованием, как минимум, 21 канала по международной системе отведений «10-20». В ряде случаев могут применяться дополнительные электроды в проекции

предполагаемой эпилептогенной зоны. Например, височные, расположенные в области скуловой дуги и на сосцевидном отростке, при подозрении на медиальную височную эпилепсию. Для максимально точного определения локализации источника патологической активности, может применяться международная система отведений «10-10» с использованием более 80 электродов. Продолжительность непрерывной записи зависит от поставленных задач и не должна быть лимитирована. В большинстве случаев, по данным Айвазяна С.О. [1], продолжительность записи колеблется между 3 и 5 сутками, но может достигать и 14 суток. Возможность регистрации событий родственниками пациента и медицинским персоналом, постраничный анализ полученной записи позволяют детально изучить весь объем информации, зарегистрированной при исследовании. Обязательным, в рамках предоперационного обследования, является регистрация нескольких иктальных событий, за исключением совсем очевидных случаев.

Задачи, которые ставятся при выполнении ВЭЭГ, включают:

- Определение локализации ирритативной зоны (интериктальный фокус).
- Анализ семиотики приступов и определение локализации симптоматогенной зоны.
- Определение зоны начала приступа по данным ЭЭГ.

С целью провокации эпилептических приступов во время видеоЭЭГ-мониторинга применяются различные пробы: гипервентиляция, фотостимуляция глаз, депривация сна, отмена противосудорожных препаратов т.д.

1.7 Визуализация нейронально-глиальных опухолей

Визуализационные характеристики ДНЭО и ганглиоглиом имеют неспецифический и переменный характер за исключением сигнальных характеристик, которые обычно имеют изо/гипоинтенсивный сигнал на T1 взвешенных изображениях (ВИ) и варьирующий по интенсивности от умеренного до гиперинтенсивного сигнал в T2 и FLAIR ВИ. Как правило, в случаях с ганглиоглиомами и ДНЭО преобладает кистозно-солидный вариант строения (нередко так называемый «мультикистозный»), а размеры могут варьировать от

нескольких сантиметров до гигантских мультилобарных [2, 7, 14, 78, 132, 207, 226]. Также в отличие от ряда церебральных опухолей практически отсутствует масс-эффект и перифокальный отек. В 30% случаев ДНЭО и до 50% ганглиоглиомы могут иметь в структуре петрификаты [154].

МР-картина ганглиоглиом

По отношению к коре головного мозга, ганглиоглиомы являются гипо- или изоинтенсивными на T1 взвешенных изображениях и гиперинтенсивными на T2 / FLAIR. Перифокальный отек, как правило, не характерен для ганглиоглиомы [14, 132, 222]. В некоторых случаях рядом с опухолью визуализируется фокальная кортикальная дисплазия [132, 222]. Выраженность контрастного усиления ганглиоглиом варьируется от нулевого или минимального до умеренного, но неоднородного. Классическая МР-картина ганглиоглиомы - кистозная масса с увеличивающимся узелком на стенке. Также отмечается гомогенное контрастирование солидного узла опухоли (Рисунок 10) [154].

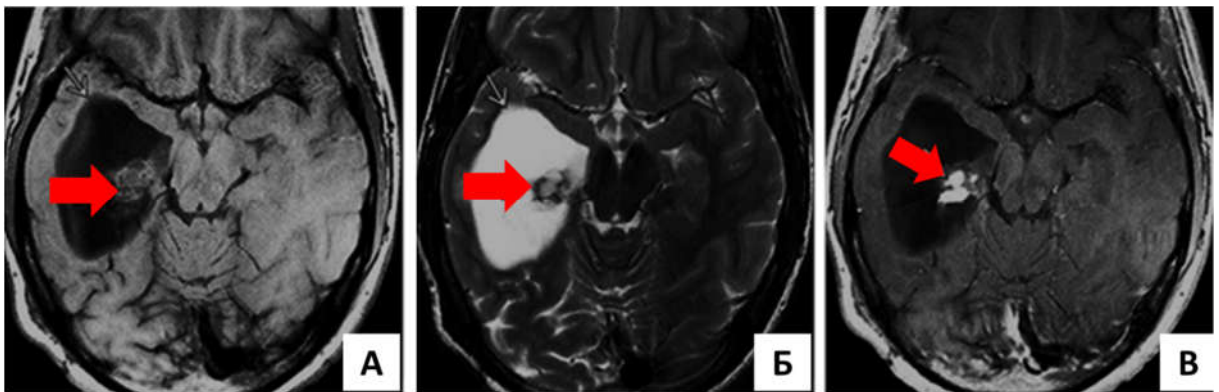


Рисунок 10 - МРТ головного мозга (аксиальные срезы) у мужчины с эпилепсией.

T1-режим показывает ганглиоглиому с кистозным и гетерогенным солидным компонентом в правой височной доле (А); T2-режим показывает гиперинтенсивную кисту (Б); T1-режим с контрастным усилением (В). Стрелкой показан узелок [154]

При бесконтрастной компьютерной томографии кистозный компонент наблюдается почти в 60% случаев. Примерно у 30% имеется хорошо очерченная гиподенсная киста с изоденсным узелком, в то время как у 40% в основном гиподенсная киста. От 30 до 50% случаев ганглиоглиомы кальцинируются. Кровоизлияния встречаются редко [2, 7, 14, 154].

МР-картина ДНЭО

ДНЭО обычно поражает кору головного мозга. Основными отличительными признаками для дифференциации ДНЭО от диффузных глиом являются дольчатая архитектура, резко очерченные края и отсутствие масс-эффекта без перифокального отека [78, 207]. ДНЭО выглядит как кистозное или мультикистозное объемное образование, гипоинтенсивная или почти изоинтенсивная в режиме T1 и гиперинтенсивная как в режиме T2, так и в режиме FLAIR [154]. Высокая интенсивность сигнала внутри опухоли (вид мыльного пузыря) с внутрикистозными перегородками, гиперинтенсивность тонкого слоя мозгового вещества вокруг опухоли в режиме FLAIR (признак ободка или кольца), являются общими признаками ДНЭО (Рисунок 11) [2, 7, 14, 154].

При **бесконтрастной компьютерной томографии** ДНЭО гиподенсные с кистозным видом в половине случаев и могут проявляться в виде кальцифицированного гиперденсного очага. Деформация прилежащей к опухоли внутренней пластинки кости черепа указывает на хроническое очаговое давление – также характерный признак для ДНЭО [154].

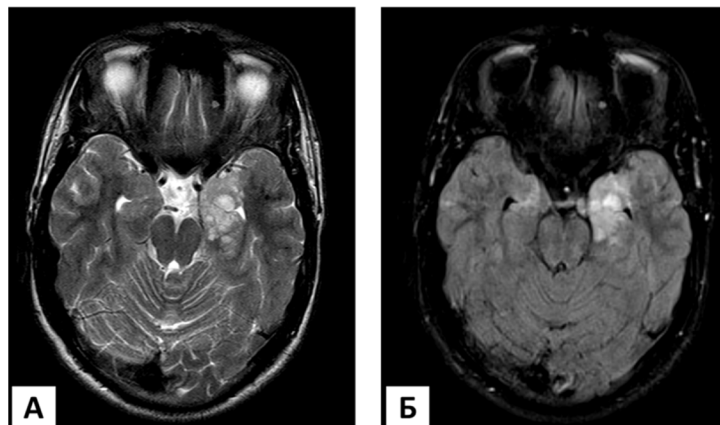


Рисунок 11 - Характерный вид ДНЭО на МРТ головного мозга в виде множественных кист по типу «мыльных пузырей» Аксиальные срезы в режиме T2 (А), в режиме FLAIR (Б)

Кальцификация и кровоизлияние встречаются редко [2, 7, 14, 154]. Около трети сложных форм ДНЭО контрастируются после введения контрастного препарата, с формированием узлового рисунка и/или с периферическим ободкообразным усилением сигнала вокруг опухоли [2, 7, 14, 154].

В настоящее время МР-особенности гистологических вариантов ДНЭО подразделяются на три типа:

- тип 1 (кистозный / поликистозоподобный, хорошо очерченный, сильно гипоинтенсивный на T1ВИ);
- тип 2 (узловой, гетерогенный сигнал);
- тип 3 (диспластически-подобный, изосигнал / гипосигнал на T1ВИ, плохое разграничение, размытие серо-белого вещества) [207].

Простые и сложные формы ДНЭО рассматриваются как тип 1 при МРТ, тогда как неспецифические или диффузные формы ДНЭО рассматриваются как тип 2 или тип 3. Обнаружено, что эпилептогенные зоны значительно различаются среди МР-типов ДНЭО. Эпилептогенная зона локализуется непосредственно в опухоли при 1 типе и вовлекает перифокальную кору при 2 типе, тогда как при 3 типе задействованы более обширные области (Рисунок 12) [50, 210].

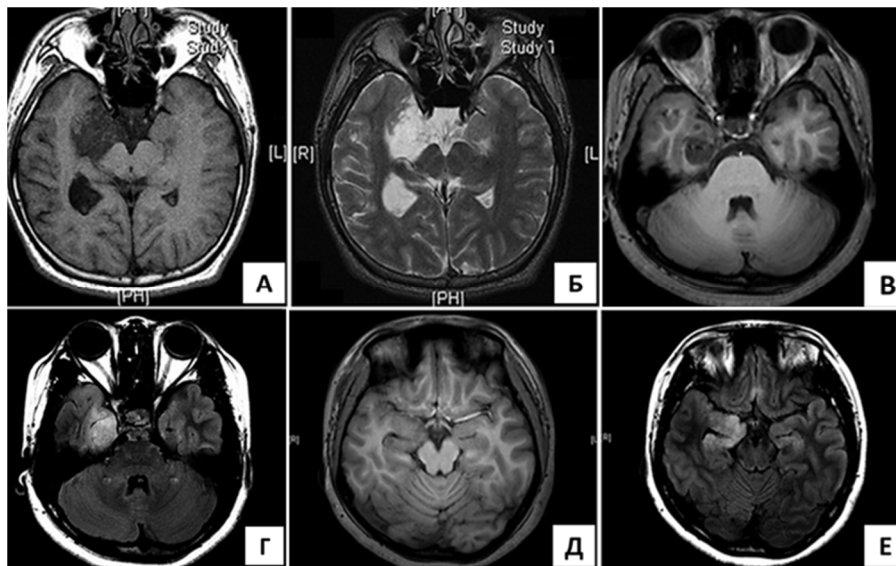


Рисунок 12 - МР-типы ДНЭО, аксиальные срезы. А, В, Д - режим T1, Б-режим T2, Г, Е - режим FLAIR. Тип 1 показывает хорошо очерченную, поликистозоподобную опухоль со сильно гипоинтенсивной на T1- и гиперинтенсивной на T2-взвешенных изображениях (А, Б). Тип 2 показывает узелковое, гетерогенное поражение (В, Г). Тип 3 показывает плохо очерченный, диспластический, изо / гипосигнал T1 с размытым серо-белым веществом (Д, Е) [210]

Отношение ДНЭО и ганглиоглиом к контрастному усилению неоднозначное [7, 213]. В.Н. Корниенко и соавт. [7] утверждают, что до 30% всех ДНЭО и до 50%

ганглиоглиом могут иметь контрастное усиление различной интенсивности и типов. На МР-ангиографии возможно обеднение или отсутствие сосудистого матрикса опухоли [2].

Надо отметить, что некоторые новообразования головного мозга могут копировать рентгенологические характеристики ДНЭО и ганглиоглиом, в большинстве случаев это олигодендроглиомы и астроцитомы Grade I, II [14, 20, 172]. При отсутствии роста и наличии кистозно-солидной структуры этих опухолей может отмечаться схожая МР-картина с последствиями нейроинфекции, посттравматической или постишемической трансформацией тканей головного мозга [2, 7, 14, 132].

1.8 Современное состояние хирургического лечения нейронально-глиальных опухолей височной доли

Хирургическое лечение нейронально-глиальных опухолей прежде всего сосредоточено на эпилептической природе болезни. В рутинных онкологических операциях степень резекции опухоли определяется минимизацией вероятности рецидива. Из-за своей доброкачественной природы, после хирургического удаления нейронально-глиальные опухоли, как правило, не рецидивируют. Частота рецидивирования и злокачественная трансформация нейронально-глиальных опухолей (Grade I) варьируются от 2 до 5% [132, 133, 135]. Таким образом, оптимальная тактика хирургического лечения должна учитывать не только эпилептогенную природу заболевания, но и онкологический аспект - вероятность рецидивирования и злокачественной трансформации [4].

Тем не менее, в настоящее время все еще остается открытым вопрос о тактике хирургического лечения нейронально-глиальных опухолей, до конца не сформулированы основные принципы выбора того или иного метода оперативного лечения [4].

Хирургическое лечение нейронально-глиальных опухолей условно можно разделить на три вида:

1. удаление только опухоли;

2. удаление опухоли с захватом окружающего мозгового вещества;
3. удаление опухоли с дополнительной кортикоэктомией для максимальной резекции всей эпилептогенной зоны.

В то время как применение первых двух видов могут быть ориентированы и основаны на результатах предоперационной МРТ и интраоперационной визуализации опухоли, то последний включает в себя комплексный подход для создания трехмерной пространственной карты всей эпилептогенной зоны. Также большинство авторов отмечают принципиальную разницу в стратегии хирургического лечения нейронально-глиальных опухолей при различных локализациях. На основании этого принято условно делить нейронально-глиальные опухоли на темпоральные и экстратемпоральные формы [4].

В исследовании [45] сравнивалась резекция только патологического очага (lesionectomy) с удалением очага плюс дополнительной резекцией коры (lesionectomy + corticectomy) при локализации нейронально-глиальной опухоли в височной доле – в латеральной и базальной ее частях. Медиальные структуры височной доли резецировались в том случае, если опухоль поражала эти структуры. В тех случаях, когда медиальные структуры были рентгенологически нормальными по внешнему виду, их сохраняли с доминантной стороны и резецировали только с недоминантной. Аналогично для опухолей неокортикальной локализации, которые находились вблизи зоны Вернике, выполнялись только резекции опухоли. Такая стратегия приводила к полному избавлению от приступов у 69% пациентов [45].

Однако в другом исследовании [67], посвященном экстратемпоральным опухолям, структурные резекции нейронально-глиальных опухолей дали лучшие результаты в плане избавления от приступов, но результаты были хуже, чем при операциях по поводу височной эпилепсии. Авторы предполагают, что близость к функциональной коре и большая эпилептогенная зона в экстратемпоральных областях мозга ограничивают полное избавление от приступов после операции [67].

Большинство авторов сходятся во мнении, что тотальное удаление опухоли приводит лучшему исходу избавления от судорожного припадка [46, 133, 156]. Некоторые авторы утверждают, что опухоли медиальной височной доли индуцируют судорожную активность в соседних медиальных структурах, что требует их удаления [26, 140, 148, 177]. Тем не менее, остаются ли эти структуры эпилептогенными после удаления соседней опухоли, все еще остается неясным. Очевидно, что при наличии признаков двойной патологии по данным предоперационной МРТ, которая может наблюдаться у 50-60% пациентов с нейронально-глиальными опухолями (например, опухоль, ассоциированная с ФКД), резекция медиальных структур оправдана [58, 162]. И наоборот, никто не возражает против селективной резекции патологического очага при неокортикальном расположении опухоли в височной доле [200].

В работе Giulioni и др. [87] резекция только патологического очага сравнивалась с так называемыми тейлорированными резекциями для оценки частоты исходов судорожного припадка. Темпоральные нейронально-глиальные опухоли обычно поражают крючок, амигдалу, энторинальную кору, а иногда и сам гиппокамп. В таких случаях предполагают, что опухоль вовлекается в более широкую эпилептогенную сеть [19, 21]. Тейлорированные резекции включают в себя резекцию опухоли, височного полюса, гиппокампа и парагиппокампальной извилины в попытке удалить аномальную ткань, которая генерирует патологические разряды. Авторы обнаружили значительное улучшение исхода припадков у пациентов, перенесших тейлорированную резекцию, предполагая, что при опухолях медиальной височной доли медиальные структуры являются эпилептогенными и должны быть резецированы даже при отсутствии структурных нарушений по данным нейровизуализации [87]. В исследовании Clusmann и др. [54] 78 пациентам (из них 43 пациента с нейронально-глиальными опухолями), оперированным по поводу структурной медиальной височной эпилепсии, проведены различные вариации тейлорированной резекции, что привело к полному избавлению от приступов у 78 % пациентов. Однако, такие операции сопровождались ухудшением памяти в послеоперационном периоде [18, 72],

особенно после операций на доминантной по речи стороне. С целью минимизации дефицита памяти была разработана методика множественных транссекций гиппокампа (МТГ) [202]. Всего в мире проведено 145 таких операций, из них 6 операций по поводу темпоральных НГО доминантного полушария [138, 164, 223]. МТГ применялись одновременно с резекцией темпоральной НГО в тех случаях, когда после удаления опухоли эпилептиформные разряды сохранялись на гиппокампе по данным интраоперационной ЭКоГ [107]. Эффективность таких операций по данным литературы колеблется от 64,7 % до 94,7 % [82, 158, 164, 202, 221, 223].

Каждая из хирургических методик сопряжена с риском развития осложнений и их вероятность развития будет зависеть в первую очередь от места локализации нейронально-глиальной опухоли. Осложнения хирургического вмешательства при поражениях височной доли включают гемипарез, снижение памяти, дефицит полей зрения, парез глазодвигательного нерва, сенсорная афазия и повреждение сосудов в парамезенцефальной цистерне [26, 163, 165, 198].

1.9 Резюме к главе 1

Таким образом, несмотря на отсутствие четкой хирургической стратегии при лечении темпоральных НГО, ассоциированных с эпилепсией, появились попытки прийти к общему пониманию, определяющего дифференцированный подход к хирургическому лечению этих опухолей.

Во-первых, имеются относительно убедительные доказательства того, что ДНЭО и ганглиоглиомы, поражающие медиальные структуры, требуют резекции этих структур, как на доминантной, так и на недоминантной стороне или требуют применения функционально щадящих операций, как например МТГ.

Во-вторых, есть доказательства того, что МР-интактные медиальные структуры способствуют распространению эпилептиформности, и некоторые авторы считают, что риски резекции медиальных структур доминантного полушария могут перевесить потенциальные выгоды.

В-третьих, нейронально-глиальные опухоли неокортикальной локализации могут быть эффективно удалены с помощью резекции только одной опухоли без дополнительного удаления мозгового вещества при условии сохранения функционально значимых зон коры головного мозга. И, наконец, радикальность удаления опухоли и длительность эпилепсии до операции являются наиболее важными предикторами в определении исхода судорожного припадка.

Глава 2 Материалы и методы исследования

2.1 Общая характеристика клинического материала

Данная диссертационная работа представляет собой когортный нерандомизированный ретроспективно-проспективный анализ результатов хирургического лечения 114 взрослых пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли, прооперированных в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2011 по 2022 год включительно. Такой дизайн позволяет использовать накопленные данные пациентов, прооперированных в период с 2011 по 2019 год (ретроспективная часть), и дополнить их результатами наблюдения пациентов, оперированных с 2020 по 2022 год (проспективная часть). Выбор данного дизайна исследования был обусловлен необходимостью детального изучения результатов хирургического лечения нейронально-глиальных опухолей височной доли у взрослых пациентов, а также необходимостью объединения большого объема данных для повышения статистической мощности исследования и актуальности результатов. Когортный подход позволяет проследить исходы лечения в определенной группе, а сочетание ретроспективного и проспективного анализа обеспечивает более полное и актуальное понимание проблемы. Нерандомизированный дизайн выбран вследствие невозможности случайного распределения пациентов без ущерба для качества медицинской помощи и этических норм.

В исследование были включены взрослые пациенты старше 18 лет на момент оперативного лечения с верифицированными нейронально-глиальными опухолями височной доли. Критерии исключения – наличие в анамнезе данных об оперативных вмешательствах по поводу основного заболевания: стереотаксическая биопсия опухоли, неудачная попытка удаления опухоли, субтотальное или частичное удаление опухоли и прохождение лучевой и

химиотерапии, радиохирургии до хирургического лечения, выраженное снижение когнитивного статуса и период катамнестического наблюдения меньше 1 года.

По наличию или отсутствию резистентности к противосудорожной терапии пациенты были разделены на две группы: **онкологическая группа** – в эту группу вошли 66 пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями, которые сопровождались структурной височной эпилепсией (у 7 пациентов онкологической группы не было приступов как до, так и после операции), не резистентной к противосудорожной терапии и которые были прооперированы по онкологическим показаниям. Под «онкологическими показаниями» подразумевается комплекс объективных событий или признаков, характерных для биологического поведения всех глиальных опухолей головного мозга. Во вторую группу – **эпилептологическую** – вошли 48 пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями, ассоциированными с фармакорезистентной височной эпилепсией. Под фармакорезистентностью подразумевается сохранение у пациента эпилептических приступов, несмотря на полноценные попытки применения двух и более переносимых и корректно подобранных схем приема противосудорожных препаратов, как в монотерапии, так и в комбинации [122]. Фармакорезистентность, показания к операции и объем оперативного лечения у пациентов данной группы определялись на мультидисциплинарном консилиуме с участием эпилептолога, нейрохирурга, нейрофизиолога, нейропсихолога и нейрорентгенолога.

Ретроспективный сбор: извлечение медицинской документации из архива и информационной системы (e-med, Асклепиус) НМИЦ нейрохирургии им. ак. Бурденко.

Перспективный сбор: наблюдение и опрос пациентов после операции через телефонные интервью, анкетирование и очные визиты.

Катамнез собран путем телефонных интервью, письменного анкетирования по почте и очной явки пациентов для контрольных обследований после операции. Для обработки полученной информации была создана база данных в программе Microsoft Office Excel 2010.

При анализе данных оценивали возраст, пол, клинические проявления заболевания (семиотика эпилептических приступов), анамнез, в том числе, возраст на момент дебюта заболевания, длительность эпилепсии до хирургического лечения, характер судорожных приступов и резистентность к терапии противосудорожными препаратами, когнитивный и психический статус, состояние поля зрения на момент оперативного лечения, нейровизуализационные параметры нейронально-глиальных опухолей височной локализации, электроэнцефалографические данные. Указанные категории анализировали также на этапе катamnестического осмотра.

2.2 Характеристика эпилептического синдрома

Для оценки эпилептических приступов Международная противоэпилептическая лига (ILAE) в 2017 году предложила новую классификацию эпилептических приступов и эпилептических синдромов [195]. Согласно данной классификации все эпилептические приступы делятся на приступы с фокальным, генерализованным и неизвестным началом, а также на приступы с двигательными проявлениями (моторные) и без (немоторные). Эпилепсия, ассоциированная с нейронально-глиальными опухолями головного мозга, называется структурной (предыдущее название – симптоматическая эпилепсия).

Учитывая недостатки новой классификации [10], сложности в интерпретации данных и тот факт, что большинство пациентов были обследованы и проходили лечение до принятия новой классификации в 2017 году (в Российской Федерации данная классификация начала широко применяться, начиная с 2018-2019 гг.), а также для сопоставления и сравнения наших данных с международными публикациями по данной теме, было принято решение о разделении эпилептических приступов на:

1. фокальный приступ;
2. фокальный приступ со вторичной генерализацией;
3. генерализованный приступ;

В каждом случае отдельно анализировались предвестники приступов – ауры. Оценку исходов хирургического лечения эпилепсии проводили по модифицированной Шкале Engel [73, 230]:

I класс. Отсутствие приступов, отрицательно влияющих на качество жизни

I А. Полное отсутствие приступов

I В. Наличие только аур

I С. Наличие приступов, нарушающих качество жизни после операции, но отсутствие таковых в течение последних 2 лет

I D. Генерализованные приступы только при отмене антиконвульсантов

II класс. Редкие приступы, нарушающие качество жизни

II А. Полное отсутствие приступов, нарушающих качество жизни после операции, но наличие редких приступов на момент оценки

II В. Редкие приступы, нарушающие качество жизни

II С. Частые приступы после операции, но редкие на момент обследования

II D. Приступы, проявляющиеся только во время сна

III класс. Существенное улучшение

III А. Существенное снижение частоты приступов

III В. Отсутствие приступов, влияющих на качество жизни в течение не менее 2 лет после операции, но их рецидив на момент обследования

IV класс. Несущественное улучшение

IV А. Снижение частоты без улучшения качества жизни

IV В. Отсутствие динамики

IV С. Учащение приступов

Благоприятным исходом считали полное избавление от судорожных приступов и противосудорожной терапии после операции за весь период наблюдения – класс Ia исхода хирургического лечения эпилепсии по Engel. Прочие классы по шкале Engel расценивались как неблагоприятный исход, поскольку пациенты полностью не избавлялись от судорожных приступов после хирургического лечения и продолжали принимать противосудорожную терапию.

В случаях, когда хирургическое лечение приводило к полному избавлению от судорожных приступов после операции и отсутствия признаков типичной эпилептиформной активности по данным длительного видеоЭЭГ-мониторинга, пациенту, спустя 6-12 месяцев после операции, постепенно снижали дозировку противосудорожных препаратов с последующей отменой противосудорожной терапии. У пациентов с неблагоприятным исходом хирургического лечения противосудорожная терапия пролонгировалась или проводилась коррекция терапии эпилептологом на основе контрольных снимков МРТ головного мозга после операции и результатов длительного видеоЭЭГ-мониторинга.

2.3 Нейропсихологическое исследование пациентов

Проведен общий синдромный нейропсихологический анализ имеющихся когнитивных расстройств в зависимости от возраста на момент дебюта эпилептических приступов и длительности эпилептического синдрома, локализации опухоли и типа проведенного вмешательства, без учета строгих количественных показателей. Это обусловлено тем, что пациенты исследовались с помощью разных методов и методик, а также вследствие большого разнообразия клинической картины у пациентов до операции.

Примерно в равной доле пациенты исследовались с помощью разных методов. Однако у всех пациентов использовались: структурированное интервью (установление продуктивного контакта, сбор анамнестических данных, установление ориентировки в текущем времени, месте, личной ситуации, сбор жалоб). Оценивалась активность пациента, в том числе, и речевая. Для исследования профиля латеральной организации: части пациентам проводилось дихотическое прослушивание и всем - самостоятельное заполнение анкеты предпочтения руки при выполнении бытовых действий.

Части пациентам проведено нейропсихологическое исследование по методу А.Р.Лурия [8]. При этом оценивались:

1. Регуляторные функции (по особенностям вхождения в задания, удержанию программы и переключению, характеру ошибок по ходу всего исследования, оценивалась вербальная беглость – фонематическая и семантическая);

2. Кинетический и кинестетический, а также пространственный праксис;

3. Зрительный гнозис;

4. Пространственные функции (копирование домика, чертеж кубика, расстановка стрелок и определение времени по немым часам);

5. Мышление (понимание переносного смысла сюжетной картинки и рассказа, серийный счет, трактовка переносного смысла пословиц);

6. Особый акцент делался на изучении памяти: оценивалась память на текущие и отдаленные события, слухоречевая память: предъявлялись стандартные наборы из 5 слов, 2 серий по 3 слова – изучалось непосредственное и отсроченное воспроизведение, оценивался пересказ рассказа и запоминание 6 невербализуемых фигурок для оценки зрительной памяти;

7. Речевые функции: спонтанная речь, называние (по стандартному альбому с 24 картинками), понимание речи (в том числе и логико-грамматических конструкций), повторение, исследование фонематического слуха, серийный счет, чтение и письмо.

Часть пациентов исследовалась с помощью использования другого набора методик:

1. Для оценки внимания: кодирование (digit-symbol modalities test (DSMT)) и Цветовые дорожки (Color trail test (CCT));

2. Для оценки регуляторных функций: нейропсихологический тест Струпа (Stroop neuropsychological screening test (SNST)), тест на вербальную беглость (verbal fluency) (фонематическая беглость, семантическая беглость, глагольная беглость, беглость с переключением категорий);

3. Для оценки слухоречевой памяти: тест на заучивание 15 слов (Rey Auditory Verbal Learning Test), тест на вербальную рабочую память (digit span, subtest from Wechsler memory scale (WMS-IV)), пересказ двух рассказов (Logical memory subtest from Wechsler memory scale (WMS-IV));

4. Для оценки зрительно-пространственной памяти: тест на заучивание 6 фигур (Brief Visual Memory Test (BVMT-R));

5. Для оценки зрительно-пространственного гнозиса: тест линий Бентона (Judgement of Line Orientation (JLO)).

Кроме того, при интерпретации результатов нейропсихологического обследования учитывались характер выполнения заданий, тип допускаемых ошибок, критичность к ошибкам, возможность самокоррекции и коррекции ошибки, легкость переключения внутри задания и между заданиями.

2.4 Нейропсихиатрическое исследование пациентов

Оценка психического статуса проводилась врачом-психиатром как до операции, так и после путем личной беседы, а также с помощью Краткой шкалы оценки психического состояния (Mini-Mental State Examination, MMSE) и Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Результаты обследования пациентов вносились в специально разработанную Карту пациентов (Приложение А) для последующей систематизации полученных данных и анализа.

Краткая шкала оценки психического состояния (шкала MMSE) (Приложение Б) создана для выявления различных когнитивных нарушений, в том числе и деменции. В ходе прохождения теста врач-психиатр задает вопросы, за каждый правильный ответ или действие пациент получает 1 балл. Оцениваются такие показатели как восприятие слов, внимание и счет, память, речь, чтение, письмо, выполнение операций из трех действий, копирование. Результат теста получается путем суммации баллов по каждому из пунктов. Максимальный показатель в данном тесте – 30 баллов, который соответствует наиболее высокому когнитивному статусу. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (шкала HADS) (Приложение В) применялась для определения уровня тревоги и депрессии, которые испытывает пациент до или после операции. Данная шкала включает четырнадцать пунктов: 7

пунктов относятся к тревоге и еще 7 – к депрессии. Каждый пункт оценивается от 0 до 3 баллов. Соответственно пациент во время теста может набрать от 0 до 21 балла, по каждой части в отдельности, либо за тревогу, либо за депрессию: 0-7 баллов – говорит об отсутствии достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии; 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11-21 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия

2.5 Нейроофтальмологическое исследование пациентов

Осмотр офтальмолога до и после операции, а также в динамике включал исследование остроты и поля зрения, офтальмоскопию, тонометрию, биомикроскопию. Поле зрения исследовали методом автоматической статической периметрии на анализаторе поля зрения Humphrey II-730 («Humphrey Instruments Inc.», США) по программе Threshold test Central-30-2 и методом мануальной кинетической периметрии на периметре Форстера объектом белого цвета 5 мм.

Автоматическая статическая периметрия по программе Threshold test Central-30 2 дает возможность определить дефекты поля зрения различной глубины и детально исследовать центральную область поля зрения в пределах 30°. Мануальная кинетическая периметрия позволяет судить о максимально сохранном, до 90° с височной стороны, поле зрения в горизонтальном меридиане.

Классификация нарушений поля зрения в зависимости от степени выраженности, где 0 – это нормальное поле зрения, а 4 –полная гомонимная гемианопсия, представлена на рисунке 13.

Степень выраженности	Характер дефекта поля зрения по данным автоматической статической периметрии	Правый глаз	Левый глаз
0	Нормальное поле зрения		
1	Неполная верхнеквадратная гомонимная гемианопсия		
1a	Неполная верхнеквадратная гомонимная гемианопсия с сохранением не менее 20 градусов от точки фиксации		
1б	Неполная верхнеквадратная гомонимная гемианопсия с сохранением менее 20 градусов от точки фиксации		
2	Полная верхнеквадрантная гомонимная гемианопсия		
3	Выпадение верхних гомонимных квадрантов и сужение нижних гомонимных квадрантов		
4	Полная гомонимная гемианопсия		

Рисунок 13 - Классификация дефектов поля зрения

2.6 Характеристика инструментальных методов обследования

Магнитно-резонансная томография проведена всем пациентам на аппаратах напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тесла. Стандартный набор последовательностей МР-исследования включало проведение МРТ в режимах T1, T2, FLAIR, T1 с контрастным усилением в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях. При подозрении на двойную патологию, например, ассоциация нейронально-глиальной опухоли с ФКД, выполнялась МРТ по эпилептологическому протоколу (HARNES-MRI). МРТ головного мозга с контрастным усилением проводилась через 3-6 месяцев после операции. На первые сутки после операции всем пациентам проводилась компьютерная томография для исключения интракраниальных осложнений.

Функциональная магнитно-резонансная томография с речевыми парадигмами и МР-трактография дугообразного пучка проведены при локализации нейронально-глиальной опухоли в доминантной по речи височной доле, если границы хирургической резекции патологической зоны располагались в непосредственной близости к зоне Вернике.

Позитронно-эмиссионная томография головного мозга проведена в целях дифференциальной диагностики нейронально-глиальной опухоли от других внутримозговых опухолей. В качестве радиофармпрепарата использовались метионин, тирозин, фтор и глюкоза.

Волюметрия проводилась для вычисления объема опухоли по данным предоперационных снимков МРТ, также вычисление объема остаточной опухолевой ткани по данным послеоперационных снимков МРТ. Для этого использовали программу Inobitec Dicom Viewer Pro версии 2.7.1 (ООО «ИНОБИТЕК», Россия), последовательно оконтуривая измененный патологический сигнал в режиме FLAIR на каждом срезе. При работе в программе Inobitec Dicom Viewer Pro версии 2.7.1 подсчет объемов проводился автоматически при выполнении сегментации. Удаление опухоли считалось тотальным, если на послеоперационных снимках МРТ не выявлялись остаточные фрагменты опухоли. Близко к тотальному считалось удаление более 90% опухоли, а субтотальным и частичным – удаление менее 90% опухоли

Электроэнцефалография

Пациентам с судорожными приступами в анамнезе проведены электроэнцефалографические исследования. При неинформативности скальповой ЭЭГ и для сопоставления семиотики судорожных приступов с электроэнцефалографической картиной и данными нейровизуализационных исследований проводился длительный видеоЭЭГ-мониторинг.

Интраоперационно использовался видео-ЭЭГ комплекс Nicolet One V44 (США). Стационарные записи осуществлялись на энцефалографе Natus Nicolet One (Natus Medical Incorporated, США) с установленным программным обеспечением «Запись и анализ ЭЭГ NicoletOne»

Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг

Во время операции проводился мониторинг скальповой ЭЭГ. Игольчатые электроды были установлены в теменных, затылочных, задневисочных отделах полушарий билатерально. Регистрация ЭКоГ с помощью 8-контактного электрода grid либо 4- или 6-контактных электродов strip. Описывалась динамика скальповой

ЭЭГ и сеансы электрокортикографии с указанием областей регистрации и наблюдаемых феноменов. После резекции основного объема опухоли проводилась контрольная запись электрокортикографии.

2.7 Общая характеристика хирургических методов лечения

Особенности анестезиологического пособия. Выбор анестезии во время операции у пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли зависит от необходимости использования интраоперационной ЭКоГ. Не применяются препараты, угнетающие биоэлектрическую активность головного мозга, например, не применяются бензодиазепины (мидозолам, реланиум и т.д.). Несколько проспективных рандомизированных исследований [161, 220] показали преимущество тотальной внутривенной анестезии пропофолом в дозе 4-12 мг/кг/ч для обеспечения более низкого внутричерепного давления и лучшей релаксации мозга во время операции. Также необходимо отменять противосудорожные препараты накануне перед операцией для предотвращения негативного влияния на результаты интраоперационного нейрофизиологического мониторинга.

Удаление нейронально-глиальных опухолей под общим наркозом (комбинация пропофола и фентанила) без применения интраоперационной ЭКоГ преследует цели, аналогичные целям большинства операций с трепанацией черепа.

Оснащение операционной

Для проведения операции необходимы определенные условия в плане оснащенности операционной. Такие операции, как правило, проводятся в крупных специализированных центрах, которые занимаются хирургией фармакорезистентной эпилепсии. Одним из обязательных условий для микрохирургического удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей является возможность оптического увеличения интраоперационного вида и достаточное освещение. С этой целью все оперативные вмешательства в нашей диссертационной работе проведены с использованием операционного микроскопа ОРМІ Pentero (Carl Zeiss, Германия) и набором микроинструментов. Следует отметить, что для хирургии нейронально-глиальных опухолей височной

локализации играет важную роль такие ключевые инструменты, как окончатые биполярные пинцеты (желательно иметь инструменты разной конфигурации и длины) и микроножницы (например, для препарирования Сильвиевой вены).

Для удаления опухоли через фрезевое отверстие (малоинвазивная burr hole микронейрохирургия) диаметром 14 мм применялось специальное устройство для управления операционным микроскопом МАРИ (ООО «Толикети», Россия). Это устройство позволяет менять положение микроскопа, увеличение и освещенность, благодаря чему хирургический объект всегда находится в фокусе, что обеспечивает безопасность и быстроту манипуляций. Это приспособление принципиально изменяет возможность операций под микроскопом и облегчает задачу хирурга оперировать без шпателей.

При удалении небольших нейронально-глиальных опухолей, особенно глубинной или неокортикальной локализации, в некоторых случаях мы применяли систему безрамной интраоперационной электромагнитной нейронавигации Fiagon (Fiagon GmbH, Германия). Навигационная система Fiagon позволяет с высокой точностью ориентироваться в структурах головного мозга пациентов, тем самым ускорять операционный процесс и поиск опухоли, а также произвести точную краниотомию с адекватными размерами. Принцип работы нейронавигационной системы заключается в создании генератором электромагнитного поля вокруг головы пациента, являющееся системой координат, в котором находится хирургический инструмент, оснащенный встроенным электромагнитным сенсором. Перемещение сенсора в пространстве изменяет характеристики поля в этой точке, что позволяет навигационной системе определять координаты инструмента.

Объем резекции

В хирургии темпоральных нейронально-глиальных опухолей, ассоциированных с эпилепсией, наибольшую проблему представляет определение оптимального объема резекции опухоли. Выбор объема резекции опухоли зависит в первую очередь от МР-семиотики опухоли (размеры опухоли, подозрение на ассоциацию с ФКД), от ее локализации в височной доле, результатов

нейропсихологического тестирования пациента до операции и интраоперационных данных ЭКоГ. В нашем исследовании при выборе объема резекции опухоли мы руководствовались следующими принципами:

1. Если опухоль располагалась в латеральной височной коре (в области неокортекса или в его глубине), то проводилось селективное удаление только одной опухоли;

2. Если опухоль располагалась в области полюса височной доли или в области амигдалы и крючка, без распространения в сторону гиппокампа по данным предоперационной МРТ головного мозга, то проводилось селективное удаление только опухоли. Если по данным интраоперационной ЭКоГ после удаления опухоли определялась выраженная эпилептиформная активность или она сохранялась со стороны гиппокампа, то принималось решение в пользу удаления медиальных структур височной доли или проводились множественные транссекции гиппокампа (при локализации патологического процесса в доминантной височной доле).

3. При локализации опухоли в области амигдалы и крючка с распространением на гиппокамп или при гиппокампальной локализации проводилось удаление опухоли с резекцией медиальных структур, т.е. выполнялась селективная амигдалогиппокампэктомия (САГЭ) или селективная гиппокампэктомия (СГЭ).

4. Переднемедиальная височная лобэктомия (ПМВЛЭ) проводилась при диффузных нейронально-глиальных опухолях и при подозрении на ассоциацию с фокальной кортикальной дисплазией по данным предоперационной МРТ и по данным ПЭТ/КТ с глюкозой. Также при выборе методики ПМВЛЭ учитывались такие показатели, как длительность эпилепсии до операции, характер и ЭЭГ-семиотика судорожных приступов, когнитивный статус пациента до операции.

Следует отметить, что у фармакорезистентных пациентов объем резекции опухоли определялся на мультидисциплинарном врачебном консилиуме с участием невролога-эпилептолога, нейрохирурга, нейрофизиолога, нейропсихолога, нейрорентгенолога.

Краниотомия

Выбор краниотомии зависел от предпочтения оперирующего хирурга, от его навыков и опыта проведения подобных операций, а также от планируемого объема резекции опухоли и локализации опухоли в височной доле.

Стандартно проводились следующие виды краниотомий:

- **Птериональная или мини-птериональная краниотомия** – при данном виде краниотомии применялись следующие доступы к удалению опухоли:

- Транссильвиевый – для подхода к опухоли, которая располагалась в области медиальных отделов височной доли. Также при данном доступе производились множественные транссекции гиппокампа;

- Транскортикальный – для подхода к опухоли в области передних отделов неокортекса и полюса височной доли. Также данный доступ применялся при проведении ПМВЛЭ;

- **Подвисочная краниотомия** – при данном виде краниотомии применялся подвисочный доступ вдоль основания средней черепной ямки к опухоли медиобазальной локализации;

- **Срединная затылочная краниотомия** – при данном виде краниотомии применялся супрацеребеллярный транстенториальный доступ к удалению опухоли в области задних отделов гиппокампа и парагиппокампальной извилины;

- **Краниотомия над проекцией опухоли** – преимущественно проводилась при конвекситальной локализации опухоли в средней и задних отделах височной доли;

- **Burr hole краниотомия** - удаление опухоли через фрезевое отверстие диаметром 14 мм – при данном виде малоинвазивного доступа производилось селективное удаление опухоли медиобазальной локализации (фрезевое отверстие накладывалось над наружным слуховым проходом у основания средней черепной ямки и осуществлялся подвисочный доступ к удалению опухоли медиобазальной локализации), также опухоли в области амигдалы, крючка и головки гиппокампа (фрезевое отверстие накладывалось над проекцией Сильвиевой щели в ее передней

трети и осуществлялся трансильвиевый доступ к удалению опухоли) и для проведения переднемедиальной височной лобэктомии.

Положение пациента на операционном столе

Все краниотомии выполнялись в положении пациента в супинации с поворотом головы в противоположную от доступа сторону, за исключением субокципитального срединного доступа, который выполнялся в положении пациента сидя на операционном столе. Положение пациента сидя на операционном столе позволяло сохранить топографическую анатомию структур задней черепной ямки, а также естественное дренирование ликвора. Наряду с преимуществами возвышенное положение головы несло риск воздушной эмболии. Для профилактики данного осложнения, производился тщательный гемостаз на каждом этапе операции и достаточная гидратация пациента. В качестве детекции интраоперационной воздушной эмболии использовалось постоянное мониторирование уровня pCO_2 .

2.8 Описание хирургических методов лечения темпоральных нейронально-глиальных опухолей

Методика проведения переднемедиальной височной лобэктомии

Под эндотрахеальным общим наркозом с минимальными дозами пропофола 3-8 мг/кг/ч голова пациента фиксировалась в скобе Майфелда с поворотом головы на противоположную доступу сторону на 45° . При данной методике применяли два разных варианта краниотомии:

- выполнялась стандартная птериональная краниотомия в лобно-височной области, далее твердая мозговая оболочка вскрывалась подковообразным разрезом с основанием, обращенным в сторону крыла клиновидной кости;

- накладывалось фрезевое отверстие диаметром 14 мм в проекции передней трети Сильвиевой щели так, чтобы верхний край отверстия был на уровне Сильвиевой вены. Дополнительно резецировалась внутренняя пластинка кости вокруг отверстия, твердая мозговая оболочка вскрывалась х-образно, лоскуты оболочки отводились в стороны на держалках (Рисунок 14).

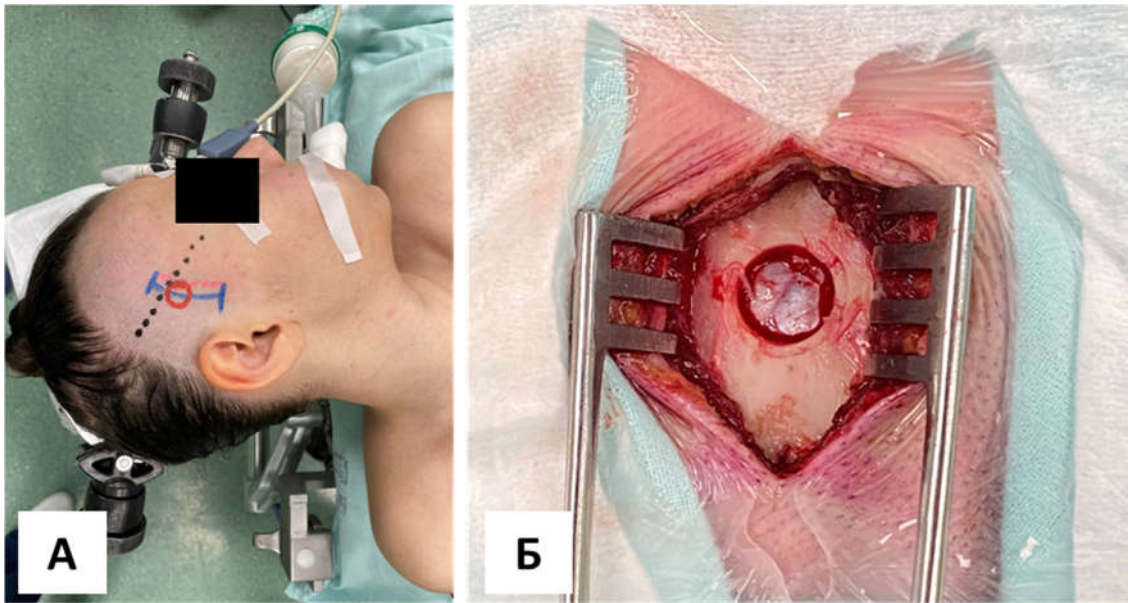


Рисунок 14 - Интраоперационные фотографии: Положение пациента на операционном столе (синяя линия – место разреза кожи, красный круг – место наложения фрезевого отверстия, пунктирная линия – проекция Сильвиевой щели) (А). Вид после разреза мягких тканей височной области и наложения фрезевого отверстия диаметром 14 мм (Б)

После вскрытия твердой мозговой оболочки под передними отделами височной доли устанавливался электрод и производилась запись ЭКоГ. После этого с помощью линейки отмечается граница резекции полюса: на доминантной стороне, задняя граница резекции от полюса составляет 3-4 см; на недоминантной стороне граница резекции составляет от 4 до 5 см по средней височной извилине. Далее производится диссекция Сильвиевой щели. Основные этапы операции представлены на рисунке 15.

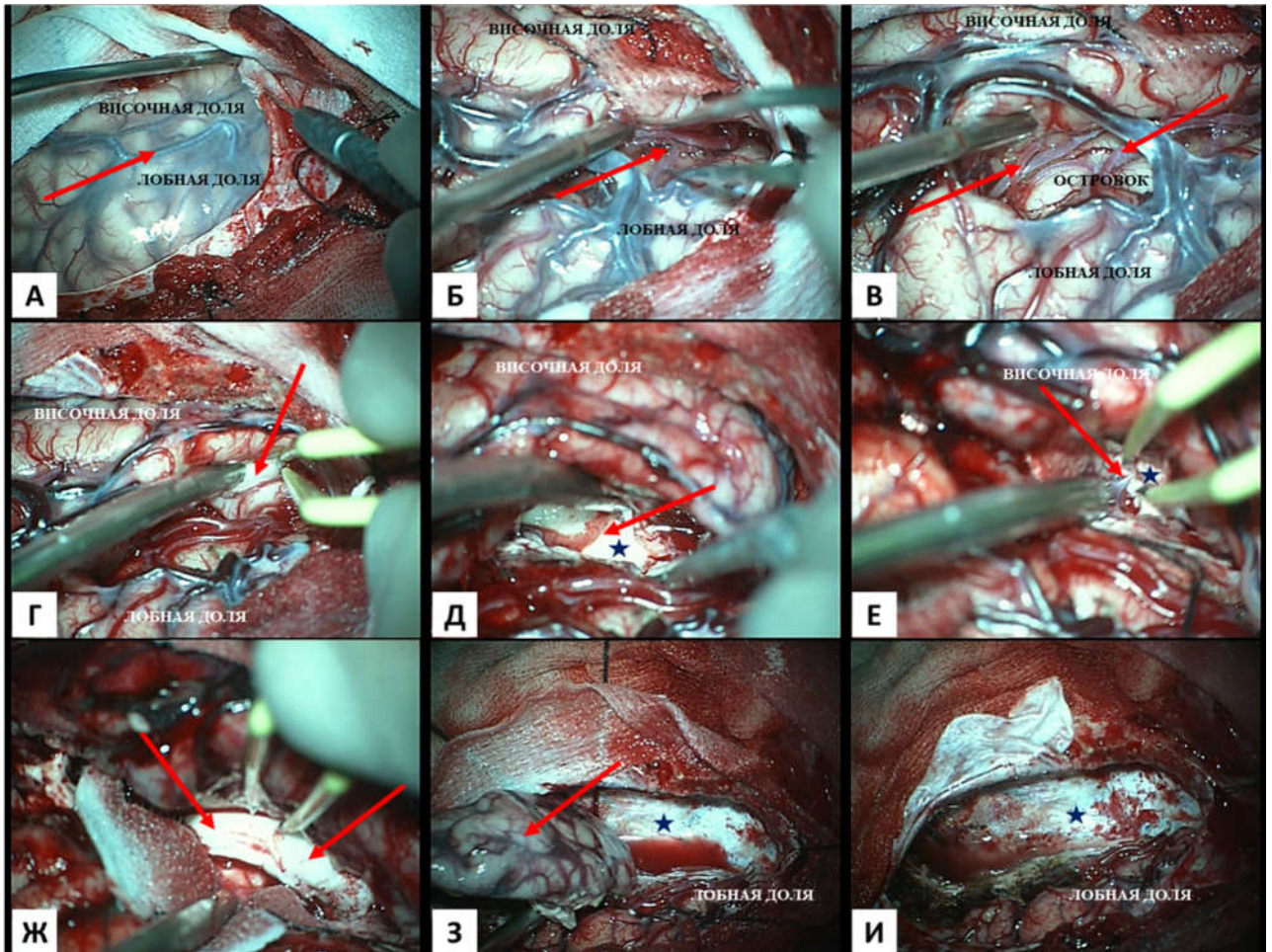


Рисунок 15 - Интраоперационные фотографии основных этапов проведения переднемедиальной височной лобэктомии. Операционный вид после птериональной краниотомии и вскрытия твердой мозговой оболочки, красная стрелка указывает на Сильвиеву вену (А). После широкого рассечения арахноидальной оболочки Сильвиевой щели между крупными поверхностными венами и вдоль них, раскрывается проксимальная часть Сильвиевой щели (Б). Обнажаются *planum polare* височной доли, порог островка, бифуркация средней мозговой артерии и её крупные ветви (красные стрелки) (В). *Planum polare* рассекается широко и белое вещество передней трети височной доли (красная стрелка) аспирируют с помощью ультразвукового дезагрегатора (Г). Широко вскрыта полость височного рога бокового желудочка. Визуализируются тело гиппокампа (звездочка) и сосудистое сплетение височного рога (красная стрелка) (Д). Во время мобилизации гиппокампа (звездочка) коагулируются и пересекаются питающие сосуды (красная стрелка), берущие свое начало от передней хориоидальной артерии и Р2 сегмента задней мозговой артерии (Е). Вид гиппокампа после выделения (красные стрелки) (Ж). Далее биполярной коагуляцией пересекают хвост гиппокампа на уровне четверохолмной пластины и гиппокамп удаляют единым блоком. Последним этапом выделяют неокортикальные отделы височной доли; они удаляются единым блоком (З); Вид после височной лобэктомии. Широко визуализируется основание средней черепной ямки (звездочка) (И)

После широкого рассечения арахноидальной оболочки боковой щели, между крупными поверхностными венами и вдоль них, раскрывается проксимальная часть Сильвиевой щели. Обнажаются *planum polare* височной доли, порог островка, бифуркация средней мозговой артерии и её крупные ветви. *Planum polare* рассекается широко и белое вещество передней трети височной доли аспирируют с помощью ультразвукового дезагрегатора. После уменьшения объема передней трети височной доли латеральная кора полюса отделяется от арахноидальной оболочки и крупных сосудов, расположенных в ней, и постепенно резецируется. Следующим этапом является идентификация височного рога, находящегося примерно на 3 см сзади полюса височной доли. После резекции латерального неокортекса и части белого вещества височной доли широко обнажается основание средней черепной ямки от большого крыла основной кости до малого крыла. Далее резецируется крючок височной доли. Последний глубоко вдавливаются в сторону межножковой цистерны через край вырезки намета. В процессе резекции крючка следует избегать повреждений арахноидальных оболочек базальной и охватывающей цистерн, т.е. удаление крючка осуществляется субпиально. Как правило, вслед за удалением крючка вскрывается височный рог бокового желудочка. Поступление цереброспинальной жидкости свидетельствует о том, что височный рог бокового желудочка вскрыт. Далее осуществляется диссекция в сторону дна средней черепной ямки до серого вещества в области затылочно-височной извилины. Удаление продолжается через белое вещество в медиальном направлении до височного рога бокового желудочка, после чего проводится субпиальная диссекция сначала верхней стенки медиальной височной извилины, далее рассечение мягкой мозговой оболочки латеральной щели кпереди от полюса височной доли. Диссекцию проводят до эпендимальной выстилки височного рога бокового желудочка на протяжении всей борозды.

Резекция медиальных структур

Первым этапом необходимо найти основные анатомические ориентиры: гиппокамп, фимбрию, хориоидальное сплетение, хориоидальную борозду, коллатеральное возвышение, нижнюю хориоидальную точку, амигдалу.

Гиппокамп находится между коллатеральным возвышением и хориоидальной бороздой. Медиальной границей гиппокампа являются сосудистое сплетение и хориоидальная точка в самой передней части. Передняя хориоидальная артерия проходит через ножковую цистерну рядом с хориоидальным сплетением, проникает через паутинную оболочку и кровоснабжает хориоидальное сплетение в нижней хориоидальной точке. Терминальная полоска с передней бахромкой образуют терминальную пластинку. Выемка крючка является идеальной отправной точкой, отделяющей головку гиппокампа от амигдалы. Резекцию медиальных структур начинают с разреза на латеральной желудочковой борозде, являющейся демаркационной линией между гиппокампом и коллатеральным возвышением. Далее удаляют парагиппокамп, начиная от гиппокампа вдоль коллатерального возвышения, продолжают резекцию в сторону намета мозжечка. После отслоения подставки гиппокамп легко отводится в сторону и визуализируется передний край гиппокампальной борозды. Бахромку дополнительно открывают по всей ее длине до хвоста гиппокампа. Гиппокамп отводят латеральнее в сторону и визуализируют гиппокампальную борозду в виде двуслойной мягкой мозговой оболочки, между которой проходят артерии. Визуализация гиппокампальной борозды важна, так как она является ориентиром. Группа артерий гиппокампа, состоящая из 2-5 сосудов, идущих от передней хориоидальной артерии и P2 сегмента задней мозговой артерии, расположены в пределах гиппокампальной борозды. После выделения эти артерии коагулируются и пересекаются. За мобилизацией головки гиппокампа проводят диссекцию парагиппокампа. Затем биполярной коагуляцией пересекают хвост гиппокампа на уровне четверохолмной пластины и гиппокамп удаляют единым блоком. В последнюю очередь проводится резекция амигдалы. Учитывая отсутствие анатомических границ амигдалы, субпиальная визуализация M1-сегмента СМА является передневерхней границей амигдалы. Линия, проходящая от переднего конца височного рога к углу СМА в островке, является границей линии резекции амигдалы. После завершения резекции, через неповрежденную арахноидальную оболочку визуализируются глазодвигательный нерв, задняя соединительная артерия, передняя ворсинчатая артерия, внутренняя сонная

артерия. Операция завершилась надежным гемостазом и закрытием операционной раны. На следующий день производилось КТ-исследование. Спустя 3-6 месяцев после операции всем пациентам выполнялось МРТ головного мозга (Рисунок 16).

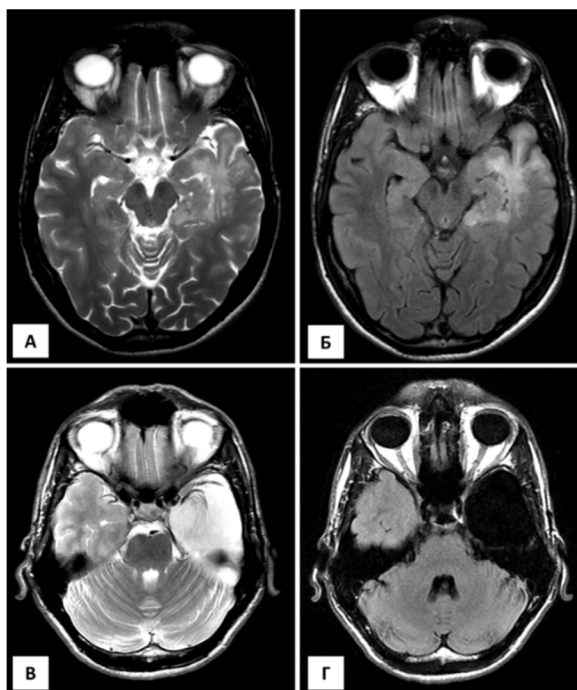


Рисунок 16 - МРТ головного мозга в режимах T2 и FLAIR до (А, Б) и после (В, Г) переднемедиальной височной лобэктомии слева по поводу ганглиоглиомы левой височной доли, ассоциированной с ФКД (ФКД ШВ), аксиальные срезы

Методика проведения тейлорированной резекции опухоли и медиальных структур височной доли с помощью интраоперационной ЭКоГ. Под термином «тейлорированная резекция» (от англ. to tailor – подгонять, подстраивать) понимают индивидуальную резекцию опухоли или эпилептогенного очага, основанную на данных интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (картирование коры мозга, ЭКоГ).

После эндотрахеального общего наркоза с минимальными дозами пропофола 3-8 мг/кг/ч голова пациента фиксировалась в скобе Майфелда с поворотом на 45° в противоположную от доступа сторону. При данной методике применяли два разных варианта краниотомии:

- производилась стандартная птериональная краниотомия в лобно-височной области, далее твердая мозговая оболочка вскрывалась подковообразным разрезом с основанием, обращенным в сторону крыла клиновидной кости (Рисунок 17);

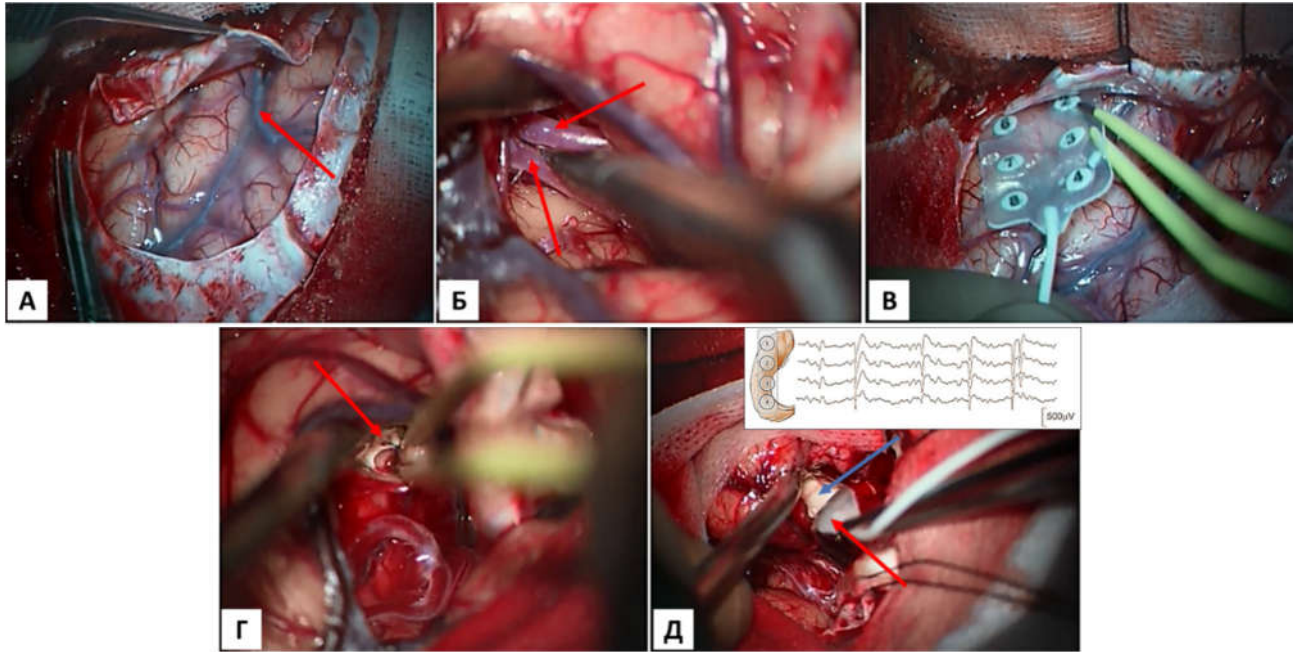


Рисунок 17 - Удаление нейронально-глияльной опухоли медиальных отделов височной доли под контролем ЭКоГ транссильвиевым доступом. Вид после птериональной краниотомии и вскрытия твердой мозговой оболочки, красной стрелкой указана Сильвиева вена (А). Вид после препаровки Сильвиевой щели (Б). Визуализируются сосуды М2 сегмента средней мозговой артерии (красные стрелки) (Б). На кору височной доли в сторону ее базальных отделов укладывается 8-контактный электрод и производится запись ЭКоГ (В). Начато удаление опухоли в проекции амигалы и крючка (красная стрелка показывает опухолевую кистозную полость) (Г). После вскрытия височного рога на поверхность гиппокампа (синяя стрелка) укладывается 4-контактный электрод (красная стрелка) и производится запись ЭКоГ (Д). Регистрация характерных эпилептиформных спайков, комплексов «спайк-волна» указывала на вовлечение гиппокампа в процесс генерации эпилептиформных разрядов и принималось решение в пользу его удаления

- накладывалось фрезевое отверстие диаметром 14 мм в проекции передней трети Сильвиевой щели так, чтобы верхний край отверстия было на уровне Сильвиевой вены. Дополнительно резецировалась внутренняя пластинка кости вокруг отверстия, твердая мозговая оболочка вскрывалась х-образно, лоскуты оболочки отводились в стороны на держалках (Рисунок 18).

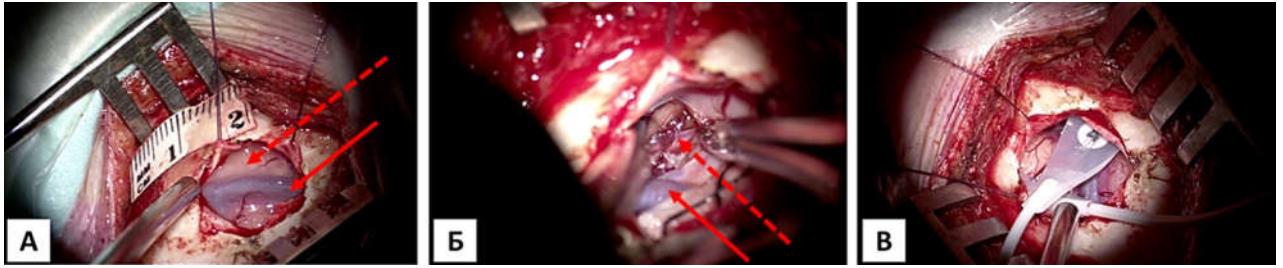


Рисунок 18 - Тейлорированная резекция нейронально-глиальной опухоли медиальных отделов височной доли под контролем ЭКоГ через фрезевое отверстие (Burr hole) трансильвиевым доступом. Вид после наложения фрезевого отверстия диаметром 14 мм. в проекции передней трети Сильвиевой щели и вскрытия твердой мозговой оболочки (А). Красной стрелкой указана Сильвиева вена, пунктирной – верхняя височная извилина. Вид после препаровки Сильвиевой щели (Б). Визуализируются сосуды М2 сегмента средней мозговой артерии (пунктирная стрелка) и Сильвиева вена (красная стрелка). Перед удалением опухоли производится запись ЭКоГ в проекции полюса височной доли и медиобазальных отделов 4-контактными электродами (В)

После вскрытия твердой мозговой оболочки под передними отделами височной доли устанавливался электрод и производилась запись ЭКоГ. Арахноидальная оболочка Сильвиевой щели рассекалась острым путем вдоль височных вен и вскрывалась проксимальная часть Сильвиевой щели на протяжении около 3 см. Осуществлялся доступ к области амигдалы и крючка височной доли вдоль Сильвиевой щели и производилась резекция нейронально-глиальной опухоли данной локализации путем фрагментирования. Остатки амигдалы также резецировались, после чего вскрывался височный рог бокового желудочка и обнажалась передняя часть головки гиппокампа. Идентифицировалась нижняя периинсулярная борозда и тело височной доли рассекалось вдоль борозды на расстоянии до 15 мм и таким образом, достаточно широко обнажалась поверхность гиппокампа, включая его хвост. На поверхность гиппокампа от головки до его хвоста укладывался 4-контактный электрод и производилась запись ЭКоГ в течение 5 минут. Регистрация характерных эпилептиформных спайков, комплексов «спайк-волна» указывала на вовлечение гиппокампа в процесс генерации эпилептиформных разрядов и принималось решение в пользу его удаления.

Далее для удаления медиальных структур височной доли первым этапом необходимо найти основные анатомические ориентиры: гиппокамп, фимбрию, хориоидальное сплетение, хориоидальную борозду, коллатеральное возвышение, нижнюю хориоидальную точку, амигдалу. Гиппокамп находится между коллатеральным возвышением и хориоидальной бороздой. Медиальной границей гиппокампа являются сосудистое сплетение и хориоидальная точка в самой передней части. Передняя хориоидальная артерия проходит через ножковую цистерну рядом с хориоидальным сплетением, проникает через паутинную оболочку и кровоснабжает хориоидальное сплетение в нижней хориоидальной точке. Терминальная полоска с передней бахромкой образуют терминальную пластинку. Выемка крючка является идеальной отправной точкой, отделяющей головку гиппокампа от амигдалы. Резекцию медиальных структур начинают с разреза на латеральной желудочковой борозде, являющейся демаркационной линией между гиппокампом и коллатеральным возвышением. Далее удаляют парагиппокамп, начиная от гиппокампа вдоль коллатерального возвышения, продолжают резекцию в сторону намета мозжечка. После отслоения подставки гиппокамп легко отводится в сторону и визуализируется передний край гиппокампальной борозды. Бахромку дополнительно открывают по всей ее длине до хвоста гиппокампа. Гиппокамп отводят латеральнее в сторону и визуализируют гиппокампальную борозду в виде двуслойной мягкой мозговой оболочки, между которой проходят артерии. Визуализация гиппокампальной борозды важна, так как она является ориентиром. Группа артерий гиппокампа, состоящая из 2-5 сосудов, идущих от передней хориоидальной артерии и P2 сегмента задней мозговой артерии, расположены в пределах гиппокампальной борозды. После выделения эти артерии коагулируются и пересекаются. За мобилизацией головки гиппокампа проводят диссекцию парагиппокампа. Затем биполярной коагуляцией пересекают хвост гиппокампа на уровне четверохолмной пластины и гиппокамп удаляют единым блоком. В последнюю очередь проводится резекция амигдалы. Учитывая отсутствие анатомических границ амигдалы, субпиальная визуализация M1-сегмента СМА является передневерхней границей амигдалы. Линия, проходящая

от переднего конца височного рога к углу СМА в островке, является границей линии резекции амигдалы. После завершения резекции, через неповрежденную арахноидальную оболочку визуализируются глазодвигательный нерв, задняя соединительная артерия, передняя ворсинчатая артерия, внутренняя сонная артерия. Операция завершилась надежным гемостазом и закрытием операционной раны. Пациенты после пробуждения в тот же день переводились в общую палату. На следующий день производилось КТ-исследование. Спустя 3-6 месяцев после операции всем пациентам выполнялось МРТ головного мозга (Рисунок 19).

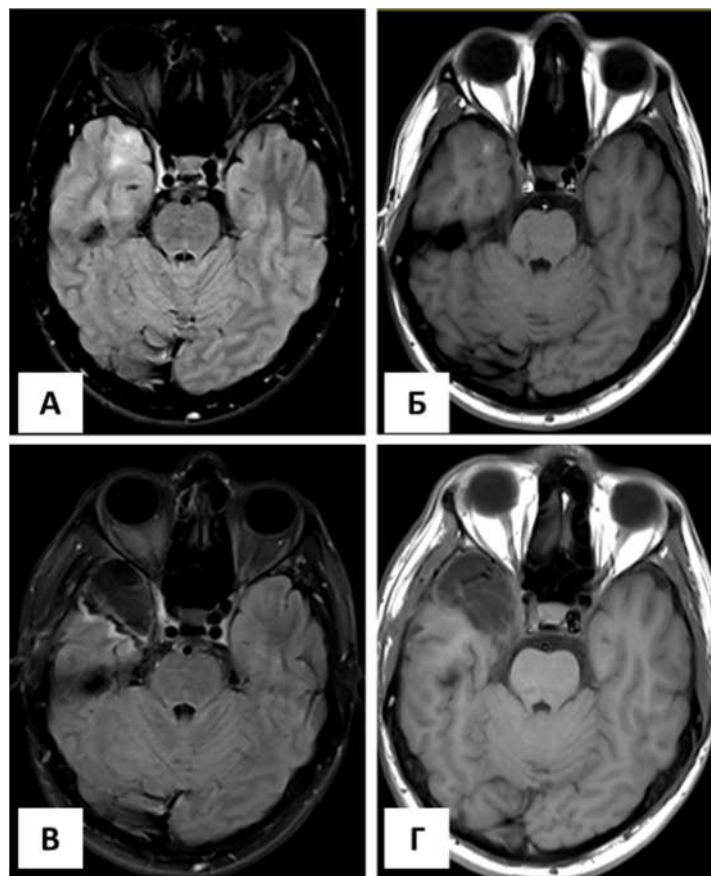


Рисунок 19 - МРТ головного мозга до удаления (А, Б) и после тейлорированной резекции опухоли (В, Г) полюса правой височной доли в режимах FLAIR (А, В) и T1 с контрастированием (Б, Г), аксиальные срезы. Кроме опухоли удалены также неокортикальная кора полюса височной доли, амигдала, крючок и головка гиппокампа под контролем ЭЖоГ

Методика проведения множественных транссекций гиппокампа

Под эндотрахеальным общим наркозом с минимальными дозами пропофола 3-8 мг/кг/ч голова пациента фиксировалась в скобе Майфелда с поворотом на 45° в противоположную от доступа сторону. Производилась стандартная птериональная костнопластическая трепанация в лобно-височной области. После вскрытия твердой мозговой оболочки под передними отделами височной доли устанавливался электрод и производилась запись ЭКоГ. Арахноидальная оболочка Сильвиевой щели рассекалась острым путем вдоль височных вен и вскрывалась проксимальная часть Сильвиевой щели на протяжении около 3 см. (Рисунок 20 А). Осуществлялся доступ к области амигдалы и крючка височной доли вдоль Сильвиевой щели и производилась резекция нейронально-глиальной опухоли данной локализации путем фрагментирования. Остатки амигдалы также резецировались, после чего вскрывался височный рог бокового желудочка и обнажалась передняя часть головки гиппокампа. Идентифицировалась нижняя периинсулярная борозда и тело височной доли рассекалось вдоль борозды на расстоянии до 15 мм и таким образом, достаточно широко обнажалась поверхность гиппокампа, включая его хвост. На поверхность гиппокампа от головки до его хвоста укладывался 4-контактный электрод и производилась запись ЭКоГ в течение 5 минут. Регистрация характерных эпилептиформных спайков, комплексов «спайк-волна» указывала на вовлечение гиппокампа в процесс генерации эпилептиформных разрядов и принималось решение в пользу его транссекции. Далее операция проводилась согласно представленной схеме (Рисунок 20 Б-Г).

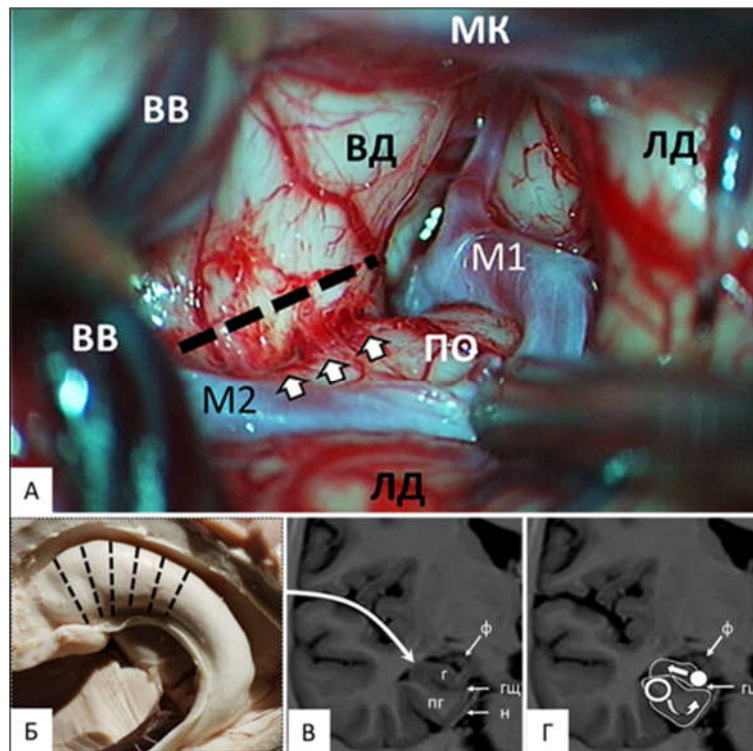


Рисунок 20 - Интраоперационная фотография и схематическое изображение множественной транссекции гиппокампа.

А - проксимальные участки Сильвиевой щели раскрыты. Пунктиром указано место рассечения височной доли параллельно нижней периинсулярной борозде (стрелки). ЛД-лобная доля; ПО-порог островка; МК-малое крыло клиновидной кости; М1, М2-сегменты средней мозговой артерии; ВД-височная доля; ВВ-височная вена. Б - Места рассечения гиппокампа вдоль его длинника.

В - Доступ осуществляется через Сильвиеву щель. После удаления опухоли и рассечения порога островка вскрывается височный рог бокового желудочка.

Г - Гиппокамп (Г) пересекается в ортогональной плоскости к продольной его оси серебряным острым ножом (белый круг) до гиппокампальной щели (ГЩ) с сохранением фимбрии (Ф). Вслед за транссекцией гиппокампа парагиппокампальная извилина пересекается тупым серебряным ножом (полый круг) в той же плоскости, что и гиппокамп, до намета (Н) и охватывающей цистерны в нижнемедиальном направлении и до гиппокампальной щели (ГЩ) в верхнем направлении

Довольно плотной консистенции лоток гиппокампа (alveus) рассекался с помощью острых ножниц. Линии разреза ориентировались перпендикулярно продольной оси гиппокампа. Расстояние между разрезами не более 5 мм (Рисунок 21А). После рассечения лотка, гиппокамп рассекался вдоль надрезов лотка до гиппокампальной щели где расположены сосуды, кровоснабжающие гиппокампальную формацию. Разрезы осуществлялись с помощью круглого

серебряного неострого ножа (Рисунок 21Б-В) диаметром 4 мм. После надрезов гиппокампа осуществлялись поперечные разрезы парагиппокампальной извилины изогнутым тупым серебряным кольцевым ножом (диаметр - 4 мм) от безымянной щели с латеральной стороны до арахноидальной оболочки охватывающей цистерны с медиальной стороны и до сосудистого слоя гиппокампальной щели сверху. После завершения транссекции выполнялась повторная регистрация эпилептической активности с поверхности гиппокампа. При ее отсутствии операция завершалась. При обнаружении патологической активности производилась дополнительная транссекция в каудальной порции гиппокампа. После этого вновь регистрировалась ЭКоГ. Общее количество транссекций 5 или 6, в зависимости от наличия эпилептической активности на гиппокампе по данным ЭКоГ. Операция завершалась надежным гемостазом и закрытием операционной раны.

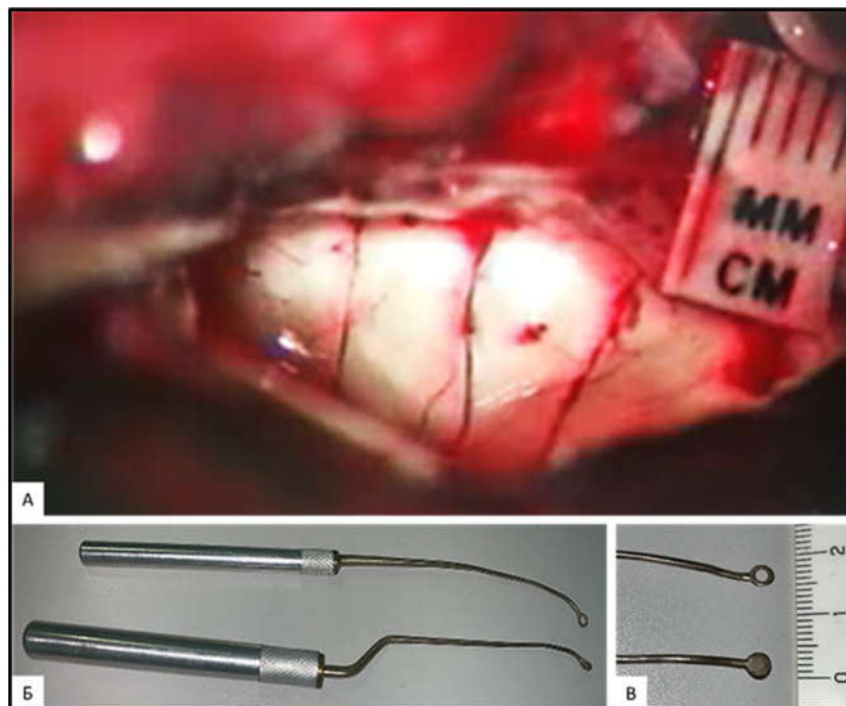


Рисунок 21 - А – Интраоперационный вид головки и тела гиппокампа после транссекции. Расстояние между насечками 5 мм. Б и В - Специальные серебряные ножи диаметром 4 мм для рассечения гиппокампа (снизу) и парагиппокампальной извилины (сверху)

Через 3-6 месяцев выполняется МРТ головного мозга, при этом наиболее информативным является режим SWAN, который позволяет четко визуализировать

транссекции гиппокампа (Рисунок 22).

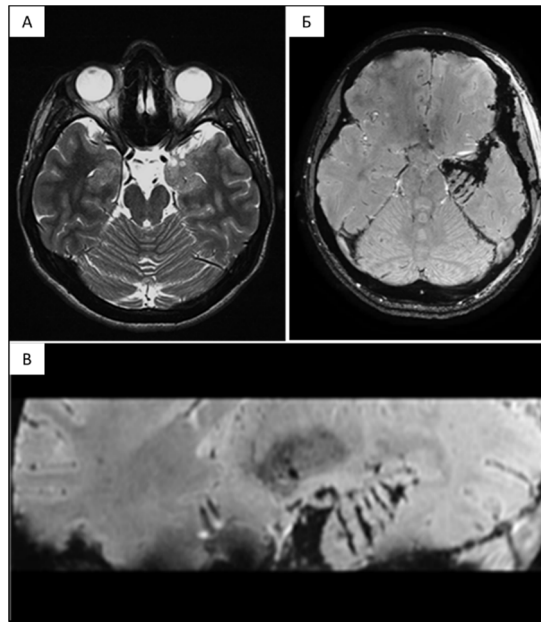


Рисунок 22 - МРТ головного мозга в режиме Т2 (аксиальный срез) до удаления (А) и в режиме SWAN (аксиальные и сагиттальный срезы) после удаления ганглиоглиомы в области амигалы и множественных транссекций гиппокампа слева (Б, В)

Методика микрохирургического удаления опухоли медиальных отделов височной доли через подвисочный доступ

Под эндотрахеальным общим наркозом с минимальными дозами пропофола 3-8 мг/кг/ч голова пациента фиксировалась в скобе Майфелда с поворотом головы на противоположную доступу сторону на 90°. При данной методике применяли два разных варианта краниотомии:

- производилась стандартная подвисочная краниотомия;
- доступ через фрезевое отверстие диаметром 14 мм, наложенное над наружным слуховым проходом у основания средней черепной ямки. Дополнительно резецировалась внутренняя пластинка кости вокруг отверстия.

Твердая мозговая оболочка вскрывалась х-образно или подковообразно, лоскуты оболочки отводились в стороны на держалках. Нижняя височная извилина отводится от пирамиды височной кости, и осуществляется доступ к медиальным отделам средней черепной ямки (Рисунок 23 А-Б).

Путем вскрытия арахноидальной оболочки охватывающей цистерны и аспирации ликвора достигается полная релаксация мозга. Кора мозга коагулируется и рассекается на уровне средних отделов фузиформной извилины (Рисунок 23 Г). С помощью микроинструментов разводится мозговое вещество и вскрывается височный рог (Рисунок 23 Д). Визуализируется амигдала серого цвета, которая образует передневерхнюю стенку височного рога, сосудистое сплетение и гипертрофированный гиппокамп с блестящей ровной поверхностью. С помощью 4-контактного электрода осуществляется запись ЭКоГ как из базальной коры височной доли, так и с поверхности гиппокампа и амигдалы. Регистрируется эпилептиформная активность с поверхности гиппокампа, пораженного нейронально-глиальной опухолью. Принимается решение об удалении медиальных структур височной доли (Рисунок 23 Е-З).

Рассекая парагиппокампальную извилину на 3-4 см от крючка, выделяют височный рог и передние отделы гиппокампа. Осторожно отводится кверху тело гиппокампа; визуализируют хориоидальную борозду и хориоидальное сплетение. Кпереди через тонкий слой нейрональной ткани гиппокамп переходит в миндалину, в которой хориоидальная борозда отсутствует. Проводится резекция гиппокампа: удаляется парагиппокампальная извилина, прикрывающая нижнелатеральный отдел гиппокампа, для дальнейшего рассечения гиппокампа в боковом направлении. Передние отделы гиппокампа удаляются примерно на 2 см перпендикулярно вырезке намета мозжечка. По мере отделения гиппокампа от паутинной оболочки визуализируются несколько артерий гиппокампа, идущие от передней хориоидальной артерии и заднемозговой артерии. Эти артерии коагулируются непосредственно вблизи гиппокампа. Таким образом, гиппокамп полностью отделяется от паутинной оболочки и удаляется единым блоком. В последнюю очередь резецируется амигдала, являющаяся передней стенкой височного рога. Удаление амигдалы проводится кпереди до уровня горизонтального сегмента средней мозговой артерии. Во время удаления амигдалы нужно быть осторожным, так как ее верхнемедиальные отделы граничат с базальными ганглиями. После удаления гиппокампа визуализируются задняя

мозговая артерия, базальная вена Розенталя, глазодвигательный нерв. Операция завершилась надежным гемостазом и закрытием операционной раны.

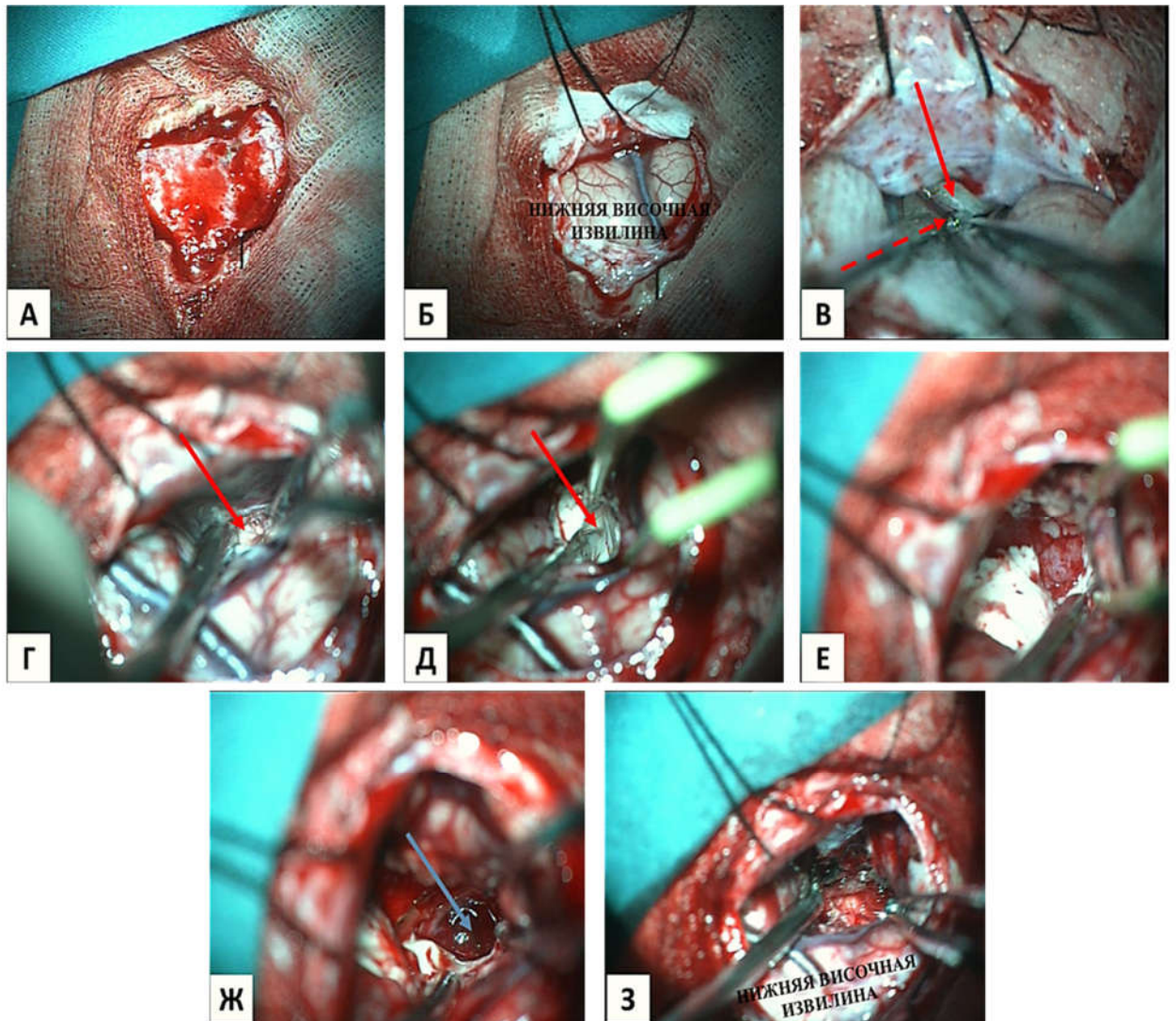


Рисунок 23 - Удаление нейроно-глиальной опухоли гиппокампа через подвисочный доступ.

А – операционный вид на рану после трепанации. Б – твердая мозговая оболочка вскрыта подковообразно, лоскут оболочки отведен в базальном направлении на держалке. В - нижняя височная извилина отводится от пирамиды височной кости и осуществляется доступ к медиальным отделам средней черепной ямки.

Визуализируется край вырезки намета мозжечка (красная стрелка) и арахноидальная оболочка охватывающей цистерны (красная пунктирная стрелка), которая вскрывается для достижения полной релаксации мозга. Г - кора мозга коагулируется и рассекается на уровне средних отделов фузиформной извилины (красная стрелка). Д - с помощью микроинструментов разводится мозговое вещество и вскрывается височный рог (красная стрелка). Е – вид после удаления нейроно-глиальной опухоли в области амигдалы и крючка гиппокампа. Ж – вид после мобилизации и удаления гиппокампа. Синей стрелкой показана интактная арахноидальная оболочка охватывающей цистерны. З – вид после амигдалогиппокампэктомии

Через 3-6 месяцев выполняется МРТ головного мозга (Рисунок 24).

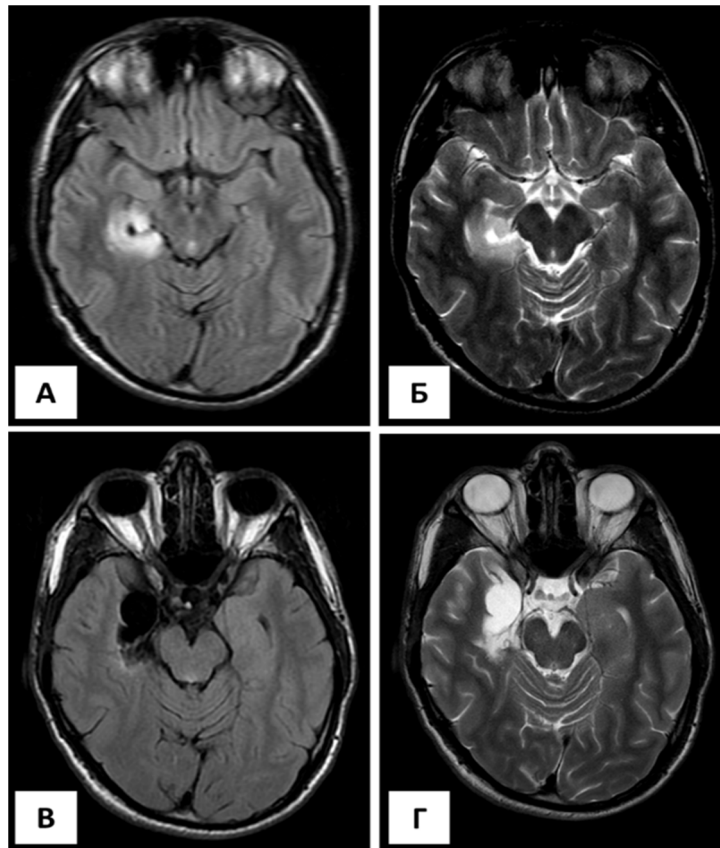


Рисунок 24 - МРТ головного мозга в режимах FLAIR и T2 до (А, Б) и после (В, Г) удаления ганглиоглиомы правого гиппокампа подвисочным доступом, аксиальные срезы

Методика микрохирургического удаления опухоли задних отделов гиппокампа и парагиппокампальной извилины через супрацеребеллярный транстенториальный доступ

Под эндотрахеальным общим наркозом с минимальными дозами пропофола 3-8 мг/кг/ч голова пациента фиксировалась в скобе Майфелда. Далее пациент переводится в положение сидя. Из линейного разреза кожи в шейно-затылочной области производится субокципитальная срединная краниотомия с обнажением гемисфер мозжечка или краниотомия на стороне локализации патологического процесса (Рисунок 25 А).

Обнажаются края поперечного синуса, синусного стока. Твердая мозговая оболочка вскрывается полуовальным разрезом с основанием, обращенным к

поперечному синусу, лоскут оболочки отводится в верхнем направлении с помощью держалки (Рисунок 25 Б). Осуществляется подход к четверохолмной и охватывающей цистернам на той стороне, где планируется доступ к медиальным отделам височной доли. На этом этапе препятствие может представлять латеральная группа вен, идущих с намета на мозжечок. Целесообразным является сохранение этих вен, хотя их коагуляция и пересечение, как правило, не сопровождаются осложнениями. Для сохранения вен их укутывают фрагментами гемостатической марли или ваты. Арахноидальная оболочка вскрывается острым путем, при этом по мере аспирации ликвора достигается расслабление мозговой ткани. После арахноидальной диссекции на стороне доступа визуализируются верхние бугорки четверохолмной пластинки, вена Галена, шишковидная железа, блоковый нерв и перешеек цингулярной извилины. Рассечение намета (Рисунок 25 В) производится на 3—4 см кзади от его края, разрез продолжается по направлению к его вырезке в медиальном направлении (Рисунок 25 Г). Осторожность должна соблюдаться при подходе к краю намета, поскольку в этой области возможно повреждение блокового нерва. После рассечения намета его свободные края коагулируют, кроме этого, возможно его широкое иссечение с более обширным открытием базальной поверхности височной и затылочной долей. Варианты рассечения/иссечения намета могут изменяться при наличии венозных синусов намета, которые чаще всего встречаются в его медиальной трети, при их пересечении края разреза следует коагулировать и клипировать. Хирургу и анестезиологу следует учитывать, что при рассечении намета, который получает богатую иннервацию из системы тройничного нерва, возможны эпизоды брадикардии или аритмии. После рассечения намета широко обнажается поверхность фузиформной извилины и задней медиовисочной области (Рисунок 25 Д).

Ключевым моментом данного этапа операции является идентификация следующих структур для ориентации в операционном поле (в медиально-латеральном направлении): пластинка четверохолмия, парагиппокамальная извилина, коллатеральная борозда, фузиформная извилина. При небольших

размерах опухоли возможна арахноидальная диссекция вдоль охватывающей цистерны с визуализацией P2-P3 сегментов задней мозговой артерии и вены Розенталя. При опухолевом поражении, вовлекающем фузиформную извилину, удаление опухоли может быть начато с резекции в ее проекции.

При удалении опухоли в области гиппокампа, резекцию следует начинать с парагиппокампальной извилины на уровне верхних бугорков четверохолмия. Они являются задней границей при гиппокампэктомии (Рисунок 25 Е, Ж). Принципиально важным в процессе удаления является вход в височный рог бокового желудочка, после чего возможна визуализация вентрикулярной части тела и головки гиппокампа, а также сосудистого сплетения с хороидальной щелью. Удаление опухоли производится субпиально, по ходу охватывающей цистерны, являющейся медиальной границей резекции, а гиппокампальные артерии, идущие от P2 сегмента задней мозговой артерии, коагулируются и пересекаются. Гиппокампэктомия может быть выполнена единым блоком после препаровки хороидальной щели между фимбриями гиппокампа и сосудистым сплетением. Операция завершилась надежным гемостазом и закрытием операционной раны. Пациенты после пробуждения в тот же день переводились в общую палату.

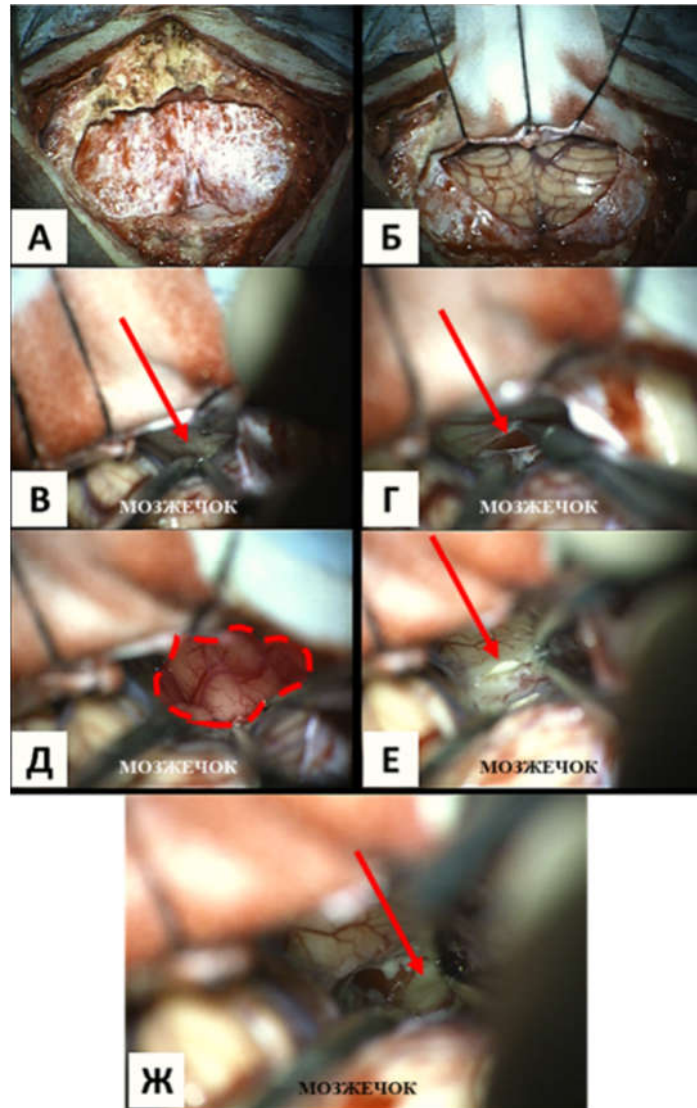


Рисунок 25 - Удаление нейронально-глиальной опухоли задних отделов левого гиппокампа через супрацеререbellарный транстенториальный доступ.

А – вид после срединной субокципитальной краниотомии с обнажением краев поперечных синусов и синусного стока; Б – разрез твердой мозговой оболочки вскрывается полуовальным разрезом с основанием, обращенным к поперечному синусу. Лоскут оболочки отводится в верхнем направлении с помощью держалок. Визуализируются гемисферы мозжечка; В – над гемисферой мозжечка визуализируется намет (красная стрелка); Г - рассечение намета производится на 3—4 см кзади от его края, разрез продолжается по направлению к его вырезке в медиальном направлении (красная стрелка); Д - после рассечения намета широко обнажается поверхность фузиформной извилины и задней медиовисочной области (выделена красными пунктирными линиями); Е - при опухолевом поражении, вовлекающем фузиформную извилину, удаление опухоли может быть начато с резекции в ее проекции. Красной стрелкой показана область кортикотомии; Ж – под тонким слоем коры парагиппокампальной извилины на уровне верхних бугорков четверохолмной пластинки обнаруживается патологическая опухолевая ткань серовато-желтого цвета и плотной консистенции

На следующий день производилось КТ-исследование. Спустя 3-6 месяцев выполнялось МРТ головного мозга (Рисунок 26).

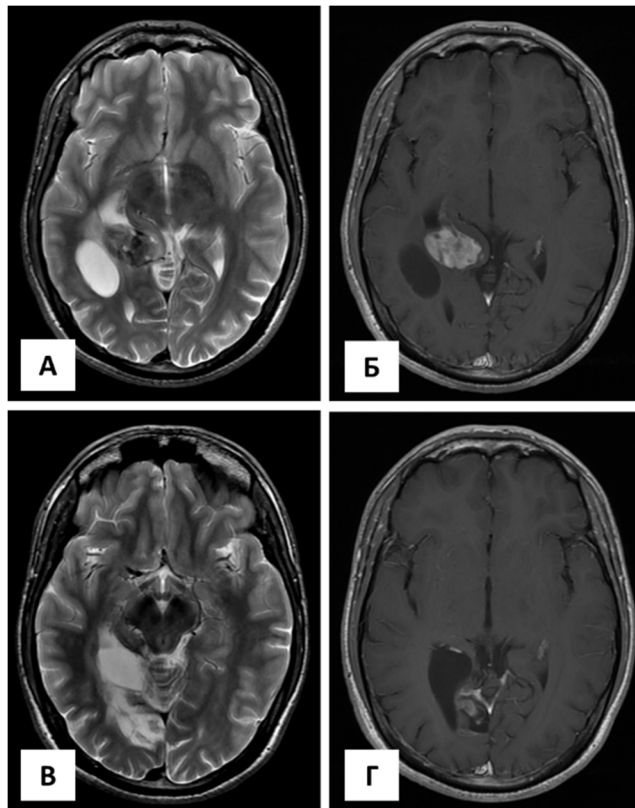


Рисунок 26 - МРТ головного мозга в режимах T2 и T1 с контрастированием до (А, Б) и после (В, Г) удаления ганглиоглиомы задних отделов правого гиппокампа супрацеребеллярным транстенториальным доступом, аксиальные срезы

Наша методика выбора хирургического доступа при удалении темпоральных нейронально-глиальных опухолей полностью соответствовала принципам, изложенным в работах наших коллег [3, 6, 11, 12, 199].

2.9 Характеристика методов прижизненного патоморфологического исследования операционного материала

Операционный материал фиксировался в 10% нейтральном забуференном формалине на протяжении 12-24 часов. Длительность фиксации определялась в зависимости от размера биоптата (крупные фрагменты с прилежащей корой и белым веществом, либо небольшие фрагменты опухолевой ткани). После этого материал подвергался стандартному обезвоживанию в спиртах восходящей

концентрации и последующей парафиновой заливке в парафин Histomax, Leica. С парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 5-7 микрон, полученные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином и на основании их изучения отбирались фрагменты для последующего иммуногистохимического исследования с антителами к следующим антигенам: глиальному фибриллярному белку (ГФКБ), синаптофизину (Syn), нейрофиламентам (Nf), ядерному эпитопу (NeuN), маркеру пролиферативной активности (Ki-67), нейрональному протеину (MAP2), онкофетальному антигену CD34. Использовались антитела фирмы DAKO (Дания) и Roche (Швейцария). Окрашивание проводилось с помощью иммуностейнеров DAKO и VENTANA.

Оценка результатов иммуногистохимической реакции проводилась под световым микроскопом ZEISS Axio Imager A2 (Carl Zeiss AG, Германия) по наличию или отсутствию экспрессии в цитоплазме, ядрах опухолевых клеток или в процентном выражении ядерной экспрессии пролиферативного маркера Ki67 (в опухолевой части биоптата).

Молекулярно-генетическое исследование. Проводилось прямое секвенирование по Сенгеру на приборе 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) для определения мутации R132H в гене IDH1, R172K в гене IDH2 и V600E в гене BRAF. Полученные результаты оценены с помощью программы Sequencing Analysis Software 6 для визуализации электрофореграммы и с помощью программы MegAlign для выравнивания исследуемого фрагмента на референсный геном.

2.10 Характеристика методов статистического анализа

Статистический анализ данных проведен с помощью языка статистического программирования и среды R (версия 3.6.1) в IDE RStudio (версия 1.2.1335). Распределение непрерывных и дискретных количественных переменных в выборке представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$) для нормально распределенных случайных величин, медиана и квартили ($Me [Q1; Q3]$) для величин, распределение которых отличается от нормального. Категориальные показатели представлены как абсолютное число и процентное соотношение ($n (\%)$).

Соответствие выборки нормальному распределению определялось с помощью теста Шапиро-Уилка. Тестирование статистических гипотез о различии в распределении количественных переменных в независимых выборках проводили с помощью метода Манна-Уитни. Корреляцию между количественными величинами оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Задача определения факторов прогноза неприводимой выживаемости решалась с помощью одномерного анализа влияния исследуемых признаков на неприводимый период с последующим многомерным моделированием с помощью регрессии Кокса. Оценку общей и безрецидивной выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера. Вероятность $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о значимости различий, при $p > 0,05$ разницу между величинами расценивали как статистически не значимую.

Глава 3 Характеристика исследуемых групп, клинической картины и результатов прехирургических обследований

3.1 Анализ возрастных и гендерных особенностей исследуемых групп

Всего было проведено 114 оперативных вмешательств, повторных операций не было. Примерно одинаковое соотношение между мужчинами (n=56) и женщинами (n=58). Соотношение по полу практически равное (1:1,03). Средний возраст пациентов на момент операции составил $30,04 \pm 10,6$ лет, медиана возраста 28 лет [23;33] (диапазон от 18 до 69 лет). Наибольшую подгруппу составили молодые взрослые: 73 пациента в возрасте от 18 до 30 лет (Рисунок 27).

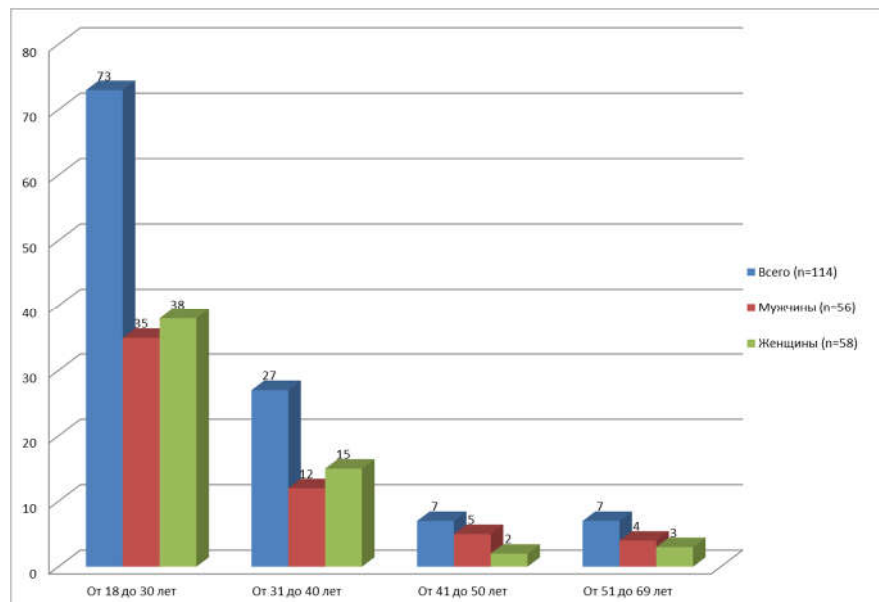


Рисунок 27 - Распределение пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли по разным возрастным группам

Средний возраст пациентов на момент дебюта судорожных приступов был $18,52 \pm 12,29$ лет, медиана возраста 18 лет [11;24] (диапазон от 5 месяцев до 64 лет). Длительность эпилепсии до хирургического лечения колебалась от 1 месяца до 44 лет (медиана 108 месяцев [24;204]). Средняя длительность эпилепсии до операции составила $128,5 \pm 110,08$ месяцев.

Проведен сравнительный анализ основных характеристик исследуемых групп: эпилептологической и онкологической (Таблица 2). Не было выявлено

статистически значимого различия по половому составу пациентов в сравниваемых группах ($p=0,33$). Средний возраст пациентов на момент хирургического лечения в каждой группе был одинаковым. Эпилептические приступы дебютировали в более раннем возрасте у пациентов эпилептологической группы (медиана возраста 12 лет [6,75;17] (диапазон 0,42-45 лет)), по сравнению с пациентами онкологической группы, где медиана возраста на момент дебюта судорожных приступов составила 21 год [16;28,5] (диапазон 0,42-64 лет) ($p<0,001$). У пациентов эпилептологической группы медиана продолжительности судорожных приступов составила 17 лет, что дольше, чем у пациентов онкологической группы (медиана 2 года) ($p<0,001$).

Таблица 2 - Распределение характеристик в группах сравнения

Сравниваемые параметры	Эпилептологическая группа	Онкологическая группа*	p
Количество n (%)	48 (42,1%)	66 (57,9%)	
Пол (м / ж)	27 / 21	35 / 31	0,33
Средний возраст на момент операции (лет)	29,6±9,08	29,6±11,12	
Медиана возраста на момент операции (лет)	28 [23;32] (диапазон 18-64)	27 [22;33] (диапазон 18-65)	0,49
Средний возраст на момент дебюта приступов (лет)	12,6±8,88	23,3±12,63	
Медиана возраста на момент дебюта приступов (лет)	12 [6,75;17] (диапазон 0,42-45)	21 [16;28,5] (диапазон 0,42-64)	<0,001
Медиана продолжительности эпилепсии до операции (месяцы)	204 [132;243] (диапазон 48-528)	24 [11,2;108] (диапазон 1-288)	<0,001
* у 7 пациентов онкологической группы не было приступов как до, так и после операции			

3.2 Клиническая картина

Ведущим и практически единственным симптомом у пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями были эпилептические приступы. Однако у 7 пациентов в анамнезе не было судорожных приступов. У этих пациентов обнаружение опухоли можно считать случайной находкой. В

таблице 3 приведена клиническая симптоматика пациентов, у которых отсутствовали судорожные приступы, как до операции, так и после.

Таблица 3 - Характеристика группы пациентов без эпилептических приступов в анамнезе

№	Пол / возраст	Локализация опухоли	Жалобы до операции
1	Ж/69	Ганглиоглиома в области амигдалы, крючка и головки гиппокампа справа	Снижение зрения, субъективный шум в голове, снижение памяти
2	Ж/40	Ганглиоглиома в субкортикальных отделах средней височной извилины справа	Постоянный тремор в руках, снижение памяти
3	Ж/28	Ганглиоглиома задневисочной области справа	Постоянное подёргивание мышц правой голени и боль в этой области
4	Ж/30	ДНЭО в области средней трети верхней височной извилины справа	Головные боли, шум в голове
5	М/26	Ганглиоглиома правой височной доли	Жалобы не предъявлял, МРТ головного мозга выполнили по поводу генерализованной формы миастении
6	Ж/31	Ганглиоглиома в субкортикальных отделах задней трети нижней и средней височных извилин	Эпизоды повышения АД, головокружения
7	М/29	ДНЭО в области амигдалы, крючка гиппокампа справа	Головные боли

Судорожными приступами страдали 107 пациентов (93,9%) (р 0,001). Все пациенты до операции принимали противосудорожные препараты как в монотерапии, так и в комбинации. Длительность судорожных приступов до операции варьировалась от 1 месяца до 44 лет (медиана 108 месяцев [24;204]). Дебют судорожных приступов отмечался в возрасте от 5 месяцев до 64 лет (медиана 18 [11;24]). Причем у половины пациентов (50,4%) судорожные приступы впервые дебютировали во взрослом возрасте (от 18 лет и более).

У 48 (44,9%) пациентов из 107 судорожные приступы были устойчивыми к лекарственной терапии (фармакорезистентность у этих пациентов определялась на мультидисциплинарном консилиуме), у остальных 59 - была структурная эпилепсия без доказанной или установленной фармакорезистентности к противоэпилептической терапии (Рисунок 28).

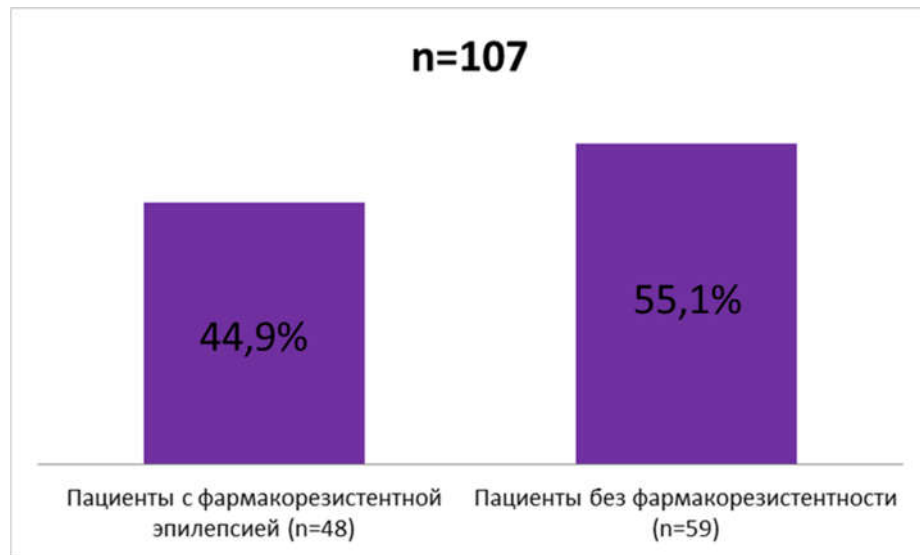


Рисунок 28 - Соотношение пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и структурной эпилепсией без фармакорезистентности

В структуре судорожных приступов преобладали фокальные судорожные приступы, которые наблюдались у 52 пациентов (48,6%). Из них у 37 пациентов были чисто фокальные приступы, у остальных 15 – фокальные судорожные приступы со вторичной генерализацией. Генерализованные тонико-клонические приступы наблюдались у 23 пациентов (21,5%). У 4 пациентов генерализованным тонико-клоническим приступам предшествовали ауры. Только ночные генерализованные эпилептические приступы наблюдались у 3 пациентов. Также у 3 пациентов генерализованные тонико-клонические приступы были однократными и единственными в анамнезе, что послужило поводом для обследования у этих пациентов. Сочетание фокальных и генерализованных эпилептических приступов было выявлено у 32 (29,9%) пациентов (Рисунок 29).

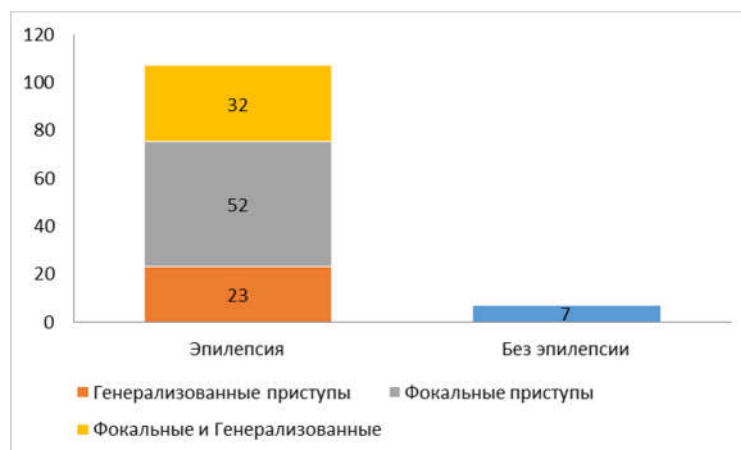


Рисунок 29 - Распределение структуры судорожных приступов в общей группе пациентов

У пациентов с височной эпилепсией выявлялась достаточно разнообразная картина аур. Ауры выявлялись как в структуре различных судорожных приступов, так и в качестве самостоятельных эпилептических приступов у 63 пациентов. У одного пациента могли выявляться разные виды аур или их различные сочетания, в зависимости от локализации эпилептогенной зоны. Наиболее часто встречалась аффективная аура в виде возникновения немотивированного чувства страха, тревоги, волнения (20 пациентов). Дисмнестические симптомы искажения памяти в виде ощущения, что происходящее уже было когда-то (*déjà vu*) отмечалось у 19 пациентов. Вегетативные нарушения, которые проявляются в виде простых фокальных судорожных приступов, у наших пациентов проявлялись в виде неприятных восходящих ощущений из эпигастральной области (у 15 пациентов), наплыва чувства жара, обильного потоотделения, рвоты и тошноты, дискомфорта за грудиной, тахикардии (у 9 пациентов). Обонятельные и вкусовые приступы проявлялись в виде обонятельных и вкусовых иллюзий и галлюцинаций в виде неприятных запахов и вкуса. Они отмечались у 7 пациентов. У всех пациентов с аффективными, дисмнестическими, вегетативными, вкусовыми и обонятельными аурами опухоль по данным предоперационной МРТ головного мозга локализовалась в медиальных отделах височной доли – в области амигдалы, крючка и гиппокампа. Слуховые приступы в виде простых (шум, гул, шипение) и сложных слуховых галлюцинаций (музыка) возникали у 5 пациентов. Зрительные

галлюцинации беспокоили 3 пациентов. Приступы головокружения или головной боли были выявлены у 8 пациентов. Когнитивные нарушения в виде чувства нереальности происходящего («все как будто в сказке»), ощущения деперсонализации в структуре судорожных приступов отмечено у 10 пациентов.

Диалептические приступы в виде замирания до операции встречались у 31 пациента. В большинстве случаев замирания наблюдались в составе многокомпонентного приступа, например: аура → замирание → автоматизмы → вторичная генерализация. У 11 пациентов замирания проявлялись как самостоятельный однокомпонентный диалептический фокальный приступ без моторных проявлений.

Аутомоторные приступы выявлялись у 37 пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями. Наиболее часто выявлялись кистевые и мануальные автоматизмы (у 11 пациентов) в виде повторяющихся движений рук и пальцев. На втором месте ороалиментарные автоматизмы в виде стереотипных движений жевательной мускулатуры, как при пережевывании пищи, наблюдались у 9 пациентов. Амбулаторные автоматизмы включали ходьбу или бег, пациент, сам того не осознавая, уезжал куда-то на транспорте или пешком, имели место быть у 8 пациентов. В 15 случаях автоматизмы были самостоятельными сложными фокальными судорожными приступами. В большинстве случаев автоматизмы наблюдались в составе многокомпонентного приступа, например: аура → замирание → автоматизмы → вторичная генерализация.

Проведен анализ частоты встречаемости разных видов судорожных приступов в исследуемых группах. Генерализованные приступы и фокальные приступы часто выявлялись у пациентов онкологической группы (27,1% и 35,6% против 14,6% и 33,3%). Фокальные приступы со вторичной генерализацией и сочетание фокальных и генерализованных приступов несколько чаще выявлялись у пациентов эпилептологической группы (35,4% и 16,7% против 25,4% и 11,9%). Указанные различия не были статистически значимыми ($p=0,349$) (Таблица 4).

Таблица 4 - Распределение характеристик судорожных приступов в группах сравнения

Сравниваемые параметры	Эпилептологическая группа	Онкологическая группа*	p
Генерализованный приступ	7 (14,6%)	16 (27,1%)	0,349
Фокальный приступ	16 (33,3%)	21 (35,6%)	
Фокальный приступ со вторичной генерализацией	8 (16,7%)	7 (11,9%)	
Фокальный и Генерализованный приступ	17 (35,4%)	15 (25,4%)	

3.3 Нейропсихологического исследование пациентов до операции

Проведено клинико-нейропсихологическое исследование 53 пациента. Среди них было 23 мужчины и 30 женщин. Пациенты были в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст $30,4 \pm 10,6$ лет). У 32 пациентов выявлена ганглиоглиома (в том числе одна анапластическая ганглиоглиома), у 18 - ДНЭО и у 3 - нейронально-глиальная опухоль без дополнительных уточнений. У 22 пациентов опухоль располагалась в правой височной доле и у 31 – в левой височной доле. У 39 пациентов опухоль имела медиальное расположение (амигдала, крючок гиппокампа, гиппокамп, парагиппокампальная извилина), еще у 14 опухоль занимала неокортикальные (латеральные) отделы височной доли или располагалась в толще височной доли.

До операции было исследовано 52 пациента. Из них только у четырех пациентов с правосторонними ганглиоглиомами и у одного пациента с ДНЭО левой височной доли не было в анамнезе эпилептических приступов. У этих пациентов обнаружение опухолей можно считать случайным. Несмотря на отсутствие приступов у двух из пяти пациентов обнаружена нейропсихологическая симптоматика, схожая с таковой у пациентов, имеющих эпилептические приступы в анамнезе – у них были выявлены расстройства слухоречевой памяти в отсроченном звене с нарушением избирательности следов. По-видимому, в обеспечении подобного дефицита памяти сыграла роль локализация самой опухоли. У пациентки 69 лет при нейропсихологическом исследовании выявлен грубый дефицит когнитивных функций, что не позволяло исключить у нее наличие

и нейродегенеративного заболевания.

У 11 пациентов от 18 до 41 года когнитивный статус был в норме или близок к норме. Например, страдали только показатели внимания или темп выполнения заданий, или слухоречевая память была на нижней границе нормы. Некоторые из этих пациентов жаловались на снижение памяти, сложности обучения в школе, но трое смогли закончить ВУЗ, хотя затем одна пациентка, получив высшее образование, не смогла работать. У трех пациентов из этой подгруппы выявлена ДНЭО, у остальных ганглиоглиома. У трех патологический процесс был правосторонний и у 8 – левосторонний. Только у двух пациентов опухоль локализовалась справа конвекситально – в верхней и средней височной извилине. У остальных опухоль занимала амигдалу и крючок гиппокампа. Возраст начала приступов у пациентов без четких когнитивных нарушений был разным – от 1 года до 39 лет и, соответственно, длительность приступов составляла от 6 месяцев до 31 года (у пациента 41 года). Однако очень важно отметить, что у 4 пациентов этой группы были ремиссии в течении судорожных приступов, длиной в несколько лет. Например, у пациентки 29 лет, у которой приступы начались в возрасте 1 года, длительность ремиссии составила 13 лет. Данные наблюдения показывают важность ремиссий судорожных приступов для сохранности когнитивных функций.

Приступы у группы пациентов с относительно сохранными когнитивными функциями принципиально не отличались по клинической картине от приступов в других группах и были довольно однообразными по течению. Чаще всего они проявлялись тревогой и страхом, «замираниями», ороалиментарными автоматизмами, фокальными приступами с аутомоторным компонентом, иногда отмечались генерализованные тонико-клонические приступы. То есть, приступы соответствовали проявлению медиальной височной эпилепсии. Частота приступов составляла чаще всего несколько раз в неделю, иногда бывала нерегулярной, с кластерным течением, у некоторых пациентов приступы отмечались несколько раз в месяц.

Таким образом, в некоторых случаях, даже при длительности эпилепсии без

ремиссий в течение 10-31 года и частоте приступов до нескольких раз в неделю, возможна относительная сохранность когнитивных функций.

У 41 пациента при нейропсихологическом исследовании до операции выявлены когнитивные нарушения. Причем независимо от стороны поражения на первый план выступали нарушения памяти, они отмечены по разным методикам у 34 пациентов, еще у 7 пациентов отмечены только негрубые нарушения мышления, отдельные зрительные парагнозии, без четких расстройств памяти.

У всех пациентов нарушения памяти имели сходные характеристики и различались лишь степенью. Расстройства памяти были модально-неспецифическими (то есть страдала и слухоречевая, и зрительная память), но на первый план всегда (независимо от стороны поражения) выходили дефекты слухоречевой памяти. Нарушалось преимущественно звено отсроченного воспроизведения, также характерны были нарушения избирательности следов в виде побочных привнесений при воспроизведении отдельных слов и их серий, или конфабуляторных включений при воспроизведении рассказа. Наиболее часто подобные расстройства памяти дополнялись нарушениями динамического праксиса (с персеверациями моторных программ) и регуляции. Они, в свою очередь, проявлялись плохим входением в программу задания, неудержанием ее, не критичностью к своим ошибкам, ошибками в тесте Струпа, недостаточностью вербальной беглости (пациенты называли меньше нормы слов с заданным признаком, плохо удерживали программу задания). В некоторых случаях на первый план выходило страдание мышления – было отчетливо затруднено обобщение и абстрагирование при оценке переносного смысла рассказа, сюжетной картинки, пословиц.

Таким образом, наиболее часто выявляемые расстройства соответствовали зоне функционального дефицита височной и лобной (или обеих лобных) долей, независимо от стороны поражения. Частое присоединение дисфункции и лобной доли можно объяснить распространением туда эпилептической активности. При правосторонних опухолях могли присоединяться пространственные нарушения, особенно в пробах с немymi часами, копировании, отдельные зрительные

парагнозии. Интересно, что у трех взрослых пациентов (двое с правосторонним очагом, одна – с левосторонним) так и не сформировалась способность определения времени на часах, несмотря на прилагаемые усилия в детстве со стороны школы и родителей.

В целом наши наблюдения не опровергают правило, согласно которому при более раннем начале приступов и большей длительности фармакорезистентной эпилепсии когнитивные расстройства страдают в большей степени. Это было показано и при исследовании детей с нейронально-глиальными опухолями [77, 86, 179].

Для подробного анализа зависимости когнитивных расстройств от возраста дебюта приступов и длительности течения эпилепсии мы разделили 47 пациентов, у которых отмечены эпилептические приступы, на 3 группы: 1) с началом приступов в дошкольном возрасте (от 0 до 6 лет включительно); 2) с началом приступов в школьном возрасте (от 7 до 17 лет включительно); 3) с началом приступов во взрослом возрасте (от 18 лет и старше).

В первую группу вошли 7 пациентов от 21 до 30 лет, начало приступов у них было в возрасте от 5 месяцев до 3 лет, соответственно длительность заболевания до момента операции удаления опухоли от 21 до 29 лет. Обращал на себя длительный анамнез заболевания, который в совокупности с очень ранним началом приступов мог бы привести к развитию выраженного когнитивного снижения. Однако так было не у всех пациентов этой группы. У трех человек с нерегулярными приступами (1 раз в месяц-полтора), а также с ремиссиями в несколько лет когнитивный синдром был выражен относительно негрубо, а одна пациентка 29 лет с началом приступов в 1 год, но при ремиссии с 6 до 19 лет даже смогла получить высшее образование, но училась тяжело. У остальных пациентов этой группы нарушения высших психических функций были грубыми: страдали регуляторные функции, нейродинамика, память, мышление. Данные нарушения выявлялись по разным тестам. Большую роль играла и частота приступов, особенно наличие ежедневных приступов. У четырех пациентов выявлена при осмотре во взрослом возрасте несформированность многих функций, с разных полушарий, в том числе

и речи: речь была нечеткая, словарный запас бедный, имели место существенные трудности в формулировании мысли. У трех из этих пациентов опухоль располагалась слева, и в одном случае – справа. Можно сказать, что эпилептические приступы, начавшиеся в столь раннем возрасте, существенно нарушали формирование когнитивных функций в детском мозге и, чаще всего, у пациентов вследствие этого в дальнейшем отмечался выраженный когнитивный дефицит.

У самой многочисленной группы (24 пациента) приступы начинались в школьном возрасте от 7 до 17 лет. Им операция была проведена в возрасте от 18 до 56 лет, соответственно длительность заболевания от момента начала приступов до возраста операции составила от 4 до 43 лет. В этой группе пациентов также выявлялся довольно однотипный нейропсихологический синдром, который включал в себя нарушения памяти, инертность, регуляторные расстройства, иногда – пространственные нарушения, все выраженные в разной степени, что зависело не только от длительности заболевания, но и от частоты приступов. Так, наиболее легкий синдром демонстрировал пациент с частотой приступов 1 раз в 5-7 месяцев и длительностью заболевания 6 лет. Самый же грубый нейропсихологический синдром выявлен у пациента с самым длительным течением заболевания до момента операции. Эта пациентка 56 лет, с началом приступов в 13 лет, хотя и нечастых (1 раз в 2-3 месяца) демонстрировала грубые когнитивные нарушения в виде системных perseverаций, инертности, нарушений памяти (преимущественно слухоречевой) и даже номинативные сложности (опухоль располагалась в медиальных отделах левой височной доли). Она смогла в молодости получить высшее образование, но в последнее время не работала по возрасту. В этой же группе наблюдали пациентку 31 года с началом приступов в 15 лет, до нескольких раз в неделю, регулярных, что должно было бы обеспечить четкий когнитивный дефект. Однако при ее исследовании выявлены только нарушения в переключении внимания без четких расстройств памяти. Опухоль у этой пациентки располагалась слева и занимала крючок височной доли, амигдалу и фузиформную извилину. Эта пациентка также получила высшее образование, но работать не смогла из-за

приступов (приступы могли быть с криком и упусканьем мочи). Подобный пример говорит о том, что в отдельных случаях частые приступы даже без ремиссий могут не приводить к развитию отчетливых когнитивных дефектов.

У 16 пациентов 18-60 лет приступы начинались уже во взрослом возрасте от 18 до 39 лет, соответственно длительность заболевания составила от 2-3 месяцев до 26 лет. В этой группе по тяжести когнитивных дефектов обращали на себя внимание двое пациентов. У первого пациента 60 лет единственный общий судорожный приступ отмечен в возрасте 23 лет, после чего он получал противоэпилептические препараты с постепенной отменой, приступы больше не наблюдались. Ганглиogliома левой парагиппокампальной извилины была выявлена в возрасте 60 лет после жалоб на появление головной боли. При нейропсихологическом исследовании симптоматика была грубой: нарушения памяти с конфабуляциями при пересказе рассказа, невозможностью запомнить 2 серии по 3 слова с 5 предъявлений, нарушения динамического праксиса. Так как при исследовании выявлена и дисфункция правого полушария, не исключено у данного пациента наличие и дисциркуляторной энцефалопатии. ЭЭГ в динамике не производилась. Пример второго пациента 29 лет важен тем, что аутомоторные приступы у него начались в возрасте уже 27 лет, были частотой 2-3 раза в сутки, то есть длительность заболевания была относительно небольшая, но при нейропсихологическом исследовании выявлен грубый нейропсихологический синдром. Пациент демонстрировал грубую инертность при исследовании, системные персеверации, «растянутую» речь, нарушения памяти. То есть, синдром очень напоминал таковой у пациентов с началом заболевания в раннем детстве. Возможно, у этого пациента явления эпилептической энцефалопатии начали формироваться еще до внешних клинических проявлений приступов. Но при отсутствии приступов, естественно, речь о выполнении ЭЭГ, которая могла бы ответить на вопрос об истинном времени начала заболевания, не вставала. У остальных пациентов с началом приступов во взрослом состоянии степень когнитивных нарушений зависела от длительности течения болезни и частоты приступов – меньше всего нарушений выявлено при сроках течения в несколько

месяцев и редкими приступами (раз в несколько месяцев).

Таким образом, в целом выраженность когнитивных нарушений зависела от возраста дебюта приступов, частоты их, длительности заболевания, но в этом правиле имелись исключения.

3.4 Нейропсихиатрическое исследование пациентов до операции

Нейропсихиатрическое исследование проведено 43 пациентам. У 41 пациента до операции были судорожные приступы в анамнезе. У 4 пациентов до операции были зафиксированы различные психические нарушения: у 2 пациентов с нейронально-глиальной опухолью без уточнения гистологического типа (NOS) и ганглиоглиомой левой височной доли и с длительным анамнезом судорожных приступов выявлены хронические аффективные нарушения. У одного пациента с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с ганглиоглиомой медиальных отделов правой височной доли, по данным Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (HADS) выявлены признаки депрессии. Также одна пациентка с судорожными приступами и с нейронально-глиальной опухолью без уточнения гистологического типа (NOS) медиальных отделов правой височной доли до операции длительно наблюдалась у психиатра по поводу эмоционально-личностных нарушений.

3.5 Исследование полей зрения до операции

Оценка поля зрения до операции с помощью автоматической статической периметрии была проведена 83 пациентам. У 81 пациента дефекты не были выявлены. У 2 пациентов (с ганглиоглиомами левой височной доли) до операции отмечались минимальные сужения поля зрения в правых верхних квадрантах.

3.6 Нейровизуализационные характеристики темпоральных нейронально-глиальных опухолей

Всего были доступны для анализа снимки МРТ до и после операции 83 пациентов. Проведен сравнительный анализ и корреляция МР-характеристик

нейронально-глиальных опухолей с результатами патоморфологического исследования, также проведена МР-волнометрия опухоли до операции и остаточных фрагментов после удаления.

Наиболее часто (61,4%) нейронально-глиальные опухоли обнаруживались в медиальных отделах височной доли: в области амигдалы и крючка (20 пациентов) и в области гиппокампа (31 пациент); неокортикальное расположение имели 33,7% нейронально-глиальных опухолей; в 4 (4,9%) случаях опухоль имела широкое распространение и занимала как медиальные отделы, так и латеральные отделы височной доли (Таблица 5).

Таблица 5 - Распределение разных видов нейронально-глиальных опухолей в зависимости от локализации

Локализация опухоли	Количество пациентов (%), гистологический вид опухоли
Медиальные отделы височной доли, из них:	51 (61,4%), из них: 28 - ганглиоглиома (в т.ч. 1 анапластическая), 20 - ДНЭО, 3 - НГО
- в области амигдалы и крючка;	20, из них: 9 - ганглиоглиома, 10 - ДНЭО, 1 - НГО
- в области гиппокампа	31, из них: 19 - ганглиоглиома (в т.ч. 1 анапластическая), 10 - ДНЭО, 2 - НГО
Латеральные отделы височной доли	28 (33,7%), из них: 16 - ганглиоглиома (в т.ч. 1 анапластическая), 11 - ДНЭО, 1 - НГО
Распространенные опухоли	4 (4,9%), из них: 3 - ганглиоглиома, 1 - ДНЭО
Всего:	83 (100%)

Большинство ганглиоглиом (60%) и дизэмбриопластических нейроэпителиальных опухолей (63%) были выявлены в медиальных отделах височной доли.

Нейронально-глиальные опухоли неокортикальной локализации имели интракортикальное или субкортикальное расположение. Наиболее часто неокортикальное расположение имели ганглиоглиомы (16 случаев).

Проведен анализ частоты встречаемости нейронально-глиальных опухолей в исследуемых группах в зависимости от локализации в височной доле. Чаще всего нейронально-глиальные опухоли обнаруживались в медиальных отделах височной доли. При анализе частоты встречаемости нейронально-глиальных опухолей медиальной локализации выявлено, что наиболее часто эти новообразования поражают гиппокамп с примерно одинаковой частотой в двух сравниваемых группах ($p > 0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 - Распределение локализации темпоральных нейронально-глиальных опухолей в группах сравнения

Сравниваемые параметры	Эпилептологическая группа (n=34)	Онкологическая Группа (n=49)	p
Латеральные отделы височной доли	9 (26,5%)	19 (38,7%)	0,233
Медиальные отделы височной доли	22 (64,7%)	29 (59,2%)	
Распространенная опухоль	3 (8,8%)	1 (2,1%)	

МР-характеристики нейронально-глиальных опухолей при нейровизуализации значительно различались. При анализе снимков МРТ создавалось впечатление, что многие нейронально-глиальные опухоли мимикрируют нейровизуализационные характеристики друг друга. В таких случаях невозможно было определить тип опухоли. Также необходимо отметить, что в некоторых случаях отмечалось несовпадение предполагаемого рентгенологического диагноза с патоморфологическим заключением. Тем не менее, несмотря на это, нам удалось проследить и выявить некоторые характерные закономерности для каждого типа нейронально-глиальной опухоли.

Общими МР-характеристиками для всех случаев ганглиоглиомы и дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли были: склонность к кортикальной и/или субкортикальной локализации, отсутствие или минимальные проявления масс-эффекта, а также перифокального отека.

При анализе МР-изображений 47 пациентов с морфологически верифицированными ганглиоглиомами в 35 случаях был отмечен солидный тип

строения опухоли. В 9 случаях ганглиоглиомы имели характерное кистозно-солидное строение. По отношению к коре головного мозга, солидная часть ганглиоглиомы имела гипо- или изоинтенсивный сигнал на T1 взвешенных изображениях и гиперинтенсивный сигнал на T2 и в режиме FLAIR (Рисунок 30). В 20 случаях ганглиоглиомы накапливали контрастное вещество (Рисунок 31). В 3 случаях отмечен перифокальный отек вокруг опухоли.

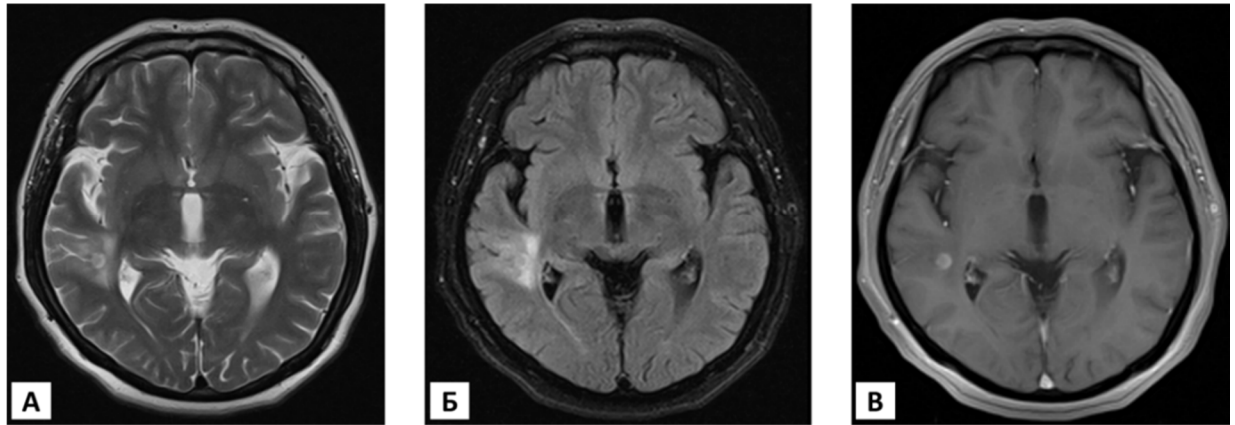


Рисунок 30 – Солидный вариант ганглиоглиомы с умеренным перифокальным отеком на МРТ головного мозга в режимах T2 (А), FLAIR (Б), T1 с контрастированием (В), аксиальные срезы

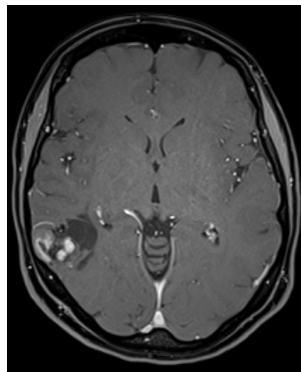


Рисунок 31 – Кистозно-солидный вариант ганглиоглиомы на МРТ головного мозга в режиме T1 с контрастным усилением, аксиальный срез. Солидная часть опухоли накапливает контрастное вещество

При анализе МР-изображений 32 пациентов с морфологически верифицированными ДНЭО в 23 случаях отмечен кистозный или мультикистозный тип строения с гипоинтенсивным или изоинтенсивным сигналом в режиме T1 и гиперинтенсивным сигналом на T2 и FLAIR. Классический поликистозный вид опухоли (так называемый вид «мыльного пузыря») с внутрикистозными перегородками и с гиперинтенсивным сигналом тонкого слоя мозгового вещества

вокруг опухоли в режиме FLAIR встречался в 9 случаях (Рисунок 32). В 13 случаях опухоль накапливала контрастное вещество. В 4 случаях наблюдался умеренный перифокальный отек вокруг опухоли.

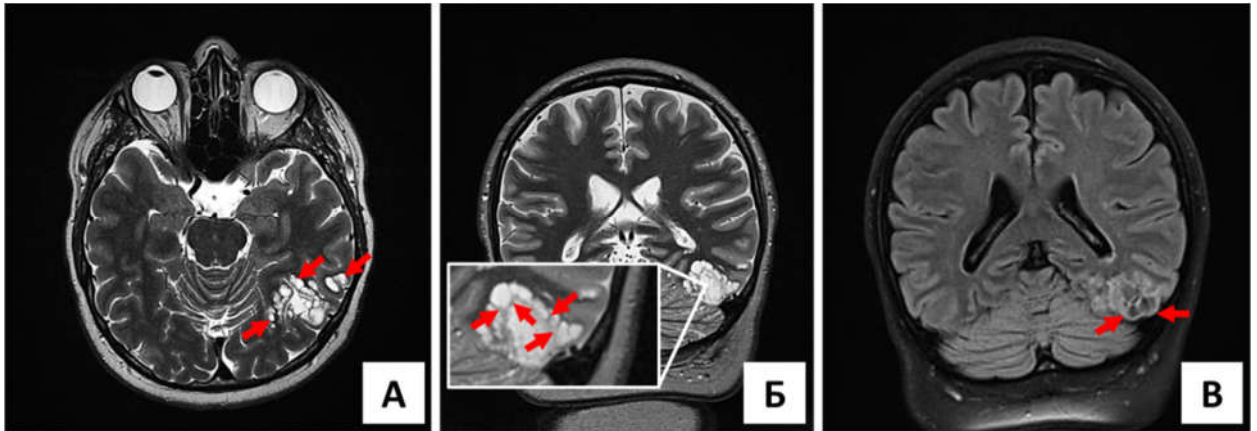


Рисунок 32 - Характерный вид ДНЭО на МРТ головного мозга в виде множественных кист по типу «мыльных пузырей», отграниченных соединительнотканными перегородками (красные стрелки). Аксиальный срез в режиме T2 (А), фронтальный срез в режиме T2 (Б), фронтальный срез в режиме FLAIR (В)

Нейронально-глиальные опухоли накапливали контрастное вещество в 34 случаях (41%). Характер накопления контрастного вещества варьировался от слабого точечного до повышенного гомогенного. Необходимо отметить, что анапластические ганглиоглиомы в обоих наблюдаемых случаях накапливали контрастное вещество (Рисунок 33). Структура нейронально-глиальных опухолей по отношению к накоплению контрастного вещества представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Распределение темпоральных нейронально-глиальных опухолей в зависимости от накопления контрастного вещества

Гистологический вид опухоли	Количество опухолей (%)		
	Накапливает контрастное вещество	Не накапливает контрастное вещество	Всего
Ганглиоглиома (в том числе анапластическая):	20 (42,6%)	27 (57,4%)	47
ДНЭО	13 (40,6%)	19 (59,4%)	32
Нейронально-глиальная опухоль БДУ	1 (25%)	3 (75%)	4
Итого	34 (41%)	49 (59%)	83

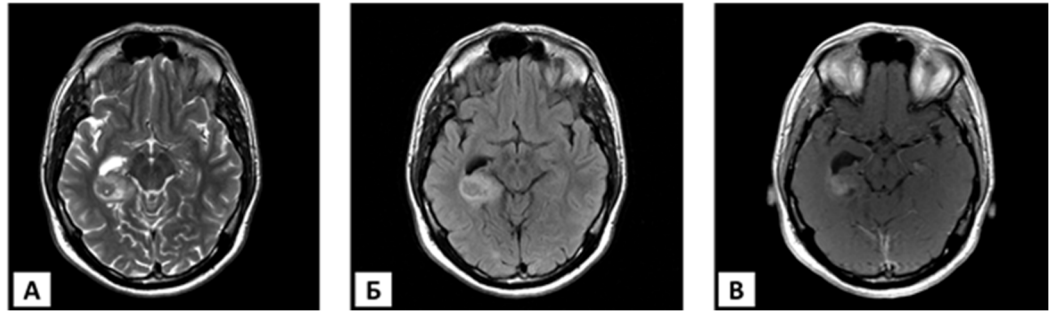


Рисунок 33 – Анапластическая ганглиоглиома на МРТ головного мозга в режимах T2 (А), FLAIR (Б), T1 с контрастированием (В), аксиальные срезы

Большинство нейронально-глиальных опухолей не накапливали контрастный препарат ни в эпилептологической, ни в онкологической группе. Опухоли из онкологической группы чаще накапливали контрастный препарат по сравнению с эпилептологической группой ($p=0,271$) (Таблица 8).

Таблица 8 - Распределение темпоральных нейронально-глиальных опухолей в зависимости от накопления контрастного вещества в группах сравнения.

Отношение к контрастному усилению	Эпилептологическая группа (n=34)	Онкологическая Группа (n=49)	p
Контрастируется	11 (32,4%)	23 (46,9%)	0,271
Не контрастируется	23 (67,6%)	26 (53,1%)	

Бесконтрастная компьютерная томография до операции была проведена 25 пациентам (14 ганглиоглиом, в том числе 1 анапластическая ганглиоглиома, 11 ДНЭО). В остальных 19 случаях опухоль не содержала петрификатов в своем составе (Таблица 9). В 6 случаях нейронально-глиальная опухоль содержала кальцифицированные гиперденсные очаги, которые лучше визуализировались по данным КТ головного мозга, чем по данным МРТ (Рисунок 34).

Таблица 9 - Распределение темпоральных нейронально-глиальных опухолей в зависимости от содержания в своем составе петрификатов.

Опухоль содержит петрификаты:	6 (24%)
• Ганглиоглиома:	4 (29%)
• ДНЭО:	2 (18%)
Опухоль не содержит петрификаты:	19 (76%)
Всего:	25 (100%)

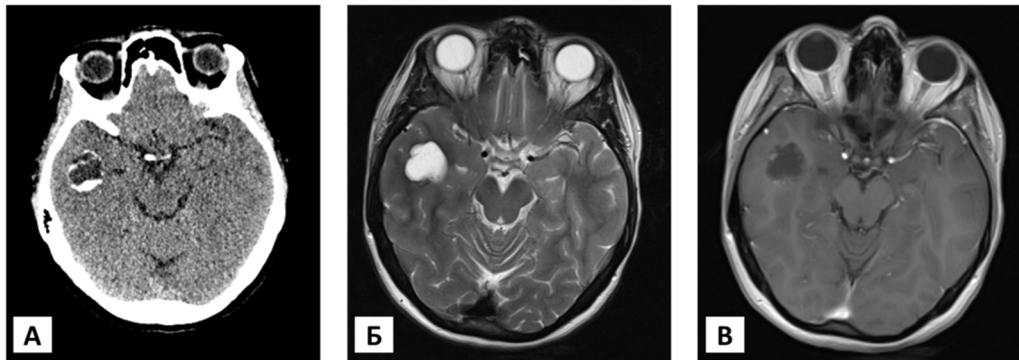


Рисунок 34 - Кистозная ганглиоглиома на КТ (А – мозговой режим) и МРТ головного мозга (Б-режим Т2, В – режим Т1 с контрастированием), аксиальные срезы. По данным КТ головного мозга визуализируются кальцификаты по периферии кистозной полости (А)

Были проанализированы 7 случаев перифокального отека вокруг нейронально-глиальной опухоли. Проводилась корреляция с характером накопления контрастного вещества и индексом пролиферативной активности Ki-67. Мы не выявили статистически значимых факторов, влияющих на формирование перифокального отека. Хотя, в литературе обсуждается связь повышенного индекса пролиферативной активности Ki-67 (более 5%) с развитием перифокального отека вокруг нейронально-глиальной опухоли [121]. В нашей серии пациентов только в 2 случаях Ki-67 более 5% опухоль сопровождалась перифокальным отеком. Подробная информация представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Отношение темпоральных нейронально-глиальных опухолей с перифокальным отеком к контрастному усилению и их индекс пролиферативной активности Ki-67

Тип нейронально-глиальной опухоли	Отношение к контрастному усилению	Индекс Ki-67
Ганглиоглиома	+	около 1%
ДНЭО	-	около 1%
ДНЭО	+	до 1-2%
ДНЭО	+	1-2%
Ганглиоглиома	+	до 4%
ДНЭО	+	до 5%
Ганглиоглиома	+	до 7%

3.7 МР-волюметрическое исследование темпоральных нейронально-глиальных опухолей

Проведена оценка объема опухоли по данным предоперационных снимков МРТ, а также вычисление объема остаточной опухолевой ткани по данным послеоперационных снимков МРТ. Для проведения МР-волюметрии были доступны данные и снимки МРТ 75 пациентов в электронном формате DICOM до операции (Рисунок 35). После проведенных подсчетов объем опухоли в общей группе пациентов варьировался от 0,31 см³ до 78,55 см³ (среднее значение 9,03±12,51 см³, медиана 5,3 см³ [1,94;11,84]).

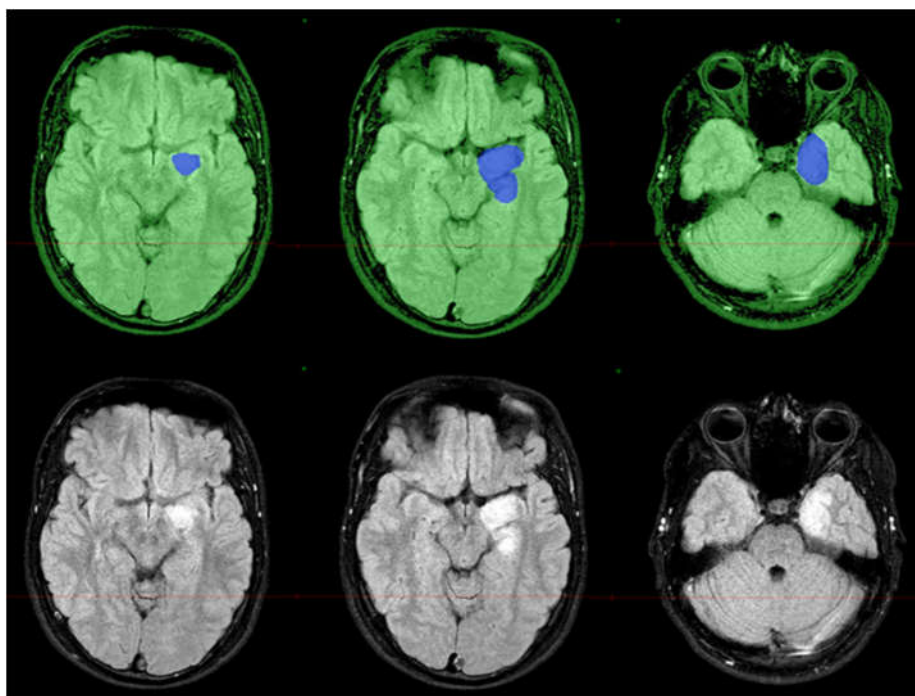


Рисунок 35 - Вычисление объема опухоли по данным предоперационных снимков МРТ, также вычисление объема остаточной опухолевой ткани по данным послеоперационных снимков МРТ в программе Inobitec DICOM Viewer Pro версии 2.7.1 путем последовательного оконтуривания патологического сигнала в режиме FLAIR на каждом срезе. При работе в данной программе подсчет объемов проводился автоматически при выполнении сегментации

Проведен анализ объемов опухолей в исследуемых группах. Медиана объема опухоли в эпилептологической группе превысила медиану объема опухоли в онкологической группе ($p=0,06$) (Таблица 11).

Таблица 11 - Распределение медианы и среднего значения объема опухоли в исследуемых группах

Отношение к контрастному усилению	Эпилептологическая группа	Онкологическая группа	p
Медиана объема опухоли (см ³)	6,2 [2,29;15,47]	2,83 [1,07;9,81]	0,06
Средний объем опухоли (см ³)	11±12,5	7,6±13,3	
Диапазон min-max (см ³)	0,31 – 53,54	0,32 – 78,55	

Сравнивались снимки МРТ до и после операции 62 пациентов для оценки радикальности удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли. В 9 случаях (15%) выполнено близкое к тотальному либо субтотальное/частичное удаление опухоли. В остальных 53 случаях (85%) опухоль удалена тотально. Средний объем остаточного фрагмента опухоли составил 0,58±1,79 см³ (медиана 0 [0;0], диапазон от 0 до 9,4 см³ (34% от всего объема опухоли)). При оценке радикальности удаления опухоли в группах сравнения оказалось, что в онкологической группе процент тотальных удалений составил 96,6%. Лишь у одного пациента из этой группы было проведено субтотальное/частичное удаление опухоли. В эпилептологической группе только 22 пациентам (73,3%) проведено тотальное удаление опухоли. Данное различие между группами сравнения было статистически значимым (p=0,037) (Таблица 12).

Таблица 12 - Радикальность удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли в исследуемых группах

Радикальность удаления	Эпилептологическая группа (n=30)	Онкологическая группа (n=32)	p
Близко к тотальному удалению	1 (3,3%)	0 (0%)	0,037
Субтотальное и частичное удаление	7 (23,4%)	1 (3,1%)	
Тотальное удаление	22 (73,3%)	31 (96,9%)	

3.8 ПЭТ/КТ-исследование темпоральных нейронально-глиальных опухолей

ПЭТ/КТ головного мозга до операции проведено 17 пациентам. В качестве радиофармпрепарата (РФП) применялись: метионин в 14 случаях (в двух случаях

применялся и метионин, и глюкоза), глюкоза - в 4 случаях, фтор - в 1 случае. В 2 случаях выраженный гипометаболизм глюкозы в височной доле по данным интериктальной ПЭТ/КТ был связан с морфологически верифицированной нейронально-глиальной опухолью и ФКД. В таблице 13 представлены результаты ПЭТ/КТ-исследования с глюкозой.

Таблица 13 - Характеристика результатов интериктальной ПЭТ/КТ головного мозга с глюкозой

Тип опухоли	Метаболизм глюкозы	Контрастное усиление опухоли по данным МРТ	Ассоциация опухоли с ФКД
ДНЭО	Гипометаболизм в проекции опухоли	Не контрастируется	Нет
ДНЭО	Гипометаболизм в проекции опухоли	Не контрастируется	Нет
Ганглиogliома	Гипометаболизм в проекции опухоли	Не контрастируется	Да
Ганглиogliома	Гипометаболизм в проекции опухоли	Не контрастируется	Да

При ПЭТ/КТ с метионином и фтором в 10 (66,7%) из 15 случаев отмечена гиперфиксация РФП с максимальным индексом накопления более 1. В 5 из этих случаев опухоль накапливала контрастное вещество по данным МРТ до операции. В 1 случае у пациента с анапластической ганглиogliомой и повышенным индексом пролиферативной активности Ki-67 при динамическом наблюдении уровень метаболизма метионина увеличился с 1,58 до 2,37 (Таблица 14).

У всех 7 пациентов (100%) онкологической группы, которым было проведено ПЭТ/КТ-исследование головного мозга с метионином и фтором, отмечен гиперметаболизм радиофармпрепарата (индекс накопления >1) (Рисунок 36). У большинства пациентов эпилептологической группы (62,5%) не было гиперфиксации радиофармпрепарата. Гиперметаболизм был отмечен только в 3 случаях (37,5%). Выявленное различие между группами оказалось статистически значимым ($p=0,044$) (Таблица 15).

Таблица 14 - Характеристика результатов ПЭТ/КТ головного мозга с метионином и фтором и их сопоставление с данными патоморфологического исследования

РФП	Индекс накопления (макс)	Контрастное усиление по данным МРТ	Тип опухоли	Ki-67
метионин	2,53	+	ДНЭО	3-4%
метионин	1,7	Нет данных	Ганглиogliома	До 3%
метионин	1,8	+	Ганглиogliома	До 5%
метионин	1,6	-	Ганглиogliома	1-2%
фтор	2,69	+	Ганглиogliома	Около 1%
метионин	1,33	Нет данных	ДНЭО	Около 2%
метионин	1	-	ДНЭО	1-2%
метионин	1,36	+	Ганглиogliома	До 5%
метионин	1	-	Ганглиogliома	До 5%
метионин	1	-	Ганглиogliома	До 5%
метионин	1	-	ДНЭО	До 3%
метионин	1,41	-	ДНЭО	Нет данных
метионин	1,48	-	Ганглиogliома	До 3%
метионин	1	+	ДНЭО	Нет данных
метионин	2,37 (ранее 1,58)	+	Анапл. ганглиogliома	До 8-10%

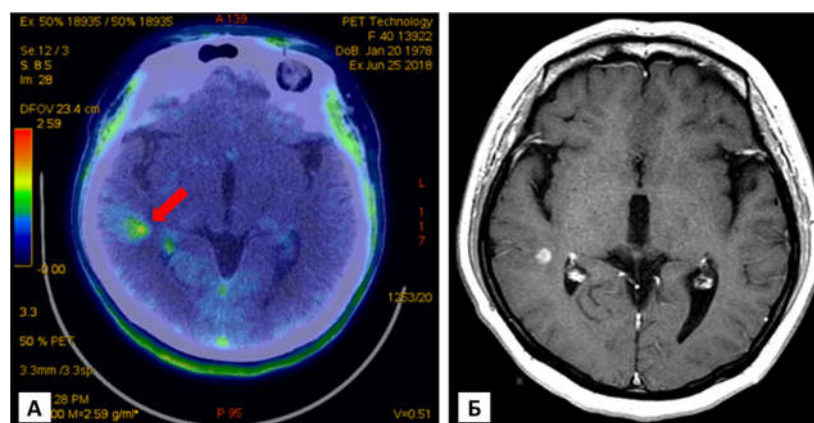


Рисунок 36 - ПЭТ/КТ головного мозга с фтором (А) и МРТ головного мозга с контрастированием (Б), аксиальные срезы. А –обнаруживается зона повышенного накопления РФП в правой височной доле (красная стрелка) (ИН_{max}=2,69)

Таблица 15 - Метаболизм РФП в темпоральной нейронально-глиальной опухоли по данным ПЭТ/КТ головного мозга в исследуемых группах

Индекс накопления РФП	Эпилептологическая группа (n=8)	Онкологическая группа (n=7)	p
1	5 (62,5%)	0 (0%)	0,044
Более 1	3 (37,5%)	7 (100%)	

3.9 ЭЭГ-паттерн височной эпилепсии, ассоциированной с темпоральными нейронально-глиальными опухолями

Были доступны для анализа данные предоперационных электроэнцефалографических исследований 75 пациентов. Длительный видеоЭЭГ-мониторинг был проведен в 46 случаях, а рутинная скальповая ЭЭГ — в 29. Во всех случаях длительного видеоЭЭГ-мониторинга зафиксированы разные иктальные события, которые клинически и электроэнцефалографически соответствовали локализации опухоли.

Наиболее часто встречающимся ЭЭГ-паттерном было замедление корковой ритмики в височном регионе, которое было зафиксировано у 33 пациентов (44%). Спорадические острые волны и спайки встречались у 6 пациентов (8%). Сочетание разных форм иктальной эпилептиформной активности, также комплексы «острая-медленная волна» выявлены у 34 пациентов (45%). В 2 случаях (3%) не выявлено типичной эпилептиформной активности. Различие оказалось статистически значимым ($p < 0,05$)

Региональная иктальная/интериктальная активность на стороне опухоли была выявлена у 54 (74%) пациентов, унилатеральная активность зафиксирована у 12 (16%), билатеральная активность - у 7 (10%). У большинства (83,3%) пациентов эпилептологической группы зафиксирована региональная активность. В онкологической группе доля региональности активности составила 61,3%. Билатеральная активность чаще выявлялась у пациентов эпилептологической группы по сравнению с онкологической. Различие оказалось статистически значимым ($p = 0,007$).

Таблица 16 - Распределение разных видов активности по данным ЭЭГ в группах сравнения

Активность на ЭЭГ	Эпилептологическая группа (n=42)	Онкологическая группа (n=31)	Всего	p
Региональная	35 (83,3%)	19 (61,3%)	54	0,007
Унилатеральная	2 (4,8%)	10 (32,3%)	12	
Билатеральная	5 (11,9%)	2 (6,4%)	7	

Глава 4 Результаты хирургического лечения

4.1 Судорожные приступы после операции

Из 107 пациентов, у которых до операции были судорожные приступы, катамнестические данные были известны у 95. Оценка исхода хирургического лечения эпилепсии производилась каждые 12 месяцев. За средний период наблюдения $44,57 \pm 27,09$ месяцев (медиана 40 месяцев, диапазон от 12 до 113 месяцев) после хирургического лечения полностью избавились от судорожных приступов 72 пациента (Engel Ia 75,8%). Структура исхода хирургического лечения эпилепсии по шкале Engel на момент последнего катамнеза представлена на рисунке 37.

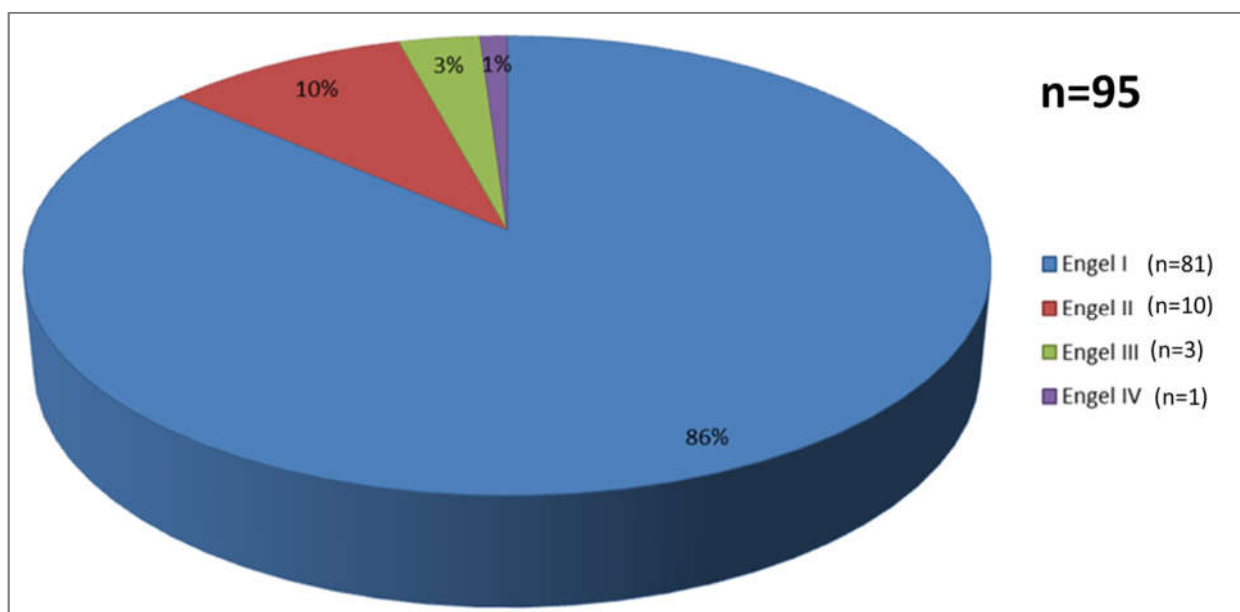


Рисунок 37 - Распределение разных классов исхода хирургического лечения эпилепсии по Engel в общей группе пациентов

На представленном рисунке 38 приведена динамика изменения разных классов исхода хирургического лечения эпилепсии по Engel у пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями в зависимости от периода катамнестического наблюдения.

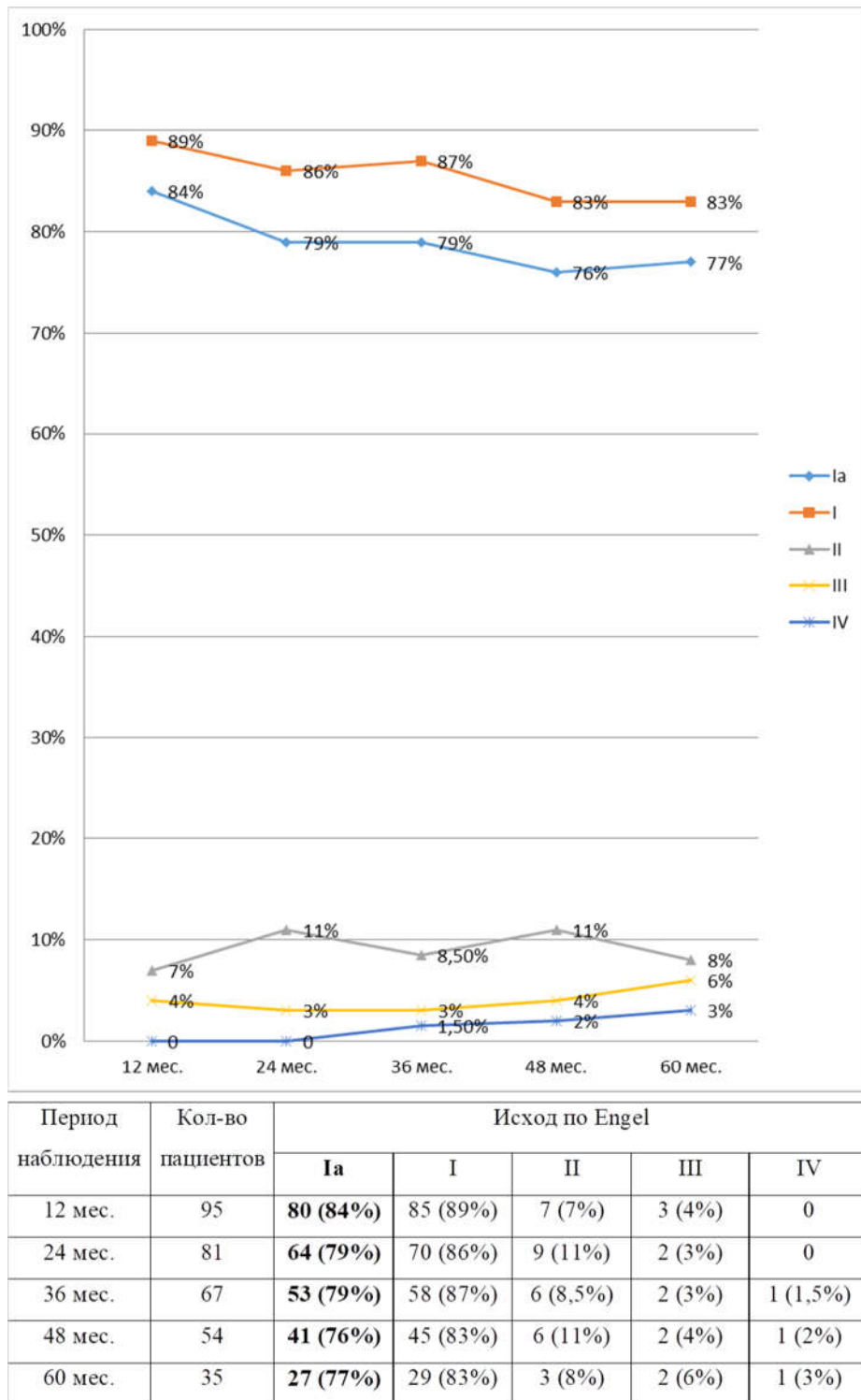


Рисунок 38 - Динамика изменения разных классов исхода хирургического лечения эпилепсии по Engel в течение 60 месяцев после операции

У 23 пациентов приступы возобновились после операции в течение периода от 1 до 40 месяцев (медиана 4 месяцев). Анализ случаев рецидива эпилептических приступов после операции показал, что у 2 пациентов было проведено субтотальное удаление опухоли и, возможно, это явилось причиной возобновления

эпилепсии после операции у этих пациентов, от предложенной повторной диагностики и возможной операции эти пациенты воздержались. У 6 пациентов с рецидивом приступов после операции до операции выявлялась билатеральная активность по данным ЭЭГ. Причиной неудачного лечения у этих пациентов, по-видимому, был неправильный отбор и диагностика на прехирургическом этапе. Данные остальных пациентов были не доступны для подробного анализа.

Проведено сравнение исходов хирургического лечения эпилепсии в онкологической группе и эпилептологической группе в течение 60 месяцев наблюдения (Таблица 17). В первой группе (онкологической) из 49 пациентов со структурной эпилепсией и известным катамнезом исход Ia по Engel был зарегистрирован у 37 (75,5%). Медиана наблюдения в этой группе составила 41 месяцев (диапазон 12-98 месяцев). Судорожные приступы возобновились у 12 пациентов в течение периода от 1 до 40 месяцев после хирургического лечения, медиана срока возобновления приступов составила 10 месяцев. У половины пациентов, у которых возобновились приступы после операции, срок возобновления приступа составил от 14 до 40 месяцев.

Во второй группе (эпилептологической) из 46 пациентов с фармакорезистентными судорожными приступами и известным катамнезом исход Ia по Engel был зарегистрирован у 35 (76%). Медиана наблюдения в этой группе составила 40 месяцев (диапазон 12-113 месяцев). Судорожные приступы возобновились у 11 пациентов в течение периода от 1 до 14 месяцев после хирургического лечения, медиана срока возобновления приступов составила 1 месяц. У большинства пациентов судорожные приступы возобновились в течение 1-2 месяца после операции и только у двоих пациентов из этой группы приступы возобновились спустя чуть более 1 года после операции.

Пациенты как онкологической, так и эпилептологической групп примерно одинаково часто избавлялись от судорожных приступов после операции (Engel Ia 75,5% против Engel Ia 76,1% соответственно). По этому показателю не было статистически значимой разницы между этими группами пациентов. Динамика изменения разных классов исхода хирургического лечения эпилепсии по Engel в

сравниваемых группах в течение 60 месяцев после операции представлена на рисунке 39.

Таблица 17 - Характеристика сравниваемых групп по Engel Ia и по срокам возобновления судорожных приступов после операции

Период наблюдения	Engel Ia		p
	Онкологическая группа	Эпилептологическая группа	
12 месяцев	43 (87%)	37 (80,4%)	0,486
24 месяцев	36 (83,7%)	28 (73,7%)	0,404
36 месяцев	28 (80%)	25 (78,1%)	1,000
48 месяцев	20 (71,4%)	21 (80,8%)	0,629
60 месяцев	15 (75%)	12 (80%)	1,000
На момент последнего катамнеза	37 (75,5%)	35 (76,1%)	1,000
Медиана срока возобновления приступов	12 мес. [4.50;29.25]	2 мес. [1.00;3.50]	0,01

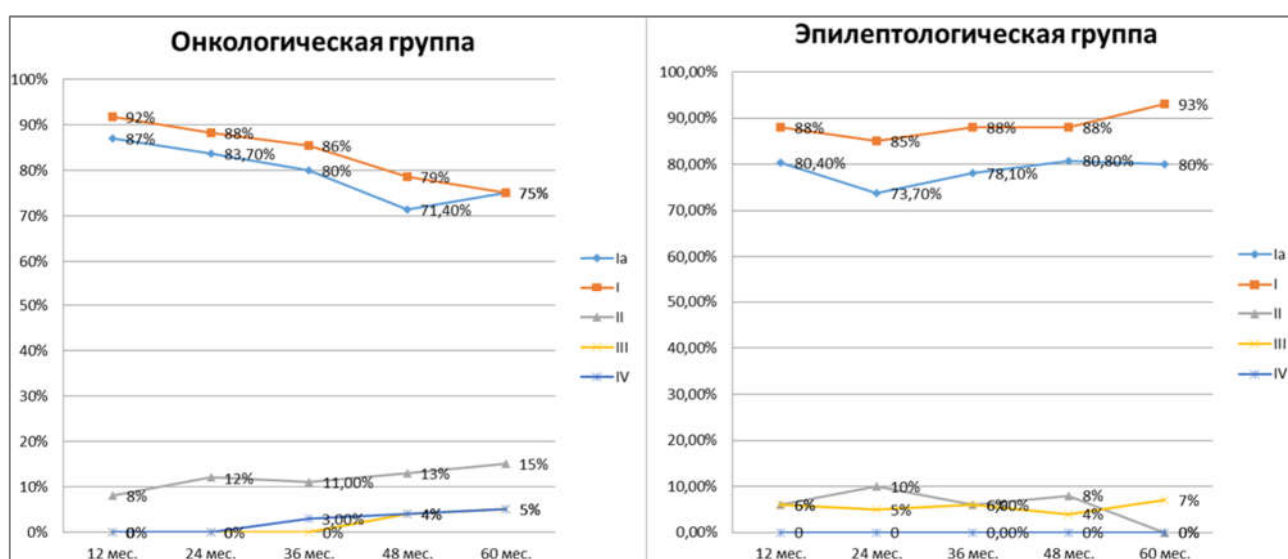


Рисунок 39 - Динамика изменения разных классов исхода хирургического лечения эпилепсии по Engel в сравниваемых группах в течение 60 месяцев после операции

В группе пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией (эпилептологическая группа) эффективность селективного удаления опухоли медиальных отделов височной доли без дополнительной резекции гиппокампа составила 100% (исход Engel Ia через 2 года после операции), эффективность

селективной амигдалогиппокампэктомии и/или гиппокампэктомии составила 75%, эффективность ПМВЛЭ – 64% (Таблица 18).

Таблица 18 - Эффективность разных видов операций в группе пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией (эпилептологическая группа)

	Исход через 12 мес		Исход через 24 мес		Исход через 36 мес		Исход через 48 мес		Исход через 60 мес	
	Ia	Другой	Ia	Другой	Ia	Другой	Ia	Другой	Ia	Другой
1*	6 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
2*	14 (78%)	4 (22%)	12 (75%)	4 (25%)	10 (77%)	3 (23%)	8 (80%)	2 (20%)	3 (75%)	1 (25%)
3*	10 (91%)	1 (%)	6 (75%)	2 (25%)	6 (75%)	2 (25%)	5 (71%)	2 (29%)	4 (67%)	2 (33%)
4*	7 (64%)	4 (36%)	7 (64%)	4 (36%)	7 (78%)	2 (22%)	7 (88%)	1 (12%)	4 (100%)	0 (0%)
p	0,309		0,825		1,000		0,866		0,789	
* 1 – Селективное удаление опухоли медиальной локализации без резекции гиппокампа; 2 – Селективное удаление опухоли медиальной локализации с резекцией гиппокампа; 3 – Селективное удаление опухоли неокортикальной локализации; 4 – Переднемедиальная височная лобэктомия										

4.2 Предикторы исхода хирургического лечения височной эпилепсии

Факторы, ассоциированные с полным избавлением от судорожных приступов после хирургического лечения

Исходы приступов спустя 1 и 2 года после операции были стратифицированы по 32 представляющим интерес переменным, где был возможен статистический анализ. Пациенты мужского пола чаще избавлялись от судорожных приступов после операции по сравнению с пациентами женского пола ($p < 0,05$). Не было статистически значимой разницы между полным избавлением от судорожных приступов и возрастом на момент операции и возрастом на момент дебюта судорожных приступов. Также не было статистически значимой разницы между исходом Engel Ia и разными видами эпилептических приступов и также длительностью эпилепсии до операции. Пациенты, у которых по данным предоперационной ЭЭГ была унилатеральная и региональная эпилептиформная активность чаще избавлялись от судорожных приступов после операции по сравнению с пациентами, у которых наблюдалась билатеральная активность

($p=0,003$). Пациенты, у которых не было метаболизма метионина по данным ПЭТ/КТ головного мозга, чаще избавлялись от судорожных приступов по сравнению с пациентами, у которых был гиперметаболизм метионина. Данное различие не было статистически значимым. Удаление темпоральных нейронально-глиальных опухолей медиальной локализации чаще приводило к полному избавлению от судорожных приступов, по сравнению с удалением опухолей неокортикальной локализации, но данное отличие не было статистически значимым. Также не было статистически значимой связи между исходом по Engel Ia и объемом опухоли до операции и объемом остаточного фрагмента опухоли. Тотальное удаление опухоли сопряжено с большей вероятностью полного избавления от судорожных приступов, по сравнению с неполным удалением. Данное различие не было статистически значимым. Пациенты, у которых в клинической картине заболевания не было фармакорезистентных приступов, чаще избавлялись от эпилепсии после хирургического лечения, по сравнению с фармакорезистентными пациентами. Данное различие не было статистически значимым. Также не было статистически значимой разницы между исходом Engel Ia и разными видами краниотомии, хирургических доступов, объемами оперативного лечения и гистологическими видами темпоральных нейронально-глиальных опухолей. Пациенты, которым было произведено удаление опухоли с применением ЭКоГ, несколько хуже избавлялись от эпилепсии, по сравнению с пациентами, у которых было удаление опухоли без применения ЭКоГ.

Факторы, ассоциированные с возобновлением судорожных приступов после хирургического лечения

У 23 (24,2%) пациентов приступы возобновились после операции в течение периода от 1 до 40 месяцев (медиана 4 месяцев). На рисунке 40 представлена кривая возобновления судорожных приступов после хирургического лечения.

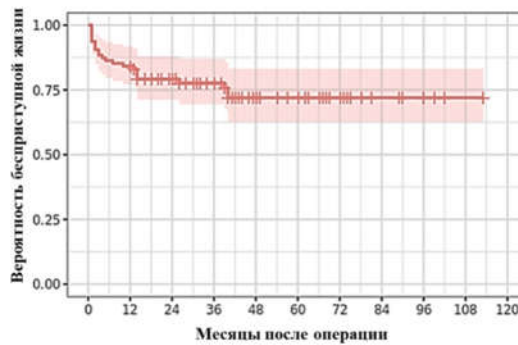


Рисунок 40 - Кривая Каплана-Майера, которая показывает возобновление приступов после операции. Медиана возобновления приступов в общей группе пациентов не достигнута

Ранее возобновление судорожных приступов после операции отмечено у пациентов эпилептологической группы (медиана возобновления приступов 2 месяца [1.00;3.50]), тогда как у половины пациентов онкологической группы с плохим исходом приступы возобновились спустя 1 год и более (медиана возобновления приступов 12 месяцев [4.50;29.25]). Данное различие является статистически значимым ($p=0,01$).

Проведен анализ факторов, влияющих на возобновление судорожных приступов после операции. У пациентов женского пола по сравнению с пациентами мужского пола чаще отмечалось возобновление судорожных приступов после операции. Данное различие не было статистически значимым ($p=0,166$) (Рисунок 41).

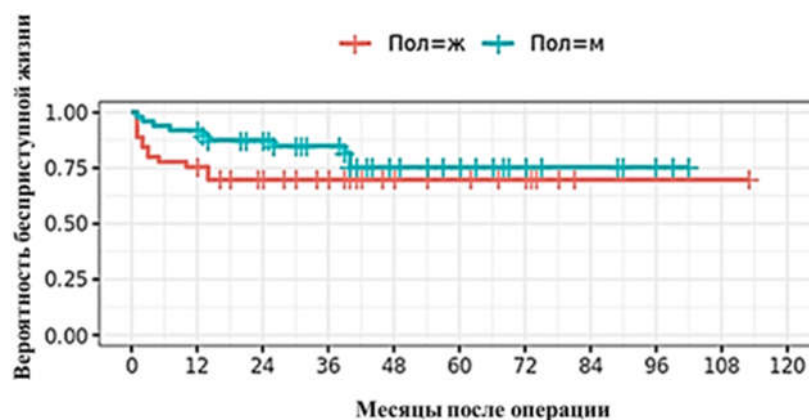


Рисунок 41 - Кривая Каплана-Мейера, которая показывает возобновление судорожных приступов после операции (бесприступная выживаемость) в зависимости от половой принадлежности ($p = 0,166$)

Не было статистически значимой разницы между возобновлением судорожных приступов и возрастом пациентов на момент операции ($p=0,516$). Также не было статистически значимой разницы между возобновлением судорожных приступов и возрастом пациентов на момент дебюта эпилепсии ($p=0,878$). Сравнивалась вероятность рецидива судорожных приступов в зависимости от вида эпилептического приступа, где также не было выявлено статистически значимой разницы ($p=0,119$) (Рисунок 42).

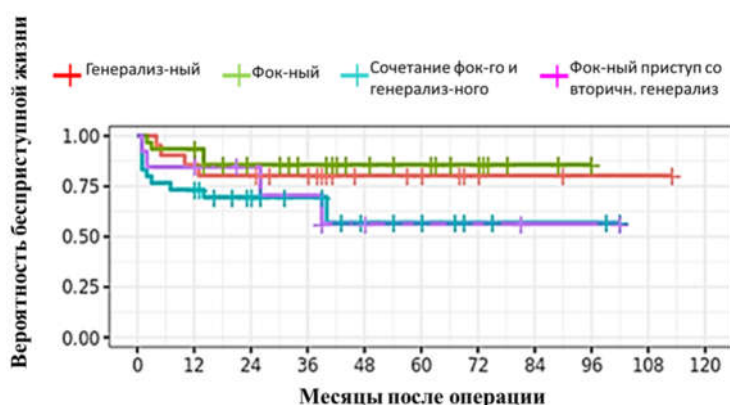


Рисунок 42 - Кривая Каплана-Мейера, которая показывает возобновление судорожных приступов после операции (бесприступная выживаемость) в зависимости от характера эпилептического приступа ($p = 0,119$)

У пациентов, которые страдали эпилепсией более 12 месяцев, отмечался более высокий риск возобновления судорожных приступов после операции, по сравнению с пациентами, которые страдали эпилепсией менее 12 месяцев. Данное различие не было статистически значимым ($p=0,196$) (Рисунок 43).

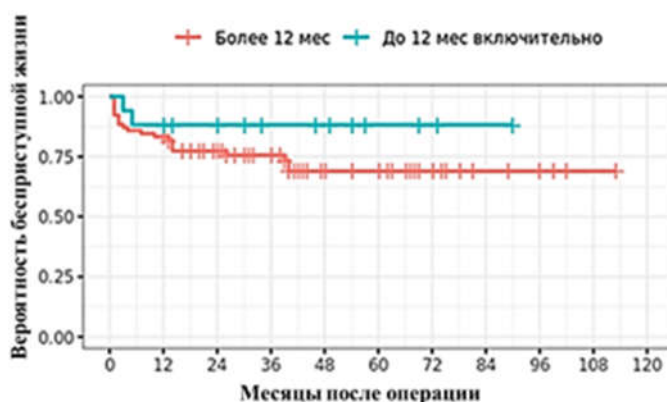


Рисунок 43 - Кривая Каплана-Мейера, которая показывает возобновление судорожных приступов после операции (бесприступная выживаемость) в зависимости от длительности заболевания ($p = 0,196$)

Пациенты, у которых по данным предоперационного ЭЭГ-исследования была выявлена билатеральная (двусторонняя) эпилепсия, значительно чаще показывали возобновление судорожных приступов после операции по сравнению с пациентами, у которых выявлялись унилатеральная и региональная эпилепсия. Данное различие было статистически значимым ($p=0,002$) (Рисунок 44).

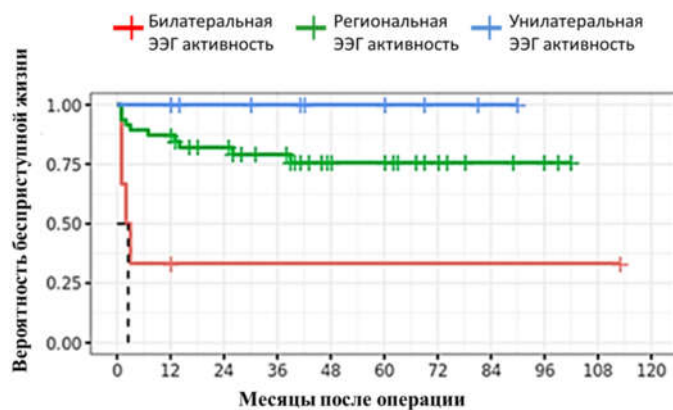


Рисунок 44 - Кривая Каплана-Мейера, которая показывает возобновление судорожных приступов после операции (бесприступная выживаемость) в зависимости от характера эпилепсии по данным предоперационного ЭЭГ-исследования. Медиана возобновления приступов в группе «билатеральная ЭЭГ активность» достигнута через 2 месяца после операции ($p = 0,002$)

В группе пациентов, у которых индекс накопления метионина по данным ПЭТ/КТ был более 1, отмечен высокий риск возобновления судорожных приступов, по сравнению с группой пациентов, где был гипометаболизм метионина (ИН=1). Данное различие не было статистически значимым ($p = 0,066$) (Рисунок 45).

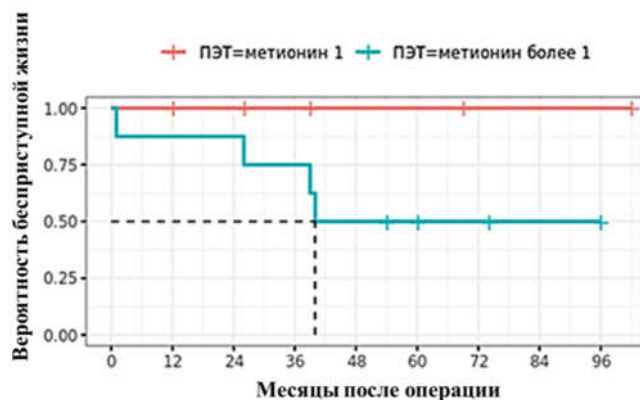


Рисунок 45 - Кривая Каплана-Мейера, которая показывает возобновление судорожных приступов после операции в зависимости от индекса накопления метионина по данным предоперационного ПЭТ/КТ-исследования ($p = 0,066$)

При локализации темпоральной нейронально-глиальной опухоли в латеральных отделах височной доли отмечен высокий риск возобновления судорожных приступов после операции, по сравнению с локализацией опухоли в медиальных отделах височной доли. Различие между группами по данному показателю не было статистически значимым ($p=0,271$) (Рисунок 46).

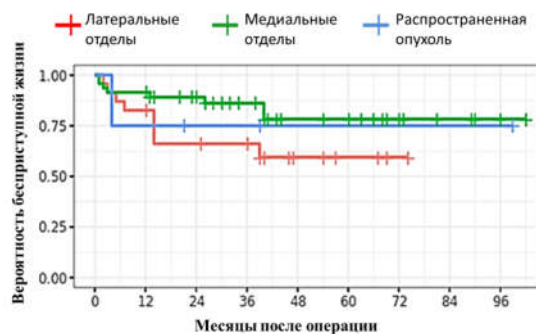


Рисунок 46 - Кривая Каплана-Мейера, которая показывает возобновление судорожных приступов после операции (бесприступная выживаемость) в зависимости от локализации темпоральной нейронально-глиальной опухоли по данным предоперационного МРТ-исследования ($p = 0,271$)

При сравнении двух групп пациентов по радикальности удаления опухоли отмечена одинаковая частота возобновления судорожных приступов после операции. Однако, следует заметить, что в группе пациентов, которым было проведено неполное удаление опухоли, эпилепсии возобновлялись раньше, по сравнению с группой, где было полное или тотальное удаление опухоли. Различие между группами по данному показателю не было статистически значимым ($p=0,543$) (Рисунок 47).

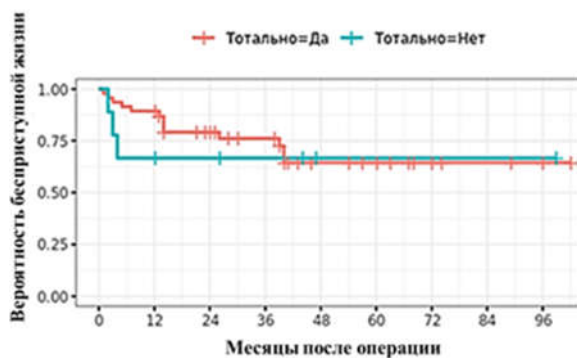


Рисунок 47 - Кривая Каплана-Мейера, которая показывает возобновление судорожных приступов после операции (бесприступная выживаемость) в зависимости от радикальности удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли ($p = 0,543$)

В группе пациентов, у которых до операции не было фармакорезистентных эпилептических приступов, был относительно высокий риск возобновления судорожных приступов, по сравнению с группой пациентов, фармакорезистентных к антиэпилептической терапии. Здесь также следует отметить, что в группе фармакорезистентных пациентов отмечено более раннее возобновление эпилептических приступов после операции. Данное различие не было статистически значимым ($p=0,878$) (Рисунок 48).

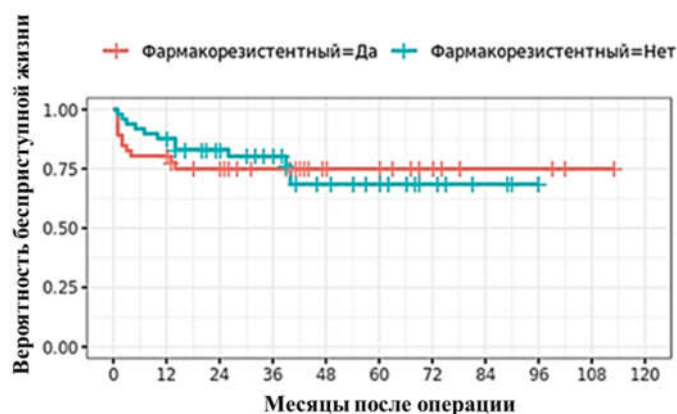


Рисунок 48 - Кривая Каплана-Мейера, которая показывает возобновление судорожных приступов после операции (бесприступная выживаемость) в зависимости от фармакорезистентности ($p = 0,878$)

В группе пациентов, у которых опухоль удалялась транскортикальным доступом, отмечен высокий риск возобновления судорожных приступов после операции, по сравнению с другими. Наименьший риск возобновления судорожных приступов отмечено в группе пациентов, где применялся подвисочный доступ. Данное различие не было статистически значимым ($p = 0,06$) (Рисунок 49).

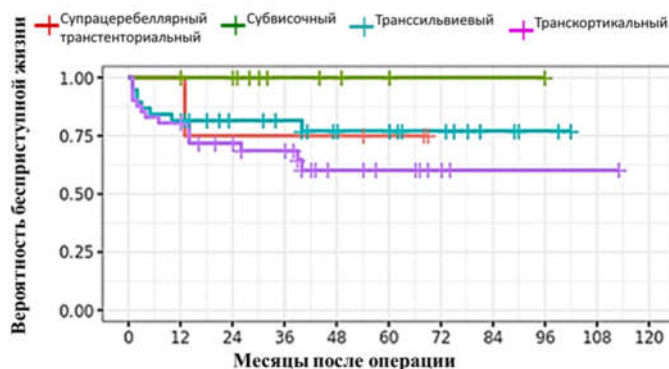


Рисунок 49 - Кривая Каплана-Мейера, которая показывает возобновление судорожных приступов после операции (бесприступная выживаемость) в зависимости от вида хирургического доступа ($p = 0,06$)

В группе пациентов, которым было проведено удаление опухоли в пределах латеральных отделов височной доли, отмечен высокий риск возобновления судорожных приступов по сравнению с другими исследуемыми группами. Стоит отметить, что наибольшее количество случаев возобновления эпилептических приступов в течение 2 месяцев после операции отмечено в группе пациентов, которым была проведена переднемедиальная височная лобэктомия. Данное различие не было статистически значимым ($p = 0,246$) (Рисунок 50).

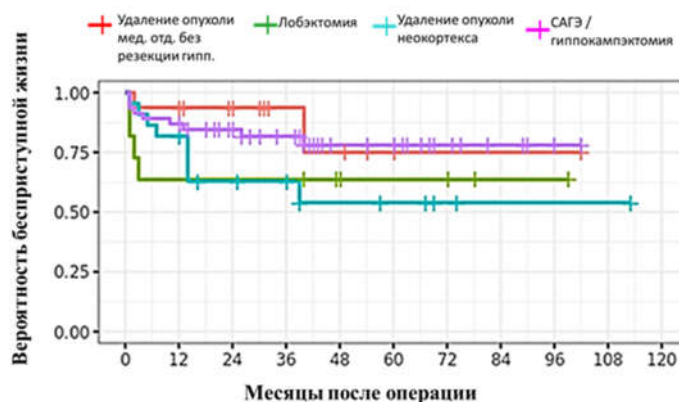


Рисунок 50 - Кривая Каплана-Мейера, которая показывает возобновление судорожных приступов после операции (бесприступная выживаемость) в зависимости от объема операции. Likelihood ratio test - различия статистически не значимы ($p = 0,246$)

В группах пациентов, которым были проведены операции с применением ЭКоГ и без ЭКоГ, наблюдался примерно одинаковый риск возобновления судорожных приступов после операции. Данное различие не было статистически значимым ($p > 0,05$). Не было статистически значимой разницы между возобновлением судорожных приступов и гистологическим вариантом опухоли ($p > 0,05$). Также не было статистически значимой разницы между возобновлением судорожных приступов и разными гистологическими формами ДНЭО ($p > 0,05$). Сравнивалась вероятность рецидива судорожных приступов в зависимости от наличия хирургического осложнения в раннем послеоперационном периоде, где также не было выявлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$)

Таким образом, частота развития благоприятного исхода хирургического лечения эпилепсии, ассоциированной с темпоральными нейронально-глиальными опухолями (исход по Engel Ia) примерно одинаковая как в онкологической, так и в

эпилептологической группах и статистически значимо не различаются ($p>0,05$). Ранее возобновление судорожных приступов после операции отмечено у пациентов эпилептологической группы (медиана возобновления приступов 2 месяца), тогда как у половины пациентов онкологической группы с плохим исходом приступы возобновились спустя 1 год и более (медиана возобновления приступов 12 месяцев). Данное различие является статистически значимым ($p=0,01$). Мужской пол и унилатеральная/региональная эпилептиформная активность по данным предоперационного ЭЭГ-исследования являются статистически значимыми предикторами благоприятного исхода хирургического лечения эпилепсии, ассоциированной с темпоральными нейронально-глиальными опухолями, а двусторонняя эпилептиформная активность по данным ЭЭГ-исследования до операции является статистически значимым предиктором возобновления судорожных приступов после операции.

4.3 Анализ применения разных хирургических методик

Динамика количества операций по поводу нейронально-глиальных опухолей височной доли у взрослых пациентов, начиная с 2011 года по январь 2022 года, представлена на рисунке 51. Максимальное количество прооперированных пациентов с нейронально-глиальными опухолями пришлось на 2016 год (21 пациент). В среднем в год проводились примерно от 9 до 11 операций.

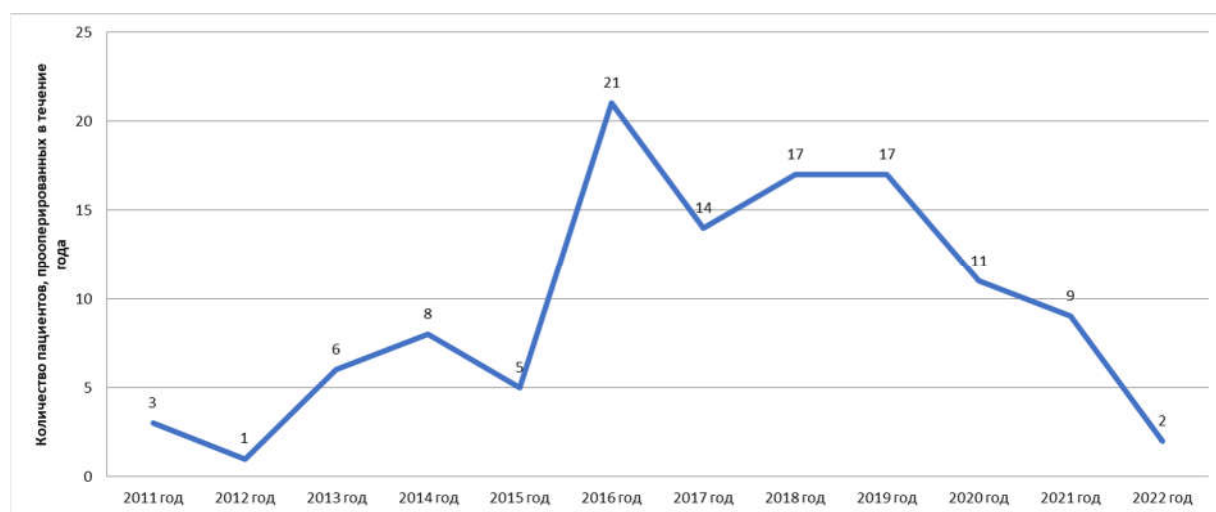


Рисунок 51 - Динамика количества операций по поводу темпоральных нейронально-глиальных опухолей по годам

С 2011 по 2022 год включительно всего было прооперировано 114 пациентов и проведено 114 оперативных вмешательств по поводу темпоральных нейронально-глиальных опухолей. 110 операций (96,5%) проведены в положении пациента лежа на спине с поворотом головы в контрлатеральную от опухоли сторону. 4 оперативных вмешательства (3,5%) проведены в положении пациента сидя или полусидя. Применялись следующие виды краниотомий: птериональная (мини-птериональная) краниотомия, подвисочная краниотомия, срединная затылочная краниотомия, краниотомия над проекцией опухоли и малоинвазивная burr hole краниотомия. Распределение разных видов краниотомий представлено на Рисунке 52.

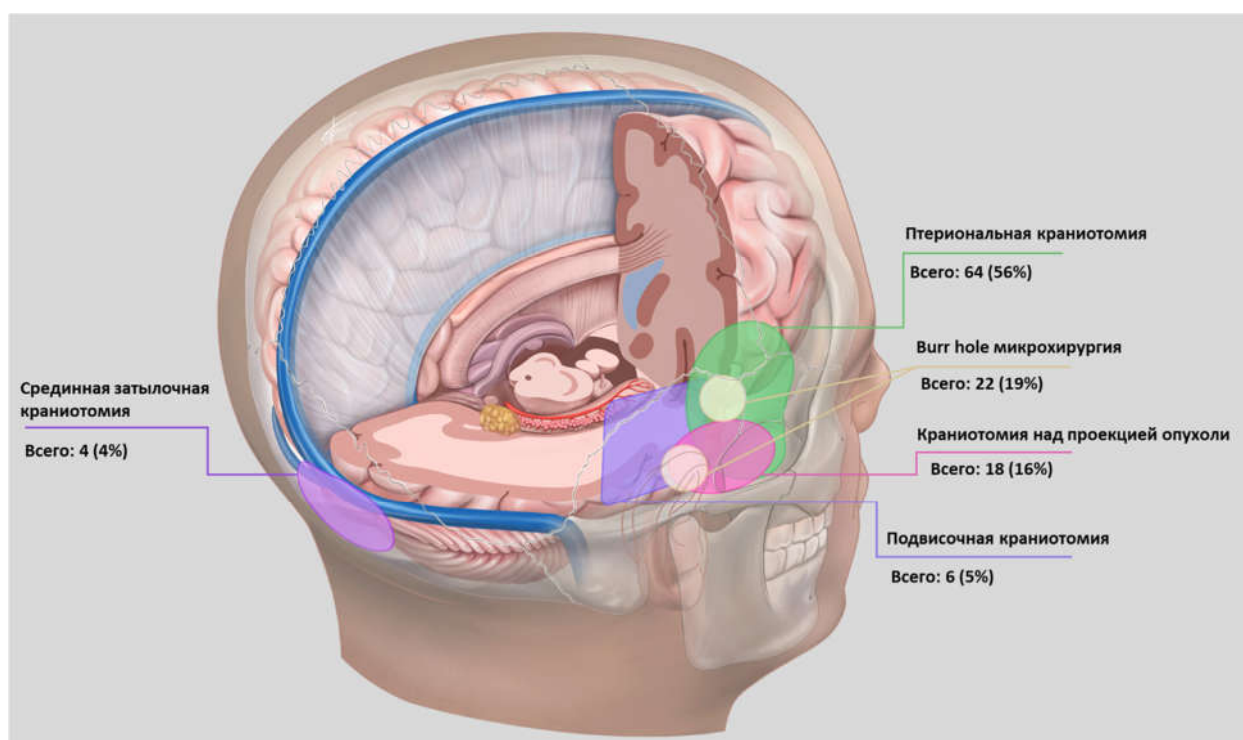


Рисунок 52 - Распределение разных видов краниотомий при удалении темпоральных нейронально-глиальных опухолей

Краниотомии, применяемые для удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей

Наиболее часто при темпоральных нейронально-глиальных опухолях осуществлялась птериональная (мини-птериональная) краниотомия, которая была проведена у 64 пациентов (56%) (Рисунок 53). Из птерионального доступа 10 пациентам проведена переднемедиальная височная лобэктомия с удалением

распространенной нейронально-глиальной опухоли или опухоли в медиальных отделах височной доли. Также из птерионального доступа у 48 пациентов удалена нейронально-глиальная опухоль в области медиальных отделов височной доли и у 6 пациентов опухоль в области переднего неокортекса височной доли. При птериональной краниотомии применялись трансильвиевый и транскортикальный доступы к удалению темпоральной нейронально-глиальной опухоли.



Рисунок 53 - Схематическая иллюстрация локусов резекций при птериональной краниотомии. Цифры показывают количество проведенных операций при данной локализации опухоли с применением птериональной краниотомии

Малоинвазивная методика burr hole краниотомии была проведена у 22 пациентов (19%) (Рисунок 54). Из фрезевого отверстия диаметром 14 мм., наложенного в проекции передней трети Сильвиевой щели, 3 пациентам проведена переднемедиальная височная лобэктомия с удалением распространенной нейронально-глиальной опухоли и опухоли в медиальных отделах височной доли. Также из фрезевого отверстия у 8 пациентов удалена нейронально-глиальная опухоль в области амигдалы и крючка, еще у 8 пациентов – опухоль в области амигдалы, крючка и гиппокампа. 3 пациентам удалена опухоль неокортикальной локализации. Следует отметить, что при локализации опухоли в неокортикальных отделах височной доли, а также учитывая небольшие размеры нейронально-глиальных опухолей, есть большая вероятность промахнуться с правильным местом наложения фрезевого отверстия. Поэтому место наложения фрезевого

отверстия при применении методики burr hole краниотомии в таких случаях всегда уточнялось и выбиралось с помощью системы интраоперационной нейронавигации «Fiagon». При малоинвазивной burr hole краниотомии применялись трансильвиевый, подвисочный и транскортикальный доступы к удалению темпоральной нейронально-глиальной опухоли.

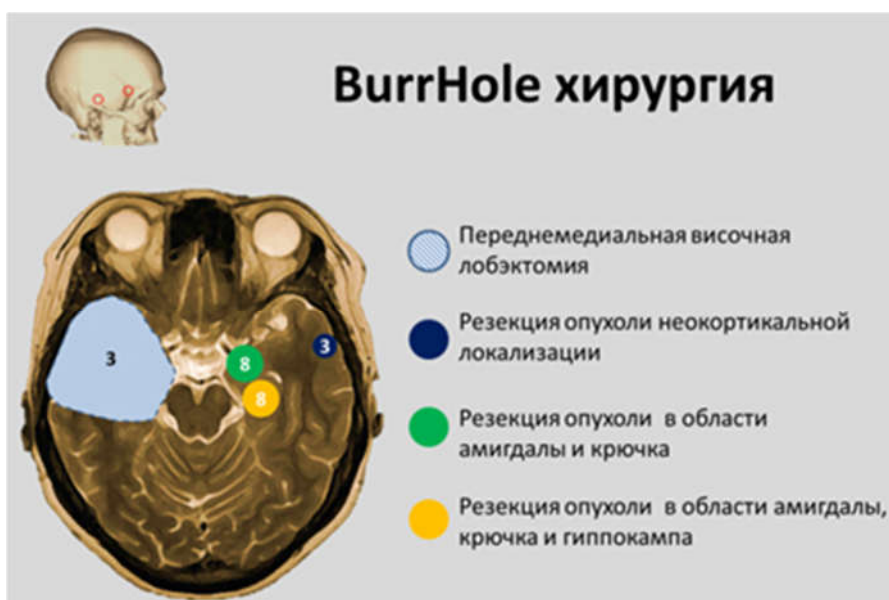


Рисунок 54 - Схематическая иллюстрация локусов резекций при применении методики burr hole краниотомии. Цифры показывают количество проведенных операций при данной локализации опухоли с применением данного вида краниотомии

Краниотомия над проекцией опухоли проведена в 18 случаях (16%) при локализации опухолевого процесса в неокортикальных отделах (15 случаев) и в медиальных отделах височной доли (3 случая) (Рисунок 55). При локализации опухоли в неокортикальных отделах височной доли, а также учитывая небольшие размеры нейронально-глиальных опухолей, есть большая вероятность выполнения трепанации неадекватных размеров и в неправильном месте. Поэтому для минимизации такого риска границы трепанационного окна в таких случаях всегда уточнялись и индивидуально выбирались с помощью системы интраоперационной нейронавигации «Fiagon». Также необходимо отметить, что в большинстве случаев при данном виде краниотомии выполнялись трепанации небольших размеров по типу Key-hole (замочной скважины) из линейного разреза кожи в височной области. При трепанации над проекцией опухоли применялись

транскортикальный, трансильвиевый и подвисочный доступы к удалению темпоральной нейронально-глиальной опухоли.



Рисунок 55 - Схематическая иллюстрация локусов резекций при краниотомии над проекцией опухоли. Цифры показывают количество проведенных операций при данной локализации опухоли с применением данного вида краниотомии

Подвисочная краниотомия проведена в 6 случаях (5%) при локализации опухолевого процесса в неокортикальных отделах (4 случая локализации опухоли в области фузиформной извилины) и в медиобазальных отделах височной доли (2 случая) (Рисунок 56). При подвисочной краниотомии применялся подвисочный доступ для удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли.



Рисунок 56 - Схематическая иллюстрация локусов резекций при применении подвисочной краниотомии. Цифры показывают количество проведенных операций при данной локализации опухоли с применением данного вида краниотомии

Срединная затылочная краниотомия проведена в 4 случаях (5%) при локализации опухоли в задних отделах гиппокампа и парагиппокампальной извилины (Рисунок 57). При срединной затылочной краниотомии применялся супрацеребеллярный транстенториальный доступ к удалению темпоральной нейронально-глиальной опухоли.



Рисунок 57 - Схематическая иллюстрация локуса резекции при применении срединной затылочной краниотомии. Цифра показывает количество проведенных операций при данной локализации опухоли с применением данного вида краниотомии

Проведен сравнительный анализ разных видов краниотомий. При локализации опухоли в медиальных отделах височной доли больше всех выполнялись птериональная, срединная затылочная и burr hole краниотомии, а при локализации опухоли в латеральных и латеробазальных отделах височной доли чаще всего проводились подвисочная краниотомия и краниотомия над проекцией опухоли. Указанные различия были статистически значимыми ($p=0,005$). Неполное удаление опухоли примерно одинаково часто встречалось в группах птериональной и burr hole краниотомий по сравнению с другими группами ($p=0,342$). Отмечено статистически значимое отличие между группами сравнения по продолжительности операции. Операции с краниотомией над проекцией опухоли и операции с применением методики burr hole краниотомии статистически

значимо имели более короткую продолжительность по сравнению с другими ($p < 0,001$). Продолжительность удаления опухоли в группах краниотомии над проекцией опухоли и подвисочной краниотомии была более короткой по сравнению с другими группами сравнения, и данное различие было статистически значимым ($p = 0,013$). Также исследуемые группы статистически значимо различались по объему оперативного вмешательства ($p < 0,001$). Исследуемые группы значимо различались и по применению методики интраоперационной ЭКоГ ($p = 0,017$). Не было зарегистрировано ни одного хирургического осложнения в группе краниотомии над проекцией опухоли по сравнению с другими группами ($p = 0,437$). Подробная информация сравниваемых показателей разных вариантов краниотомий представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Основные характеристики сравниваемых показателей в разных группах краниотомий

Сравниваемый показатель		КНПО*	ПК*	СЗК*	ПВК*	ВН*	p
Локализация опухоли по данным предоперационной МРТ (%)	Латеральные отделы височной доли	9 (81.8)	9 (21.4)	0 (0.0)	4 (80.0)	6 (28.6)	0,005
	Медиальные отделы	2 (18.2)	30 (71.4)	4 (100.0)	1 (20.0)	14 (66.7)	
	Распространенная опухоль	0 (0.0)	3 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.7)	
Объем опухоли (медиана [Q1;Q3])		9.08 [1.99, 14.29]	5.86 [2.49, 13.62]	10.31 [5.66, 12.83]	1.05 [0.68, 2.00]	3.74 [1.68, 8.11]	0,112
Тотальное удаление (%)	Да	8 (100.0)	22 (84.6)	3 (100.0)	5 (100.0)	15 (75.0)	0,342
	Нет	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (25.0)	
Продолжительность операции (медиана [Q1;Q3])		85.00 [70.00, 100.00]	125.00 [100.00, 150.00]	145.00 [107.50, 172.50]	100.00 [75.00, 117.50]	90.00 [72.50, 117.50]	<0,001
Продолжительность удаления (медиана [Q1;Q3])		30.00 [25.00, 40.00]	50.00 [43.75, 60.00]	50.00 [27.50, 72.50]	30.00 [22.50, 63.75]	40.00 [20.00, 50.00]	0,013
Объем операции (%)	Удаление опухоли медиальных отделов без удаления гиппокампа	0 (0.0)	10 (15.6)	0 (0.0)	1 (16.7)	8 (36.4)	<0,001
	Лобэктомия	0 (0.0)	10 (15.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)	
	Удаление опухоли латеральных отделов	15 (83.3)	6 (9.4)	0 (0.0)	4 (66.7)	3 (13.6)	
	САГЭ*, СГЭ*	3 (16.7)	38 (59.4)	4 (100.0)	1 (16.7)	8 (36.4)	
Койко-дни после операции (медиана [Q1;Q3])		5.00 [5.00, 6.00]	6.00 [4.00, 7.00]	6.00 [5.75, 10.00]	5.50 [5.00, 6.75]	6.00 [5.00, 6.00]	0.703
Хирургические осложнения (%)	Да	0 (0.0)	9 (14.1)	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (9.1)	0.437
	Нет	18 (100)	55 (85.9)	3 (75)	5 (83.3)	20 (90.9)	

* КНПО-краниотомия над проекцией опухоли, ПК-птериональная краниотомия, СЗК-срединная затылочная краниотомия, ПВК-подвисочная краниотомия, ВН-burr hole краниотомия, САГЭ-селективная амигдалогиппокампэктомия, СГЭ-селективная гиппокампэктомия

Эффективность малоинвазивной методики burr hole микронеурологии по сравнению с другими видами краниотомий

Для оценки эффективности по сравнению с другими классическими видами краниотомий, применяемых для удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей, был проведен статистический анализ и сравнение результатов лечения между группой burr hole хирургии и группой стандартных краниотомий.

Эффективность малоинвазивной методики burr hole микронеурологии в лечении эпилепсии, ассоциированной с темпоральными нейронально-глиальными опухолями составила 85% (исход по Engel Ia) ($p > 0,05$). При применении методики burr hole микронеурологии опухоль в большинстве случаев удалялась подвисочным доступом ($p < 0,001$). Продолжительность операции при применении методики burr hole микронеурологии была намного короче, при сравнении с другими видами краниотомий (медиана продолжительности 90 мин. против 117,5 мин.) ($p = 0,004$). Осложнения после применения методики burr hole микронеурологии развились у 9,1% пациентов по сравнению с 12% после применения классических трепанаций ($p > 0,05$). Дефекты поля зрения в группе burr hole микронеурологии развились в 41,2% случаев, в то время как в группе классических трепанаций гемианопические дефекты появились в 71,2% случаев. ($p = 0,043$). Подробная информация сравниваемых показателей представлена в таблице 20.

Таблица 20 - Основные характеристики сравниваемых показателей

Параметр		Другие	Burr hole	p
n		86	21	
Локализация (%)	Латеральные отделы височной доли	19 (33.3)	5 (25.0)	0,817
	Медиальные отделы	35 (61.4)	14 (70.0)	
	Распространенная опухоль	3 (5.3)	1 (5.0)	
Тотально (%)	Да	34 (89.5)	14 (73.7)	0,143
	Нет	4 (10.5)	5 (26.3)	
Доступ к опухоли (%)	Транстенториальный	4 (4.7)	0 (0.0)	<0,001
	Подвисочный	1 (1.2)	11 (52.4)	
	Трансильвиевый	40 (46.5)	6 (28.6)	
	Транскортикальный	41 (47.7)	4 (19.0)	
Продолжительность операции (медиана [Q1;Q3])		117.50 [90.00, 150.00]	90.00 [80.00, 120.00]	0,006
Продолжительность удаления (медиана [Q1;Q3])		50.00 [30.00, 60.00]	40.00 [20.00, 50.00]	0,105
Время экстубации (медиана [Q1;Q3])		45.00 [30.00, 69.00]	38.00 [30.00, 51.50]	0,492
Объем операции (%)	Удаление опухоли медиальных отделов без удаления гиппокампа	10 (11.6)	8 (38.1)	0,030
	Лобэктомия	10 (11.6)	3 (14.3)	
	Удаление опухоли латеральных отделов	21 (24.4)	2 (9.5)	
	САГЭ*, СГЭ*	45 (52.3)	8 (38.1)	
инЭКоГ* (%)	Да	18 (20.9)	12 (57.1)	0,002
	Нет	68 (79.1)	9 (42.9)	
Койко-дни после операции (медиана [Q1;Q3])		6.00 [5.00, 7.00]	6.00 [5.00, 6.00]	0,854
Осложнения (%)	Да	11 (12.8)	2 (9.5)	1,000
	Нет	75 (87.2)	19 (90.5)	
Поле зрения после операции (%)	Гемианопсия	45 (72.6)	7 (43.8)	0,039
	Норма	17 (27.4)	9 (56.2)	
Исход по Engel (%)	Ia	55 (73.3)	17 (85.0)	0,430
	Другие исходы	20 (26.7)	3 (15.0)	
* САГЭ-селективная амигдалогиппокампэктомия, СГЭ-селективная гиппокампэктомия, инЭКоГ-интраоперационная электрокортикография				

Хирургические доступы, применяемые для удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли

Наиболее часто при удалении темпоральной нейронально-глиальной опухоли применялся транскортикальный доступ, который был осуществлен у 52 пациентов (45,6%). У 46 (40,3%) пациентов опухоль удалена трансильвиевым доступом. Подвисочным доступом опухоль резецирована у 12 пациентов (10,5%).

В 4 (3,6%) случаях опухоль удалена супрацереbellярным транстенториальным доступом.

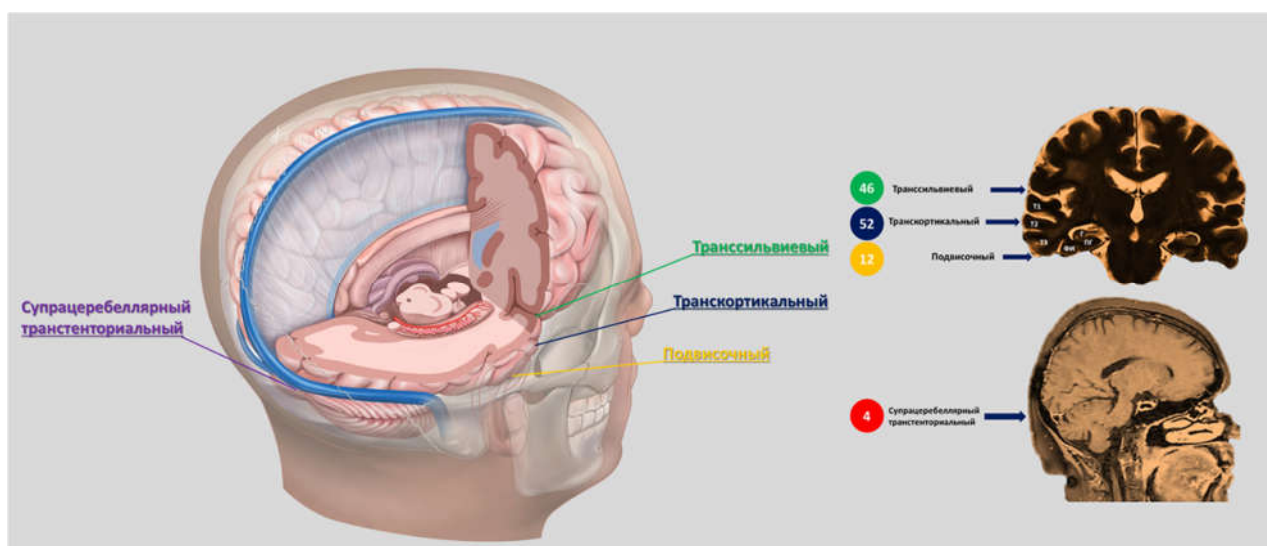


Рисунок 58 - Схематическая иллюстрация хирургических доступов, использованных для удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей. Цифры показывают количество проведенных операций с применением данного хирургического доступа. (Т1-верхняя височная извилина, Т2-средняя височная извилина, Т3-нижняя височная извилина, ФИ-фузиформная извилина, ПГ-парагиппокампальная извилина, Г-гиппокамп)

Проведен сравнительный анализ разных хирургических доступов к удалению нейронально-глиальной опухоли. При локализации опухоли в латеральных отделах височной доли наиболее часто применялся транскортикальный доступ, а при локализации опухоли в медиальных отделах – транссильвиевый, подвисочный и супрацереbellярный транстенториальный доступы. Данное различие было статистически значимым ($p=0,017$). Процент тотального удаления опухоли был высок в группах подвисочного, транскортикального и супрацереbellярного транстенториального доступов, по сравнению с группой транссильвиевого доступа ($p=0,348$). Во всех случаях применения супрацереbellярного транстенториального доступа подход к опухоли осуществлялся через срединную затылочную краниотомию. При подвисочном доступе к удалению нейронально-глиальной опухоли в большинстве случаев применялась малоинвазивная burr hole краниотомия. Транскортикальный и транссильвиевый доступы наиболее часто выбирались при птериональной краниотомии. По этому показателю различия

между исследуемыми группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Также отмечено статистически значимое отличие между группами сравнения по продолжительности операции и удаления опухоли. Операции с подвисочным и транскортикальными доступами имели более короткую продолжительность по сравнению с другими доступами ($p = 0,006$). Частота развития хирургических осложнений была минимальной в группах подвисочного и транскортикального доступов по сравнению с другими ($p = 0,148$). Подробная информация сравниваемых показателей хирургических доступов представлена в таблице 21.

Таблица 21 - Основные характеристики сравниваемых показателей в разных группах хирургических доступов

Параметр		СТТ*	ПВД*	ТСД*	ТКД*	p
Локализация (%)	Латеральные отделы височной доли	0 (0.0)	2 (18.2)	5 (17.2)	21 (53.8)	0,017
	Медиальные отделы	4 (100.0)	9 (81.8)	22 (75.9)	16 (41.0)	
	Распространенная опухоль	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	2 (5.1)	
Объем опухоли (медиана [Q1;Q3])		10.31 [5.66, 12.83]	2.70 [1.69, 10.41]	6.11 [2.47, 13.00]	4.03 [1.89, 11.52]	0,595
Тотально (%)	Да	3 (100.0)	9 (90.0)	14 (73.7)	27 (90.0)	0,348
	Нет	0 (0.0)	1 (10.0)	5 (26.3)	3 (10.0)	
Краниотомия (%)	над проекцией опухоли	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.2)	16 (30.8)	<0,001
	птериональная	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (84.8)	25 (48.0)	
	срединная затылочная	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	подвисочная	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (11.6)	
	Burr hole	0 (0.0)	11 (91.7)	6 (13.0)	5 (9.6)	
Продолжительность операции (медиана [Q1;Q3])		145.00 [107.50, 172.50]	100.00 [70.00, 120.00]	120.00 [100.00, 150.00]	100.00 [80.00, 120.00]	0,006
Продолжительность удаления (медиана [Q1;Q3])		50.00 [27.50, 72.50]	45.00 [27.50, 63.75]	50.00 [40.00, 60.00]	40.00 [25.00, 60.00]	0,380
Объем операции (%)	Удаление опухоли медиальных отделов без удаления гиппокампа	0 (0.0)	4 (33.3)	11 (23.4)	4 (7.8)	<0,001
	Лобэктомия	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (17.0)	5 (9.8)	
	Удаление опухоли латеральных отделов	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)	26 (51.0)	
	САГЭ*, СГЭ*	4 (100.0)	7 (58.3)	27 (57.4)	16 (31.4)	
Койко-дни после операции (медиана [Q1;Q3])		6.00 [5.75, 10.00]	6.00 [6.00, 6.25]	6.00 [5.00, 7.00]	5.00 [4.00, 6.00]	0,131
Хирургические осложнения (%)	Да	1 (25.0)	2 (16.7)	8 (17.0)	2 (3.9)	0,148
	Нет	3 (75.0)	10 (83.3)	39 (83.0)	49 (96.1)	
* СТТ-супрацеребеллярный транстенториальный доступ, ПВД-подвисочный доступ, ТСД-транссильвиевый доступ, ТКД-транскортикальный доступ, САГЭ-селективная амигдалогиппокампэктомия, СГЭ-селективная гиппокампэктомия.						

Объем хирургического удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей

В большинстве случаев удаление темпоральных нейронально-глиальных опухолей производилось в объеме селективной амигдалогиппокампэктомии (САГЭ) и/или гиппокампэктомии (СГЭ), то есть опухоль резецировалась вместе с медиальным височным комплексом (Рисунок 59).



Рисунок 59 - Схематическая иллюстрация разных объемов хирургического удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей. Цифры показывают количество проведенных операций

Селективная амигдалогиппокампэктомия и/или гиппокампэктомия произведена 54 пациентам (47,3%) (операции на доминантном полушарии 27, операции на субдоминантном полушарии 27). В 9 случаях во время САГЭ/СГЭ применялась интраоперационная ЭКоГ. Стоит отметить, что в 2 случаях локализации опухоли в области амигдалы и крючка, опухоль не распространялась и не инфильтрировала гиппокампа. При этом после удаления опухоли над поверхностью гиппокампа по данным контрольной записи ЭКоГ сохранялась эпилептиформная активность, и в этих случаях гиппокампа был дополнительно резецирован. В одном случае была применена методика множественных транссекций гиппокампа, когда после удаления опухоли амигдаларной локализации, эпилептиформная активность сохранялась в области доминантного гиппокампа, и было принято решение о выполнении множественных насечек гиппокампа. В этом

случае применена так называемая функциональная гиппокампэктомия, когда гиппокамп не резецировался и вместо этого механическим путем прерывались пути распространения эпилептиформной активности, а связи, которые участвуют в процессах обработки памяти, сохраняются.

В 28 случаях (24,5%) (операции на доминантном полушарии 13, операции на субдоминантном полушарии 15) было произведено удаление нейронально-глиальной опухоли в пределах неокортикальной коры височной доли. В этих случаях нейронально-глиальная опухоль локализовалась в латеральных отделах височной доли, располагаясь интракортикально или субкортикально. В 11 случаях интраоперационно проводилась ЭКоГ и только в 2 случаях персистирования эпилептиформной активности после удаления основного объема опухоли проведено так называемое тейлорированное удаление окружающего перитуморального мозгового вещества и, главным образом, неокортекса. В одном случае было проведено удаление распространенной опухоли неокортикальной локализации, дорзальные отделы которой располагались в непосредственной близости к зоне Вернике. В этом случае пациент во время операции был пробужден для картирования речевой зоны и нейропсихологического тестирования во время операции.

В 19 случаях (16,6%) (операции на доминантном полушарии 14, операции на субдоминантном полушарии 5) произведено удаление опухоли в пределах амигдалы и крючка. При данном виде оперативного вмешательства в 7 случаях применялась ЭКоГ. Во всех 19 случаях опухоль удалена селективно без дополнительного удаления гиппокампа или неокортекса. В одном случае проведено удаление опухоли в области амигдалы и множественные транссекции гиппокампа.

Переднемедиальная височная лобэктомия проведена в 13 случаях (11,6%) (операции на доминантном полушарии 8, операции на субдоминантном полушарии 5). В 6 случаях применялась интраоперационная ЭКоГ. В одном случае проведена операция с интраоперационным пробуждением пациента в целях картирования зоны Вернике. Стоит отметить, что все пациенты, которым был проведен данный

вариант хирургического лечения эпилепсии, страдали фармакорезистентными судорожными приступами.

Проведен сравнительный анализ разных объемов хирургического удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей. При локализации новообразования в медиальных отделах височной доли наиболее часто опухоль удалялась в объеме переднемедиальной височной лобэктомии и в объеме удаления опухоли вместе с гиппокампом и без резекции гиппокампа. При локализации в латеральных отделах опухоль наиболее часто удалялась в объеме удаления только одной опухоли в пределах неокортикальной коры. Данное различие в сравниваемых группах было статистически значимым ($p < 0,001$). Переднемедиальная височная лобэктомия применялась у всех фармакорезистентных пациентов, в то время как другие виды оперативного вмешательства в основном применялись у пациентов без установленной фармакорезистентности ($p < 0,001$). У половины пациентов группы переднемедиальной височной лобэктомии по сравнению с группами сравнения статистически значимо выявлялось не тотальное удаление опухоли ($p = 0,009$). Также отмечено статистически значимое отличие между группами сравнения по продолжительности операции и удаления опухоли. Удаление опухоли медиальной локализации без дополнительного удаления гиппокампа и удаление опухоли неокортикальной локализации имели более короткую продолжительность по сравнению с другими группами сравнения ($p < 0,001$). Частота развития хирургических осложнений была минимальной в группах переднемедиальной височной лобэктомии и удаления опухоли неокортикальной локализации по сравнению с остальными группами ($p = 0,338$). Подробная информация сравниваемых показателей разных объемов операций представлена в таблице 22.

Таблица 22 - Основные характеристики показателей в разных группах сравнения

Параметр		1*	2*	3*	4*	p
Эпилепсия в клинической картине (%)	Да	18 (94.7%)	13 (100%)	23 (82.1)	53 (98.1)	0,026
	Нет	1 (5.3%)	0 (0%)	5 (17.9)	1 (1.9)	
Локализация (%)	Латеральные отделы височной доли	3 (21.4)	2 (22.2)	20 (95.2)	3 (7.7)	<0,001
	Медиальные отделы	11 (78.6)	6 (66.7)	0 (0.0)	34 (87.2)	
	Распространенная опухоль	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (5.1)	
Фармако-резистентность (%)	Да	6 (31.6)	13 (100.0)	11 (39.3)	18 (33.3)	<0,001
	Нет	13 (68.4)	0 (0.0)	17 (60.7)	36 (66.7)	
Объем опухоли (медиана [Q1;Q3])		3.56 [2.28, 5.45]	5.60 [2.00, 10.00]	2.10 [1.94, 10.01]	9.15 [1.90, 14.52]	0,316
Объем остатка опухоли (медиана [Q1;Q3])		0.00 [0.00, 0.00]	0.56 [0.00, 2.49]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0,012
Тотально (%)	Да	10 (90.9)	4 (50.0)	18 (100.0)	21 (84.0)	0,009
	Нет	1 (9.1)	4 (50.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	
Доступ к опухоли (%)	Супрацеребеллярный	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.4)	<0,001
	Подвисочный	4 (21.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	7 (13.0)	
	Трансильвиевый	11 (57.9)	8 (61.5)	0 (0.0)	27 (50.0)	
	Транскортикальный	4 (21.0)	5 (38.5)	27 (96.4)	16 (29.6)	
Продолжительность операции (медиана [Q1;Q3])		90.00 [70.00, 122.50]	140.00 [100.00, 150.00]	85.00 [70.00, 101.25]	120.00 [102.50, 140.00]	<0,001
Продолжительность удаления (медиана [Q1;Q3])		30.00 [20.00, 55.00]	50.00 [40.00, 60.00]	30.00 [20.00, 40.00]	57.50 [46.25, 67.50]	<0,001
Краниотомия (%)	Над проекцией опухоли	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (53.6)	3 (5.6)	<0,001
	Птериональная	10 (52.6)	10 (76.9)	6 (21.4)	38 (70.4)	
	Срединный затылочная	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.4)	
	Подвисочная	1 (5.3)	0 (0.0)	4 (14.3)	1 (1.9)	
	Burr hole	8 (42.1)	3 (23.1)	3 (10.7)	8 (14.8)	
Сторона операции (%)	Левая	14 (73.7)	8 (61.5)	13 (46.4)	27 (50.0)	0,235
	Правая	5 (26.3)	5 (38.5)	15 (53.6)	27 (50.0)	
Койко-дни после операции (медиана [Q1;Q3])		5.00 [4.00, 6.00]	5.00 [5.00, 6.00]	5.00 [4.00, 6.00]	6.00 [5.00, 7.00]	0,023
Хирургические осложнения (%)	Да	2 (10.5)	1 (7.7)	1 (3.6)	9 (16.7)	0,338
	Нет	17 (89.5)	12 (92.3)	27 (96.4)	45 (83.3)	

* 1-удаление опухоли медиальных отделов без дополнительной резекции гиппокампа, 2-переднемедиальная височная лобэктомия, 3-удаление опухоли латеральных (неокортикальных) отделов, 4-селективная амигдалогиппокампэктомия и/или гиппокампэктомия

Радикальность удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей

Проанализированы снимки МРТ до и после операции 62 пациентов для оценки радикальности удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли (Таблица 23). В 9 случаях (15%) проведено близко к тотальному и субтотальное/частичное удаление опухоли. В остальных 53 случаях (85%) опухоль удалена тотально. Средний объем остаточного фрагмента опухоли составил $0,58 \pm 1,79 \text{ см}^3$ (медиана 0 [0;0], диапазон от 0 до $9,4 \text{ см}^3$ (34% от всего объема опухоли)). При оценке радикальности удаления опухоли в группах сравнения оказалось, что в онкологической группе процент тотальных удалений составил 96,6% и только у одного пациента из этой группы было проведено субтотальное/частичное удаление опухоли. В эпилептологической группе только 22 пациентам (73,3%) проведено тотальное удаление опухоли. Данное различие между группами сравнения было статистически значимым ($p=0,037$).

Таблица 23 - Радикальность удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли в исследуемых группах

Радикальность удаления	Эпилептологическая группа (n=30)	Онкологическая группа (n=32)	p
Близко к тотальному удалению	1 (3,3%)	0 (0%)	0,037
Субтотальное и частичное удаление	7 (23,4%)	1 (3,1%)	
Тотальное удаление	22 (73,3%)	31 (96,9%)	

Радикальность удаления опухоли зависела от ее размеров, локализации, распространенности, но не зависела от типа гистологического строения. Анализируя 9 случаев не тотальных удалений стоит отметить, что 6 случаях опухоль располагалась в медиальных отделах височной доли, распространяясь в сторону подкорковых структур (Рисунок 60).

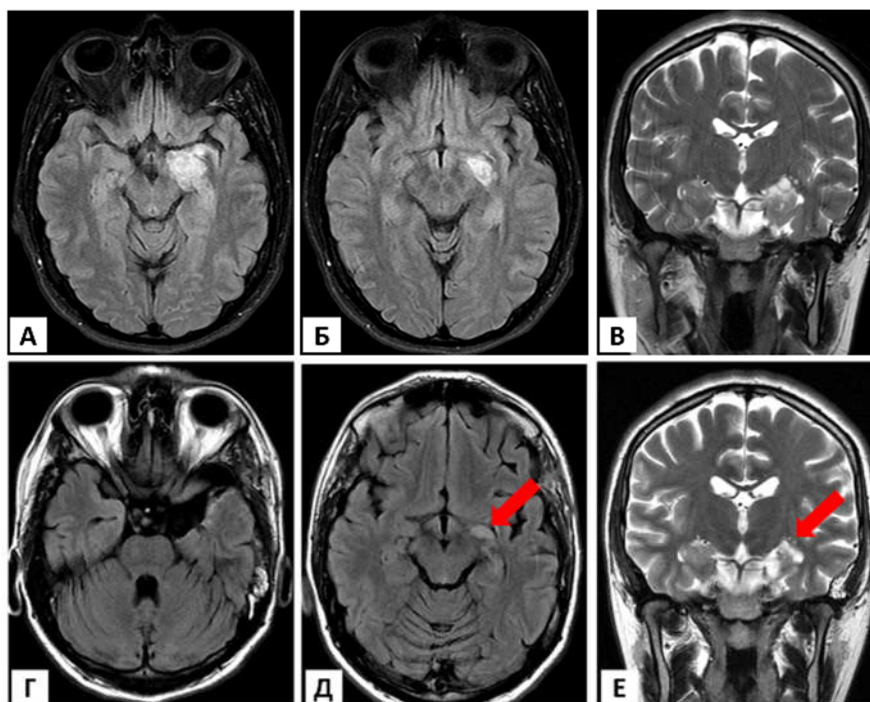


Рисунок 60 - МРТ головного мозга у пациента с ДНЭО в медиальных отделах левой височной доли до (А, Б, В) и после операции (Г, Д, Е). В аксиальном срезе в режиме FLAIR (Д) и в коронарном срезе в режиме T2 (Е) видны опухолевые остатки, близко расположенные к подкорковым структурам, что явилось причиной субтотального удаления

В 3 случаях опухоль имела диффузный характер роста, поражая все отделы височной доли. Поэтому широкая распространенность опухоли практически на всю височную долю и рост опухоли медиальных отделов височной доли в сторону подкорковых структур явились причинами нерадикальности этих операций.

Продолжительность операции и продолжительность удаления опухоли

Средняя продолжительность операций в общей группе пациентов составила $113,1 \pm 34,3$ мин. (медиана 110 [90;113,75], диапазон от 55 до 210 мин.). Средняя продолжительность удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли в общей группе пациентов составила $47,3 \pm 24,08$ мин. (медиана 50 [30;60], диапазон от 10 до 140 мин.). На продолжительность операции статистически значимо влияли такие факторы, как длительность эпилепсии до операции, возраст пациента на момент операции и объем опухоли (Таблица 24).

Таблица 24 - Корреляционный анализ факторов, влияющих на продолжительность операции

var1	var2	cor	statistic	p	method
Продолжительность операции	Длительность эпилепсии до операции	0.270	143,949.53	0.004370	Spearman
	Возраст на момент операции	0.210	193,903.39	0.021800	Spearman
	Объем опухоли	0.250	52,558.09	0.028900	Spearman
	Возраст дебюта судорожных приступов	-0.130	230,844.66	0.180000	Spearman

На продолжительность удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли статистически значимо влияли длительность эпилепсии до операции, и возраст пациента на момент операции (Таблица 25).

Таблица 25 - Корреляционный анализ факторов, влияющих на продолжительность удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли

var1	var2	cor	statistic	p	method
Продолжительность удаления	Длительность эпилепсии до операции	0.250	148,345.58	0.0089900	Spearman
	Возраст на момент операции	0.220	192,391.26	0.0182000	Spearman
	Объем опухоли	0.200	56,183.73	0.0841000	Spearman
	Возраст дебюта судорожных приступов	-0.091	222,792.23	0.3500000	Spearman

Продолжительность госпитализации

Медиана койко-дней госпитализации составила 7 [6;10] (средняя продолжительность $8,5 \pm 4,7$, диапазон от 3 до 40 дней). Медиана койко-дней после операции 6 [5;6] (средняя продолжительность $6,06 \pm 3,19$, диапазон от 2 до 22 дней). В 7 случаях койко-дни после операции составили более 10 дней. Это было обусловлено в первую очередь осложнениями, которые возникли после операции и которые потребовали дополнительного лечения и проведения лечебных манипуляций: менингит в 3 случаях, установка наружного вентрикулярного дренажа в желудочковую систему из-за выраженной пневмоцефалии, у другого

пациента развилось напряженное скопление ликвора под кожным лоскутом после операции, которое потребовало установки наружного люмбального дренажа, у одного пациента отмечено появление пирамидной недостаточности в конечностях, что потребовало проведения реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию возникшего неврологического дефицита. Один пациент выписался на 10-е сутки после операции из-за наличия в раннем послеоперационном периоде выраженной общемозговой симптоматики, которая полностью регрессировала к моменту выписки.

Проведен корреляционный анализ с факторами, которые могли повлиять на продолжительность койко-дней после операции. Время экстубации пациента и объем опухоли статистически значимо влияли на продолжительность койко-дней после операции (Таблица 26).

Таблица 26 - Корреляционный анализ факторов, влияющих на койко-дни после операции

var1	var2	cor	statistic	p	method
Койко-дни после операции	Время экстубации	0.210	143,949.15	0.0337	Spearman
	Объем опухоли	0.230	54,205.76	0.0482	Spearman
	Возраст на момент операции	0.160	207,523.58	0.0901	Spearman
	Возраст дебюта эпилепсии	0.100	182,731.96	0.2820	Spearman
	Длительность эпилепсии до операции	0.060	186,618.00	0.5430	Spearman

4.4 Результаты прижизненного патоморфологического исследования операционного материала

Результаты исследований биопсийного материала были оценены во всех 114 наблюдениях. Ганглиоглиома была верифицирована у 70 пациентов (61%), дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль у 38 пациентов (33%), анапластическая ганглиоглиома у 2 пациентов (2%) и нейронально-глиальная опухоль без дополнительных уточнений (NOS) – у 4 пациентов (4%) (Рисунок 61).

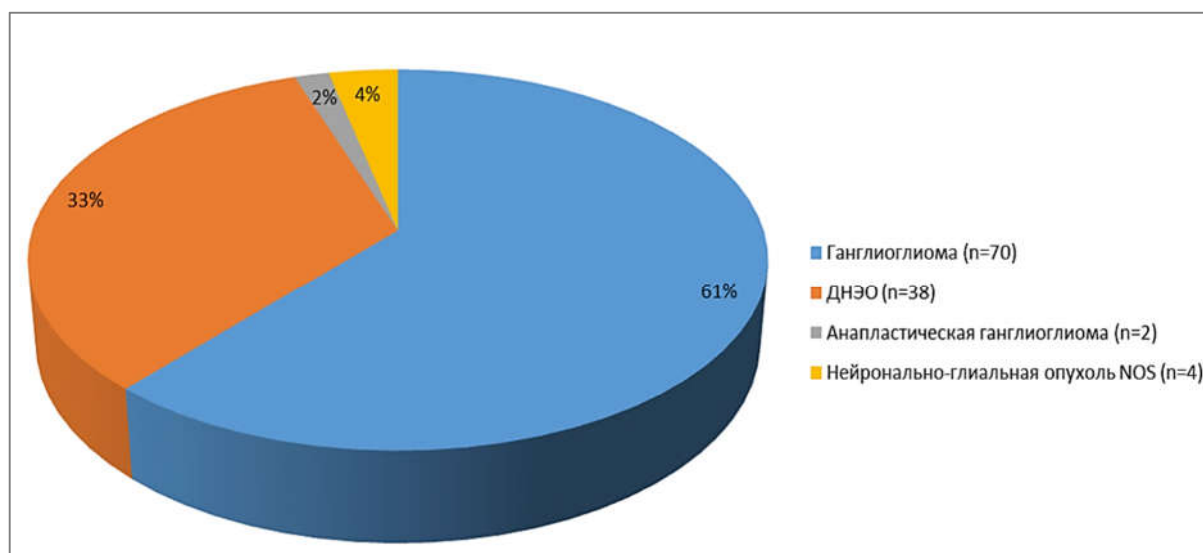


Рисунок 61 - Распределение результатов патоморфологического исследования в общей группе пациентов

При анализе частоты встречаемости разных видов нейронально-глиальных опухолей среди пациентов групп сравнения установлено, что ганглиоглиома и ДНЭО примерно одинаково часто встречаются как в эпилептологической группе, так и в онкологической. Злокачественные ганглиоглиомы обнаруживались только в онкологической группе. По этому показателю не было статистически значимой разницы в группах сравнения ($p=0,416$) (Таблица 27).

Таблица 27 - Распределение частоты встречаемости разных видов темпоральных нейронально-глиальных опухолей в группах сравнения.

Нейронально-глиальная опухоль	Эпилептологическая группа (n=48)	Онкологическая группа (n=66)	p
Ганглиоглиома	30 (62,5%)	40 (60,6%)	0,416
ДНЭО	15 (31,3%)	23 (34,8%)	
Анапластическая ганглиоглиома	0 (0%)	2 (3,1%)	
Нейронально-глиальная опухоль	3 (6,2%)	1 (1,5%)	

Среди гистологических форм дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли преобладала простая форма (18 случаев). Комплексная форма выявлена в 10 случаях, неспецифическая или диффузная форма была диагностирована в 5 случаях. Также еще в 5 случаях определить форму ДНЭО не представлялось возможным, поскольку этот вид опухоли имеет гетерогенное строение, то малое

количество опухолевой ткани в биоптате или преобладание краевой зоны сделали затруднительным уточнение гистологической формы (Таблица 28).

Таблица 28 - Распределение разных гистологических форм ДНЭО

Гистологическая форма ДНЭО	Количество
Простая форма	18 (47%)
Комплексная форма	10 (26%)
Неспецифическая (диффузная) форма	5 (13,5%)
ДНЭО без дополнительных уточнений	5 (13,5%)
Всего:	38 (100%)

В сравниваемых группах примерно одинаково часто встречались простые и комплексные формы ДНЭО. Все 5 случаев неспецифической формы ДНЭО были обнаружены у пациентов онкологической группы. Данное различие не было статистически значимым ($p=0,09$) (Таблица 29).

Таблица 29 - Распределение частоты встречаемости разных гистологических форм дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли в группах сравнения

Гистологические формы ДНЭО	Эпилептологическая группа (n=12)	Онкологическая группа (n=21)	p
Простая форма	6 (50%)	12 (57,1%)	0,09
Комплексная форма	6 (50%)	4 (19%)	
Неспецифическая форма	0 (0%)	5 (23,9%)	

Иммуногистохимическое исследование в целях уточнения диагноза было проведено в 83 случаях. Во всех 83 случаях оценивалась экспрессия ГФКБ (маркер глиального компонента опухоли), синаптофизина, нейрофиламентов и MAP2 в клетках опухоли, NeuN в прилежащей мозговой ткани для верификации ФКД, а также экспрессия онкофетального антигена CD34 в ткани опухоли.

Индекс пролиферативной активности Ki-67 был определен в 83 случаях, его среднее значение составило $3,4 \pm 1,9$ (диапазон от единичных меток до 11%). Индекс Ki-67 был заметно повышен в 2 случаях анапластических ганглиоглиом: 8-10% и 11%, что соответствует их злокачественному потенциалу (Таблица 30).

Таблица 30 - Показатели медианы Ki-67 в исследуемых группах

Ki-67	Эпилептологическая группа (n=28)	Онкологическая группа (n=55)	p
Медиана [Q1;Q3]	3 [2;5]	3 [2;5]	0,422

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в затруднительных случаях для проведения дифференциального диагноза с диффузными глиомами (астроцитомами, олигодендроглиомами), исследовались мутации в генах IDH1, IDH2, а также для выявления мутации в гене BRAF для уточнения типа и прогноза нейронально-глиальной опухоли. Определение мутаций в генах IDH1, IDH2 проведено в 17 случаях и результаты во всех образцах были отрицательными, что исключало диагноз глиальной опухоли. Мутации в гене BRAF определялись только в 10 случаях, что было связано с включением в исследование архивного материала за период, когда в лаборатории технически этих исследований не проводилось. Мутации в гене BRAF выявлены в 5 случаях: в 3 ДНЭО, в 1 ганглиоглиоме и нейронально-глиальной опухоли (NOS)

В 8 случаях (8 ганглиоглиом) помимо опухоли в биоптате были обнаружены признаки нарушения архитектоники прилежащей к опухоли коры и явления нейрональной гетеротопии в белом веществе, что послужило основанием для постановки диагноза сочетанной патологии: ФКД и ганглиоглиомы, т.е. ФКД Шв согласно классификации ILAE 2011 г. Ассоциация нейронально-глиальной опухоли с ФКД чаще встречалась у пациентов эпилептологической группы по сравнению с пациентами онкологической группы. Несмотря на большую частоту ассоциации опухоли с ФКД в эпилептологической группе, различие не достигло статистической значимости ($p=0,077$) (Таблица 31).

Таблица 31 – Распространенность ассоциации темпоральной нейронально-глиальной опухоли с фокальной кортикальной дисплазией в исследуемых группах

Ассоциация опухоли с ФКД	Эпилептологическая группа (n=48)	Онкологическая группа (n=66)	p
Да	5 (10,4%)	3 (4,5%)	0,077
Нет	43 (89,6%)	63 (95,5%)	

4.5 Результаты применения интраоперационной электрокортикографии (ЭКоГ)

29 пациентам проведено удаление нейронально-глиальной опухоли височной доли с применением интраоперационной электрокортикографии. Проводили электрокортикографию до удаления опухоли и по возможности после удаления с оставшихся интактными областей височной доли. Исследование проводилось с помощью 4,6-контактных полосок, 8-контактной пластины электродов. Регистрация потенциалов проводилась с базальной и конвекситальной коры височной доли и с поверхности гиппокампа. В 29 случаях проводилось исследование ЭКоГ с коры височной доли. В 4 случаях не обнаружено эпилептиформной активности.

Во всех случаях применения интраоперационной ЭКоГ были отмечены следующие особенности:

- снижение амплитуды биопотенциалов в области опухоли;
- острые потенциалы по периферии от образования, а также на коре полюса височной доли.

На кортикограмме у 22 пациентов выявлены спорадические острые волны, спайки, у 10 проявлялись комплексы острая-медленная волна, спайк-медленная волна, у 1 - зафиксированы иктальные электрографические паттерны. Статистически значимой связи с проявлением того или иного вида активности с исходами лечения, локализацией поражения и видом приступов (фокальный или генерализованный) не обнаружено.

В 6 случаях не наблюдалось динамики эпилептиформной активности на кортикограмме, в 9 случаях не проводилось контрольное электрокортикографическое исследование. В 8 случаях отмечено полное исчезновение, а в 5 - неполная редукция эпилептиформной активности.

В 14 случаях проводилась регистрация биопотенциалов непосредственно с поверхности гиппокампа. Из них в 8 случаях была обнаружена эпилептиформная активность на поверхности гиппокампа.

Из 15 случаев резекции опухоли вместе с гиппокампом (9 случаев селективной амигдалогиппокампэктомии/гиппокампэктомии и 6 случаев височных лобэктомий) в 5 случаях не проводилось контрольное исследование ЭКоГ после удаления опухоли. В 2 случаях из 10 с контролем ЭКоГ после удаления опухоли вместе с гиппокампом полностью исчезла эпилептиформная активность, еще в 2 случаях ее редукция была неполной. Таким образом, положительная динамика по данным ЭКоГ отмечена у 4 пациентов из 10 (40%).

Из 14 случаев резекции опухоли без удаления гиппокампа (7 случаев селективного удаления опухоли в области амигдалы и крючка и 7 случаев селективного удаления опухоли в области неокортикальных отделов), в 3 случаях контрольная запись ЭКоГ не проводилась. В 6 случаях из 11 с контролем ЭКоГ после удаления опухоли полностью исчезла эпилептиформная активность, еще в 3 случаях снизилась регулярность и амплитуда патологических потенциалов. Таким образом, положительная динамика по данным ЭКоГ отмечена у 9 пациентов из 11 (82%). То есть, независимо от удаления гиппокампа, на ЭКоГ редуцируется эпилептиформная активность более чем у половины пациентов. В одном случае после удаления опухоли в области амигдалы над гиппокампом регистрировалась эпиактивность. Учитывая доминантность полушария, а также высокие показатели памяти по данным нейропсихологического исследования и структурно интактный гиппокамп по данным предоперационной МРТ, было принято решение о проведении множественных транссекций гиппокампа вместо его удаления. Данная методика позволяет сохранить поперечные волокна гиппокампа, которые отвечают за обработку и фиксацию памяти и, в то же время, прерываются продольно ориентированные волокна, которые участвуют в распространении патологических эпилептиформных потенциалов. У данного пациента память после операции не ухудшилась, что подтверждается результатами нейропсихологического исследования, исход хирургического лечения эпилепсии по Engel Ia.

В 4 случаях по данным ЭКоГ проведена дополнительная резекция мозгового вещества и/или гиппокампа. В 3 случаях контрольная запись ЭКоГ показала полное

исчезновение эпилептиформной активности, а в 1 случае контрольная регистрация не проводилась.

Интраоперационная ЭЖоГ применена у 15 пациентов эпилептологической группы (31,2%) и у 14 пациентов онкологической группы (23,7%). Статистически значимой разницы между исследуемыми группами по данному параметру не выявлено ($p=0,524$)

Скальповая ЭЭГ регистрировалась посредством игольчатых электродов, расположенных вне зоны оперативного вмешательства на скальпе в симметричных отделах полушарий и парасагиттально. У 3 пациентов из 29 запись со скальповой ЭЭГ во время операции не проводилась. Из 26 пациентов у 12 (46%) после удаления опухоли проявилась динамика в виде редукции эпилептиформной активности за время операции.

Наиболее частым ЭЭГ-паттерном было замедление корковой ритмики на стороне патологии, которое было выявлено у 13 пациентов из 26 (50%). Эпилептиформная активность на скальповой ЭЭГ отсутствовала у 6 пациентов. Из 20 пациентов с наличием эпилептиформной активности у 11 она проявлялась с преобладанием амплитуды и/или регулярности на стороне патологии. В 5 случаях отмечена двусторонняя активность. Еще у 5 пациентов - замедление на стороне патологии и эпилептиформная активность преобладала на контрлатеральной стороне. В 4 случаях интраоперационно зафиксирован паттерн вспышка-подавление. В этих случаях была проведена корректировка уровня анестезии.

В 14 случаях не было динамики в скальповой ЭЭГ после удаления опухоли. Снижение эпилептиформной активности отмечено в 12 случаях, из них в 4 случаях отмечено полное исчезновение эпилептиформной активности.

Только у 4 пациентов из 29 сохранялись приступы после операции. Стереотипных сочетаний электроэнцефалографических показателей интраоперационной скальповой ЭЭГ и ЭЖоГ не выявлено. Однако у всех 4 пациентов продолжительность эпилепсии на момент операции составляла более 12 лет.

4.6 Нейропсихологическое исследование пациентов после операции

Послеоперационные нарушения высших психических функций полностью зависели от характера проведенного оперативного вмешательства.

В раннем послеоперационном периоде на 4-6 день после операции нейропсихологическое исследование было проведено 14 пациентам, в течение катамнестического наблюдения при сроке от 2 до 10 месяцев – 6 и при сроке наблюдения после операции от 3 до 8 лет - 9.

Операции по поводу нейронально-глиальной опухоли медиальных отделов височной доли выполнены 18 пациентам и 7 – по поводу опухолей неокортикальных (латеральных) отделов височной доли.

Самая частая операция, которая была произведена пациентам с нейронально-глиальными опухолями медиальных отделов височной доли – удаление опухоли с резекцией медиальных структур (амигдалы, крючка гиппокампа, гиппокампа, парагиппокампальной извилины) – выполнена у 8 пациентов (у 4 – левосторонняя локализация, у 4 – правосторонняя локализация). В 5 случаях выполнена переднемедиальная височная лобэктомия, причем у одного пациента с ганглиоглиомой височной доли, ассоциированной с обширной ФКД, выполнена практически височная лобэктомия (у 4 – левосторонняя локализация, у 1 – правосторонняя локализация).

Несмотря на разные хирургические вмешательства и разную латерализацию опухоли, у большинства пациентов после операции отмечалось ухудшение памяти, преимущественно слухоречевой в отсроченном звене, что соответствует литературным данным. Однако после операции удаления только опухоли медиальных отделов височной доли без удаления гиппокампа память страдала не у всех пациентов. У троих пациентов (1 с правосторонней опухолью и 2 с левосторонней) после удаления опухоли память не ухудшилась. Анализ особенностей операции у них показал, что головка гиппокампа была не проращена опухолью, данные интраоперационного мониторинга ЭКоГ тоже не выявляли на ней эпилептиформной активности, поэтому гиппокамп удалось сохранить. Более того, у одного из этих пациентов с очень большой правосторонней опухолью, после

операции память даже несколько улучшилась (удален большой объем опухоли). В то же время, имеется наблюдение, которое мы приводим ниже в качестве иллюстрации, в котором пациенту с правосторонней опухолью произвели удаление головки гиппокампа, но оставили тело и хвост, что все равно привело к появлению после операции четких нарушений памяти (пациент Б., 20 лет.). Также необходимо отметить, что в одном случае ганглиоглиомы в области амигдалы и крючка слева, гиппокамп не был резецирован во время операции, хотя данные интраоперационной ЭКоГ говорили о сохранении эпилептической активности над поверхностью гиппокампа. В данном случае, учитывая относительно высокие показатели памяти до операции, доминантность височной доли, а также структурно сохраненный гиппокамп по данным МРТ, было принято решение о проведении множественных транссекций гиппокампа. Данная методика позволяет сохранить поперечные волокна гиппокампа, которые отвечают за обработку и фиксацию памяти и, в то же время, прерываются продольно ориентированные волокна, которые участвуют в распространении патологических эпилептических разрядов. У данного пациента память после операции не ухудшилась, что подтверждается результатами нейропсихологического исследования, исход хирургического лечения эпилепсии по Engel Ia.

При осмотре пациентов в разные сроки катамнеза отмечено сглаживание имеющихся дефектов памяти, появившихся после операции, а также нормализация и других когнитивных расстройств, которые выявлялись и до операции. Но только в случае отсутствия эпилептических приступов. Мы наблюдали пациента через 6 лет после операции амигдалгиппокампэктомии справа с исходом по Engel IV. У него отмечено нарастание когнитивного дефекта.

При удалении нейронально-глиальных опухолей неокортикальной (латеральной) поверхности височной доли (7 пациентов) результат воздействия сильно зависел от расположения опухоли. В двух случаях опухоль располагалась на поверхности верхних и средних височных извилин – после операции в когнитивном статусе отрицательной динамики не отмечено. В то же время, у двух пациентов после операции отмечено появление отчетливых когнитивных

нарушений, включая височные афазии при доступе к опухоли через верхние и средние височные извилины в глубину доли. У трех пациентов не было осмотра нейропсихолога после операции.

Таким образом, как до операции, так и после разных операций, у пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями отмечались когнитивные нарушения разной степени выраженности, в первую очередь речь о нарушениях памяти. До операции чаще всего зона функционального дефицита была представлена височной и лобными долями. После операции, опять же, в первую очередь отмечалось нарастание нарушений памяти.

4.7 Результаты нейропсихиатрического исследования пациентов после операции

После хирургического удаления нейронально-глиальной опухоли у 10 из 32 (31,25%) осмотренных пациентов в раннем послеоперационном периоде развились аффективные нарушения в виде депрессии *de novo*. У 5 пациентов на момент сбора катамнеза признаки послеоперационной депрессии полностью регрессировали. Стоит отметить, что у одной пациентки Ж/30 с ганглиоглиомой задних отделов левой нижней височной извилины развитие тревожно-депрессивных расстройств не было связано с оперативным лечением, а было связано, скорее всего, с семейными обстоятельствами. Подробная характеристика пациентов с послеоперационной депрессией *de novo* представлена в таблице 32.

У одной пациентки с ганглиоглиомой медиальных отделов правой височной доли и с фармакорезистентной эпилепсией после операции выявлено шизоаффективное расстройство. По этому поводу она наблюдается у психиатра по месту жительства. У другой пациентки спустя 2-3 месяца после удаления ганглиоглиомы медиальных отделов левой височной доли развилось обсессивно-компульсивное расстройство в виде навязчивых мыслей (ей казалось, что люди вокруг ее проклинают). При этом у нее также возобновились судорожные приступы после операции, но их частота существенно снизилась (исход по Engel IIА). Наблюдалась у психиатра по месту жительства и спустя полгода терапии

обсессивно-компульсивное расстройство полностью регрессировало. Пациентка продолжает принимать противосудорожную терапию.

Таблица 32 - Характеристика пациентов, у которых после операции развились симптомы депрессии de novo

Пол / возраст	Локализация опухоли	Динамика депрессии после операции
Ж/31	ДНЭО правой височной доли	На момент катамнеза (80 мес) сохраняются признаки депрессии. Исход по Engel III
М/42	Ганглиоглиома задних отделов левого гиппокампа	На момент катамнеза (97 мес) депрессия полностью регрессировала. Исход по Engel IC
Ж/30	ДНЭО правой височной доли	На момент катамнеза (59 мес) депрессия полностью регрессировала. Судорожных приступов после операции не было, как и не было до операции.
Ж/30	Ганглиоглиома глубинных отделов задней трети нижней и средней височных извилин слева	На момент катамнеза (11 мес) сохраняются признаки депрессии. Судорожных приступов после операции не было, как и не было до операции
М/25	Анапластическая ганглиоглиома левой височной доли	На момент катамнеза (39 мес) депрессия полностью регрессировала. Исход по Engel IA
Ж/21	Ганглиоглиома медиальных отделов левой височной доли	Совершила суицид спустя 1,5 года после операции. На момент катамнеза (12 мес) исход по Engel IA
Ж/27	Ганглиоглиома медиальных отделов правой височной доли	На момент катамнеза (73 мес) депрессия полностью регрессировала. Исход по Engel IA
М/27	Ганглиоглиома правого гиппокампа	На момент катамнеза (30 мес) сохраняются признаки депрессии. Исход по Engel IA
Ж/18	Ганглиоглиома левой височной доли	На момент катамнеза (30 мес) депрессия полностью регрессировала. Исход по Engel II
Ж/34	Ганглиоглиома в области головки гиппокампа справа	На момент катамнеза (40 мес.) сохраняются признаки депрессии. Исход по Engel IA

Пациентка с 25-летним стажем судорожных приступов и с ганглиоглиомой медиальных отделов левой височной доли, у которой до операции были

зафиксированы аффективные нарушения, после операции на 1-е сутки был отмечен эпизод эпилептического психоза. Помимо этого у данной пациентки после операции присоединились грубые когнитивные нарушения в виде снижения слухоречевой памяти. Однако имевшие место до операции аффективные нарушения, после операции стали менее выраженными, пациентка не так часто проявляет агрессию по отношению к родственникам, которые вместе с ней проживают, фон настроения ровный. Пациентка продолжает наблюдаться у психиатра. Исход хирургического лечения эпилепсии по Engel III.

Пациент с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с ганглиоглиомой медиальных отделов правой височной доли, у которого до операции были выявлены признаки депрессии, после хирургического удаления опухоли было достигнуто полное избавление от приступов (исход по Engel IA). Вместе с эпилепсией после операции ушли также и аффективные расстройства.

Стоит подробно остановиться на клиническом случае пациентки 21 года с ганглиоглиомой медиальных отделов правой височной доли. У данной пациентки после удаления опухоли развилась депрессия *de novo* и на фоне выраженного аффективного расстройства пациентка покончила жизнь самоубийством спустя полтора года после операции.

Клиническое наблюдение

Пациентка П-ва 21 года, поступила в нейрохирургическое отделение по поводу судорожных приступов. Из анамнеза известно, что около года назад был эпизод генерализованного судорожного приступа. Была назначена противосудорожная терапия. Далее подобный приступ повторился через 2 месяца. Перед приступами появляется аура в виде чувства *déjà vu*, тревоги и немотивированного страха. По данным МРТ головного мозга выявлена опухоль, накапливающая контрастное вещество в правой гиппокампальной формации (Рисунок 62).

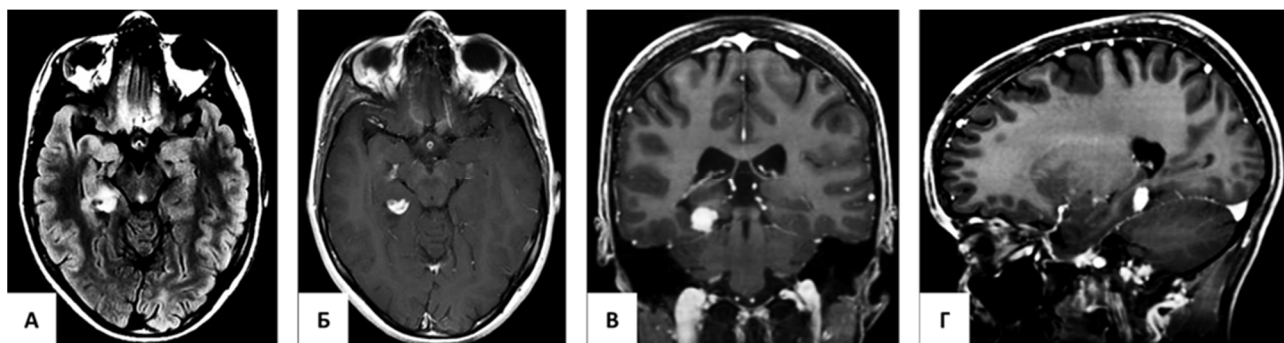


Рисунок 62 - МРТ головного мозга до операции в режимах FLAIR, аксиальный срез (А) и T1 с контрастным усилением в аксиальном (Б), коронарном (В) и сагиттальном срезах (Г). Визуализируется ганглиоглиома в задних отделах гиппокампальной формации справа. Опухоль интенсивно накапливает контрастное вещество

По данным видеоЭЭГ-мониторинга выявлено замедление фонового ритма в правой заднелобно-височной области, а также комплексы «острая-медленная волна». До операции по данным осмотра у пациентки не было когнитивных и психических нарушений. Проведено хирургическое удаление опухоли по малоинвазивной методике *bugt hole* микронейрохирургия с подвисочным доступом в объеме селективной амигдалогиппокампэктомии справа. Интраоперационно было повреждение височной ветви правой задней мозговой артерии. Кровотечение было остановлено путем коагуляции этой ветви. По данным послеоперационной КТ головного мозга (Рисунок 63) и МРТ головного мозга (Рисунок 64) выявляются послеоперационные изменения в медиальных отделах правой височной доли, остатков опухоли нет, но выявляется обширная зона глиозных изменений в заднебазальных отделах височной доли, которая, скорее всего, является результатом повреждения височной ветви задней мозговой артерии.

В послеоперационном периоде отмечено появление субдепрессивного фона настроения, выраженный астено-невротический синдром. Пациентка выписана на 6-е сутки после операции с рекомендациями. После выписки пациентка наблюдалась у психиатра по месту жительства. Судорожных приступов после операции не было. Через 1 год после операции пациентка перестала принимать противосудорожные препараты. Спустя 1,5 года после операции совершила суицид на фоне депрессии.

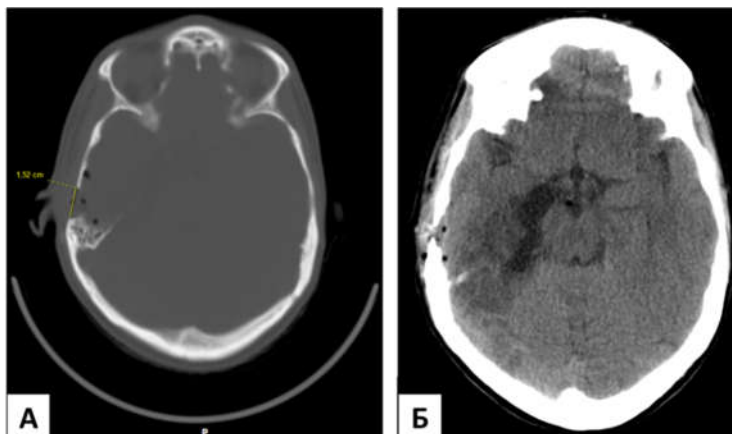


Рисунок 63 - КТ головного мозга после операции. А – костный режим, показывающий диаметр фрезевого отверстия 14-15 мм, через которое удалялась опухоль. Б – мозговой режим, визуализируются послеоперационные изменения в медиальных отделах правой височной доли после амигдалогиппокампэктомии. Также визуализируется гиподенсная зона в заднебазальных отделах правой височной доли

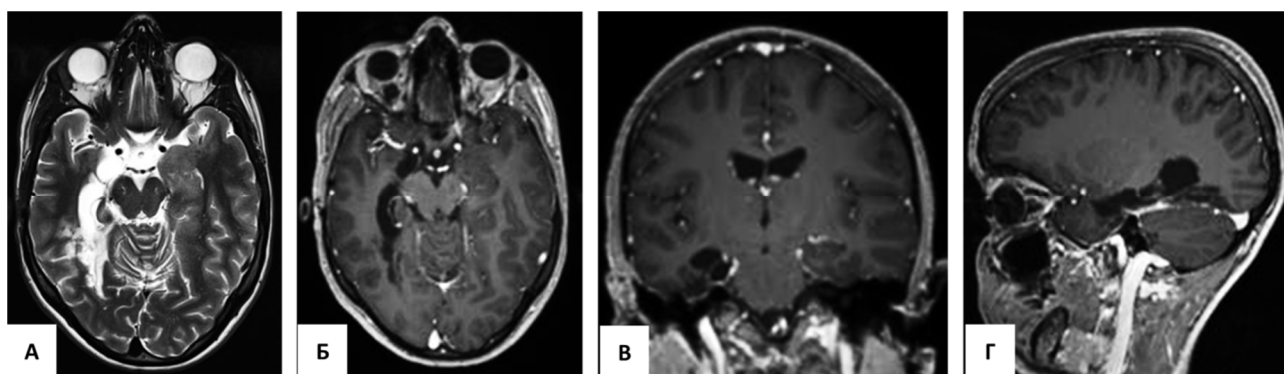


Рисунок 64 - МРТ головного мозга после операции в режимах Т2, аксиальный срез (А) и Т1 с контрастным усилением в аксиальном (Б), коронарном (В) и сагиттальном срезах (Г). Визуализируются послеоперационные изменения в задних отделах гиппокампальной формации справа, остатков опухоли нет.

Проведен сравнительный анализ между исследуемыми группами по риску развития послеоперационной депрессии (Таблица 33). Наиболее количество депрессий после операции зафиксировано в онкологической группе, где доля таких случаев составила 46,6%. В эпилептологической группе из 17 пациентов, только у 3 (17,6%) после операции появились симптомы послеоперационной депрессии. Не было статистически значимой разницы между исследуемым группами по риску развития послеоперационной депрессии ($p=0,386$).

Таблица 33 - Сравнительный анализ двух исследуемых групп пациентов по риску развития послеоперационной депрессии

Параметр		Эпилептологическая группа (n=17)	Онкологическая группа (n=15)	p
Послеоперационная депрессия	Есть	3 (17.6)	7 (46.6)	0,386
	Нет	14 (82.4)	8 (53.4)	

Проведен статистический анализ факторов, потенциально влияющих на развитие послеоперационной депрессии (Таблица 34).

Таблица 34 - Характеристика факторов, потенциально влияющих на развитие послеоперационной депрессии

Параметр		Есть депрессия (n=10)	Нет депрессии (n=22)	p
Височная доля	Правая	6 (37.5)	10 (62.5)	0,679
	Левая	4 (25.0)	12 (75.0)	
Медиальные отделы височной доли	Резецированы	6 (33.4)	12 (66.6)	0,872
	Не резецированы	4 (28.6)	10 (71.4)	
Возобновление приступов после операции	Да	3 (37.5)	5 (62.5)	0,792
	Нет	7 (29.2)	17 (70.8)	

Количество послеоперационных депрессий было больше в группе пациентов, оперированных на правой височной доле (37,5%). Доля послеоперационных депрессий в группе пациентов, прооперированных на левой височной доле составила 25%. Не было статистически значимой разницы между правой и левой височными долями по риску развития послеоперационной депрессии ($p=0,679$).

Количество зарегистрированных случаев послеоперационной депрессии было больше в группе, где резецировались медиальные структуры височной доли (33,4%). Доля случаев послеоперационной депрессии в группе пациентов, где медиальные структуры не резецировались, составила 28,6%. Не было статистически значимой разницы между этими группами пациентов по риску развития послеоперационной депрессии ($p=0,872$).

Количество зарегистрированных случаев послеоперационной депрессии было больше в группе пациентов с неблагоприятным исходом хирургического

лечения эпилепсии (37,5%). Доля случаев послеоперационной депрессии в группе пациентов, которые полностью избавились от судорожных приступов после операции, составила 29,2%. Не было статистически значимой разницы между группами пациентов с благоприятным исходом и с неблагоприятным исходом хирургического лечения эпилепсии по риску развития послеоперационной депрессии ($p=0,796$).

Таким образом, депрессии *de novo* после удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей чаще развиваются у пациентов онкологической группы. Однако ни локализация опухоли, ни радикальность удаления, ни возобновление приступов после операции не показали статистически значимой связи с риском развития депрессии.

4.8 Исследование полей зрения после операции

В раннем послеоперационном периоде дефекты поля зрения разной степени выраженности были выявлены у 54 пациентов (65%). У 29 пациентов (35%) поле зрения без отрицательной динамики, степень выраженности - 0 (Рисунок 65). У 2 пациентов с минимальными дефектами поля зрения до операции, после удаления опухоли гомонимный дефект увеличился до практически полной гомонимной гемианопсии (степень выраженности 3 и 4).

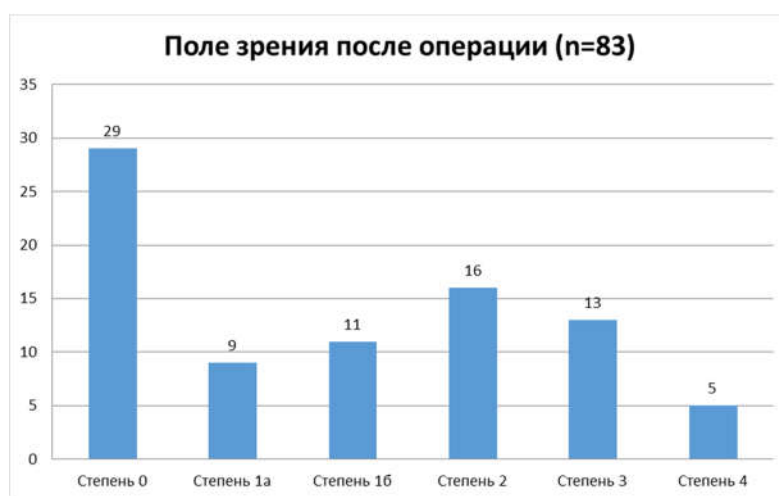


Рисунок 65 - Результаты исследования поля зрения в раннем послеоперационном периоде

Повреждение волокон Мейера в височной доле, как правило, проявляется разными гомонимными дефектами, начиная от минимальных нарушений и до полной верхнеквадрантной гемианопсии (диапазон нарушений находится в пределах от 1а до 2 включительно). Усугубление гомонимного дефекта (степень выраженности 3 и 4) говорит о повреждении волокон, которые проходят в зрительном тракте или латеральном коленчатом теле или ишемии затылочной доли при повреждении ветвей задней мозговой артерии.

Дефекты поле зрения, обусловленные повреждением петли Мейера, были выявлены у 36 пациентов (43%). У 18 пациентов (22%) были зафиксированы гомонимные дефекты 3 и 4 степени выраженности. Из них у 17 пациентов данные нарушения поля зрения были обусловлены повреждением зрительного тракта и латерального коленчатого тела. В одном случае у пациента после операции развились ишемические изменения в медиальных отделах затылочной доли, обусловленные хирургическим доступом (супрацереллярный транстенториальный доступ к задним отделам гиппокампа) (Рисунки 66-68).

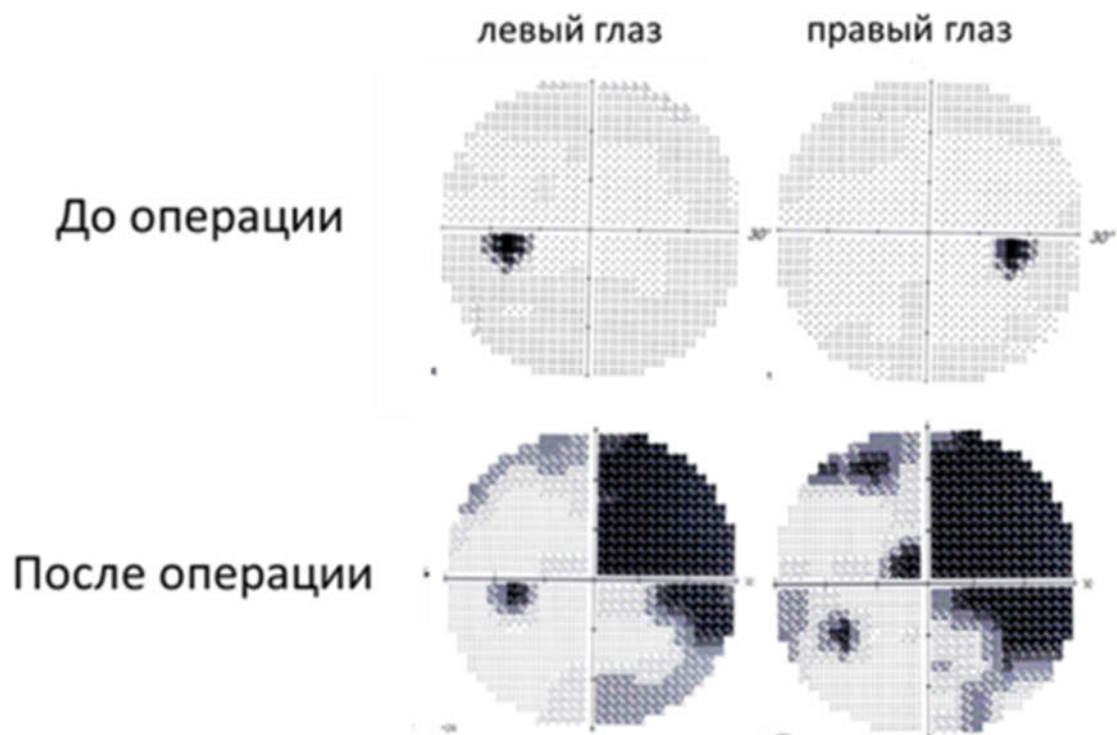


Рисунок 66 - Результаты автоматической статической периметрии до и после операции. До операции поле зрения без выпадения. После операции отмечается неполная гомонимная гемианопсия, степень выраженности дефекта - 3

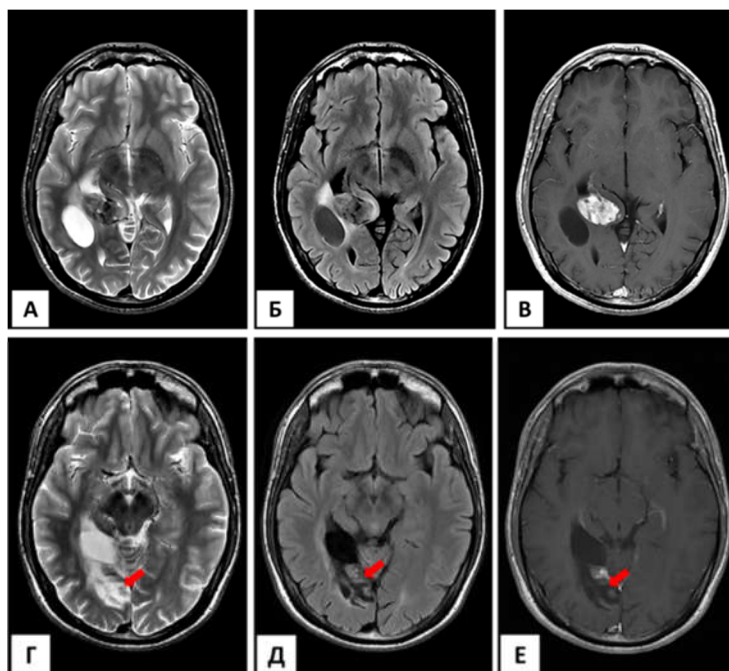


Рисунок 67 - МРТ головного мозга до операции в аксиальных срезах в режиме T2 (А), FLAIR (Б), T1 с контрастным усилением (В) выявляет ганглиоглиому в области задних отделов гиппокампа справа. Опухоль накапливает контрастное вещество. По данным МРТ головного в аксиальных срезах в режиме T2 (Г), FLAIR (Д), T1 с контрастным усилением (Е), проведенная спустя 3 месяца после операции, выявляются послеоперационные изменения в задних отделах правой височной доли, явных остатков опухоли нет. Также на фоне послеоперационных изменений выявляются кистозно-глиозные изменения в медиальных отделах правой затылочной доли (указаны стрелками)

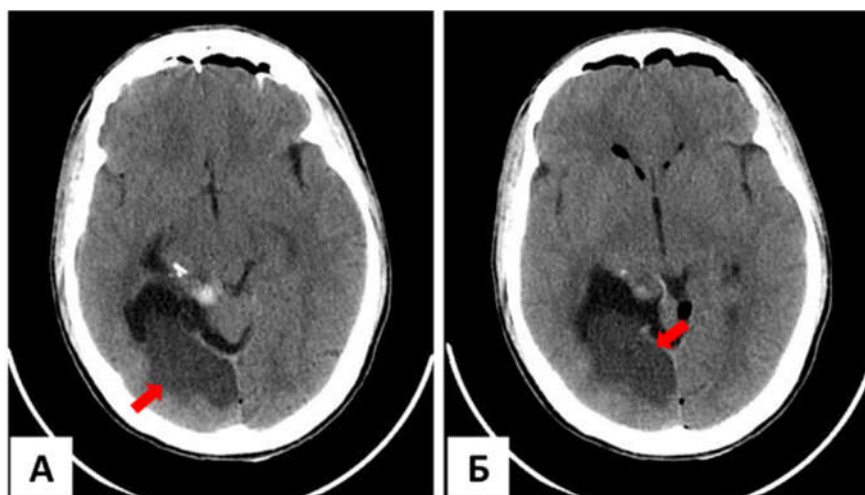


Рисунок 68 - КТ головного мозга на 1-е сутки после операции в аксиальных срезах. А-Б – мозговой режим, визуализируются послеоперационные изменения в задних отделах правой височной доли после удаления ганглиоглиомы. Также визуализируется гиподенсная зона в медиобазальных отделах правой затылочной доли – очаг ишемии, обусловленный повреждением ветви задней мозговой артерии справа. У данного пациента после операции отмечается неполная гомонимная гемианопсия, степень выраженности дефекта - 3

Грубые дефекты поля зрения (степень 3 и 4) выявлены после операции у 18 пациентов. Из них переднемедиальная височная лобэктомия была проведена 5 пациентам, у которых развилась практически полная гомонимная гемианопсия в виде полного выпадения верхнего квадранта и сужения нижнего квадранта (степень 3). Другим 5 пациентам, у которых опухоль располагалась в области медиальных отделов височной доли, было проведено её удаление с дополнительной резекцией медиальных височных структур транссильвиевым доступом с рассечением тела височной доли, что привело к появлению полной гомонимной гемианопсии (степень 4). У остальных 8 пациентов развитие грубых дефектов поля зрения (степень 3) были связаны с ишемическими изменениями в области доступа, с локализацией опухоли в области зрительного тракта и с большим объемом оперативного вмешательства.

Слишком медиальное рассечение тела височной доли сопряжено с высоким риском повреждения зрительного тракта, что в послеоперационном периоде может приводить к грубому выпадению поля зрения (Рисунок 69).

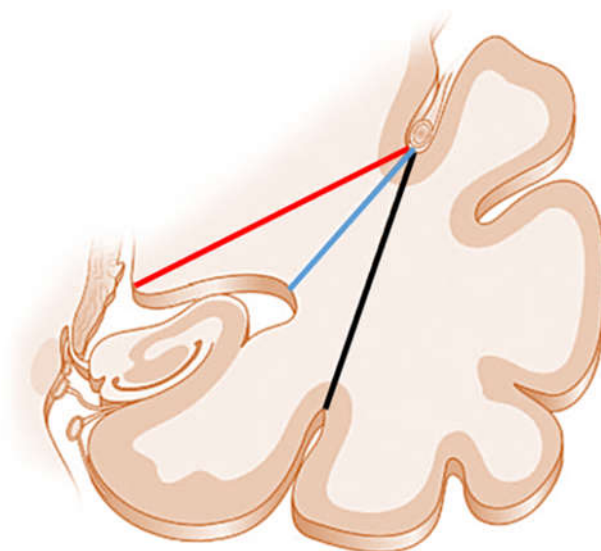


Рисунок 69 - Схематическое изображение рассечения тела височной доли и доступа к височному рогу (схема по Н. Luders). Идеальная траектория к височному рогу проиллюстрирована линией синего цвета (в центре). Слишком медиальный разрез (красная линия) может привести к повреждению зрительного тракта. Траектория доступа в латеральном направлении, а затем резкий поворот в медиальную сторону считается наиболее оптимальным при рассечении тела височной доли и доступа в сторону височного рога

Стоит отметить, что у 17 пациентов из 24, исследованных после операции в динамике с медианой периода наблюдения 27 месяцев (диапазон периода наблюдения от 3 до 102 месяцев), поля зрения улучшились по сравнению с исследованием в раннем послеоперационном периоде. Из них в 6 случаях отмечено восстановление полей зрения до нормы. Еще в 5 случаях поля зрения улучшились до 1а степени. Поля зрения оставались без динамики по сравнению с исследованием в раннем послеоперационном периоде у 7 пациентов. Следовательно, учитывая результаты исследования поля зрения в динамике, по данным автоматической статической периметрии у 35 пациентов (42%) поле зрения после операции было без выпадений. У остальных 48 пациентов (58%) развились и/или сохраняются дефекты поля зрения разной степени выраженности (Рисунок 70).



Рисунок 70 - Динамика восстановления поля зрения после операции. Медиана периода наблюдения составила 27 месяцев (от 3 до 102 месяцев)

При сравнении двух исследуемых групп пациентов отмечена статистически значимая разница в частоте развития послеоперационных дефектов поле зрения. Так, у пациентов эпилептологической группы чаще возникают гемианопические

дефекты после удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли, по сравнению с пациентами онкологической группы (81,1% (на момент последнего катамнеза 73%) против 52,2% (на момент последнего катамнеза 45,7%) соответственно (Таблица 35).

Таблица 35 - Распределение характеристик поля зрения после операции в группах сравнения

Параметр		Эпилептологическая группа (n=48)	Онкологическая группа (n=66)	p
Поле зрения после операции (%)	Гемианопсия	30 (81.1)	24 (52.2)	0,010
	Норма	7 (18.9)	22 (47.8)	
Степень дефекта поле зрения после операции (%)	0	7 (18.9)	22 (47.8)	0,023
	1	11 (29.7)	9 (19.6)	
	2	9 (24.3)	7 (15.2)	
	3	9 (24.3)	4 (8.7)	
	4	1 (2.7)	4 (8.7)	
Поле зрения на момент последнего катамнеза (%)	Гемианопсия	27 (73.0)	21 (45.7)	0,015
	Норма	10 (27.0)	25 (54.3)	
Степень дефекта поле зрения на момент последнего катамнеза (%)	0	10 (27.0)	25 (54.3)	0,062
	1	14 (37.8)	8 (17.4)	
	2	7 (18.9)	7 (15.2)	
	3	5 (13.5)	3 (6.5)	
	4	1 (2.7)	3 (6.5)	

Проведен статистический анализ факторов, влияющих на развитие дефекта поля зрения после хирургического лечения темпоральной нейронально-глиальной опухоли. Оценивалось влияние разных вариантов хирургических доступов к удалению опухоли, а также объем удаления нейронально-глиальной опухоли.

Гемианопические дефекты чаще возникали у пациентов, которым было произведено удаление опухоли с помощью трансильвиевого, супрацеребеллярного транстенториального и транскортикального доступов. При применении подвисочного доступа дефекты поля зрения после операции развивались несколько реже. Данное различие между группами сравнения было статистически незначимым (Таблица 36).

Таблица 36 - Распределение характеристик поля зрения после операции в разных группах хирургических доступов

Параметр		СТТ	ПВД	ТСД	ТКД	p
Поле зрения после операции (%)	Гемианопсия	2 (66.7)	3 (33.3)	26 (72.2)	23 (65.7)	0,86
	норма	1 (33.3)	6 (66.7)	10 (27.8)	12 (34.3)	
Степень дефекта поле зрения после операции (%)	0	1 (33.3)	6 (66.7)	10 (27.8)	12 (34.3)	0,465
	1	0 (0.0)	1 (11.1)	10 (27.8)	9 (25.7)	
	2	1 (33.3)	0 (0.0)	6 (16.7)	9 (25.7)	
	3	1 (33.3)	2 (22.2)	6 (16.7)	4 (11.4)	
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)	1 (2.9)	
Поле зрения на момент последнего катамнеза (%)	Гемианопсия	2 (66.7)	2 (22.2)	24 (66.7)	20 (57.1)	0,115
	норма	1 (33.3)	7 (77.8)	12 (33.3)	15 (42.9)	
Степень дефекта поле зрения на момент последнего катамнеза (%)	0	1 (33.3)	7 (77.8)	12 (33.3)	15 (42.9)	0,127
	1	0 (0.0)	1 (11.1)	10 (27.8)	11 (31.4)	
	2	1 (33.3)	0 (0.0)	5 (13.9)	8 (22.9)	
	3	1 (33.3)	1 (11.1)	5 (13.9)	1 (2.9)	
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)	0 (0.0)	
* СТТ-супрацеребеллярный транстенториальный доступ, ПВД-подвисочный доступ, ТСД-транссильвиевый доступ, ТКД-транскортикальный доступ						

У всех пациентов, которым была проведена переднемедиальная височная лобэктомия, развились гемианопические дефекты разной степени выраженности (сразу после операции и на момент последнего катамнеза - 100%). Минимальное количество случаев дефекта поля зрения отмечено в группе удаления опухоли медиальной локализации без дополнительной резекции гиппокампа (сразу после операции - 42,9%, на момент последнего катамнеза – 21,4%). Различия между группами сравнения по данному параметру были статистически значимыми (Таблице 37).

Таблица 37 - Распределение характеристик поля зрения после операции в разных исследуемых группах в зависимости от объема оперативного вмешательства

Параметр		1*	2*	3*	4*	p
Поле зрения после операции (%)	Гемианопсия	6 (42.9)	11 (100.0)	8 (47.1)	29 (70.7)	0,008
	Норма	8 (57.1)	0 (0.0)	9 (52.9)	12 (29.3)	
Степень дефекта поле зрения после операции (%)	0	8 (57.1)	0 (0.0)	9 (52.9)	12 (29.3)	0,023
	1	3 (21.4)	5 (45.5)	3 (17.6)	9 (22.0)	
	2	2 (14.3)	1 (9.1)	4 (23.5)	9 (22.0)	
	3	0 (0.0)	5 (45.5)	0 (0.0)	8 (19.5)	
	4	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	3 (7.3)	
Поле зрения на момент последнего катамнеза (%)	Гемианопсия	3 (21.4)	11 (100.0)	7 (41.2)	27 (65.9)	<0,001
	Норма	11 (78.6)	0 (0.0)	10 (58.8)	14 (34.1)	
Степень дефекта поле зрения на момент последнего катамнеза (%)	0	11 (78.6)	0 (0.0)	10 (58.8)	14 (34.1)	<0,001
	1	1 (7.1)	7 (63.6)	3 (17.6)	11 (26.8)	
	2	1 (7.1)	0 (0.0)	4 (23.5)	9 (22.0)	
	3	0 (0.0)	4 (36.4)	0 (0.0)	4 (9.8)	
	4	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	
* 1-удаление опухоли медиальных отделов без дополнительной резекции гиппокампа, 2-переднемедиальная височная лобэктомия, 3-удаление опухоли латеральных (неокортикальных) отделов, 4-селективная амигдалогиппокампэктомия и/или гиппокампэктомия)						

4.9 Осложнения хирургического лечения темпоральных нейронально-глиальных опухолей

Осложнения, связанные с хирургическим лечением темпоральных нейронально-глиальных опухолей, были зафиксированы у 13 пациентов (11,5%) (Рисунок 71). После операции не было ни одного летального случая, связанного с хирургическим лечением.

Наиболее часто в структуре осложнений хирургического лечения темпоральных нейронально-глиальных опухолей выявлялись афатические нарушения (4 случая), которые полностью или частично регрессировали в течение периода от 3 до 6 месяцев после операции. В 3 случаях было зафиксировано развитие инфекционного менингита. Также в 3 случаях после операции развился контрлатеральный гемипарез от 1 до 3 баллов. Парез ипсилатерального глазодвигательного нерва был отмечен у 2 пациентов. У одного пациента спустя 6 месяцев после удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли по данным МРТ головного мозга выявлена хроническая субдуральная гематома, которая была

эвакуирована в лечебном учреждении по месту жительства. Также у одного пациента после удаления ДНЭО медиальных отделов височной доли в положении сидя развилась окклюзионная гидроцефалия, обусловленная отеком мозжечка, которая потребовала установки наружного вентрикулярного дренажа. Еще у одного пациента в раннем послеоперационном периоде появилось напряженное скопление ликвора области раны, которое потребовало установки наружного люмбального дренажа. Раневая ликворея была зафиксирована в одном случае.

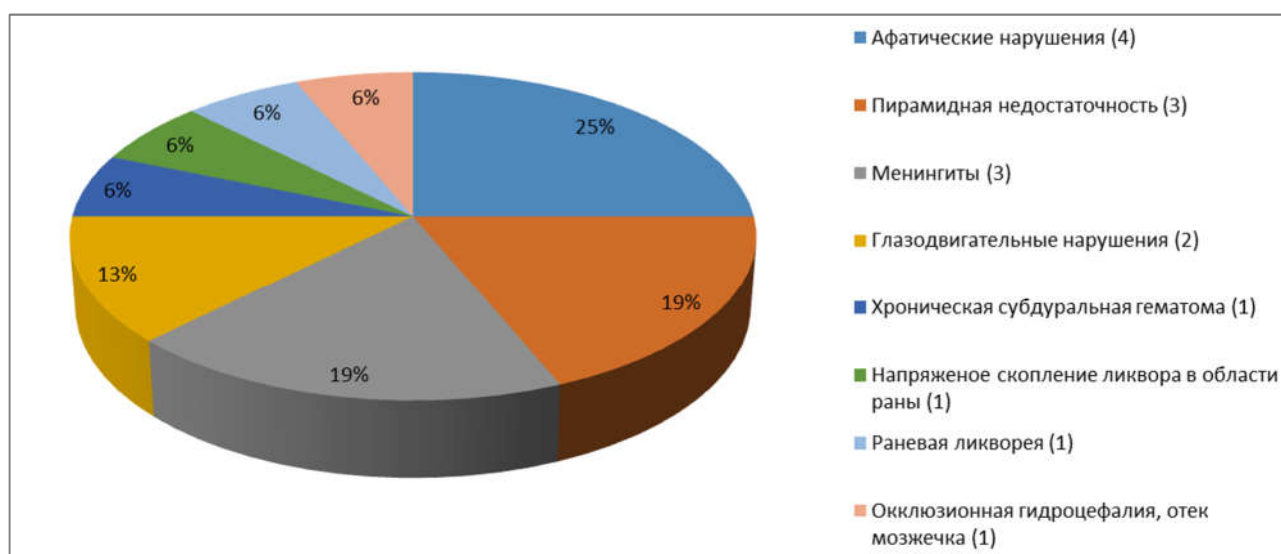


Рисунок 71 - Структура хирургических осложнений в общей группе пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями.

В группе пациентов, у которых темпоральная нейронально-глиальная опухоль удалялась через срединную затылочную (все операции через этот доступ проведены в положении сидя) и подвисочную краниотомии, риск развития хирургических осложнений был высок по сравнению с другими краниотомиями. Следует отметить, что в группе краниотомии над проекцией опухоли не было ни одного хирургического осложнения ($p=0.437$) (Таблица 38).

Таблица 38 - Частота развития хирургических осложнений в зависимости от вида краниотомии

Параметр		КНПО	ПК	СЗК	ПВК	ВН	p
Осложнения (%)	Да	0 (0.0)	9 (14.1)	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (9.1)	0,437
	Нет	18 (100.0)	55 (85.9)	3 (75.0)	5 (83.3)	20 (90.9)	

* КНПО-краниотомия над проекцией опухоли, ПК-птериональная краниотомия, СЗК-срединная затылочная краниотомия, ПВК-подвисочная краниотомия, ВН-burr hole краниотомия

В группе пациентов, у которых темпоральная нейронально-глиальная опухоль удалялась с помощью супрацеребеллярного транстенториального и трансильвиевого доступов, риск развития хирургических осложнений был высок по сравнению с другими доступами. Хотя риск был выше, статистически значимых различий между группами не выявлено (Таблица 39).

Таблица 39 - Частота развития хирургических осложнений в зависимости от хирургических доступов

Параметр		СТТ	ПВД	ТСД	ТКД	p
Осложнение (%)	Да	1 (25.0)	2 (16.7)	8 (17.0)	2 (3.9)	0,148
	Нет	3 (75.0)	10 (83.3)	39 (83.0)	49 (96.1)	
* СТТ-супрацеребеллярный транстенториальный доступ, ПВД-подвисочный доступ, ТСД-трансильвиевый доступ, ТКД-транскортикальный доступ						

Таким образом, анализ осложнений свидетельствует о необходимости тщательного планирования доступа и профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.

4.10 Влияние хирургического лечения на общую и безрецидивную выживаемость. Результаты лечения пациентов с анапластическими ганглиоглиомами

Для оценки общей и безрецидивной выживаемости проанализированы результаты лечения 62 пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли, перенёсших хирургическое вмешательство. На момент последнего катамнестического наблюдения рецидивы опухоли не зарегистрированы ни у одного пациента, что позволяет оценить безрецидивную выживаемость (RFS) как 100% на всём протяжении периода наблюдения (Рисунок 72). Смерть по любой причине была зафиксирована только у одного пациента, который совершил суицид на 18 месяце после операции. В результате кривая общей выживаемости (OS), построенная методом Каплана-Майера, демонстрирует снижение до 98,4% на 18 месяцах и сохраняется на этом уровне до конца наблюдения. Важно отметить, что у 9 пациентов с субтотальным удалением опухоли не отмечено прогрессирования роста остаточной опухолевой ткани. При этом 5-летняя выживаемость остаётся на

высоком уровне, что подчёркивает благоприятный прогноз даже после субтотального удаления нейронально-глиальных опухолей височной локализации.

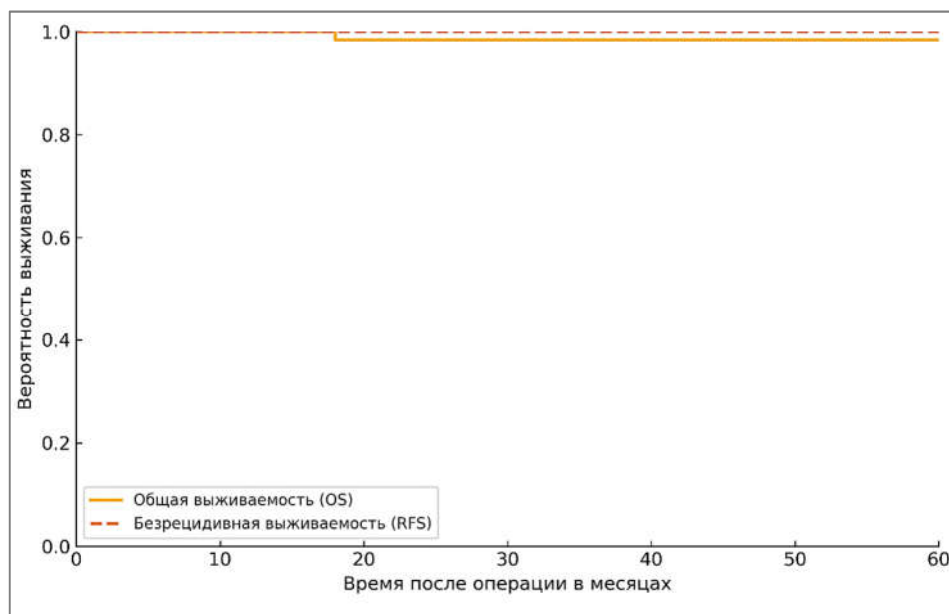


Рисунок 72 – Кривая Каплана-Майера. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли. В исследуемой выборке медиана общей выживаемости не достигнута из-за высокой выживаемости пациентов

Двое пациентов с анапластическими ганглиogliомами после операции прошли курсы лучевой терапии на линейном ускорителе в стандартном режиме фракционирования: 2,0 Гр за одну фракцию, суммарная очаговая доза (СОД) 60 Гр. Один из них полностью избавился от судорожных приступов после операции, исход по Engel Ia (период катамнестического наблюдения составил 39 месяцев). У второго пациента эпилептические приступы возобновились спустя 1 месяц после операции, исход по Engel IVB (период катамнестического наблюдения составил 84 месяцев). По данным послеоперационной МРТ головного мозга - без признаков рецидива опухоли на момент последнего катамнеза. Пациенты продолжают наблюдаться у онколога и невролога-эпилептолога по месту жительства.

Таким образом, анапластические ганглиogliомы требуют комбинированного лечения, включая хирургическое вмешательство и лучевую терапию, что обеспечивает отсутствие рецидивов опухоли, хотя риск персистенции эпилептических приступов сохраняется после операции.

Глава 5 Обсуждение полученных результатов

Нейронально-глиальные опухоли – это достаточно редкие опухоли центральной нервной системы, состоящие как из нейронального, так и глиального компонентов [64, 65, 160, 240]. Однако, несмотря на их в целом доброкачественную природу, эти опухоли все чаще становятся причиной фармакорезистентной эпилепсии, занимая второе место среди всех причин структурной эпилепсии у детей и взрослых [35, 132, 133, 189, 225].

Большая часть современной литературы, исследующей роль нейронально-глиальных опухолей в возникновении фармакорезистентной эпилепсии, сосредоточена на ганглиоглиомах и дизэмбриопластических нейроэпителиальных опухолях, как наиболее распространенным видам нейронально-глиальных опухолей.

Хирургическое лечение можно считать методом выбора при эпилепсии, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями. Фокальные эпилепсии при нейронально-глиальных опухолях практически не реагируют на противосудорожную терапию, и хирургическое лечение этих эпилептогенных опухолей может привести к полному избавлению от эпилептических приступов в 90% случаев [64, 83, 115]. В мета-анализе, проведенным Englot и соавт. [75], у 519 пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями I класс исхода хирургии эпилепсии по Engel был отмечен в 81% случаях. В нашей работе из 95 пациентов, у которых до операции были судорожные приступы, у 81 (86%) зафиксирован I класс исхода по Engel. При этом 72 пациента (76%) полностью избавились от судорожных приступов после операции.

Несмотря на то, что хирургическое вмешательство у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями, приводит к лучшему результату в плане избавления от судорожных припадков, оптимальная хирургическая тактика при лечении этих опухолей до конца не установлена. Некоторые авторы считают, что одной только резекции опухоли (так называемой

lesionectomy) достаточно для полного избавления от судорожных приступов после операции [40, 83, 102, 147]. С другой стороны, некоторые авторы рекомендуют дополнительно резецировать кору мозга вокруг опухоли, т.е. проводить расширенные резекции для достижения наилучших результатов [20, 54, 57, 133, 149]. В исследовании Çataltepe и соавт. [45] сравнивалась резекция только патологического очага (lesionectomy) с удалением очага плюс дополнительной резекцией коры (lesionectomy + corticectomy) при локализации нейронально-глиальной опухоли в височной доле — в латеральной и базальной ее частях. Медиальные структуры височной доли резецировались в том случае, если опухоль поражала эти структуры. В тех случаях, когда медиальные структуры были рентгенологически нормальными по внешнему виду, их сохраняли с доминантной стороны и резецировали только с недоминантной. Аналогично для опухолей неокортикальной локализации, которые находились вблизи зоны Вернике, выполнялись только резекции опухоли. Такая стратегия приводила к полному избавлению от приступов у 69 % пациентов [45]

Учитывая эти особенности, целью хирургического вмешательства при темпоральных нейронально-глиальных опухолях для полного контроля над судорожными приступами является не только удаление опухоли в пределах анатомических границ, но и также удаление всей эпилептогенной зоны, размеры которой иногда значительно превышает размеры самой опухоли. Таким образом, хирургическая тактика при удалении нейронально-глиальных опухолей должна основываться на анатомо-электро-клинических корреляциях, которые необходимы для идентификации всей эпилептогенной зоны [131]. Этот принцип особенно важен для опухолей, расположенных в височной доле, где эпилептогенная сеть обычно намного сложнее и шире, чем опухолевая область.

С хирургической точки зрения могут быть приняты разные тактики лечения, которые в основном зависят от локализации патологического процесса. Для хирургического удаления опухолей, расположенных в височной доле описаны несколько методик, которые включают удаление только опухоли (lesionectomy),

удаление опухоли с дополнительной резекцией коры мозга, тейлорированные резекции и переднемедиальная височная лобэктомия [44, 55, 112, 174].

В нашем исследовании при выборе объема резекции мы отталкивались в первую очередь от МР-семиотики опухоли (размеры опухоли, распространенность опухолевого поражения, подозрение на ассоциацию с ФКД), от места ее локализации в височной доле (медиальные или латеральные отделы височной доли), нейропсихологического статуса пациента до операции и интраоперационных данных ЭКоГ. Также, при выборе объема резекции опухоли мы руководствовались следующими принципами:

1. Если опухоль располагалась в латеральной височной коре (в области неокортекса или в его глубине), то проводилось селективное удаление только одной опухоли;

2. Если опухоль располагалась в области полюса височной доли или в области амигдалы и крючка, без распространения в сторону гиппокампа по данным предоперационной МРТ головного мозга, то проводилось селективное удаление только опухоли. Если по данным интраоперационной ЭКоГ после удаления опухоли определялась выраженная эпилептиформная активность или она сохранялась со стороны гиппокампа, то принималось решение в пользу удаления медиальных структур височной доли или проводились множественные транссекции гиппокампа при локализации опухоли в доминантной височной доле;

3. При локализации опухоли в области амигдалы и крючка с распространением на гиппокамп или при гиппокампальной локализации проводилось удаление опухоли с резекцией медиальных структур, т.е. выполнялась селективная амигдалогиппокампэктомия или селективная гиппокампэктомия;

4. Переднемедиальная височная лобэктомия проводилась при диффузных нейронально-глиальных опухолях и при подозрении на ассоциацию с фокальной кортикальной дисплазией по данным предоперационной МРТ и по данным ПЭТ/КТ с глюкозой. Также при выборе методики переднемедиальной височной лобэктомии учитывались такие показатели, как длительность эпилепсии до операции, характер и ЭЭГ-семиотика судорожных приступов, когнитивный статус пациента до

операции. Следует отметить, что у фармакорезистентных пациентов объем резекции опухоли определялся на мультидисциплинарном врачебном консилиуме с участием невролога-эпилептолога, нейрохирурга, нейрофизиолога, нейропсихолога, нейрорентгенолога.

В настоящее время лишь в немногих исследованиях оптимальная хирургическая тактика, направленная на достижение благоприятного исхода, соотносится непосредственно с локализацией опухоли [45, 87, 133]. Существует общепринятое мнение, что наилучший исход хирургического лечения эпилепсии при нейронально-глиальных опухолях, расположенных в латеральных отделах височной доли, достигается за счет удаления одной только опухоли. При этом селективное удаление одной только опухоли при ее локализации в медиальных отделах височной доли дает плохие результаты, в то время как расширенные резекции, например, тейлорированные операции, при данной локализации дают лучшие результаты [87].

В нашей диссертационной работе у пациентов, которым было проведено удаление опухоли латеральных отделов височной доли, результаты были несколько хуже по сравнению с группой пациентов, которым удалялась опухоль медиальной локализации (исход по Engel Ia через 2 года после операции: 75% против 79%). Также в группе пациентов, которым было проведено удаление опухоли в пределах латеральных отделов височной доли, отмечена высокая частота возобновления судорожных приступов после операции. Анализируя эти результаты можно предположить, что эпилептогенная зона при опухолях неокортикальной локализации имела размеры, превышающие размеры самих опухолей и тотальное удаление только одной опухоли было недостаточно для купирования судорожных приступов.

Наконец, еще одним важным вопросом, касающимся хирургической тактики при темпоральных нейронально-глиальных опухолях, является дополнительная резекция гиппокампального комплекса, когда он не поражен опухолевым процессом и структурно интактен по данным предоперационной МРТ. Медиальные височные нейронально-глиальные опухоли обычно поражают

крючок, амигдалу, энторинальную кору, а иногда и сам гиппокамп. В таких случаях предполагают, что опухоль вовлекается в более обширную эпилептогенную сеть [16, 19, 20, 45, 46, 84, 87, 197, 213]. Тейлорированные резекции включают в себя резекцию опухоли, височного полюса, гиппокампа и парагиппокампальной извилины в попытке удалить аномальную ткань, которая генерирует патологические разряды. Giulioni и соавт. [87] обнаружили значительное улучшение исхода припадков у пациентов, перенесших тейлорированную резекцию, предполагая, что при опухолях медиальной височной доли медиальные структуры являются эпилептогенными и должны быть резецированы, даже при отсутствии структурных нарушений по данным нейровизуализации [87]. В исследовании Zaghoul и соавт. [240] 78 пациентам, оперированным по поводу структурной медиальной височной эпилепсии, проведены различные вариации тейлорированной резекции, что привело к полному избавлению от приступов у 78% пациентов [240].

В одном исследовании, посвященном хирургическому лечению эпилептогенных опухолей височной доли, сравнивались селективные резекции опухолей с резекциями, выполненными под контролем ЭКоГ [112]. Было отмечено, что наибольшая частота полного избавления от судорожных приступов наблюдалась в группе резекций с ЭКоГ. В целом, многие авторы сообщают, что тейлорированные резекции под контролем ЭКоГ, направленные на удаление всей эпилептогенной зоны, дают лучшие результаты, по сравнению со стандартными резекциями [83, 87, 153, 189]. Однако также важно признать, что в многочисленных исследованиях применение интраоперационной ЭКоГ не приводило к существенной разнице в результатах [42, 47, 103, 114, 149].

В нашей диссертационной работе эффективность селективного удаления опухоли медиальных отделов височной доли без дополнительной резекции гиппокампа в группе пациентов с фармакорезистентной эпилепсией составила 100% (исход Engel Ia через 2 года после операции), эффективность селективной амигдалогиппокампэктомии и/или гиппокампэктомии составила 75%, эффективность височной лобэктомии – 64%. При анализе собственных результатов

применения ЭКоГ, мы заметили, что при удалении нейронально-глиальных опухолей в области амигдалы и крючка без дополнительной резекции гиппокампа, на контрольной записи ЭКоГ эпилептиформная активность редуцируется более чем у половины пациентов (82%). В таких случаях сохранение структурно интактного гиппокампа более чем оправдано. В исследовании Sugano и соавт. [209] интраоперационная ЭКоГ была применена для определения очагов эпилептиформности в области гиппокампа и амигдалы во время удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей. Авторы отметили значительное повышение эпилептиформности в гиппокампе после резекции основной массы опухоли [209]. Данный факт позволил предположить, что такая картина может наблюдаться и при резекциях без ЭКоГ. Однако неясно, достигают ли эти эпилептиформности на поверхности гиппокампа стадии независимой эпилептогенности и влияют ли они на развитие судорожных припадков после операции. Несмотря на эту неопределенность, авторы приходят к выводу, что исход хирургического лечения эпилепсии будет улучшен при резекции медиальных височных структур, в том числе и гиппокампа, под контролем ЭКоГ [209]. Следует отметить, что резекции структурно интактного гиппокампа сопровождаются ухудшением памяти в послеоперационном периоде, особенно после операций на доминантной по речи стороне [93, 120]. С целью минимизации дефицита памяти была разработана методика множественных транссекций гиппокампа [202]. В настоящее время в мире накоплен небольшой опыт применения множественной транссекции гиппокампа, всего 145 операций. Из них 6 операций проведены по поводу нейронально-глиальных опухолей медиального комплекса височной доли доминантного полушария (5 ганглиоглиом и 1 ДНЭО) [107, 138, 223, 164]. Эффективность таких операций по данным литературы колеблется от 64,7% до 94,7% (Engel I) [82, 158, 164, 202, 221, 223].

В нашей диссертационной работе одному пациенту с нормальными дооперационными показателями памяти были проведены множественные транссекции гиппокампа после удаления ганглиоглиомы в области амигдалы и крючка. Данная методика позволяет сохранить поперечные волокна гиппокампа, которые отвечают за обработку и фиксацию памяти и, в то же время, прерываются

продольно ориентированные волокна, которые участвуют в распространении патологических эпилептических разрядов. У данного пациента память после операции не ухудшилась, что подтверждается результатами нейропсихологического исследования, исход хирургического лечения эпилепсии по Engel Ia (период катамнеза составил 40 месяцев).

Таким образом, выбор правильного баланса между объемом резекции, необходимой для обеспечения полного избавления от судорожных приступов, и предотвращением развития нейропсихологических нарушений все еще остается нерешенной и открытой проблемой, заслуживающей дальнейшего изучения [92].

В работах многих авторов [20, 64, 104, 149, 152] были определены ряд факторов, которые коррелировали с исходом хирургии эпилепсии при эпилептогенных опухолях: длительность хирургической резекции, гистологический тип опухоли, длительность эпилепсии до операции, возраст на момент операции, ассоциация опухоли с фокальной кортикальной дисплазией.

Englot и соавт. [75] в своем мета-анализе, который включал 910 пациентов с нейронально-глиальными опухолями, обнаружили, что 97% пациентов, у которых продолжительность приступов составляла менее 1 года, полностью избавились от судорожных приступов после операции, по сравнению с 77% пациентов, у которых продолжительность приступов составляла более 1 года. В другом исследовании Radhakrishnan и соавт. [176] обнаружили, что 90% пациентов, у которых эпилепсия длилась менее 5 лет, полностью избавились от судорожных приступов после операции, по сравнению с 70% пациентов, у которых продолжительность приступов составляла более 5 лет. Было предположено, что худший исход в случаях раннего начала припадков может быть обусловлен усилением эпилептогенности [28, 37, 75]. Englot и соавт. [75] показали, что тотальное удаление опухоли, хороший контроль над судорожными приступами до операции и продолжительность эпилепсии менее 1 года являются предикторами благоприятного исхода. Однако Luуken и соавт. [133] в своем исследовании не обнаружили, что продолжительность эпилепсии до операции является значимым фактором, определяющим исход хирургического лечения. В нашей

диссертационной работе наибольшее количество случаев полного избавления от судорожных приступов через 2 года после операции (исход по Engel Ia) отмечено в группе пациентов, которые страдали судорожными приступами менее 1 года – 91,6%. В группе пациентов, у которых стаж эпилепсии более 1 года, исход по Engel Ia составил 76,8%. Стоит отметить, что не было статистически значимой разницы между сравниваемыми группами ($p>0,05$). В группе пациентов, которые страдали судорожными приступами менее 2 лет, исход по Engel Ia через 2 года после операции составил 86,3%, в то время как в группе пациентов с длительностью эпилепсии более 2 лет, исход по Engel Ia составил 76,3%. Также в сравниваемых группах не было статистически значимой связи ($p>0,05$).

В исследовании Mehrotra и соавт. [143] средний возраст пациентов на момент дебюта эпилепсии в группе благоприятного исхода (Engel I) составил $22,3\pm 11,6$ года, тогда как средний возраст пациентов в группе неблагоприятного исхода составил $31,2\pm 18,3$ год. Авторы работы предположили, что более молодой возраст на момент дебюта эпилепсии является предиктором благоприятного исхода [143]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях Burneo и соавт. [41] и Nolan и соавт. [152], в которых более старший возраст на момент дебюта судорожных приступов ассоциировался с неблагоприятным исходом. Однако в другом исследовании [133], посвященном опухолям, ассоциированным с хронической эпилепсией, авторы не обнаружили, что возраст на момент дебюта эпилепсии является значимым фактором, предсказывающим исход хирургического лечения судорожных приступов. Средний возраст первого приступа как в группе с благоприятным, так и с неблагоприятным исходом составил 13 лет, тогда как средний возраст на момент операции составил 28 лет в группе с благоприятным исходом и 33 года в группе с неблагоприятным исходом ($p=0,0755$) [133]. В нашей диссертационной работе средний возраст пациентов на момент дебюта судорожных приступов в группе Engel Ia спустя 2 года после операции составил $17,9\pm 12,7$ лет, а средний возраст пациентов в группе неблагоприятного исхода составил $19\pm 10,8$ лет. Средний возраст пациентов на момент хирургического лечения в группе Engel Ia спустя 2 года после операции составил $29\pm 9,7$ лет, а

средний возраст пациентов на момент хирургического лечения в группе неблагоприятного исхода составил $32,1 \pm 10,6$ лет. Мы в нашей диссертационной работе также не выявили, что возраст на момент дебюта эпилепсии и возраст на момент хирургического лечения являются достоверными предикторами исхода хирургического лечения эпилепсии ($p > 0,05$).

Вторичная генерализация эпилептических приступов рассматривалась как плохой прогностический маркер исхода лечения. В одной серии [143] из 37 пациентов, у которых были фокальные припадки, у 31 был хороший исход по сравнению с 7 пациентами из 14, у которых были генерализованные припадки и хороший исход. Аналогичный результат был получен в исследовании Radhakrishnan и соавт. [176], где авторы обнаружили, что наличие генерализованных эпилептических приступов было предиктором плохого исхода хирургического лечения. Spencer и соавт. [206] в своем многоцентровом проспективном исследовании, посвященном хирургии эпилепсии, обнаружили, что отсутствие вторичной генерализации до операции является предиктором полного избавления от эпилептических приступов после операции. Мы в нашей диссертационной работе не выявили связь между исходом хирургического лечения эпилепсии и видом судорожного приступа. Полное избавление от судорожных приступов (исход по Engel Ia) в группе наших пациентов с генерализованными припадками отмечено в 74,4% случаев, в то время как в группе пациентов с не генерализованными приступами, исход по Engel Ia был достигнут в 85,3% случаев.

Исследование Radhakrishnan и соавт. [176] не выявило какой-либо связи гистологического вида опухоли с исходом хирургического лечения эпилепсии. Авторы сравнили исход хирургии эпилепсии у пациентов с ДНЭО и ганглиogliомами и не обнаружили статистически значимой разницы [176]. В исследовании Englot и соавт. [75] также не было статистически значимой разницы между ДНЭО и ганглиogliомами (исход по Engel I 83% и 78% соответственно). Isler и соавт. [108] в своей работе проанализировали результаты хирургического лечения 44 ДНЭО. Также авторы анализировали исходы хирургии эпилепсии в каждой группе гистологической формы ДНЭО. Оказалось, что у всех пациентов с

простой формой ДНЭО не было судорожных приступов после операции (исход по Engel I 100%). Исход Engel I также отмечен в 57% и 81% случаев у пациентов с комплексными и неспецифическими формами соответственно. Сравнение трех групп показало, что частота полного избавления от судорожных приступов после операции была значительно выше при простой форме ДНЭО по сравнению с комплексными и неспецифическими формами ($p < 0,002$) [108]. В нашей диссертационной работе в группе пациентов с ганглиоглиомами полное избавление от судорожных приступов (исход по Engel Ia) через 2 года после операции составило 81,6%, а в группе пациентов с ДНЭО 76,6%. При этом не было статистически значимой разницы в группах сравнения ($p > 0,05$). При анализе разных гистологических форм ДНЭО было отмечено, что исход хирургического лечения эпилепсии по Engel Ia через 2 года после операции в группе комплексной формы составил 88,9%. Исход Engel Ia также отмечен в 64,3% и 66,7% случаев у пациентов с простыми и неспецифическими формами соответственно. Сравнение трех групп ДНЭО показало, что частота полного избавления от судорожных приступов после операции в нашем исследовании была значительно выше при комплексной форме ДНЭО по сравнению с простыми и неспецифическими формами. При этом полученная разница была статистически не значимой ($p > 0,05$).

Мутация в гене BRAF при нейронально-глиальных опухолях по данным разных авторов встречается в 10-60% случаев [49, 70, 196], при этом BRAF-мутация встречается примерно в половине случаев ДНЭО [127, 167]. В исследованиях [59, 241], где анализировались результаты хирургического лечения ганглиоглиом у детей и взрослых, наличие мутации в гене BRAF было связано с более короткой безрецидивной выживаемостью.

В нашей диссертационной работе мутации в гене BRAF обнаружены в 5 случаях из 10: в 3 ДНЭО, в 1 ганглиоглиоме и 1 нейронально-глиальной опухоли без дополнительных уточнений. Во всех случаях зарегистрированных BRAF-мутаций не было выявлено рецидива опухоли или ее злокачественной трансформации. Возможно, необходимы более крупные многоцентровые исследования, которые могли бы дать прояснения и лучше определить, влияют ли

разные гистологические варианты и генетический профиль нейронально-глиальных опухолей на исход хирургического лечения эпилепсии.

В ряде работ было показано, что субтотальное и частичное удаление нейронально-глиальной опухоли было связано с неблагоприятным исходом хирургии эпилепсии [56, 132, 152, 239]. Также есть исследования, которые показали, что тотальное удаление опухоли является предиктором благоприятного исхода хирургии эпилепсии [20, 53, 75, 83]

В нашей серии из 40 пациентов, у которых было тотальное удаление нейронально-глиальной опухоли, у 32 пациентов (80%) был отмечен благоприятный исход хирургического лечения эпилепсии (Engel Ia) и только 8 пациентов имели неблагоприятный результат. Среди 7 пациентов, у которых было неполное удаление опухоли, только 4 (57,1%) полностью избавились от судорожных приступов после операции. Аналогичные результаты были замечены в литературе, которые указывают на лучший результат в случаях, когда проводилось тотальное удаление нейронально-глиальной опухоли [75, 83, 156]. В исследовании Southwell и соавт. [205] почти три четверти случаев ганглиоглиом сопровождались эпилептическими приступами до операции. Авторы обнаружили, что контроль над приступами в группе тотального удаления составил 96% по сравнению с 54% в группе неполного удаления [205]. Аналогичный результат был получен в исследовании Aronica и соавт. [20], которые проанализировали 58 случаев нейронально-глиальных опухолей. В своем исследовании Radhakrishnan и соавт. [176] не выявили статистически значимой связи между полнотой резекции нейронально-глиальной опухоли и благоприятным исходом хирургического лечения эпилепсии. С другой стороны, Luuken и соавт. [133] в своем исследовании выявили значимые факторы, которые влияли на полное избавление от судорожных приступов спустя 1 год после хирургического лечения. К этим факторам относились: меньшая продолжительность эпилепсии до операции (статистически не значимый фактор), единичный фокус эпилепсии по данным ЭЭГ, отсутствие ассоциации нейронально-глиальной опухоли со склерозом гиппокампа или

фокальной кортикальной дисплазией, отсутствие остатков опухоли по данным послеоперационной МРТ.

В мировой литературе встречаются противоречивые данные об ассоциации эпилептогенных опухолей с фокальной кортикальной дисплазией. В своей серии Luуken и соавт. [133] обнаружили только 4 случая ассоциации опухоли с кортикальной дисплазией (2%). В мета-анализе Vonney и соавт. [39], где было проанализировано 29 работ с 756 случаями ДНЭО, авторы обнаружили, что частота встречаемости перитуморальной ФКД в разных работах составила от 0% до 100% (медиана 52% [29;80]). Lee и соавт. [125] в своем исследовании обнаружили, что отсутствие ассоциации с кортикальной дисплазией было предиктором более слабого контроля приступов после операции. Наоборот, Sakuta и соавт. [193] в своей работе отметили, что отсутствие ассоциации опухоли с кортикальной дисплазией было фактором благоприятного исхода хирургического лечения эпилепсии. Есть также несколько исследований, которые не выявили связи между ассоциацией опухоли с фокальной кортикальной дисплазией и исходом хирургии эпилепсии [99, 213].

В нашем исследовании во всех 4 случаях ассоциации нейронально-глиальной опухоли с фокальной кортикальной дисплазией, отмечено полное избавление от судорожных приступов после операции (Engel Ia через 2 года после операции 100%). В группе пациентов, у которых не выявили ассоциацию опухоли с ФКД, исход Engel Ia через 2 года после операции составил 83,1%. В нашей диссертационной работе количество случаев ассоциации нейронально-глиальной опухоли с кортикальной дисплазией было слишком маленьким, чтобы иметь какую-либо статистическую значимость.

За последние десятилетия нейрохирургия стала более безопасной благодаря совершенствованию диагностических и оперативных методов, а также анестезиологических процедур. Однако трепанация черепа и операции на головном мозге сопряжены с риском развития осложнений, частота которых довольно низкая. Смертность составляет от 0,5 до 1% [163].

Нейрохирургические осложнения, которые возникают после удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей, условно можно разделить на осложнения, связанные с краниотомией (общие хирургические осложнения), и осложнения, связанные с резективной хирургией головного мозга (неврологические осложнения).

Первая группа включает в себя различные виды гематом (эпидуральные, субдуральные и гематома в ложе удаленной опухоли) и инфекционных осложнений (нагноение раны, послеоперационный менингоэнцефалит, внутримозговой абсцесс). Также в эту группу осложнений входят формирование «ликворной подушки», раневая ликворея, редко - воздушная эмболия при положении пациента сидя на операционном столе. Эти осложнения, как правило, поддаются соответствующему лечению и обычно не влияют на исход хирургического лечения эпилепсии.

Что касается второй группы осложнений, то здесь можно различать серьезные осложнения, когда возникает тяжелый неврологический дефицит, сопровождающийся снижением качества жизни пациента после операции и умеренные преходящие осложнения, полностью регрессирующие в течение 3-6 месяцев с момента возникновения. Развитие неврологического дефицита зависит от локуса резекции нейронально-глиальной опухоли. Осложнения после удаления опухоли височной доли включают в себя: контралатеральный гемипарез или гемиплегию, гомолатеральный парез третьего нерва, контралатеральные дефекты поля зрения и речевые нарушения [163, 165].

Гемиплегия или гемипарез могут быть связаны главным образом с сосудистыми причинами (манипуляции с ветвями средней мозговой артерии и/или другими артериями) [165].

В нашей диссертационной работе из всех 114 пациентов с нейронально-глиальными опухолями осложнения были зарегистрированы у 13 (11,4%). Осложнениями, связанными с хирургическим доступом при удалении темпоральных нейронально-глиальных опухолей, были: 3 случая инфекционного менингита, 1 хроническая субдуральная гематома, 1 напряженное скопление

ликвора под кожным лоскутом и 1 раневая ликворея. К осложнениям, связанным непосредственно с локусом резекции опухоли можно отнести: транзиторные нарушения речи (в 4 случаях), контралатеральный гемипарез (в 3 случаях), парез глазодвигательного нерва (в 2 случаях), развитие окклюзионной гидроцефалии из-за отека мозжечка (1 случай).

Частота развития дефектов поля зрения после резективных операций по поводу височной эпилепсии, по данным мировой литературы варьируется от 15 до 100% [25, 101, 109, 151, 215, 216, 238]

В работе Елисейевой и соавт. [5] нарушения поля зрения разной степени выраженности было выявлено у 86% пациентов. Развитие дефектов поля зрения при операциях на височной доле в первую очередь связано с повреждением петли Мейера (самой передней части зрительной лучистости). Также дефекты поля зрения при височных резекциях могут возникать из-за повреждений зрительного тракта или латерального коленчатого тела в силу анатомических особенностей [5].

В нашей диссертационной работе у 58% пациентов после операции развились дефекты поля зрения разной степени выраженности, что сопоставляется с данными мировой литературы. Степень выраженности дефекта поля зрения достоверно зависела от объема операции ($p < 0,001$). При анализе разных хирургических доступов в группах сравнения не было статистически значимой разницы в результатах ($p = 0,115$). Так, при подвисочном доступе гемианопические дефекты развивались в 22,2% случаев, а наибольший риск развития дефекта поля зрения было в группе трансильвиевого доступа – 66,7% ($p = 0,115$).

В настоящее время развитие послеоперационных дефектов поля зрения рассматривается как неизбежное последствие хирургии височной доли. Однако последние достижения в области методов нейровизуализации, таких как диффузионно-тензорная трактография, позволяющая лучше определять анатомическую локализацию зрительной лучистости и ее соотношения с нейронально-глиальной опухолью, могут способствовать правильному планированию операции и тем самым минимизировать риск развития дефектов поля зрения после операции.

У пациентов с височной эпилепсией часто выявляется дефицит нейропсихологических показателей памяти, особенно если припадки возникают из доминантной височной доли. На протяжении многих лет в ряде крупных исследований изучались разные характеристики памяти у пациентов с височной эпилепсией. Пациенты с эпилепсией доминантной височной доли после операции обычно демонстрируют дефицит вербальной или слухоречевой памяти, в то время как у пациентов с эпилепсией, возникающей из субдоминантной височной доли, наблюдается дефицит зрительной памяти [66, 94, 129, 146, 181].

У наших пациентов, которые прошли нейропсихологическое исследование как до, так и после операции, наиболее часто применяемым видом операции было удаление опухоли с резекцией медиальных структур височной доли (амигдалы, крючка гиппокампа, гиппокампа, парагиппокампальной извилины) – выполнено у 12 пациентов (у 4 – левосторонняя локализация, у 8 – правосторонняя локализация). В 7 случаях выполнена переднемедиальная височная лобэктомия, (у 6 – левосторонняя локализация, у 1 – правосторонняя локализация). Из всех 19 случаев удаления медиальных структур височной доли, четкие нарушения памяти были зафиксированы у 16 пациентов (84,2%). То есть, несмотря на разные хирургические вмешательства и разную латерализацию опухоли, у большинства пациентов после операции отмечалось ухудшение памяти, преимущественно слухоречевой в отсроченном звене, что соответствует литературным данным [66, 94, 129, 146, 181]. Однако после операции удаления только опухоли память страдала не у всех пациентов. У троих пациентов (2 с правосторонней опухолью и 1 с левосторонней) после удаления опухоли память не ухудшилась. Анализ особенностей операции у них показал, что головка гиппокампа была не проращена опухолью, данные интраоперационного мониторинга ЭКоГ тоже не выявляли на ней эпилептиформной активности, поэтому головку гиппокампа удавалось сохранить, но были удалены его тело и хвост. Более того, у одного из этих пациентов с диффузной правосторонней нейронально-глиальной опухолью в области полюса и латеральных отделов височной доли, после операции память даже несколько улучшилась.

В дополнение к дефициту памяти, пациенты с медиальной височной эпилепсией после операции на доминантной по речи стороне часто демонстрировали проблемы номинативного характера, проявляющиеся в виде трудностей при подборе слов [91, 110, 137]. В нашей серии пациентов, при удалении нейронально-глиальных опухолей неокортикальной (латеральной) поверхности височной доли результат воздействия сильно зависел от расположения опухоли. В двух случаях опухоль располагалась на поверхности верхних и средних височных извилин – после операции в когнитивном статусе отрицательной динамики не отмечено. В то же время, у двух пациентов после операции отмечено появление отчетливых когнитивных нарушений, включая височные афазии при доступе к опухоли через верхние и средние височные извилины в глубину доли.

Таким образом, как до операции, так и после разных операций, у пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями отмечались когнитивные нарушения разной степени выраженности, в первую очередь речь о нарушениях памяти. До операции чаще всего зона функционального дефицита была представлена височной и лобными долями. После операции, опять же, в первую очередь отмечалось нарастание нарушений памяти.

Хирургическое лечение при фармакорезистентной эпилепсии становится все более доступным для пациентов, в результате чего все больше людей избавляются от приступов. Таким образом, значительно улучшается качество жизни пациентов после хирургического лечения [80, 111]. Однако появляется понимание того, что в послеоперационном периоде могут возникнуть психиатрические осложнения, включая симптомы депрессии *de novo* [80].

Самым сильным фактором риска развития депрессии в послеоперационном периоде является наличие до операции уже признаков депрессии [17, 136, 175], о которой сообщалось примерно у 20–30% пациентов, перенесших хирургическое лечение [184, 185, 237]. Риск развития депрессии *de novo* у пациентов с височной эпилепсией в послеоперационном периоде колеблется от 5 до 25% [80]. Другие установленные факторы риска развития депрессии после операции: пожилой

возраст на момент операции [68, 105], мужской пол [17], отягощенный семейный анамнез психических заболеваний и возобновление судорожных приступов после операции [68]. Период наибольшего риска развития депрессии *de novo* приходится на первые 3 месяца после операции, с постепенным улучшением и регрессом симптомов через 12-24 месяцев после операции [80, 144].

Локус резекции эпилептогенного субстрата всегда был в центре внимания многих исследований, но, до сих пор не выявлена четкой связи между местом операции и риском развития послеоперационной депрессии. Некоторые авторы предполагают, что операции на правой височной доле представляют больший риск развития послеоперационной депрессии [89, 175], в то время как другие авторы поддерживают мнение, что операции на левой височной доле имеют больший риск развития депрессии [136, 175]. В одной работе, наоборот, авторы пришли к выводу, что риск развития депрессии после операции не зависит от сторонности или доминантности височной доли [144]. Такие же противоречивые результаты были опубликованы в работах, исследовавших частоту развития депрессии после резекций опухолей головного мозга [106, 171]. В нашем исследовании количество послеоперационных депрессий было больше в группе пациентов, оперированных на правой височной доле (37,5%). Доля послеоперационных депрессий в группе пациентов, прооперированных на левой височной доле составила 25%. Не было статистически значимой разницы между правой и левой височными долями по риску развития послеоперационной депрессии ($p=0,679$).

Однако в некоторых работах было отмечено, что существует взаимная связь между контролем приступов после операции и депрессией. Metternich и соавт. [145] выявили низкий риск развития депрессии по шкале Бека у пациентов, которые после операции полностью избавились от судорожных приступов. Reuber и соавт. [184] сообщили, что у пациентов, перенесших операцию по поводу височной эпилепсии, после операции значительно регрессировали симптомы депрессии по сравнению с пациентами с височной эпилепсией, которых лечили консервативно и судорожные приступы хорошо контролировались противосудорожными препаратами. После данного наблюдения авторы предположили, что симптомы

депрессии были связаны с эпилепсией, а не со структурными изменениями головного мозга. В нашем исследовании, количество зарегистрированных случаев послеоперационной депрессии было больше в группе пациентов с неблагоприятным исходом хирургического лечения эпилепсии (37,5%). Доля случаев послеоперационной депрессии в группе пациентов, которые полностью избавились от судорожных приступов после операции, составила 29,2%. Не было статистически значимой разницы между группами пациентов с благоприятным исходом и с неблагоприятным исходом хирургического лечения эпилепсии по риску развития послеоперационной депрессии ($p=0,796$).

Наконец, Wrench и соавт. [236] исследовали 60 пациентов, перенесших два вида хирургических вмешательств (в одной группе резецировали медиальные структуры височной доли, а в другой медиальные структуры не резецировали). Следует отметить, что 48% пациентов до операции страдали депрессией разной степени выраженности. После операции в группе, где удалили медиальный височный комплекс, отмечена высокая частота развития депрессии, как рецидивирующей, так и *de novo* [236], что позволяет предположить, что, возможно, нарушение этих структур сопряжено с более высоким риском развития депрессии в послеоперационном периоде. В нашей диссертационной работе количество зарегистрированных случаев послеоперационной депрессии было больше в группе, где резецировались медиальные структуры височной доли (33,4%). Доля случаев послеоперационной депрессии в группе пациентов, где медиальные структуры не резецировались, составила 28,6%. Не было статистически значимой разницы между этими группами пациентов по риску развития послеоперационной депрессии ($p=0,872$).

Таким образом, усугубление дооперационных симптомов депрессии и развитие депрессии *de novo* представляют большую проблему у пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу височной эпилепсии, особенно в первые 3 месяца после операции. Несмотря на отсутствие четкой закономерности в отношении латерализации, имеются убедительные доказательства,

подтверждающие взаимосвязь между депрессией и контролем приступов после операции, когда присутствие одного может усугубить другое.

Хирургическое лечение нейронально-глиальных опухолей, несмотря на доброкачественную природу большинства из них (WHO grade 1), имеет ключевое значение для прогнозирования общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Общая цель хирургического лечения заключается в максимально полном удалении опухоли, так как тотальная резекция коррелирует с лучшими клиническими исходами. Однако даже при субтотальном удалении нейронально-глиальной опухоли с низкой степенью злокачественности риск значимого ухудшения прогноза минимален.

Нейронально-глиальные опухоли характеризуется благоприятным прогнозом, как у взрослых, так и у детей. Недавние исследования показывают, что 15-летняя общая выживаемость варьирует от 83% до 94% [56, 132, 239]. Несмотря на это, частота прогрессирования опухоли достаточно изменчива и составляет 16–35% [239, 241]. Анапластические изменения в глиальном компоненте, такие как повышенные значения Ki-67 и p53, указывают на возможное агрессивное поведение опухоли, но их корреляция с клиническим исходом остается спорной [95, 113, 170]. Более высокая плотность глиальных клеток, микрососудистая пролиферация и выраженная воспалительная инфильтрация также ассоциируются с более короткой безрецидивной выживаемостью, особенно у детей [59].

В нашей работе на момент последнего катамнестического наблюдения рецидивы опухоли не зарегистрированы ни у одного пациента, что позволяет оценить безрецидивную выживаемость как 100% на всём протяжении периода наблюдения. Смерть по любой причине была зафиксирована только у одного пациента, который совершил суицид спустя 18 месяцев после операции. В результате кривая общей выживаемости, построенная методом Каплана-Майера, показала снижение до 98,4% на 18 месяце и сохраняется на этом уровне до конца наблюдения. Важно отметить, что у пациентов, которым было выполнено субтотальное удаление, не зафиксировано продолженного роста остатков опухоли. При этом 5-летняя выживаемость остаётся на высоком уровне, что подчёркивает

благоприятный прогноз даже после субтотального удаления нейронально-глиальных опухолей височной локализации.

Анапластические нейронально-глиальные опухоли встречаются крайне редко, но требуют отдельного внимания. Повышенные показатели Ki-67 и p53, а также неоднородность гистологических данных могут свидетельствовать о повышенной степени злокачественности [95, 113]. При этом отсутствие молекулярно-генетического анализа в большинстве исследований усложняет диагностику и дифференциацию с высокозлокачественными глиомами [113, 123]. Важным остается факт, что анапластическая трансформация может быть спровоцирована терапевтическими вмешательствами, включая облучение [182].

В нашем исследовании анапластические нейронально-глиальные опухоли были верифицированы у 2 пациентов (1,75%), которые после операции прошли курсы лучевой терапии. Один из них полностью избавился от судорожных приступов после операции, исход по Engel Ia (период катамнестического наблюдения составил 39 месяцев). У второго пациента эпилептические приступы возобновились спустя 1 месяц после операции, исход по Engel IVB (период катамнестического наблюдения составил 84 месяцев). По данным послеоперационной МРТ головного мозга на момент последнего катамнеза признаков рецидива опухоли не выявлено. Пациенты продолжают наблюдаться у онколога и эпилептолога по месту жительства.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о высокой эффективности хирургического лечения в достижении долгосрочного контроля опухолевого процесса и низкой летальности у пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями. Особое внимание следует обратить на то, что благоприятный прогноз сохраняется даже у пациентов с субтотальным удалением опухоли, что свидетельствует о низкой агрессивности данных новообразований и высокой эффективности хирургического вмешательства.

Заключение

Нейронально-глиальные или глионейрональные опухоли являются редкими первичными новообразованиями головного мозга, которые представляют собой гетерогенную группу доброкачественных или низкоккачественных опухолей, сочетающих в себе как глиальные, так и нейрональные элементы. Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль и ганглиоглиома, как наиболее часто встречаемые представители данной группы опухолей ЦНС, преимущественно обнаруживаются в височной доле у детей и подростков, редко — у взрослых. В большинстве случаев эти опухоли вызывают фармакорезистентную височную эпилепсию.

На сегодняшний день хирургическое лечение является основным методом лечения нейронально-глиальных опухолей. Однако многие аспекты их хирургического лечения до сих пор остаются предметом научных споров.

Хирургическое лечение нейронально-глиальных опухолей, прежде всего, сосредоточено на эпилептической природе болезни. В рутинных онкологических операциях степень резекции опухоли определяется минимизацией вероятности рецидива. Из-за своей доброкачественной природы, после хирургического удаления нейронально-глиальные опухоли, как правило, не рецидивируют. Частота рецидивирования и злокачественная трансформация этих опухолей по данным мировой литературы варьируются от 2 до 5 %.

В настоящее время хирургическое лечение нейронально-глиальных опухолей условно можно разделить на три вида: 1) удаление только опухоли; 2) удаление опухоли с захватом окружающего мозгового вещества; 3) удаление опухоли с дополнительной кортикэктомией для максимальной резекции всей эпилептогенной зоны (тейлорированные резекции и лобэктомии). В то время как применение первых двух видов могут быть ориентированы и основаны на результатах предоперационной МРТ и интраоперационной визуализации опухоли,

то последний включает в себя комплексный подход для создания трехмерной пространственной карты всей эпилептогенной зоны.

Актуальность исследования не вызывает сомнений, поскольку в настоящее время все еще остается открытым вопрос о тактике хирургического лечения нейронально-глиальных опухолей, до конца не сформулированы основные принципы выбора того или иного метода оперативного лечения.

Целью нашей диссертационной работы была оптимизация хирургической тактики и оценка эффективности хирургического лечения пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли.

В исследовании комплексно анализировались результаты хирургического лечения 114 взрослых пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли, прооперированных в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2011 по 2022 год включительно. Всего было проведено 114 оперативных вмешательств. Было примерно одинаковое соотношение между мужчинами ($n=56$) и женщинами ($n=58$). Средний возраст пациентов на момент операции составил $30,04 \pm 10,6$ лет, медиана возраста 28 лет [23;33] (диапазон от 18 до 69 лет). Наибольшую подгруппу составили молодые взрослые (73 пациента) в возрасте от 18 до 30 лет.

Средний возраст пациентов на момент дебюта судорожных приступов составил $18,52 \pm 12,29$ лет, медиана возраста 18 лет [11;24] (диапазон от 5 месяцев до 64 лет). Длительность эпилепсии до хирургического лечения колебалась от 1 месяца до 44 лет (медиана 108 месяцев [24;204]). Средняя продолжительность эпилепсии до операции составила $128,5 \pm 110,08$ месяцев.

По наличию или отсутствию резистентности к противосудорожной терапии пациенты были разделены на две группы. В первую группу, онкологическую, вошли 66 пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями, которые сопровождались структурной височной эпилепсией, не резистентной к противосудорожной терапии и которые были прооперированы по онкологическим показаниям. У 7 пациентов онкологической группы не было приступов как до, так и после операции. Во вторую группу, эпилептологическую, вошли 48 пациентов с

темпоральными нейронально-глиальными опухолями, ассоциированными с фармакорезистентной височной эпилепсией. Следует отметить, что фармакорезистентность, показания к операции и объем оперативного лечения у пациентов данной группы определялись на мультидисциплинарном консилиуме с участием эпилептолога, нейрохирурга, нейрофизиолога, нейропсихолога и нейрорентгенолога.

При анализе данных оценивали возраст, пол, клинические проявления заболевания (семиотика эпилептических приступов), анамнез, в том числе, возраст на момент дебюта заболевания, длительность эпилепсии до хирургического лечения, характер судорожных приступов и резистентность к терапии противосудорожными препаратами, когнитивный и психический статус, состояние поля зрения на момент оперативного лечения, нейровизуализационные параметры нейронально-глиальных опухолей височной локализации, электроэнцефалографические данные. Указанные категории анализировали также на этапе катамнестического осмотра.

Проведен сравнительный анализ характеристик исследуемых групп. Нами не было выявлено статистически значимого различия по половому признаку между сравниваемыми группами ($p=0,33$). Средний возраст пациентов на момент хирургического лечения в каждой группе был одинаковый (29,6 лет). Эпилептические приступы дебютировали в более раннем возрасте у пациентов эпилептологической группы (медиана возраста 12 лет [6,75;17] (диапазон 0,42-45 лет)), по сравнению с пациентами онкологической группы, где медиана возраста на момент дебюта судорожных приступов составила 21 год [16;28,5] (диапазон 0,42-64 лет) ($p<0,001$). Пациенты эпилептологической группы дольше страдали судорожными приступами (медиана 17 лет), по сравнению с пациентами онкологической группы (медиана 2 года) ($p<0,001$).

Ведущим и практически единственным симптомом у пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями были эпилептические приступы, которыми страдали 94% пациентов. Все пациенты с эпилепсией до операции принимали противосудорожные препараты как в монотерапии, так и в

комбинации. В структуре судорожных приступов преобладали фокальные судорожные приступы, которые наблюдались у 48,6% пациентов. Генерализованные тонико-клонические приступы были у 21,5% пациентов. Сочетание фокальных и генерализованных эпилептических приступов было выявлено у 29,9% пациентов. У пациентов с височной эпилепсией выявлялась достаточно разнообразная картина аур. Ауры выявлялись как в структуре различных судорожных приступов, так и в качестве самостоятельных эпилептических приступов у 59% пациентов. У одного пациента могли выявляться разные виды аур или их различные сочетания, в зависимости от локализации эпилептогенной зоны. Наиболее часто встречалась аффективная аура в виде возникновения немотивированного чувства страха, тревоги, волнения. Диалептические приступы в виде замирания до операции встречались у 29% пациентов. В большинстве случаев замирания наблюдались в составе многокомпонентного приступа (например: аура → замирание → автоматизмы → вторичная генерализация). У 10% пациентов замирания проявлялись как самостоятельный однокомпонентный диалептический фокальный приступ без моторных проявлений. Аутомоторные приступы выявлялись у 34% пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями. Наиболее часто наблюдались кистевые и мануальные автоматизмы в виде повторяющихся движений рук и пальцев. В большинстве случаев автоматизмы наблюдались в составе многокомпонентного приступа (например: аура → замирание → автоматизмы → вторичная генерализация).

При нейропсихологическом исследовании пациентов на дооперационном этапе когнитивные нарушения были зафиксированы у 79% обследованных пациентов. У всех пациентов нарушения памяти имели сходные характеристики и различались лишь степенью. Расстройства памяти были модально-неспецифическими (то есть страдала и слухоречевая, и зрительная память), но на первый план всегда (независимо от стороны поражения) выходили дефекты слухоречевой памяти. Нарушалось преимущественно звено отсроченного воспроизведения, также характерны были нарушения избирательности следов в

виде побочных привнесений при воспроизведении отдельных слов и их серий, или конфабуляторных включений при воспроизведении рассказа. Наиболее часто подобные расстройства памяти дополнялись нарушениями динамического праксиса и регуляции. Они, в свою очередь, проявлялись плохим вхождением в программу задания, неудержанием ее, не критичностью к своим ошибкам, ошибками в тесте Струпа (тест оценивает способность пациента управлять вниманием, преодолевать интерференцию (конфликт) между автоматическими и контролируемыми процессами и переключаться между задачами), недостаточностью вербальной беглости (пациенты называли меньше нормы слов с заданным признаком, плохо удерживали программу задания). Наиболее часто выявляемые расстройства соответствовали зоне функционального дефицита височной и лобной (или обеих лобных) долей, независимо от стороны поражения. Частое присоединение дисфункции и лобной доли можно объяснить распространением туда эпилептической активности. При правосторонних опухолях могли присоединяться пространственные нарушения, особенно в пробах с немymi часами, копировании, отдельные зрительные парагнозии. В целом наши наблюдения не опровергают правило, согласно которому при более раннем начале приступов и большей длительности фармакорезистентной эпилепсии когнитивные расстройства страдают в большей степени.

МРТ головного мозга до операции была проведена всем пациентам. При анализе 83 доступных нам исследований было отмечено, что наиболее часто нейронально-глиальные опухоли обнаруживались в медиальных отделах височной доли (61%). Неокортикальное расположение имели 34% нейронально-глиальных опухолей. В 4 случаях (5%) опухоль имела широкое распространение и занимала как медиальные отделы, так и латеральные отделы височной доли. Большинство ганглиоглиом (60%) и дизэмбриопластических нейроэпителиальных опухолей (63%) локализовались в медиальных отделах височной доли.

МР-характеристики нейронально-глиальных опухолей при нейровизуализации значительно различались. Общими МР-характеристиками для всех случаев ганглиоглиомы и дизэмбриопластической нейроэпителиальной

опухоли были: склонность к кортикальной и/или субкортикальной локализации, отсутствие или минимальные проявления масс-эффекта и перифокального отека.

При анализе МР-изображений у 47 пациентов с морфологически верифицированными ганглиоглиомами в 35 случаях (74,5%) отмечен солидный тип строения опухоли. В 9 случаях (19%) ганглиоглиомы имели характерное кистозно-солидное строение. По отношению к коре головного мозга, солидная часть ганглиоглиомы имела гипо- или изоинтенсивный сигнал на T1 взвешенных изображениях и гиперинтенсивный сигнал на T2 и в режиме FLAIR. В 20 случаях (42,5%) ганглиоглиомы накапливали контрастное вещество. В 3 случаях (6%) отмечен перифокальный отек вокруг опухоли.

При анализе МР-изображений у 32 пациентов с морфологически верифицированными дизэмбриопластическими нейроэпителиальными опухолями в 23 случаях (72%) отмечен кистозный или мультикистозный тип строения опухоли с гипоинтенсивным или изоинтенсивным сигналом в режиме T1 и гиперинтенсивным сигналом в режимах T2 и FLAIR. Классический поликистозный вид опухоли (так называемый вид «мыльного пузыря») с внутрикистозными перегородками с гиперинтенсивным сигналом тонкого слоя мозгового вещества вокруг опухоли в режиме FLAIR встречался только в 9 случаях (28%). В 13 случаях (41%) дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль накапливала контрастное вещество. В 4 случаях (12,5%) наблюдался умеренный перифокальный отек вокруг опухоли.

Проведена оценка объема опухоли по данным предоперационных снимков МРТ, также вычисление объема остаточной опухолевой ткани по данным послеоперационных снимков МРТ. Для проведения МР-вольюметрии были доступны данные и снимки МРТ до операции в электронном варианте в формате dicom 75 пациентов. После проведенных подсчетов объем опухоли в общей выборке пациентов варьировался от 0,31 см³ до 78,55 см³ (среднее значение 9,03±12,51 см³, медиана 5,3 см³[1,94;11,84]). Сравнивались снимки МРТ до и после операции 62 пациентов для оценки радикальности удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли. В 9 случаях (15%) проведено близко к

тотальному и субтотальному/частичному удалению опухоли. В остальных 53 случаях (85%) опухоль удалена тотально. Средний объем остаточного фрагмента опухоли составил $0,58 \pm 1,79$ см³ (медиана 0 [0;0], диапазон от 0 до 9,4 см³).

Радикальность удаления опухоли зависела от ее размеров, локализации, распространенности, но не зависела от типа гистологического строения. Анализируя 9 случаев не тотальных удалений стоит отметить, что 6 случаях опухоль располагалась в медиальных отделах височной доли, распространяясь в сторону подкорковых структур. В 3 случаях нерадикального удаления опухоль имела диффузный характер роста, поражающий все отделы височной доли. Поэтому широкая распространенность опухоли практически на всю височную долю и рост опухоли медиальных отделов височной доли в сторону подкорковых структур явились причинами нерадикальности этих операций.

Длительный видеоЭЭГ-мониторинг проведен в 46 случаях, рутинная скальповая ЭЭГ в 29 случаях. Во всех случаях длительного видеоЭЭГ-мониторинга зафиксированы разные иктальные события, которые клинически и электроэнцефалографически соответствовали локализации опухоли.

Наиболее часто встречающимся ЭЭГ-паттерном было замедление корковой ритмики в височном регионе, которое было зафиксировано у 33 пациентов (44%). Спорадические острые волны и спайки встречались у 6 пациентов (8%). Сочетание разных форм иктальной эпилептиформной активности, также комплексы «острая-медленная волна» выявлены у 34 пациентов (45%). В 2 случаях (3%) не выявлено типичной эпилептиформной активности. Указанное различие было статистически значимым ($p < 0,05$).

Региональная иктальная/интериктальная активность на стороне опухоли была выявлена у 54 пациентов (72%). Унилатеральная активность зафиксирована у 12 пациентов, билатеральная активность выявлялась у 7 пациентов. Указанное различие было статистически значимым ($p < 0,05$).

У большинства пациентов (83,3%) эпилептологической группы зафиксирована региональная активность. В онкологической группе доля региональности активности составила 61,3%. Билатеральная активность чаще

выявлялась у пациентов эпилептологической группы. Данное различие между группами сравнения было статистически значимым ($p=0,007$).

Всего было проведено 114 оперативных вмешательств по поводу темпоральных нейронально-глиальных опухолей. 110 операций (96,5%) проведены в положении пациента лежа на спине с поворотом головы в контрлатеральную от опухоли сторону. 4 оперативных вмешательства (3,5%) проведены в положении пациента сидя или полусидя. Применялись следующие виды краниотомий: птериональная (мини-птериональная) краниотомия ($n=64$), подвисочная краниотомия ($n=6$), срединная затылочная краниотомия ($n=4$), краниотомия над проекцией опухоли ($n=18$) и малоинвазивная burr hole краниотомия ($n=22$).

Проведен сравнительный анализ разных видов краниотомий. При локализации опухоли в медиальных отделах височной доли по данным предоперационной МРТ больше всех выполнялись птериональная ($n=30$; 71,4%), срединная затылочная ($n=4$; 100%) и burr hole краниотомии ($n=14$; 66,7%), а при локализации опухоли в латеральных и латеробазальных отделах височной доли чаще всего проводились подвисочная краниотомия ($n=4$; 80%) и краниотомия над проекцией опухоли ($n=9$; 81,8%). Указанные различия были статистически значимыми ($p=0,005$). Отмечено статистически значимое отличие между группами сравнения по продолжительности операции. Операции с краниотомией над проекцией опухоли (медиана 85,00 [70,00, 100,00]) и операции с применением методики burr hole краниотомии (медиана 90,00 [70,00, 100,00]) значимо имели более короткую продолжительность по сравнению с другими ($p<0,001$). Медиана продолжительности госпитализации после операции была минимальной в группах краниотомии над проекцией опухоли (5 дней) и подвисочной краниотомии (5,5 дней) по сравнению с другими группами сравнения (6 дней). Различие между группами по данному показателю было статистически незначимым ($p=0,703$).

85% пациентов, которым было произведено удаление темпоральной нейронально-глиальной опухоли с применением методики burr hole, полностью избавились от судорожных приступов после операции (исход по Engel Ia) ($p>0,05$). При применении методики burr hole микронеурхирургии опухоль в большинстве

случаев удалялась подвисочным доступом ($p < 0,001$). Продолжительность операции при применении методики burr hole микронейрохирургии была намного короче, при сравнении с другими видами краниотомий (медиана продолжительности 90 мин. против 117,5 мин.) ($p = 0,004$). Осложнения после применения методики burr hole микронейрохирургии развились у 9,1% пациентов по сравнению с 12% после применения классических трепанаций ($p > 0,05$). Дефекты поля зрения после операции в группе burr hole микронейрохирургии развились в 41,2% случаев, в то время как в группе классических трепанаций частота возникновения гемианопических дефектов составил 71,2% ($p = 0,043$).

Проведен сравнительный анализ разных хирургических доступов для удаления нейронально-глиальной опухоли. При локализации опухоли в латеральных отделах височной доли наиболее часто применялся транскортикальный доступ ($n = 21$; 53,8%), а при локализации опухоли в медиальных отделах – трансильвиевый ($n = 22$; 75,9%), подвисочный ($n = 9$; 81,8%) и супрацеребеллярный транстенториальный ($n = 4$; 100%) доступы. Данное различие было статистически значимым ($p = 0,017$). Процент тотального удаления опухоли по данным послеоперационной МРТ был высок в группах подвисочного ($n = 9$; 90%), транскортикального ($n = 27$; 90%) и супрацеребеллярного транстенториального доступов ($n = 3$; 100%), по сравнению с группой трансильвиевого доступа ($n = 14$; 73,7%). Различие по данному показателю не было статистически значимым ($p = 0,348$). Во всех случаях применения супрацеребеллярного транстенториального доступа подход к опухоли осуществлялся через срединную затылочную краниотомию ($n = 4$; 100%). При подвисочном доступе для удаления нейронально-глиальной опухоли в большинстве случаев применялась burr hole краниотомия ($n = 11$; 91,7%). Транскортикальный и трансильвиевый доступы наиболее часто выбирались при птериональной краниотомии ($n = 25$; 49% и $n = 39$; 83% соответственно). По этому показателю различия между исследуемыми группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Также отмечено статистически значимое отличие между группами сравнения по продолжительности операции и удаления опухоли. Операции с подвисочным (медиана продолжительности

операции 100 мин.) и транскортикальным доступами (медиана продолжительности операции 100 мин.) значимо имели более короткую продолжительность по сравнению с другими (медиана: 145 мин. при супрацеребеллярном транстенториальном доступе и 120 мин при транссильвиевом доступе) ($p=0,006$).

В большинстве случаев удаление темпоральных нейронально-глиальных опухолей производилось в объеме селективной амигдалогиппокампэктомии (САГЭ) и/или гиппокампэктомии (СГЭ), то есть опухоль резецировалась вместе с медиальным височным комплексом. Данный вид хирургического вмешательства произведено 54 пациентам (47,3%) (операции на доминантном полушарии 27, операции на субдоминантном полушарии 27). В 9 случаях во время САГЭ/СГЭ применялась интраоперационная ЭКоГ. Стоит отметить, что в 2 случаях локализации опухоли в области амигдалы и крючка, опухоль не распространялась и не инфильтрировала гиппокамп. При этом после удаления опухоли над поверхностью гиппокампа по данным контрольной записи ЭКоГ сохранялась эпилептиформная активность, и в этих случаях гиппокамп был дополнительно резецирован. В одном случае была применена методика множественных транссекций гиппокампа, когда после удаления опухоли амигдаларной локализации, эпилептиформная активность сохранялась в области доминантного гиппокампа, и было принято решение о выполнении множественных насечек гиппокампа. В этом случае применена так называемая функциональная гиппокампэктомия, когда гиппокамп не резецировался и вместо этого механическим путем прерывались пути распространения эпилептиформной активности, а связи, которые участвуют в процессах обработки памяти, сохраняются.

В 28 случаях (24,5%) (операции на доминантном полушарии 13, операции на субдоминантном полушарии 15) было произведено удаление нейронально-глиальной опухоли в пределах неокортикальной коры височной доли. В этих случаях нейронально-глиальная опухоль локализовалась в латеральных отделах височной доли, располагаясь интракортикально или субкортикально. В 11 случаях интраоперационно проводилась ЭКоГ и только в 2 случаях персистирования эпилептиформной активности после удаления основного объема опухоли

проведено так называемое тейлорированное удаление окружающего перитуморального мозгового вещества и, главным образом, неокортекса (термин «тейлорированное удаление» означает, что операция подстраивается под особенности расположения опухоли и эпилептогенной зоны, главным образом, по результатам интраоперационной ЭКоГ). В одном случае было проведено удаления распространенной опухоли неокортикальной локализации, дорзальные отделы которой располагались в непосредственной близости к зоне Вернике. В этом случае пациент во время операции был пробужден для картирования речевой зоны и нейропсихологического тестирования во время операции.

В 19 случаях (16,6%) (операции на доминантном полушарии 14, операции на субдоминантном полушарии 5) произведено удаление опухоли в пределах амигдалы и крючка. При данном виде оперативного вмешательства в 7 случаях применялась ЭКоГ. Во всех 19 случаях опухоль удалена селективно без дополнительного удаления гиппокампа или неокортекса.

Переднемедиальная височная лобэктомия проведена в 13 случаях (11,6%) (операции на доминантном полушарии 8, операции на субдоминантном полушарии 5). В 6 случаях применялась интраоперационная ЭКоГ. В одном случае проведена операция с интраоперационным пробуждением пациента в целях картирования зоны Вернике. Стоит отметить, что все пациенты, которым был проведен данный вариант хирургического лечения эпилепсии, страдали фармакорезистентными судорожными приступами.

Проведен сравнительный анализ разных объемов хирургического удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей. В группе лобэктомии все пациенты страдали судорожными приступами, по сравнению с другими группами. Данное различие было статистически значимым ($p=0,026$). При локализации новообразования в медиальных отделах височной доли опухоль чаще всего удалялась в объеме переднемедиальной височной лобэктомии ($n=6$; 66,7%) либо в объеме удаления опухоли вместе с гиппокампом ($n=34$; 87,2%) или без его резекции ($n=11$; 78,6%) в зависимости от клинической ситуации. При локализации в латеральных отделах опухоль чаще всего удалялась в объеме, ограниченном только

самой опухолью, в пределах неокортикальной коры (n=20; 95,2%). Данное различие в сравниваемых группах было статистически значимым (p<0,001). Переднемедиальная височная лобэктомия применялась у всех фармакорезистентных пациентов (n=13; 100%), в то время как другие виды оперативного вмешательства в основном применялись у пациентов без установленной фармакорезистентности. По этому показателю разница в группах сравнения была статистически значимой (<0,001). По данным послеоперационной МРТ у половины пациентов группы переднемедиальной височной лобэктомии (n=4; 50%) по сравнению с другими группами объемов хирургического удаления темпоральных нейронально-глиальных опухолей (p=0,009). Основной причиной нерадикальности операций у данной группы пациентов стало широкое распространение опухоли, охватывающее всю височную долю с распространением в подкорковые структуры.

Удаление опухоли медиальной локализации вместе с гиппокампом или без его резекции, а также переднемедиальная височная лобэктомия в большинстве случаев проводились через трансильвиевый доступ. 92,8% удалений опухоли неокортикальной локализации проводилось транскортикальным доступом. Данное различие в группах сравнения было статистически значимым (p<0,001).

Удаление опухоли медиальной локализации вместе с гиппокампом (n=38; 70,4%) или без его резекции (n=10; 52,6%), а также переднемедиальная височная лобэктомия (n=10; 76,9%) в большинстве случаев проводились через птериональную краниотомию, тогда как удаление опухоли латеральных отделов височной доли (n=15; 53,6%) выполнялось после краниотомии над проекцией опухоли. По этому признаку разница в группах сравнения была статистически значимой (<0,001). Пациенты, которым были проведены височная лобэктомия, удаление опухоли медиальной локализации без дополнительной резекции гиппокампа и удаление опухоли неокортикальной локализации (медиана 5 дней) быстрее выписывались после хирургического лечения по сравнению с группой пациентов, которым было проведено удаление опухоли медиальной локализации с дополнительной резекцией гиппокампа (медиана 6 дней) (p=0,023).

Средняя продолжительность операций в общей группе пациентов составила $113,1 \pm 34,3$ мин. (медиана 110 [90;113,75], диапазон от 55 до 210 мин.). Средняя продолжительность удаления темпоральной нейронально-глиальной опухоли в общей группе пациентов составила $47,3 \pm 24,08$ мин. (медиана 50 [30;60], диапазон от 10 до 140 мин.) На продолжительность операции статистически значимо влияли такие факторы, как длительность эпилепсии до операции, возраст пациента на момент операции и объем опухоли.

Медиана коек-дней госпитализации составила 7 [6;10] (средняя продолжительность $8,5 \pm 4,7$, диапазон от 3 до 40 дней). Медиана коек-дней после операции 6 [5;6] (средняя продолжительность $6,06 \pm 3,19$, диапазон от 2 до 22 дней). Время экстубации пациента и объем опухоли статистически значимо влияли на продолжительность госпитализации после операции.

Результаты исследований биопсийного материала были оценены во всех 114 наблюдениях. Ганглиоглиома была верифицирована у 70 пациентов (61%), дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль у 38 пациентов (33%), анапластическая ганглиоглиома у 2 пациентов (2%) и нейронально-глиальная опухоль без дополнительных уточнений (NOS) – у 4 пациентов (4%). Среди гистологических форм дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли преобладала простая форма (18 случаев). Комплексная форма выявлена в 10 случаях, неспецифическая или диффузная форма была диагностирована в 5 случаях. Индекс пролиферативной активности Ki-67 был определен в 83 случаях, его среднее значение составило $3,4 \pm 1,9$ (диапазон от единичных меток до 11%). Индекс Ki-67 был заметно повышен в 2 случаях анапластических ганглиоглиом: 8-10% и 11%. Определение мутации в генах IDH1, IDH2 проведено в 17 случаях и результаты во всех образцах были отрицательными, что исключало диагноз глиальной опухоли. Мутации в гене BRAF определялись только в 10 случаях, что было связано с включением в исследование архивного материала за период, когда в лаборатории технически этих исследований не проводилось. Мутации в гене BRAF выявлены в 5 случаях: в 3 ДНЭО, в 1 ганглиоглиоме и нейронально-

глиальной опухоли (NOS). В 8 случаях ганглиоглиом была выявлена ассоциация с ФКД.

Оценку исходов хирургического лечения эпилепсии проводили по Шкале Engel каждые 12 месяцев после операции. Благоприятным исходом считали полное избавление от судорожных приступов после операции за весь период наблюдения (Engel Ia). Все остальные классы исхода по шкале Engel мы расценивали как неблагоприятный исход.

За средний период наблюдения $44,57 \pm 27,09$ месяцев (медиана 40 месяцев, диапазон от 12 до 113 месяцев) после хирургического лечения полностью избавились от судорожных приступов 72 пациента (Engel Ia 76%). У 23 пациентов приступы возобновились после операции в течение периода от 1 до 40 месяцев (медиана 4 месяцев). Анализ случаев рецидива эпилептических приступов после операции показал, что у 2 пациентов было проведено субтотальное удаление опухоли и, возможно, это явилось причиной возобновления эпилепсии после операции у этих пациентов, от предложенной повторной диагностики и возможной операции эти пациенты воздержались. У 6 пациентов с рецидивом приступов после операции до операции выявлялась билатеральная активность по данным ЭЭГ. Причиной неудачного лечения у этих пациентов, по-видимому, был неправильный отбор и диагностика на прехирургическом этапе. Также необходимо отметить, что в группе пациентов, которым было проведено удаление опухоли в пределах неокортикальных (латеральных) отделов височной доли, отмечена высокая частота возобновления судорожных приступов после операции. Анализируя эти результаты можно предположить, что эпилептогенная зона при опухолях неокортикальной локализации имела размеры, превышающие размеры самих опухолей и тотальное удаления только одной опухоли было недостаточно для купирования судорожных приступов. Данные остальных пациентов были не доступны для подробного анализа.

Пациенты как онкологической, так и эпилептологической группы примерно одинаково часто избавлялись от судорожных приступов после операции (Engel Ia 75,5% против Engel Ia 76% соответственно). Ранее возобновление судорожных

приступов после операции отмечено у пациентов эпилептологической группы (медиана возобновления приступов 2 месяца), тогда как у половины пациентов онкологической группы с плохим исходом приступы возобновились спустя 1 год и более (медиана возобновления приступов 12 месяцев).

В нашей диссертационной работе эффективность селективного удаления опухоли медиальных отделов височной доли без дополнительной резекции гиппокампа в группе пациентов с фармакорезистентной эпилепсией составила 100% (исход Engel Ia через 2 года после операции), эффективность селективной амигдалогиппокампэктомии и/или гиппокампэктомии составила 75%, эффективность височной лобэктомии – 64%. При анализе собственных результатов применения интраоперационной ЭКоГ, мы заметили, что при удалении нейронально-глиальных опухолей в области амигдалы и крючка без дополнительной резекции гиппокампа, на контрольной записи ЭКоГ эпилептиформная активность редуцировалась у более половины пациентов (82%). В таких случаях сохранение структурно интактного гиппокампа более чем оправдано.

Следует отметить, что резекции структурно интактного гиппокампа сопровождаются ухудшением памяти в послеоперационном периоде, особенно после операций на доминантной по речи стороне. С целью минимизации дефицита памяти была разработана методика множественных транссекций гиппокампа. В настоящее время в мире накоплен небольшой опыт применения множественных транссекций гиппокампа. Эффективность таких операций по данным литературы колеблется от 64,7% до 94,7% (Engel I).

В рамках диссертационного исследования одному пациенту с нормальными дооперационными показателями памяти были проведены множественные транссекции гиппокампа после удаления ганглиоглиомы в области амигдалы и крючка доминантного полушария. Данная методика позволяет сохранить поперечные волокна гиппокампа, которые отвечают за обработку и фиксацию памяти и, в то же время, прерываются продольно ориентированные волокна, которые участвуют в распространении патологических эпилептиформных разрядов. У данного

пациента память после операции не ухудшилась, что подтверждается результатами нейропсихологического исследования, исход хирургического лечения эпилепсии по Engel Ia (период катамнеза составил 40 месяцев).

После проведения подробного статистического анализа 29 факторов, которые потенциально могут повлиять на исход лечения, были установлены только два достоверных предиктора наиболее благоприятного исхода хирургического лечения височной эпилепсии, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями. Это были мужской пол и унилатеральная / региональная эпилептиформная активность по данным предоперационного ЭЭГ-исследования. Двусторонняя эпилептиформная активность по данным ЭЭГ-исследования до операции был определен как статистически значимый предиктор возобновления судорожных приступов после операции.

В случаях, когда хирургическое лечение приводило к полному избавлению от судорожных приступов после операции и отсутствия признаков типичной эпилептиформной активности по данным длительного видеоЭЭГ-мониторинга, пациенту, спустя 6-12 месяцев после операции, постепенно снижали дозировку противосудорожных препаратов с последующей отменой противосудорожной терапии под контролем эпилептолога. У пациентов с неблагоприятным исходом хирургического лечения противосудорожная терапия пролонгировалась или проводилась коррекция терапии эпилептологом на основе контрольных снимков МРТ головного мозга после операции и результатов длительного видеоЭЭГ-мониторинга.

Несмотря на разные хирургические вмешательства и разную латерализацию опухоли, у большинства пациентов после операции отмечалось ухудшение памяти, преимущественно слухоречевой в отсроченном звене, что соответствует литературным данным. При осмотре пациентов в разные сроки катамнеза отмечено сглаживание имеющихся дефектов памяти, появившихся после операции, а также нормализация и других когнитивных расстройств, которые выявлялись и до операции, но только в случае отсутствия эпилептических приступов. Мы наблюдали пациента

через 6 лет после правосторонней селективной амигдалгиппокампэктомии с исходом по Engel IVB. У него отмечено нарастание когнитивного дефицита.

После хирургического удаления нейронально-глиальной опухоли, у 10 из 32 (31,25%) осмотренных психиатром пациентов, в раннем послеоперационном периоде развились аффективные нарушения в виде депрессии *de novo*. У 5 пациентов на момент сбора катамнеза признаки послеоперационной депрессии полностью регрессировали.

Проведен сравнительный анализ между исследуемыми группами по риску развития послеоперационной депрессии. Наибольшее количество депрессий после операции зафиксировано в онкологической группе, где доля таких случаев составила 46,6%. В эпилептологической группе из 17 пациентов, только у 3 (17,6%) после операции появились симптомы послеоперационной депрессии.

Дефекты поля зрения, которые возникают после операций по поводу височной эпилепсии, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями, варьировали от минимальных точечных изменений до полного гомонимного дефекта. В большинстве случаев выявлялись дефекты в пределах верхнего квадранта, которых пациенты субъективно не ощущали и которые выявлялись лишь при автоматической статической периметрии. Дефекты поля зрения после операции развились у 58% наших пациентов, что сопоставимы с данными мировой литературы. Степень выраженности дефекта поля зрения достоверно зависела от объема удаления опухоли и хирургического доступа (краниотомии). Зрительная лучистость, которая является наиболее латеральной частью петли Мейера, наиболее часто подвержена повреждению при операциях на височной доле. У пациентов с более обширными гемианопическими дефектами, возникновение грубого дефицита поля зрения после операции может быть связано с объемом резекции мозговой ткани или индивидуальными особенностями строения зрительной лучистости. Доля таких случаев в нашей диссертационной работе составила 14,5%, что также сопоставляется с результатами других исследований.

В настоящее время в качестве одного из критериев оценки качества жизни пациентов после операции на височной доле предлагается возможность получения

или продления лицензии на вождение транспортного средства (Елисеева и др., 2019). В Российской Федерации согласно Постановлению Правительства РФ от 29.12.2014 г. №1604 не разрешается управление транспортным средством «при сужении полей зрения более 20° по любому меридиану». В нашем исследовании 69% пациентов могут управлять транспортными средствами, согласно требованию к полю зрения водителей, принятым в Российской Федерации.

Осложнения, связанные с хирургическим лечением темпоральных нейронально-глиальных опухолей, были зафиксированы у 13 пациентов (11,4%). К ним относились осложнения, связанные с хирургическим доступом и осложнения, связанные с локусом резекции. После операции не было ни одного летального случая, связанного с хирургическим лечением.

Проведенный анализ общей и безрецидивной выживаемости показал высокую эффективность хирургического лечения нейронально-глиальных опухолей височной доли. Безрецидивная выживаемость составила 100%, так как рецидивы не зарегистрированы ни у одного пациента с известным катамнезом на протяжении периода наблюдения. Общая выживаемость составила 98,4% на 18 месяцев, что связано с одним летальным исходом (суицид на фоне депрессивного расстройства). Медиана общей выживаемости не достигнута из-за стабильной кривой и высокого процента выживания. Особое внимание следует обратить на то, что благоприятный прогноз сохраняется даже у пациентов с субтотальным удалением опухоли, проведенным в 9 случаях, что свидетельствует о низкой агрессивности данных новообразований и высокой эффективности хирургического вмешательства.

Двое пациентов с анапластическими ганглиоглиомами после операции прошли курсы ЛТ на линейном ускорителе в стандартном режиме фракционирования: 2,0 Гр. за одну фракцию, СОД 60 Гр. Один из них полностью избавился от судорожных приступов после операции, исход по Engel Ia (период катамнестического наблюдения составил 39 месяцев). У второго пациента эпилептические приступы возобновились спустя 1 месяц после операции, исход по Engel IVB (период катамнестического наблюдения составил 84 месяцев). По

данным послеоперационной МРТ головного мозга - без признаков рецидива опухоли на момент последнего катамнеза. Пациенты продолжают наблюдаться у онколога и невролога-эпилептолога по месту жительства.

Таким образом, проведенное исследование позволило выработать дифференцированный подход к выбору объема хирургического вмешательства у пациентов с темпоральными нейронально-глиальными опухолями, оптимизируя тактику их лечения. Разработанный алгоритм, основанный на комплексной оценке клинических, нейровизуализационных, нейропсихологических и нейрофизиологических данных, позволил достичь значимых клинических результатов. Схема алгоритма выбора метода хирургического лечения темпоральных нейронально-глиальных опухолей представлена на рисунке 73.

Надеемся, что результаты нашего исследования станут полезным материалом для врачей-нейрохирургов, неврологов-эпилептологов, а также специалистов смежных дисциплин, которые занимаются лечением пациентов с опухолями височной доли. Применение результатов исследования на практике может значительно улучшить результаты хирургического лечения, повысив качество жизни пациентов.

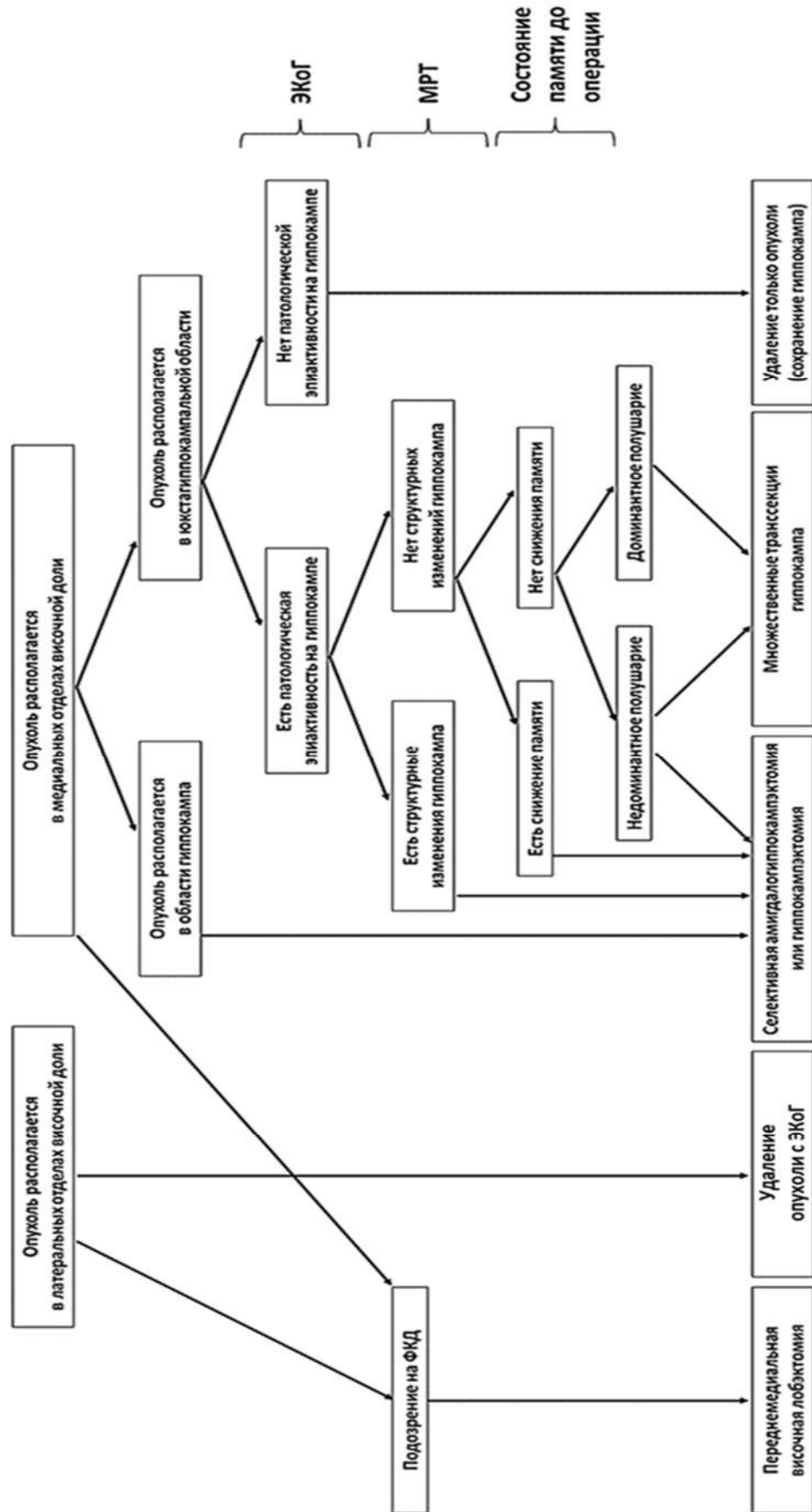


Рисунок 73 - Алгоритм выбора объема оперативного лечения при эпилепсии, ассоциированной с темпоральными нейронально-глиальными опухолями

Выводы

1. Эпилептические приступы наблюдались у 94% (107) пациентов с нейронально-глиальными опухолями височной доли ($p < 0,001$), из которых в 44,9% (48) случаев имелась фармакорезистентная эпилепсия. В структуре судорожных приступов преобладали фокальные приступы, отмеченные у 48,6% (52) пациентов. Генерализованные тонико-клонические приступы встречались у 21,5% (23) пациентов.

2. Основным методом диагностики нейронально-глиальных опухолей является МРТ головного мозга. Общими МР-характеристиками для всех случаев ганглиоглиомы и дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли были: склонность к кортикальной и/или субкортикальной локализации, отсутствие или минимальные проявления масс-эффекта и перифокального отека. В 41% случаев нейронально-глиальные опухоли накапливали контрастное вещество. КТ головного мозга позволяет выявить петрификаты в составе нейронально-глиальных опухолей в 24% случаев, что подчеркивает ее значимость как дополнительного диагностического метода для оценки структуры и характеристик этих новообразований.

3. Выбор хирургического доступа и объема операции напрямую зависел от локализации опухоли. При расположении опухоли в латеральных отделах височной доли производилось удаление только опухолевой ткани, тогда как при локализации в медиальных отделах височной доли помимо резекции опухоли дополнительно проводилась резекция медиального височного комплекса ($p < 0,001$).

4. За средний период наблюдения $44,57 \pm 27,09$ месяцев (медиана - 40 месяцев; диапазон - от 12 до 113 месяцев) после хирургического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями, полностью избавились от судорожных приступов 35

пациентов (Engel Ia - 76%). Эффективность хирургического лечения (Engel Ia) в первый год после операции составила 80,4%, а через два года - 73,7%.

5. Хирургическое лечение нейронально-глиальных опухолей височной доли показывает высокую эффективность, обеспечивая высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости. Безрецидивная выживаемость составила 100%, а общая выживаемость на 18-м месяце достигла 98,4%, несмотря на один случай смерти, не связанный с прогрессией заболевания. Благоприятный прогноз сохраняется при субтотальном удалении опухоли, что подчёркивает эффективность хирургического лечения независимо от степени его радикальности.

6. Малоинвазивная методика burr hole микронейрохирургии показала себя эффективным и безопасным методом лечения височной эпилепсии, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями. Исход Engel Ia был достигнут у 85% ($p > 0,05$), при этом степень радикальности удаления опухоли при использовании данной техники не уступала результатам, полученным у пациентов, оперированных классическими доступами. Применение burr hole микронейрохирургии значительно снижает риск развития гемипареза, обусловленного повреждением петли Мейера, до 41,2% по сравнению с 71,2% при классических доступах ($p = 0,043$). Кроме того, продолжительность операции при применении burr hole методики была значительно короче по сравнению со стандартными методиками ($p = 0,004$).

7. Разработанный алгоритм дифференцированного подхода к оценке объема оперативного вмешательства при лечении эпилепсии, ассоциированной с нейронально-глиальными опухолями височной доли, позволил оптимизировать хирургическую тактику и повысить эффективность лечения. Доля пациентов с исходом Engel Ia через 2 года после операции составила 73,7%.

Практические рекомендации

1. МРТ головного мозга по эпилептологическому протоколу (3 или 1,5 Тесла), суточный видеоЭЭГ-мониторинг с регистрацией как минимум двух однотипных эпилептических приступов, нейропсихологическое тестирование, оценка психического статуса и исследование полей зрения являются обязательными исследованиями предхирургического обследования пациентов с эпилепсией, ассоциированной с темпоральными нейронально-глиальными опухолями.

2. Удаление темпоральных нейронально-глиальных опухолей неокортикальной локализации рекомендуется проводить под контролем ЭКоГ.

3. Если нейронально-глиальная опухоль располагается в области полюса височной доли или в области амигдалы и крючка, без распространения в сторону гиппокампа по данным предоперационной МРТ, то рекомендуется проводить селективное удаление только опухоли. Если по данным интраоперационной ЭКоГ после удаления опухоли определяется выраженная эпилептиформная активность со стороны гиппокампа, то рекомендуется резецировать гиппокамп или проводить множественные транссекции гиппокампа при локализации опухоли в доминантной височной доле.

4. После удаления нейронально-глиальной опухоли МРТ головного мозга и суточный видеоЭЭГ-мониторинг рекомендуется проводить в срок 3-6 месяцев после операции.

5. В случаях, когда хирургическое лечение привело к полному избавлению от судорожных приступов после операции и отсутствия признаков типичной эпилептиформной активности по данным длительного видеоЭЭГ-мониторинга, спустя 6-12 месяцев после операции рекомендуется постепенно снижать дозировку противосудорожных препаратов с последующей отменой противосудорожной терапии под контролем эпилептолога. У пациентов с неблагоприятным исходом хирургического лечения эпилепсии рекомендуется пролонгировать противосудорожную терапию или проводить коррекцию терапии эпилептологом.

на основе контрольных снимков МРТ головного мозга после операции и результатов длительного видеоЭЭГ-мониторинга.

Список сокращений

NOS – not otherwise specified

БДУ – без дополнительных уточнений

ДНЭО – дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТГ – множественные транссекции гиппокампа

НГО – нейронально-глиальная опухоль

ПМВЛЭ – переднемедиальная височная лобэктомия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

САГЭ – селективная амигдалогиппокампэктомия

СГЭ – селективная гиппокампэктомия

ФКД – фокальная кортикальная дисплазия

ЭКоГ - электрокортикография

ЭЭГ – электроэнцефалография

Список литературы

1. Айвазян, С.О. Предхирургическое обследование детей с фармакорезистентной фокальной эпилепсией: учебное пособие / С.О. Айвазян. — М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. — 94 с. ISBN 978-5-7249-2638-6.
2. Алиханов, А.А., Генералов, В.О., Демущкина, А.А., Перепелова, Е.М., Шимановский, Н.Л., Чадаев, В.А. Визуализация эпилептогенных поражений головного мозга у детей / А.А. Алиханов и др. — М.: Видар, 2009. — С. 199–219.
3. Григорян, Ю.А., Ситников, А.Р., Тимошенко, А.В., Григорян, Г.Ю. Парамедианный супрацеребеллярный транстенториальный доступ к медиобазальному отделу височной доли / Ю.А. Григорян и др. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2016. — Т. 80, № 4. — С. 48–62.
4. Домбаанай, Б.С., Пицхелаури, Д.И., Шишкина, Л.В. Хирургическое лечение нейронально-глиальных опухолей у взрослых: современное состояние проблемы и обзор литературы / Б.С. Домбаанай и др. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. — 2022. — Т. 14, № 1–2. — С. 148–153.
5. Елисеева, Н.М., Пицхелаури, Д.И., Серова, Н.К., Кудиева, Э.С. Нарушение поля зрения после операций по поводу височной эпилепсии, обусловленной склерозом гиппокампа / Н.М. Елисеева и др. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2019. — Т. 83, № 5. — С. 14–20.
6. Коновалов, А.Н., Пицхелаури, Д.И., Меликян, А.Г. и др. Супрацеребеллярный транстенториальный доступ к опухолям задних отделов медиобазальной височной области / А.Н. Коновалов и др. // Вопросы нейрохирургии. — 2015. — Т. 79, № 4. — С. 38–47.
7. Корниенко, В.Н., Пронин, И.Н. Диагностическая нейрорадиология: атлас / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. — М.: ИП «Андреева Т.М.», 2006. — С. 455–599.

8. Лурия, А.Р. Нарушения высших корковых функций при очаговых поражениях головного мозга / А.Р. Лурия. — М.: Изд-во МГУ, 1962.
9. Меликян, А.Г., Шишкина, Л.В., Власов, П.А. и др. Хирургическое лечение эпилепсии у детей с глионейрональными опухолями мозга: морфология, магнитно-резонансно-томографическая семиология и факторы, влияющие на исход / А.Г. Меликян и др. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2020. — Т. 84, № 1. — С. 6–22.
10. Мухин, К.Ю. Основные дефиниции в эпилептологии и Классификация эпилептических приступов 2017 года / К.Ю. Мухин // Вестник эпилептологии. — 2019. — № 1. — С. 3–10.
11. Пицхелаури, Д.И., Кудиева, Э.С., Быканов, А.Е. и др. Микрохирургия «burr hole» при интракраниальных опухолях и медиальной височной эпилепсии / Д.И. Пицхелаури и др. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2019. — Т. 83, № 6. — С. 44–57.
12. Тимошенко, А.В., Ситников, А.Р., Григорян, Ю.А., Маслова, Н.Н. Хирургические доступы к медиобазальному отделу височной доли / А.В. Тимошенко и др. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2017. — Т. 16, № 4. — С. 94–103.
13. Томас, Р.Б., Холмс, Г.Л. Эпилепсия: клиническое руководство / Р.Б. Томас, Г.Л. Холмс; пер. с англ. — М.: Изд-во БИНОМ, 2018. — 288 с.
14. Халилов, В.С., Холин, А.А., Медведева, Н.А. и др. Дифференциальный диагноз эпилептогенных супратенториальных опухолей головного мозга у детей / В.С. Халилов и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2015. — Т. 60, № 5. — С. 103–112.
15. Abou-Khalil, B., Misulis, K. Atlas of EEG & Seizure Semiology / B. Abou-Khalil, K. Misulis. — Butterworth-Heinemann/Elsevier, 2006. — 213 p.
16. Adachi, Y., Yagishita, A. Gangliogliomas: characteristic imaging findings and role in the temporal lobe epilepsy / Y. Adachi, A. Yagishita // Neuroradiology. — 2008. — Vol. 50, № 10. — P. 829–834.

17. Altshuler, L., Rausch, R., Delrahim, S. et al. Temporal lobe epilepsy, temporal lobectomy, and major depression / L. Altshuler et al. // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. — 1999. — Vol. 11, № 4. — P. 436–443. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.4.436>.
18. Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M. et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps / K. Amunts et al. // *Anatomy and Embryology*. — 2005. — Vol. 210, № 5–6. — P. 343–352. <https://doi.org/10.1007/s00429-005-0025-5>.
19. Aronica, E., Redeker, S., Boer, K. et al. Inhibitory networks in epilepsy-associated gangliogliomas and in the perilesional epileptic cortex / E. Aronica et al. // *Epilepsy Research*. — 2007. — Vol. 74, № 1. — P. 33–44.
20. Aronica, E., Leenstra, S., van Veelen, C.W. et al. Glioneuronal tumors and medically intractable epilepsy: a clinical study with long-term follow-up of seizure outcome after surgery / E. Aronica et al. // *Epilepsy Research*. — 2001. — Vol. 43, № 3. — P. 179–191. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(00\)00208-4](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(00)00208-4).
21. Aubert, S., Wendling, F., Regis, J. et al. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours / S. Aubert et al. // *Brain: a journal of neurology*. — 2009. — Vol. 132, Pt 11. — P. 3072–3086. <https://doi.org/10.1093/brain/awp242>.
22. Barba, C., Jacques, T., Kahane, P. et al. Epilepsy surgery in Neurofibromatosis Type 1 / C. Barba et al. // *Epilepsy Research*. — 2013. — Vol. 105, No. 3. — P. 384–395. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.02.021>.
23. Barkovich, A.J., Guerrini, R., Kuzniecky, R.I. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012 / A.J. Barkovich et al. // *Brain: a journal of neurology*. — 2012. — Vol. 135, Pt 5. — P. 1348–1369. <https://doi.org/10.1093/brain/aws019>.
24. Bartolomei, F., Bosma, I., Klein, M. et al. How do brain tumors alter functional connectivity? A magnetoencephalography study / F. Bartolomei et al. // *Annals of Neurology*. — 2006. — Vol. 59, No. 1. — P. 128–138. <https://doi.org/10.1002/ana.20710>.

25. Barton, J., Hefter, R., Chang, B. et al. The field defects of anterior temporal lobectomy: a quantitative reassessment of Meyer's loop / J. Barton et al. // *Brain*. — 2005. — Vol. 128, No. 9. — P. 2123–2133. <https://doi.org/10.1093/brain/awh544>.
26. Bauer, R., Dobesberger, J., Unterhofer, C. et al. Outcome of adult patients with temporal lobe tumours and medically refractory focal epilepsy / R. Bauer et al. // *Acta Neurochirurgica*. — 2007. — Vol. 149, No. 12. — P. 1211–1217. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1366-z>.
27. Bechet, D., Gielen, G.G., Korshunov, A. et al. Specific detection of methionine 27 mutation in histone 3 variants (H3K27M) in fixed tissue from high-grade astrocytomas / D. Bechet et al. // *Acta Neuropathologica*. — 2014. — Vol. 128, No. 5. — P. 733–741. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1337-4>.
28. Ben-Ari, Y., Dudek, F.E. Primary and secondary mechanisms of epileptogenesis in the temporal lobe: there is a before and an after / Y. Ben-Ari, F.E. Dudek // *Epilepsy Currents*. — 2010. — Vol. 10. — P. 118–125.
29. Blumcke, I., Wiestler, O. Gangliogliomas: an intriguing tumor entity associated with focal epilepsies / I. Blumcke, O. Wiestler // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. — 2002. — Vol. 61, No. 7. — P. 575–584.
30. Blumcke, I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review / I. Blumcke // *Epilepsy & Behavior: E&B*. — 2009. — Vol. 15, No. 1. — P. 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.033>.
31. Blümcke, I., Aronica, E., Urbach, H., et al. A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors / I. Blümcke et al. // *Acta Neuropathologica*. — 2014. — Vol. 128, No. 1. — P. 39–54. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1288-9>.
32. Blümcke, I., Coras, R., Wefers, A.K., et al. Challenges in the histopathological classification of ganglioglioma and DNT: microscopic agreement studies and a preliminary genotype-phenotype analysis / I. Blümcke et al. // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. — 2019. — Vol. 45, No. 2. — P. 95–107. <https://doi.org/10.1111/nan.12522>.

33. Blümcke, I., Giencke, K., Wardelmann, E., et al. The CD34 epitope is expressed in neoplastic and malformative lesions associated with chronic, focal epilepsies / I. Blümcke et al. // *Acta Neuropathologica*. — 1999. — Vol. 97, No. 5. — P. 481–490. <https://doi.org/10.1007/s004010051017>.
34. Blümcke, I., Müller, S., Buslei, R., et al. Microtubule-associated protein-2 immunoreactivity: a useful tool in the differential diagnosis of low-grade neuroepithelial tumors / I. Blümcke et al. // *Acta Neuropathologica*. — 2004. — Vol. 108, No. 2. — P. 89–96. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0873-8>.
35. Blümcke, I., Spreafico, R., Haaker, G., et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery / I. Blümcke et al. // *The New England Journal of Medicine*. — 2017. — Vol. 377, No. 17. — P. 1648–1656. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703784>.
36. Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission / I. Blümcke et al. // *Epilepsia*. — 2011. — Vol. 52, No. 1. — P. 158–174. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x>.
37. Blume, W.T. The progression of epilepsy / W.T. Blume // *Epilepsia*. — 2006. — Vol. 47. — P. 71–78.
38. Bodi, I., Selway, R., Bannister, P., et al. Diffuse form of dysembryoplastic neuroepithelial tumour: the histological and immunohistochemical features of a distinct entity showing transition to dysembryoplastic neuroepithelial tumour and ganglioglioma / I. Bodi et al. // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. — 2012. — Vol. 38. — P. 411–425.
39. Bonney, P.A., Boettcher, L.B., Conner, A.K., et al. Review of seizure outcomes after surgical resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumours / P.A. Bonney et al. // *Journal of Neuro-Oncology*. — 2016. — Vol. 126. — P. 1–10.
40. Bourgeois, M., Di Rocco, F., Sainte-Rose, C. Lesionectomy in the pediatric age / M. Bourgeois, F. Di Rocco, C. Sainte-Rose // *Child's Nervous System*. — 2006. — Vol. 22. — P. 931–935.

41. Burneo, J.G., Tellez-Zenteno, J., Steven, D.A., et al. Adult-onset epilepsy associated with dysembryoplastic neuroepithelial tumors / J.G. Burneo et al. // *Seizure*. — 2008. — Vol. 17. — P. 498–504.
42. Campos, A.R., Clusmann, H., von Lehe, M., et al. Simple and complex dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNT) variants: clinical profile, MRI, and histopathology / A.R. Campos et al. // *Neuroradiology*. — 2009. — Vol. 51, No. 7. — P. 433–443. <https://doi.org/10.1007/s00234-009-0511-1>.
43. Capper, D., Reuss, D., Schittenhelm, J., et al. Mutation-specific IDH1 antibody differentiates oligodendrogliomas and oligoastrocytomas from other brain tumors with oligodendroglioma-like morphology / D. Capper et al. // *Acta Neuropathologica*. — 2011. — Vol. 121, No. 2. — P. 241–252. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0770-2>.
44. Casazza, M., Avanzini, G., Ciceri, E., et al. Lesionectomy in epileptogenic temporal lobe lesions: preoperative seizure course and postoperative outcome / M. Casazza et al. // *Acta Neurochirurgica Supplement*. — 1997. — Vol. 68. — P. 64–69.
45. Cataltepe, O., Turanli, G., Yalnizoglu, D., et al. Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children / O. Cataltepe et al. // *Journal of Neurosurgery*. — 2005. — Vol. 102, No. 3 Suppl. — P. 280–287. <https://doi.org/10.3171/ped.2005.102.3.0280>.
46. Chan, C.H., Bittar, R.G., Davis, G.A., et al. Long-term seizure outcome following surgery for dysembryoplastic neuroepithelial tumor / C.H. Chan et al. // *Journal of Neurosurgery*. — 2006. — Vol. 104, No. 1. — P. 62–69. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.1.62>.
47. Chang, E.F., Christie, C., Sullivan, J.E., et al. Seizure control outcomes after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in 50 patients / E.F. Chang et al. // *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. — 2010. — Vol. 5, No. 1. — P. 123–130.
48. Chao, L., Tao, X.B., Jun, Y.K., et al. Recurrence and histological evolution of dysembryoplastic neuroepithelial tumor: A case report and review of the literature / L. Chao et al. // *Oncology Letters*. — 2013. — Vol. 6, No. 4. — P. 907–914.

49. Chappé, C., Padovani, L., Scavarda, D., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors share with pleomorphic xanthoastrocytomas and gangliogliomas BRAF(V600E) mutation and expression / C. Chappé et al. // *Brain Pathology*. — 2013. — Vol. 23, No. 5. — P. 574–583. <https://doi.org/10.1111/bpa.12048>.
50. Chassoux, F., Landré, E., Mellerio, C., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: epileptogenicity related to histologic subtypes / F. Chassoux et al. // *Clinical Neurophysiology*. — 2013. — Vol. 124, No. 6. — P. 1068–1078. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.11.015>.
51. Chen, X., Pan, C., Zhang, P., et al. BRAF V600E mutation is a significant prognosticator of the tumour regrowth rate in brainstem gangliogliomas / X. Chen et al. // *Journal of Clinical Neuroscience*. — 2017. — Vol. 46. — P. 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.09.014>.
52. Chiang, J., Harreld, J.H., Tanaka, R., et al. Septal dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a comprehensive clinical, imaging, histopathologic, and molecular analysis / J. Chiang et al. // *Neuro-Oncology*. — 2019. — Vol. 21, No. 6. — P. 800–808. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz037>.
53. Chinagumpala, M.M., Armstrong, D., Miki, S., et al. Mixed neuronal-glioma tumors (gangliogliomas) in children / M.M. Chinagumpala et al. // *Pediatric Neurosurgery*. — 1996. — Vol. 24. — P. 306–313.
54. Clusmann, H., Kral, T., Gleissner, U., et al. Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy / H. Clusmann et al. // *Neurosurgery*. — 2004. — Vol. 54. — P. 847–860.
55. Clusmann, H., Kral, T., Fackeldey, E., et al. Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: prognostic factors and outcome / H. Clusmann et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. — 2004. — Vol. 75, No. 11. — P. 1589–1596. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.024208>.
56. Compton, J.J., Laack, N.N., Eckel, L.J., et al. Long-term outcomes for low-grade intracranial ganglioglioma: 30-year experience from the Mayo Clinic / J.J. Compton et al. // *Journal of Neurosurgery*. — 2012. — Vol. 117, No. 5. — P. 825–830. <https://doi.org/10.3171/2012.7.JNS111260>.

57. Cossu, M., Lo Russo, G., Francione, S., et al. Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures / M. Cossu et al. // *Epilepsia*. — 2008. — Vol. 49. — P. 65–72.
58. Cossu, M., Fuschillo, D., Bramerio, M., et al. Epilepsy surgery of focal cortical dysplasia-associated tumors / M. Cossu et al. // *Epilepsia*. — 2013. — Vol. 54 Suppl 9. — P. 115–122. <https://doi.org/10.1111/epi.12455>.
59. Dahiya, S., Haydon, D.H., Alvarado, D., et al. BRAF(V600E) mutation is a negative prognosticator in pediatric ganglioglioma / S. Dahiya et al. // *Acta Neuropathologica*. — 2013. — Vol. 125, No. 6. — P. 901–910. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1120-y>.
60. Darlix, A., Zouaoui, S., Rigau, V., et al. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study / A. Darlix et al. // *Journal of Neuro-Oncology*. — 2017. — Vol. 131, No. 3. — P. 525–546. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2318-3>.
61. Dumas-Duport, C. Patterns of tumor growth and problems associated with histological typing of low-grade gliomas / C. Dumas-Duport // *Benign Cerebral Gliomas* / Ed. Apuzzo L.J. — Park Ridge: AANS, 1995. — P. 125–147.
62. Dumas-Duport, C., Varlet, P., Bacha, S., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms — a study of 40 cases / C. Dumas-Duport et al. // *Journal of Neuro-Oncology*. — 1999. — Vol. 41, No. 3. — P. 267–280.
63. Dumas-Duport, C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours / C. Dumas-Duport // *Brain Pathology*. — 1993. — Vol. 3, No. 3. — P. 283–295. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1993.tb00755.x>.
64. Dumas-Duport, C., Scheithauer, B.W., Chodkiewicz, J.P., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases / C. Dumas-Duport et al. // *Neurosurgery*. — 1988. — Vol. 23, No. 5. — P. 545–556. <https://doi.org/10.1227/00006123-198811000-00002>.

65. Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition) / D.N. Louis et al. — Lyon: IARC, 2016.
66. Delaney, R., Rosen, A., Mattson, R., et al. Memory function in focal epilepsy: a comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples / R. Delaney et al. // *Cortex*. — 1980. — Vol. 16. — P. 103–117.
67. Delev, D., Oehl, B., Steinhoff, B.J., et al. Surgical Treatment of Extratemporal Epilepsy: Results and Prognostic Factors / D. Delev et al. // *Neurosurgery*. — 2019. — Vol. 84, No. 1. — P. 242–252. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy099>.
68. Derry, P.A., Rose, K.J., McLachlan, R.S., et al. Moderators of the effect of preoperative emotional adjustment on postoperative depression after surgery for temporal lobe epilepsy / P.A. Derry et al. // *Epilepsia*. — 2000. — Vol. 41, No. 2. — P. 177–185. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00137.x>.
69. Donson, A.M., Kleinschmidt-DeMasters, B.K., Aisner, D.L., et al. Pediatric brainstem gangliogliomas show BRAF(V600E) mutation in a high percentage of cases / A.M. Donson et al. // *Brain Pathology*. — 2014. — Vol. 24, No. 2. — P. 173–183. <https://doi.org/10.1111/bpa.12103>.
70. Dougherty, M.J., Santi, M., Brose, M.S., et al. Activating mutations in BRAF characterize a spectrum of pediatric low-grade gliomas / M.J. Dougherty et al. // *Neuro-Oncology*. — 2010. — Vol. 12, No. 7. — P. 621–630. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq007>.
71. Dudley, R.W., Torok, M.R., Gallegos, D.R., et al. Pediatric low-grade ganglioglioma: epidemiology, treatments, and outcome analysis on 348 children from the surveillance, epidemiology, and end results database / R.W. Dudley et al. // *Neurosurgery*. — 2015. — Vol. 76, No. 3. — P. 313–320. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000619>.
72. Eichenbaum, H., Yonelinas, A.P., Ranganath, C. The medial temporal lobe and recognition memory / H. Eichenbaum, A.P. Yonelinas, C. Ranganath // *Annual Review of Neuroscience*. — 2007. — Vol. 30. — P. 123–152. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328>.

73. Engel, J. Jr, Van Ness, P.C., Rasmussen, T.B., et al. Outcome with respect to epileptic seizures / J. Engel Jr et al. // In: Engel J. Jr (Ed.). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993. — P. 609–621.
74. Englot, D.J., Berger, M.S., Barbaro, N.M., et al. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas / D.J. Englot et al. // *Journal of Neurosurgery*. — 2011. — Vol. 115. — P. 240–244.
75. Englot, D.J., Berger, M.S., Barbaro, N.M., et al. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors / D.J. Englot et al. // *Epilepsia*. — 2012. — Vol. 53, No. 1. — P. 51–57. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03269.x>.
76. Englot, D.J., Chang, E.F., Vecht, C.J. Epilepsy and brain tumors / D.J. Englot, E.F. Chang, C.J. Vecht // *Handbook of Clinical Neurology*. — 2016. — Vol. 134. — P. 267–285. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5>.
77. Faramand, A.M., Barnes, N., Harrison, S., et al. Seizure and cognitive outcomes after resection of glioneuronal tumors in children / A.M. Faramand et al. // *Epilepsia*. — 2018. — Vol. 59, No. 1. — P. 170–178. <https://doi.org/10.1111/epi.13961>.
78. Fernandez, C., Girard, N., Paz Paredes, A., et al. The usefulness of MR imaging in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in children: a study of 14 cases / C. Fernandez et al. // *AJNR. American Journal of Neuroradiology*. — 2003. — Vol. 24, No. 5. — P. 829–834.
79. Fina, F., Baretts, D., Colin, C., et al. Droplet digital PCR is a powerful technique to demonstrate frequent FGFR1 duplication in dysembryoplastic neuroepithelial tumors / F. Fina et al. // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8, No. 2. — P. 2104–2113. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12881>.
80. Foong, J., Flugel, D. Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations / J. Foong, D. Flugel // *Epilepsy Research*. — 2007. — Vol. 75, No. 2–3. — P. 84–96. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.05.005>.
81. Gessi, M., Dörner, E., Dreschmann, V., et al. Intramedullary gangliogliomas: histopathologic and molecular features of 25 cases / M. Gessi et al. // *Human Pathology*. — 2016. — Vol. 49. — P. 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.09.041>.

82. Girgis, F., Greil, M.E., Fastenau, P.S., et al. Resection of Temporal Neocortex During Multiple Hippocampal Transections for Mesial Temporal Lobe Epilepsy Does not Affect Seizure or Memory Outcome / F. Girgis et al. // *Operative Neurosurgery*. — 2017. — Vol. 13, No. 6. — P. 711–717. <https://doi.org/10.1093/ons/opx031>.

83. Giulioni, M., Galassi, E., Zucchelli, M., et al. Seizure outcome of lesionectomy in glioneuronal tumors associated with epilepsy in children / M. Giulioni et al. // *Journal of Neurosurgery*. — 2005. — Vol. 102. — P. 288–293.

84. Giulioni, M., Gardella, E., Rubboli, G., et al. Lesionectomy in epileptogenic gangliogliomas: Seizure outcome and surgical results / M. Giulioni et al. // *Journal of Clinical Neuroscience*. — 2006. — Vol. 13, No. 5. — P. 529–535.

85. Giulioni, M., Marucci, G., Martinoni, M., et al. Epilepsy associated tumors: Review article / M. Giulioni et al. // *World Journal of Clinical Cases*. — 2014. — Vol. 2, No. 11. — P. 623–641. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i11.623>.

86. Giulioni, M., Marucci, G., Pelliccia, V., et al. Epilepsy surgery of "low grade epilepsy associated neuroepithelial tumors": A retrospective nationwide Italian study / M. Giulioni et al. // *Epilepsia*. — 2017. — Vol. 58, No. 11. — P. 1832–1841. <https://doi.org/10.1111/epi.13866>.

87. Giulioni, M., Rubboli, G., Marucci, G., et al. Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated with temporomesial glioneuronal tumors: lesionectomy compared with tailored resection / M. Giulioni et al. // *Journal of Neurosurgery*. — 2009. — Vol. 111, No. 6. — P. 1275–1282. <https://doi.org/10.3171/2009.3.JNS081350>.

88. Giussani, C., Isimbaldi, G., Massimino, M., et al. Ganglioglioma of the spinal cord in neurofibromatosis type 1 / C. Giussani et al. // *Pediatric Neurosurgery*. — 2013. — Vol. 49, No. 1. — P. 50–54. <https://doi.org/10.1159/000355249>.

89. Glosser, G., Zwil, A.S., Glosser, D.S., et al. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy / G. Glosser et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. — 2000. — Vol. 68, No. 1. — P. 53–58. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.1.53>.

90. Gupta, K., Orisme, W., Harreld, J.H., et al. Posterior fossa and spinal gangliogliomas form two distinct clinicopathologic and molecular subgroups / K. Gupta et al. // *Acta Neuropathologica Communications*. — 2014. — Vol. 2. — P. 18. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-18>.

91. Hamberger, M.J., Seidel, W.T. Auditory and visual naming tests: Normative and patient data for accuracy, response time, and tip-of-the-tongue / M.J. Hamberger, W.T. Seidel // *Neuropsychology Society*. — 2003. — Vol. 9, No. 3. — P. 479–489.

92. Helmstaedter, C., Roeske, S., Kaaden, S., et al. Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery / C. Helmstaedter et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. — 2011. — Vol. 82. — P. 1375–1381. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.240176>.

93. Helmstaedter, C., Petzold, I., Bien, C.G. The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery — results from MRI- and histopathology-negative patients with temporal lobe epilepsy / C. Helmstaedter et al. // *Epilepsia*. — 2011. — Vol. 52, No. 8. — P. 1402–1408. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03157.x>.

94. Hermann, B., Wyler, A., Richey, E., et al. Memory function and verbal learning ability in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin / B. Hermann et al. // *Epilepsia*. — 1987. — Vol. 28. — P. 547–554.

95. Hirose, T., Scheithauer, B.W., Lopes, M.B., et al. Ganglioglioma: an ultrastructural and immunohistochemical study / T. Hirose et al. // *Cancer*. — 1997. — Vol. 79, No. 5. — P. 989–1003.

96. Hoischen, A., Ehrler, M., Fassunke, J., et al. Comprehensive characterization of genomic aberrations in gangliogliomas by CGH, array-based CGH and interphase FISH / A. Hoischen et al. // *Brain Pathology*. — 2008. — Vol. 18, No. 3. — P. 326–337. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2008.00122.x>.

97. Holmes, M.D., Wilensky, A.J., Ojemann, G.A., et al. Hippocampal or neocortical lesions on magnetic resonance imaging do not necessarily indicate site of ictal onsets in partial epilepsy / M.D. Holmes et al. // *Annals of Neurology*. — 1999. — Vol.

45, No. 4. — P. 461–465. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199904\)45:4<461::aid-ana7>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199904)45:4<461::aid-ana7>3.0.co;2-7).

98. Holthausen, H., Blümcke, I. Epilepsy-associated tumours: what epileptologists should know about neuropathology, terminology, and classification systems / H. Holthausen, I. Blümcke // *Epileptic Disorders*. — 2016. — Vol. 18, No. 3. — P. 240–251. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0851>.

99. Honavar, M., Janota, I., Polkey, C.E. Histological heterogeneity of dysembryoplastic neuroepithelial tumour: identification and differential diagnosis in a series of 74 cases / M. Honavar et al. // *Histopathology*. — 1999. — Vol. 34. — P. 342–356.

100. Horbinski, C., Kofler, J., Yeane, G., et al. Isocitrate dehydrogenase 1 analysis differentiates gangliogliomas from infiltrative gliomas / C. Horbinski et al. // *Brain Pathology*. — 2011. — Vol. 21, No. 5. — P. 564–574. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2011.00480.x>.

101. Hughes, T.S., Abou-Khalil, B., Lavin, P.J., et al. Visual field defects after temporal lobe resection: a prospective quantitative analysis / T.S. Hughes et al. // *Neurology*. — 1999. — Vol. 53. — P. 167–172. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.1.167>.

102. Iannelli, A., Guzzetta, F., Battaglia, D., et al. Surgical treatment of temporal tumors associated with epilepsy in children / A. Iannelli et al. // *Pediatric Neurosurgery*. — 2000. — Vol. 32. — P. 248–254.

103. Im, S., Chung, C., Cho, B., et al. Supratentorial ganglioglioma and epilepsy: postoperative seizure outcome / S. Im et al. // *Journal of Neuro-Oncology*. — 2002. — Vol. 57. — P. 59–66.

104. Im, S.H., Chung, C.K., Cho, B.K., et al. Intracranial ganglioglioma: preoperative characteristics and oncologic outcome after surgery / S.H. Im et al. // *Journal of Neuro-Oncology*. — 2002. — Vol. 59. — P. 173–183.

105. Inoue, Y., Mihara, T. Psychiatric disorders before and after surgery for epilepsy / Y. Inoue, T. Mihara // *Epilepsia*. — 2001. — Vol. 42 Suppl 6. — P. 13–18.

106. Irle, E., Peper, M., Wowra, B., et al. Mood changes after surgery for tumors of the cerebral cortex / E. Irle et al. // *Archives of Neurology*. — 1994. — Vol. 51, No. 2. — P. 164–174. <https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540140070017>.

107. Ishida, W., Morino, M., Matsumoto, T., et al. Hippocampal Transection Plus Tumor Resection as a Novel Surgical Treatment for Temporal Lobe Epilepsy Associated with Cerebral Cavernous Malformations / W. Ishida et al. // *World Neurosurgery*. — 2018. — Vol. 119. — P. e209–e215. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.108>.

108. Isler, C., Erturk Cetin, O., Ugurlar, D., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours: clinical, radiological, pathological features and outcome / C. Isler et al. // *British Journal of Neurosurgery*. — 2018. — Vol. 32, No. 4. — P. 436–441. <https://doi.org/10.1080/02688697.2018.1476671>.

109. Jeelani, N., Jindahra, P., Tamber, M., et al. Hemispherical asymmetry in the Meyer's loop: a prospective study of visual-field deficits in 105 cases undergoing anterior temporal lobe resection for epilepsy / N. Jeelani et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. — 2010. — Vol. 81. — P. 985–991. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.182378>.

110. Jokeit, H., Schacher, M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults / H. Jokeit, M. Schacher // *Epilepsy & Behavior*. — 2004. — Vol. 5 Suppl 1. — P. S14–20.

111. Jones, J.E., Hermann, B.P., Barry, J.J., et al. Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation / J.E. Jones et al. // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. — 2005. — Vol. 17, No. 2. — P. 172–179. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.2.172>.

112. Jooma, R., Yeh, H.S., Privitera, M.D., et al. Lesionectomy versus electrophysiologically guided resection for temporal lobe tumors manifesting with complex partial seizures / R. Jooma et al. // *Journal of Neurosurgery*. — 1995. — Vol. 83, No. 2. — P. 231–236. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.2.0231>.

113. Kalyan-Raman, U.P., Olivero, W.C. Ganglioglioma: a correlative clinicopathological and radiological study of ten surgically treated cases with follow-up

/ U.P. Kalyan-Raman, W.C. Olivero // *Neurosurgery*. — 1987. — Vol. 20, No. 3. — P. 428–433. <https://doi.org/10.1227/00006123-198703000-00012>.

114. Khajavi, K., Comair, Y., Wyllie, E., et al. Surgical management of pediatric tumor-associated epilepsy / K. Khajavi et al. // *Journal of Child Neurology*. — 1999. — Vol. 14, No. 1. — P. 15–25.

115. Kirkpatrick, P.J., Honavar, M., Janota, I., et al. Control of temporal lobe epilepsy following en bloc resection of low-grade tumors / P.J. Kirkpatrick et al. // *Journal of Neurosurgery*. — 1993. — Vol. 78, No. 1. — P. 19–25. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.78.1.0019>.

116. Klimko, A., Dandes, M., Paslaru, F., et al. Primary Anaplastic Ganglioglioma of the Temporal Lobe With Brainstem Involvement: A Case Report and Literature Review / A. Klimko et al. // *Cureus*. — 2020. — Vol. 12, No. 12. — e12060. <https://doi.org/10.7759/cureus.12060>.

117. Koelsche, C., Wöhrer, A., Jeibmann, A., et al. Mutant BRAF V600E protein in ganglioglioma is predominantly expressed by neuronal tumor cells / C. Koelsche et al. // *Acta Neuropathologica*. — 2013. — Vol. 125, No. 6. — P. 891–900. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1100-2>.

118. Koh, H.Y., Kim, S.H., Jang, J., et al. BRAF somatic mutation contributes to intrinsic epileptogenicity in pediatric brain tumors / H.Y. Koh et al. // *Nature Medicine*. — 2018. — Vol. 24, No. 11. — P. 1662–1668. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0172-x>.

119. Komori, T., Arai, N. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor, a pure glial tumor? Immunohistochemical and morphometric studies / T. Komori, N. Arai // *Neuropathology*. — 2013. — Vol. 33, No. 4. — P. 459–468.

120. Koubeissi, M.Z., Kahriman, E., Fastenau, P., et al. Multiple hippocampal transections for intractable hippocampal epilepsy: Seizure outcome / M.Z. Koubeissi et al. // *Epilepsy & Behavior*. — 2016. — Vol. 58. — P. 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.03.004>.

121. Krauze, A.V. Glioneuronal Tumors: Insights into a Rare Tumor Entity / A.V. Krauze // In: Debinski, W. (Ed.). Gliomas. — Brisbane: Exon Publications, 2021. — Chapter 13. <https://doi.org/10.36255/exonpublications.gliomas.2021.chapter13>.
122. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. Kwan et al. // *Epilepsia*. — 2010. — Vol. 51, No. 6. — P. 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
123. Lang, F.F., Epstein, F.J., Ransohoff, J., et al. Central nervous system gangliogliomas. Part 2: Clinical outcome / F.F. Lang et al. // *Journal of Neurosurgery*. — 1993. — Vol. 79, No. 6. — P. 867–873. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.79.6.0867>.
124. Lang, S.S., Beslow, L.A., Gabel, B., et al. Surgical treatment of brain tumors in infants younger than six months of age and review of the literature / S.S. Lang et al. // *World Neurosurgery*. — 2012. — Vol. 78, No. 1-2. — P. 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.09.012>.
125. Lee, J., Lee, B.L., Joo, E.Y., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in pediatric patients / J. Lee et al. // *Brain Development*. — 2009. — Vol. 31. — P. 671–681.
126. Lee, D.Y., Chung, C.K., Hwang, Y.S., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: radiological findings (including PET, SPECT, and MRS) and surgical strategy / D.Y. Lee et al. // *Journal of Neuro-Oncology*. — 2000. — Vol. 47, No. 2. — P. 167–174. <https://doi.org/10.1023/a:1006401305247>.
127. Lee, D., Cho, Y.H., Kang, S.Y., et al. BRAF V600E mutations are frequent in dysembryoplastic neuroepithelial tumors and subependymal giant cell astrocytomas / D. Lee et al. // *Journal of Surgical Oncology*. — 2015. — Vol. 111, No. 3. — P. 359–364. <https://doi.org/10.1002/jso.23822>.
128. Lellouch-Tubiana, A., Bourgeois, M., Vekemans, M., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in two children with neurofibromatosis type 1 / A. Lellouch-Tubiana et al. // *Acta Neuropathologica*. — 1995. — Vol. 90, No. 3. — P. 319–322. <https://doi.org/10.1007/BF00296517>.

129. Loring, D.W. Neuropsychological evaluation in epilepsy surgery / D.W. Loring // *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38 Suppl 4. — P. S18–23.
130. Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D.N. Louis et al. // *Neuro-Oncology*. — 2021. — Vol. 23, No. 8. — P. 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
131. Lüders, H.O., Najm, I., Nair, D., et al. The epileptogenic zone: general principles / H.O. Lüders et al. // *Epileptic Disorders*. — 2006. — Vol. 8. — Suppl 1. — P. S1–S9.
132. Luyken, C., Blümcke, I., Fimmers, R., et al. Supratentorial gangliogliomas: Histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years / C. Luyken et al. // *Cancer*. — 2004. — Vol. 101, No. 1. — P. 146–155.
133. Luyken, C., Blümcke, I., Fimmers, R., et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects / C. Luyken et al. // *Epilepsia*. — 2003. — Vol. 44, No. 6. — P. 822–830. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.56102.x>.
134. Luzzi, S., Elia, A., Del Maestro, M., et al. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors: What You Need to Know / S. Luzzi et al. // *World Neurosurgery*. — 2019. — Vol. 127. — P. 255–265. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.056>.
135. Majores, M., von Lehe, M., Fassunke, J., et al. Tumor recurrence and malignant progression of gangliogliomas / M. Majores et al. // *Cancer*. — 2008. — Vol. 113, No. 12. — P. 3355–3363. <https://doi.org/10.1002/cncr.23965>.
136. Malmgren, K., Starmark, J.E., Ekstedt, G., et al. Nonorganic and Organic Psychiatric Disorders in Patients after Epilepsy Surgery / K. Malmgren et al. // *Epilepsy & Behavior*. — 2002. — Vol. 3, No. 1. — P. 67–75. <https://doi.org/10.1006/ebch.2001.0304>.
137. Malow, B.A., Blaxton, T.A., Sato, S., et al. Cortical stimulation elicits regional distinctions in auditory and visual naming / B.A. Malow et al. // *Epilepsia*. — 1996. — Vol. 37, No. 3. — P. 245–252.

138. Marashly, A., Koop, J., Loman, M., et al. Multiple hippocampal transections for refractory pediatric mesial temporal lobe epilepsy: seizure and neuropsychological outcomes / A. Marashly et al. // *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. — 2020. — Vol. 26, No. 4. — P. 379–388. <https://doi.org/10.3171/2020.4.PEDS19760>.
139. Marucci, G., Di Oto, E., Farnedi, A., et al. Nogo-A: a useful marker for the diagnosis of oligodendroglioma and for identifying 1p19q codeletion / G. Marucci et al. // *Human Pathology*. — 2012. — Vol. 43, No. 3. — P. 374–380.
140. Mathern, G.W., Babb, T.L., Pretorius, J.K., et al. The pathophysiologic relationships between lesion pathology, intracranial ictal EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy / G.W. Mathern et al. // *Epilepsy Research*. — 1995. — Vol. 21, No. 2. — P. 133–147. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(95\)00014-2](https://doi.org/10.1016/0920-1211(95)00014-2).
141. Matsumura, N., Nobusawa, S., Ito, J., et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis is useful for detecting a copy number gain of the FGFR1 tyrosine kinase domain in dysembryoplastic neuroepithelial tumors / N. Matsumura et al. // *Journal of Neuro-Oncology*. — 2019. — Vol. 143, No. 1. — P. 27–33. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03138-7>.
142. McWilliams, G.D., SantaCruz, K., Hart, B., et al. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy / G.D. McWilliams et al. // *American Journal of Medical Genetics*. — 2016. — Vol. 170A, No. 1. — P. 195–201. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37379>.
143. Mehrotra, A., Singh, S., Kanjilal, S., et al. Long-Term Epilepsy-Associated Tumors (LEATs): A Single-Center, Retrospective Series and Review of Literature on Factors Affecting the Seizure Outcome / A. Mehrotra et al. // *World Neurosurgery*. — 2020. — Vol. 144. — P. e149–e155. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.08.036>.
144. Meldolesi, G.N., Di Gennaro, G., Quarato, P.P., et al. Changes in depression, anxiety, anger, and personality after resective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a 2-year follow-up study / G.N. Meldolesi et al. // *Epilepsy Research*. — 2007. — Vol. 77, No. 1. — P. 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.08.005>.
145. Metternich, B., Wagner, K., Brandt, A., et al. Preoperative depressive symptoms predict postoperative seizure outcome in temporal and frontal lobe epilepsy /

B. Metternich et al. // *Epilepsy & Behavior*. — 2009. — Vol. 16, No. 4. — P. 622–628. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.09.017>.

146. Milner, B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man / B. Milner // *Clinical Neurosurgery*. — 1972. — Vol. 19. — P. 421–461.

147. Montes, J.L., Rosenblatt, B., Farmer, J.P., et al. Lesionectomy of MRI detected lesions in children with epilepsy / J.L. Montes et al. // *Pediatric Neurosurgery*. — 1995. — Vol. 22. — P. 167–173.

148. Morioka, T., Hashiguchi, K., Nagata, S., et al. Additional hippocampectomy in the surgical management of intractable temporal lobe epilepsy associated with glioneuronal tumor / T. Morioka et al. // *Neurological Research*. — 2007. — Vol. 29, No. 8. — P. 807–815. <https://doi.org/10.1179/016164107X223566>.

149. Morris, H.H., Matkovic, Z., Estes, M.L., et al. Ganglioglioma and intractable epilepsy: clinical and neurophysiologic features and predictors of outcome after surgery / H.H. Morris et al. // *Epilepsia*. — 1998. — Vol. 39. — P. 307–313.

150. Nguyen, H.S., Doan, N., Gelsomino, M., et al. Dysembryoplastic Neuroectodermal Tumor: An Analysis from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 2004–2013 / H.S. Nguyen et al. // *World Neurosurgery*. — 2017. — Vol. 103. — P. 380–385. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.093>.

151. Nilsson, D., Malmgren, K., Rydenhag, B., et al. Visual field defects after temporal lobectomy — comparing methods and analyzing resection size / D. Nilsson et al. // *Acta Neurologica Scandinavica*. — 2004. — Vol. 110, No. 5. — P. 301–307. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00331.x>.

152. Nolan, M.A., Sakuta, R., Chuang, N., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in childhood: long-term outcome and prognostic features / M.A. Nolan et al. // *Neurology*. — 2004. — Vol. 62. — P. 2270–2276.

153. Ogiwara, H., Nordli, D.R., DiPatri, A.J., et al. Pediatric epileptogenic gangliogliomas: seizure outcome and surgical results / H. Ogiwara et al. // *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. — 2010. — Vol. 5, No. 3. — P. 271–276.

154. Osborn, A.G., Hedlund, G.L., Salzman, K.L. *Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy* / A.G. Osborn, G.L. Hedlund, K.L. Salzman. — 2nd ed. — Salt Lake City, UT: Elsevier, Inc., 2017. — 1372 p.

155. Pagès, M., Beccaria, K., Boddaert, N., et al. Co-occurrence of histone H3 K27M and BRAF V600E mutations in pediatric midline grade I ganglioglioma / M. Pagès et al. // *Brain Pathology*. — 2018. — Vol. 28, No. 1. — P. 103–111. <https://doi.org/10.1111/bpa.12473>.

156. Park, Y.S., Kim, D.S., Shim, K.W., et al. Factors contributing to resectability and seizure outcomes in 44 patients with ganglioglioma / Y.S. Park et al. // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. — 2008. — Vol. 110, No. 7. — P. 667–673. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.03.017>.

157. Pasquier, B., Peoc'H, M., Fabre-Bocquentin, B., et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year experience with a series of 327 consecutive resections / B. Pasquier et al. // *Epileptic Disorders*. — 2002. — Vol. 4, No. 2. — P. 99–119.

158. Patil, A.A., Chamczuk, A.J., Andrews, R.V. Hippocampal Transections for Epilepsy / A.A. Patil, A.J. Chamczuk, R.V. Andrews // *Neurosurgery Clinics of North America*. — 2016. — Vol. 27, No. 1. — P. 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2015.08.013>.

159. Pekmezci, M., Villanueva-Meyer, J.E., Goode, B., et al. The genetic landscape of ganglioglioma / M. Pekmezci et al. // *Acta Neuropathologica Communications*. — 2018. — Vol. 6, No. 1. — P. 47. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0551-z>.

160. Perkins, O.C. *Gangliogliomas* / O.C. Perkins // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. — 1926. — Vol. 2. — P. 11–17.

161. Petersen, K.D., Landsfeldt, U., Cold, G.E., et al. Intracranial pressure and cerebral hemodynamics in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia / K.D. Petersen et al. // *Anesthesiology*. — 2003. — Vol. 98, No. 2. — P. 329–336. <https://doi.org/10.1097/00000542-200302000-00010>.

162. Phi, J.H., Kim, S.K., Cho, B.K., et al. Long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with low-grade brain tumors / J.H. Phi et al. // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115, No. 24. — P. 5771–5779. <https://doi.org/10.1002/cncr.24666>.

163. Pilcher, W.H., Rusyniak, W.G. Complications of epilepsy surgery / W.H. Pilcher, W.G. Rusyniak // *Neurosurgical Clinics of North America*. — 1993. — Vol. 4. — P. 311–325.

164. Pitskhelauri, D., Kudieva, E., Kamenetskaya, M., et al. Multiple hippocampal transections for mesial temporal lobe epilepsy / D. Pitskhelauri et al. // *Surgical Neurology International*. — 2021. — Vol. 12. — P. 372. https://doi.org/10.25259/SNI_350_2021.

165. Polkey, C.E. Complications of epilepsy surgery / C.E. Polkey // In: Shorvon, S.D., Perucca, E., Fish, D.R., Dodson, W.E. (Eds.). *The Treatment of Epilepsy*. — 2nd ed. — Oxford: Blackwell Publishing, 2004. — P. 849–860.

166. Ponten, S.C., Daffertshofer, A., Hillebrand, A., et al. The relationship between structural and functional connectivity: graph theoretical analysis of an EEG neural mass model / S.C. Ponten et al. // *NeuroImage*. — 2010. — Vol. 52, No. 3. — P. 985–994. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.049>.

167. Prabowo, A.S., Iyer, A.M., Veersema, T.J., et al. BRAF V600E mutation is associated with mTOR signaling activation in glioneuronal tumors / A.S. Prabowo et al. // *Brain Pathology*. — 2014. — Vol. 24, No. 1. — P. 52–66. <https://doi.org/10.1111/bpa.12081>.

168. Prayson, R.A. Diagnostic challenges in the evaluation of chronic epilepsy-related surgical neuropathology / R.A. Prayson // *The American Journal of Surgical Pathology*. — 2010. — Vol. 34, No. 5. — P. e1–e13. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181d9ba38>.

169. Prayson, R.A., Estes, M.L. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor / R.A. Prayson, M.L. Estes // *American Journal of Clinical Pathology*. — 1992. — Vol. 97, No. 3. — P. 398–401. <https://doi.org/10.1093/ajcp/97.3.398>.

170. Prayson, R.A., Khajavi, K., Comair, Y.G. Cortical architectural abnormalities and MIB1 immunoreactivity in gangliogliomas: a study of 60 patients with

intracranial tumors / R.A. Prayson et al. // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. — 1995. — Vol. 54, No. 4. — P. 513–520. <https://doi.org/10.1097/00005072-199507000-00005>.

171. Pringle, A.M., Taylor, R., Whittle, I.R. Anxiety and depression in patients with an intracranial neoplasm before and after tumor surgery / A.M. Pringle et al. // *British Journal of Neurosurgery*. — 1999. — Vol. 13, No. 1. — P. 46–51. <https://doi.org/10.1080/02688699944177>.

172. Provenzale, G.M., Mukundan, S., Dewhirst, M.W. The role of blood-brain permeability in brain tumors imaging and therapeutics / G.M. Provenzale et al. // *American Journal of Roentgenology*. — 2005. — Vol. 185. — P. 763–767.

173. Qaddoumi, I., Orisme, W., Wen, J., et al. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology / I. Qaddoumi et al. // *Acta Neuropathologica*. — 2016. — Vol. 131, No. 6. — P. 833–845. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1539-z>.

174. Quarato, P.P., Di Gennaro, G., Mascia, A., et al. Temporal lobe epilepsy surgery: different surgical strategies after a non-invasive diagnostic protocol / P.P. Quarato et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. — 2005. — Vol. 76. — P. 815–824.

175. Quigg, M., Broshek, D.K., Heidal-Schiltz, S., et al. Depression in intractable partial epilepsy varies by laterality of focus and surgery / M. Quigg et al. // *Epilepsia*. — 2003. — Vol. 44, No. 3. — P. 419–424. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.18802.x>.

176. Radhakrishnan, A., Abraham, M., Vilanilam, G., et al. Surgery for “Long-term epilepsy-associated tumors (LEATs)”: seizure outcome and its predictors / A. Radhakrishnan et al. // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. — 2016. — Vol. 141. — P. 98–105.

177. Radhakrishnan, A., Abraham, M., Radhakrishnan, V.V., et al. Medically refractory epilepsy associated with temporal lobe ganglioglioma: characteristics and postoperative outcome / A. Radhakrishnan et al. // *Clinical Neurology and Neurosurgery*.

— 2006. — Vol. 108, No. 7. — P. 648–654.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.10.014>.

178. Rajneesh, K.F., Binder, D.K. Tumor-associated epilepsy / K.F. Rajneesh, D.K. Binder // *Neurosurgical Focus*. — 2009. — Vol. 27, No. 2. — E4.
<https://doi.org/10.3171/2009.5.FOCUS09101>.

179. Ramantani, G., Kadish, N.E., Anastasopoulos, C., et al. Epilepsy surgery for glioneuronal tumors in childhood: avoid loss of time / G. Ramantani et al. // *Neurosurgery*. — 2014. — Vol. 74, No. 6. — P. 648–657.
<https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000327>.

180. Ramkissoon, L.A., Horowitz, P.M., Craig, J.M., et al. Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1 / L.A. Ramkissoon et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2013. — Vol. 110, No. 20. — P. 8188–8193. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300252110>.

181. Rausch, R. Effects of temporal lobe surgery on behavior / R. Rausch // In: Smith, D., Trieman, M., Trimble, M. (Eds.). *Neurobehavioral Problems in Epilepsy*. — New York: Raven Press, 1991. — P. 279–292.

182. Ray, W.Z., Blackburn, S.L., Casavilca-Zambrano, S., et al. Clinicopathologic features of recurrent dysembryoplastic neuroepithelial tumor and rare malignant transformation: a report of 5 cases and review of the literature / W.Z. Ray et al. // *Journal of Neuro-Oncology*. — 2009. — Vol. 94, No. 2. — P. 283–292.

183. Raymond, A.A., Halpin, S.F., Alsanjari, N., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Features in 16 patients / A.A. Raymond et al. // *Brain: A Journal of Neurology*. — 1994. — Vol. 117, Pt 3. — P. 461–475.
<https://doi.org/10.1093/brain/117.3.461>.

184. Reuber, M., Andersen, B., Elger, C.E., et al. Depression and anxiety before and after temporal lobe epilepsy surgery / M. Reuber et al. // *Seizure*. — 2004. — Vol. 13, No. 2. — P. 129–135. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(03\)00073-6](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(03)00073-6).

185. Ring, H.A., Moriarty, J., Trimble, M.R. A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery / H.A. Ring et al. // *Journal of*

Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. — 1998. — Vol. 64, No. 5. — P. 601–604. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.5.601>.

186. Rivera, B., Gayden, T., Carrot-Zhang, J., et al. Germline and somatic FGFR1 abnormalities in dysembryoplastic neuroepithelial tumors / B. Rivera et al. // *Acta Neuropathologica*. — 2016. — Vol. 131, No. 6. — P. 847–863. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1549-x>.

187. Rodriguez, F.J., Perry, A., Gutmann, D.H., et al. Gliomas in neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic study of 100 patients / F.J. Rodriguez et al. // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. — 2008. — Vol. 67, No. 3. — P. 240–249. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318165eb75>.

188. Rosemberg, S., Vieira, G.S. Tumor neuroepitelial disembríoplástico. Estudo epidemiológico de uma única instituição [Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. An epidemiological study from a single institution] / S. Rosemberg, G.S. Vieira // *Arquivos de Neuropsiquiatria*. — 1998. — Vol. 56, No. 2. — P. 232–236. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1998000200011>.

189. Rudà, R., Trevisan, E., Soffietti, R. Epilepsy and brain tumors / R. Rudà et al. // *Current Opinion in Oncology*. — 2010. — Vol. 22, No. 6. — P. 611–620. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833de99d>.

190. Rushing, E.J., Thompson, L.D., Mena, H. Malignant transformation of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor after radiation and chemotherapy / E.J. Rushing et al. // *Annals of Diagnostic Pathology*. — 2003. — Vol. 7, No. 4. — P. 240–244.

191. Ryall, S., Tabori, U., Hawkins, C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics / S. Ryall et al. // *Acta Neuropathologica Communications*. — 2020. — Vol. 8, No. 1. — P. 30. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00902-z>.

192. Ryall, S., Zapotocky, M., Fukuoka, K., et al. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas / S. Ryall et al. // *Cancer Cell*. — 2020. — Vol. 37, No. 4. — P. 569–583.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.011>.

193. Sakuta, R., Otsubo, H., Nolan, M.A., et al. Recurrent intractable seizures in children with cortical dysplasia adjacent to dysembryoplastic neuroepithelial tumor / R.

Sakuta et al. // *Journal of Child Neurology*. — 2005. — Vol. 20, No. 4. — P. 377–384.
<https://doi.org/10.1177/08830738050200041801>.

194. Sandberg, D.I., Ragheb, J., Dunoyer, C., et al. Surgical outcomes and seizure control rates after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumors / D.I. Sandberg et al. // *Neurosurgical Focus*. — 2005. — Vol. 18, No. 6A. — E5.

195. Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I.E. Scheffer et al. // *Epilepsia*. — 2017. — Vol. 58, No. 4. — P. 512–521.
<https://doi.org/10.1111/epi.13709>.

196. Schindler, G., Capper, D., Meyer, J., et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma / G. Schindler et al. // *Acta Neuropathologica*. — 2011. — Vol. 121, No. 3. — P. 397–405. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0802-6>.

197. Schramm, J., Clusmann, H. The surgery of epilepsy / J. Schramm, H. Clusmann // *Neurosurgery*. — 2008. — Vol. 62. — P. 463–481.

198. Schramm, J., Aliashkevich, A.F. Surgery for temporal mediobasal tumors: experience based on a series of 235 patients / J. Schramm, A.F. Aliashkevich // *Neurosurgery*. — 2007. — Vol. 60, No. 2. — P. 285–295.
<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000249281.69384.D7>.

199. Schramm, J., Aliashkevich, A.F. Temporal mediobasal tumors: a proposal for classification according to surgical anatomy / J. Schramm, A.F. Aliashkevich // *Acta Neurochirurgica*. — 2008. — Vol. 150, No. 9. — P. 857–864.
<https://doi.org/10.1007/s00701-008-0013-7>.

200. Schramm, J., Kral, T., Grunwald, T., & Blümcke, I. Surgical treatment for neocortical temporal lobe epilepsy: clinical and surgical aspects and seizure outcome / J. Schramm et al. // *Journal of Neurosurgery*. — 2001. — Vol. 94, No. 1. — P. 33–42.
<https://doi.org/10.3171/jns.2001.94.1.0033>.

201. Shamji, M.F., Fric-Shamji, E.C., & Benoit, B.G. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes / M.F. Shamji et al. // *Neurosurgical Review*. — 2009. — Vol. 32, No. 3. — P. 275–286. <https://doi.org/10.1007/s10143-009-0191-7>.
202. Shimizu, H., Kawai, K., Sunaga, S., et al. Hippocampal transection for treatment of left temporal lobe epilepsy with preservation of verbal memory / H. Shimizu et al. // *Journal of Clinical Neuroscience*. — 2006. — Vol. 13, No. 3. — P. 322–328. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.04.020>.
203. Shorvon, S., Andermann, F., Guerrini, R. *The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children* / S. Shorvon, F. Andermann, R. Guerrini. — Cambridge: Cambridge University Press, 2011. — 808 p.
204. Siegfried, A., Cances, C., Denuelle, M., et al. Noonan syndrome, PTPN11 mutations, and brain tumors. A clinical report and review of the literature / A. Siegfried et al. // *American Journal of Medical Genetics*. — 2017. — Vol. 173, No. 4. — P. 1061–1065. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38108>.
205. Southwell, D.G., Garcia, P.A., Berger, M.S., et al. Long-term seizure control outcomes after resection of ganglioglioma / D.G. Southwell et al. // *Neurosurgery*. — 2012. — Vol. 70. — P. 1406–1414.
206. Spencer, S.S., Berg, A.T., Vickrey, B.G., et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study / S.S. Spencer et al. // *Neurology*. — 2005. — Vol. 65. — P. 912–918.
207. Stanescu Cosson, R., Varlet, P., Beuvon, F., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: CT, MR findings and imaging follow-up: a study of 53 cases / R. Stanescu Cosson et al. // *Journal of Neuroradiology*. — 2001. — Vol. 28, No. 4. — P. 230–240.
208. Stone, T.J., Keeley, A., Virasami, A., et al. Comprehensive molecular characterisation of epilepsy-associated glioneuronal tumours / T.J. Stone et al. // *Acta Neuropathologica*. — 2018. — Vol. 135, No. 1. — P. 115–129. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1773-z>.
209. Sugano, H., Shimizu, H., Sunaga, S. Efficacy of intraoperative electrocorticography for assessing seizure outcomes in intractable epilepsy patients with

temporal-lobe-mass lesions / H. Sugano et al. // *Seizure*. — 2007. — Vol. 16, No. 2. — P. 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.10.010>.

210. Suh, Y.L. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors / Y.L. Suh // *Journal of Pathology and Translational Medicine*. — 2015. — Vol. 49, No. 6. — P. 438–449. <https://doi.org/10.4132/jptm.2015.10.05>.

211. Sung, C.O., Suh, Y.L. Different pattern of expression of nestin in the non-specific form of dysembryoplastic neuroepithelial tumors compared to the simple and complex forms / C.O. Sung, Y.L. Suh // *Journal of Neuro-Oncology*. — 2009. — Vol. 92. — P. 7–13.

212. Surrey, L.F., Jain, P., Zhang, B., et al. Genomic Analysis of Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor Spectrum Reveals a Diversity of Molecular Alterations Dysregulating the MAPK and PI3K/mTOR Pathways / L.F. Surrey et al. // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. — 2019. — Vol. 78, No. 12. — P. 1100–1111. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz101>.

213. Takahashi, A., Hong, S., Dae, W., et al. Frequent association of cortical dysplasia in dysembryoplastic neuroepithelial tumor treated by epilepsy surgery / A. Takahashi et al. // *Surgical Neurology*. — 2005. — Vol. 64, No. 5. — P. 419–427.

214. Taratuto, A.L., Pomata, H., Sevlever, G., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: morphological, immunocytochemical, and deoxyribonucleic acid analyses in a pediatric series / A.L. Taratuto et al. // *Neurosurgery*. — 1995. — Vol. 36, No. 3. — P. 474–481. <https://doi.org/10.1227/00006123-199503000-00005>.

215. Tecoma, E.S., Laxer, K.D., Barbaro, N.M., et al. Frequency and characteristics of visual field deficits after surgery for mesial temporal sclerosis / E.S. Tecoma et al. // *Neurology*. — 1993. — Vol. 43, No. 6. — P. 1235–1238. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.6.1235>.

216. Tellez-Zenteno, J., Dhar, R., Samuel, W. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis / J. Tellez-Zenteno et al. // *Brain*. — 2005. — Vol. 128, No. 5. — P. 1188–1198. <https://doi.org/10.1093/brain/awh449>.

217. Thom, M., Blümcke, I., Aronica, E. Long-term epilepsy-associated tumors / M. Thom et al. // *Brain Pathology*. — 2012. — Vol. 22, No. 3. — P. 350–379. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2012.00582.x>.

218. Thom, M., Gomez-Anson, B., Revesz, T., et al. Spontaneous intralesional haemorrhage in dysembryoplastic neuroepithelial tumours: a series of five cases / M. Thom et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. — 1999. — Vol. 67, No. 1. — P. 97–101. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.1.97>.

219. Thom, M., Toma, A., An, S., et al. One hundred and one dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an adult epilepsy series with immunohistochemical, molecular genetic, and clinical correlations and a review of the literature / M. Thom et al. // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. — 2011. — Vol. 70, No. 10. — P. 859–878. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182302475>.

220. Todd, M.M., Warner, D.S., Sokoll, M.D., et al. A prospective, comparative trial of three anesthetics for elective supratentorial craniotomy. Propofol/fentanyl, isoflurane/nitrous oxide, and fentanyl/nitrous oxide / M.M. Todd et al. // *Anesthesiology*. — 1993. — Vol. 78, No. 6. — P. 1005–1020. <https://doi.org/10.1097/00000542-199306000-00002>.

221. Uda, T., Morino, M., Ito, H., et al. Transsylvian hippocampal transection for mesial temporal lobe epilepsy: surgical indications, procedure, and postoperative seizure and memory outcomes / T. Uda et al. // *Journal of Neurosurgery*. — 2013. — Vol. 119, No. 5. — P. 1098–1104. <https://doi.org/10.3171/2013.6.JNS13244>.

222. Urbach, H. High-field magnetic resonance imaging for epilepsy / H. Urbach // *Neuroimaging Clinics of North America*. — 2012. — Vol. 22, No. 2. — P. 173–x. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2012.02.008>.

223. Usami, K., Kubota, M., Kawai, K., et al. Long-term outcome and neuroradiologic changes after multiple hippocampal transection combined with multiple subpial transection or lesionectomy for temporal lobe epilepsy / K. Usami et al. // *Epilepsia*. — 2016. — Vol. 57, No. 6. — P. 931–940. <https://doi.org/10.1111/epi.13374>.

224. Valenti, M.P., Froelich, S., Armspach, J.P., et al. Contribution of SISCOM imaging in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy related to

dysembryoplastic neuroepithelial tumors / M.P. Valenti et al. // *Epilepsia*. — 2002. — Vol. 43, No. 3. — P. 270–276.

225. van Breemen, M.S., Wilms, E.B., Vecht, C.J. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management / M.S. van Breemen et al. // *The Lancet Neurology*. — 2007. — Vol. 6, No. 5. — P. 421–430. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70103-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70103-5).

226. Villarejo, F., Alvarez-Sastre, C., Martinez-Quinones, J., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors / F. Villarejo et al. // *Revista de Neurologia*. — 1999. — Vol. 29, No. 9. — P. 810–814.

227. Vlachos, N., Lampros, M.G., Zigouris, A., et al. Anaplastic gangliogliomas of the spinal cord: a scoping review of the literature / N. Vlachos et al. // *Neurosurgical Review*. — 2022. — Vol. 45, No. 1. — P. 295–304. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01612-3>.

228. von Deimling, A., Fimmers, R., Schmidt, M.C., et al. Comprehensive allelotype and genetic analysis of 466 human nervous system tumors / A. von Deimling et al. // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. — 2000. — Vol. 59, No. 6. — P. 544–558. <https://doi.org/10.1093/jnen/59.6.544>.

229. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours / WHO Classification of Tumours Editorial Board. — Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2021. — (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). — <https://publications.iarc.fr/601>.

230. Wieser, H.G., Blume, W.T., Fish, D., et al. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery: ILAE Commission Report / H.G. Wieser et al. // *Epilepsia*. — 2001. — Vol. 42, No. 2. — P. 282–286.

231. Wolf, H.K., Buslei, R., Blümcke, I., et al. Neural antigens in oligodendrogliomas and dysembryoplastic neuroepithelial tumors / H.K. Wolf et al. // *Acta Neuropathologica*. — 1997. — Vol. 94, No. 5. — P. 436–443.

232. Wolf, H.K., Buslei, R., Schmidt-Kastner, R., et al. NeuN: a useful neuronal marker for diagnostic histopathology / H.K. Wolf et al. // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. — 1996. — Vol. 44, No. 10. — P. 1167–1171.

233. Wolf, H.K., Müller, M.B., Spänle, M., et al. Ganglioglioma: a detailed histopathological and immunohistochemical analysis of 61 cases / H.K. Wolf et al. // *Acta Neuropathologica*. — 1994. — Vol. 88, No. 2. — P. 166–173. <https://doi.org/10.1007/BF00294510>.

234. Wolf, H.K., Roos, D., Blümcke, I., et al. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies / H.K. Wolf et al. // *Acta Neuropathologica*. — 1996. — Vol. 91, No. 4. — P. 376–384. <https://doi.org/10.1007/s004010050439>.

235. Wong, K., Gyure, K.A., Prayson, R.A., et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: in situ hybridization of proteolipid protein (PLP) messenger ribonucleic acid (mRNA) / K. Wong et al. // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. — 1999. — Vol. 58. — P. 542.

236. Wrench, J.M., Rayner, G., Wilson, S.J. Profiling the evolution of depression after epilepsy surgery / J.M. Wrench et al. // *Epilepsia*. — 2011. — Vol. 52, No. 5. — P. 900–908. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03015.x>.

237. Wrench, J., Wilson, S.J., Bladin, P.F. Mood disturbance before and after seizure surgery: a comparison of temporal and extratemporal resections / J. Wrench et al. // *Epilepsia*. — 2004. — Vol. 45, No. 5. — P. 534–543. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.48803.x>.

238. Yeni, S.N., Tanriover, N., Uyanik, O., et al. Visual field defects in selective amygdalohippocampectomy for hippocampal sclerosis: the fate of Meyer's loop during the transsylvian approach to the temporal horn / S.N. Yeni et al. // *Neurosurgery*. — 2008. — Vol. 63, No. 3. — P. 507–513. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000324895.19708.68>.

239. Yust-Katz, S., Anderson, M.D., Liu, D., et al. Clinical and prognostic features of adult patients with gangliogliomas / S. Yust-Katz et al. // *Neuro-Oncology*. — 2014. — Vol. 16, No. 3. — P. 409–413. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not169>.

240. Zaghoul, K.A., Schramm, J. Surgical management of glioneuronal tumors with drug-resistant epilepsy / K.A. Zaghoul, J. Schramm // *Acta Neurochirurgica*. — 2011. — Vol. 153, No. 8. — P. 1551–1559. <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1050-1>.

241. Zaky, W., Patil, S.S., Park, M., et al. Ganglioglioma in children and young adults: single institution experience and review of the literature / W. Zaky et al. // *Journal of Neuro-Oncology*. — 2018. — Vol. 139, No. 3. — P. 739–747. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2921-6>.

242. Zhang, J., Wu, G., Miller, C.P., et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas / J. Zhang et al. // *Nature Genetics*. — 2013. — Vol. 45, No. 6. — P. 602–612. <https://doi.org/10.1038/ng.2611>.

243. Zhou, Y.X., Flint, N.C., Murtie, J.C., et al. Retroviral lineage analysis of fibroblast growth factor receptor signaling in FGF2 inhibition of oligodendrocyte progenitor differentiation / Y.X. Zhou et al. // *Glia*. — 2006. — Vol. 54, No. 6. — P. 578–590. <https://doi.org/10.1002/glia.20410>.

Карта пациента

Дата предоперационного осмотра: «__» _____ г

Фамилия, имя, отчество _____ Сколько полных лет _____

Пол (0- женский, 1-мужской) _____ Образование (0-начальное, 1-среднее, 2-среднее специальное, 3-незаконченное высшее, 4-высшее) _____

Социальное положение: (0-студент, 1-служащий, 2-рабочий, 4-пенсионер, 5-прочее)

Домашний адрес, телефон: _____

Данные родственников (ФИО, телефон) _____

Лечебное учреждение: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н.Бурденко» Минздрава России

История болезни: _____

Дата поступления: _____

Дата выписки: _____

Клинический диагноз:

Особенности заболевания: (психические, онкологические, неврологические и др) _____

Преморбидные заболевания: (0-алкоголизм, 1-наркомания, 2-ЧМТ, 3 - ОНМК, 4 – энцефалиты, менингиты и др., 5 – шизофрения, 6 – биполярные расстройства, 7 – болезнь Альцгеймера и др деменции, 8 – соматическая патология, 9 – неизвестно) _____

Начало болезни: (1-с приступов, 2-с головной боли, 3- с двигательных нарушений, 4 – с психических нарушений, 5 – с головокружения, 6 – другое (указать)) _____

Семейное левшество (если есть, то кто) _____	нет	Неизвес	Да
Было ли переучивание	нет	неизвес	да
Самооценка (П-правша, О-без предпочтений, Л-левша)	прав	Без разн	лев
Предпочитаемая рука в быту (подчеркнуть или указать, в каком случае не правая)- письмо, рисование, еда и др.	прав	Без разн	Лев
Какая рука активнее при аплодировании	прав	Без разн	Лев
Толчковая нога при прыжке в длину	прав	Без разн	Лев
Какой ногой сидя рисует по просьбе нарисовать цифру пять на полу	прав	Без разн	Лев

Прицельный глаз при стрельбе	прав	Без разн	Лев
Какой глаз остается открытым при подмигивании	прав	Без разн	Лев
К какому уху прикладывает телефонную трубку	прав	Без разн	Лев
Каким ухом слушает тиканье часов, лежащих перед ним на столе	прав	Без разн	лев
Бывают ли вещие сны или другие варианты предвидения	нет	Редко	Да
Зеркальность в быстрой подписи или рисунке двумя руками с закрытыми глазами	Нет	слегка	да

Отношение к предстоящей операции: {0-волнение, 1-не переживает, 2 – надежда, 3-страх (1-смерти, II-станет хуже после операции, III- не проснуться) , 4-другое} _____

Отношение к осмотру: (0-заинтересован, 1-раздражителен, 2-категоричен, 3-безразлично, 4-другое) _____

До операции:

Психические нарушения (0-нет, 1-есть) _____ Длительность психических нарушений перед операцией _____

- 1) Аффективные нарушения
 Настроение: пониженное/ровное/повышенное
 Гипотимия: да/нет
 Гипертимия: да/нет
 Чувство тревоги: да/нет
 Страх: да/нет
 Недовольство, раздражительность, гнев : да/нет
 Эйфория: да/нет
 Апатия: да/нет
 Взволнованность: да/нет
 Слезливость: да/нет
 Эмоциональная лабильность: да/нет
- 2) Двигательно-волевые и личностно-поведенческие нарушения
 - психомоторное возбуждение _____
 - ступор (застывание) и заторможенность _____
 -повышение/понижение пищевых потребностей (булимия, анорексия) _____
 - повышение/понижение сексуальных потребностей _____
- 3) Поведенческие нарушения
 Демонстративность - да/нет
 Расторможенность - да/нет
 Импульсивность - да/нет
 Враждебность к близким - да/нет
 Инфантилизм – да/нет
 Беспардонность – да/нет
 Утрата контроля за эмоциями и поведением – да/нет
- 4) Нарушение мышления, внимания
Нарушения подвижности мышления (Детализированное, обстоятельное, вязкое) _____
 Ложные умозаключения – да/нет _____ проявления _____
 Рассеянность да/нет
 Внимание 1-трудность привлечения – да/нет, 2-трудно удержать – да/нет
 Односторонняя пространственная агнозия—да/нет _____ справа или слева _____
 Скорость мышления – ускоренное

- замедленное

- 5) Нарушения вербальной памяти
 Нарушение памяти на планы – да/нет
 Нарушение памяти на события – да/нет
 Нарушение краткосрочной памяти – да/нет
 Нарушение памяти на упрочение знаний – да/нет
 Парамнезии да/нет
- 6) Ориентировка: нарушена/ не нарушена
 В месте – не знает, где находится – да/нет
 Времени – день, месяц, год, время года, время суток, текущий час _____
 собственной личности – не знает свое ФИО, сколько ему лет, какой статус - _____
- 7) Расстройство сознания
 Спутанность:
 1- речевая, 2-речедвигательная, 3 – амнестическая, 4 – смешанная, 5 - на фоне аспонтанности,
 6- с преимуществом в утренние часы, 7 - с преимуществом в вечерние часы, 8 - с уходом в прошлое, 9 - с чертами
 делирия _____
- 8) Критика: снижена/значительно снижена/сохранена/отсутствует
- 9) Патологические ощущения и восприятия
 Сенестопатии _____
 Бредовое восприятие _____
 Галлюцинации (1-слуховые, 2-зрительные,
 обонятельные) _____ двусторонние/односторонние _____
 Явления психического автоматизма _____
 Гипостезия/гиперстезия (1-запах, 2-свет, 3-звук, 4-поведение, 5-окружение, 6-другое) _____
 Односторонние галлюцинации или иллюзии—да/нет _____ справа или слева _____
- 10) Нарушения сна
 Недостаточный сон (1-трудность засыпания, 2-пробуждение по ночам, 3-инверсия суточного ритма, 4- отсутствие
 сна) _____
 Кошмарные сновидения _____
- 11) Эпилептические Приступы (0-нет, 1-есть) _____
 Появление приступов до операции – да/нет _____ количество _____
 Генерализованные (тонико-клонические, клонические, атонические, абсансы) _____
 Парциальные (вторично-генерализованные, моторные, сенсорные, психопатологические,
 сложные) _____
 Психопатологические феномены (0-нет, 1-есть) _____ какие _____
 Частота приступов до операции (число в месяц) _____ длительность 1 приступа _____
 Соответствие приступов стороне поражения (0-нет, 1-есть, 2-частично) _____
 Противосудорожная терапия до операции (0-нет, 1-есть) _____ какая _____

Опухоль

- Диагноз: _____
 Сторона поражения (1-правая, 2-левая, 3-больше слева, 4-больше справа, 5-двустор) _____
 Локализация опухоли по МРТ (лобная, височная, теменная, затылочная, мозолистое
 тело) _____
 Смещение срединных структур (0-нет, 1-есть) _____ см
 Отек (0-нет, 1-есть) _____
 Гистология (1-олигодендроглиома, 2-олигоastroцитомы, 3-олигодендроглиома апластическая, 4-astroцитомы, 5-
 astroцитомы анапластическая, 6-глиобластома)

GR I, II, III, IV

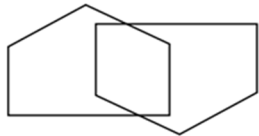
- 6) Ориентировка: нарушена/ не нарушена
 В месте – не знает, где находится – да/нет
 Времени – день, месяц, год, время года, время суток, текущий час _____
 собственной личности – не знает свое ФИО, сколько ему лет, какой статус - _____
- 7) Расстройство сознания
 Спутанность:
 1-речевая, 2-речедвигательная, 3 – амнестическая, 4 – смешанная, 5 - на фоне аспонтанности,
 6- с преимуществом в утренние часы, 7 - с преимуществом в вечерние часы, 8 - с уходом в прошлое, 9 - с чертами
 делирия _____
- 8) Критика: снижена/значительно снижена/сохранена/отсутствует
- 9) Патологические ощущения и восприятия
 Сенестопатии _____
 Бредовое восприятие _____
 Галлюцинации (1-слуховые, 2-зрительные,
 обонятельные) _____ двусторонние/односторонние _____
 Явления психического автоматизма _____
 Гипостезия/гиперстезия (1-запах, 2-свет, 3-звук, 4-поведение, 5-окружение, 6-другое) _____
 Односторонние галлюцинации или иллюзии—да/нет _____ справа или слева _____
- 10) Нарушения сна
 Недостаточный сон (1-трудность засыпания, 2-пробуждение по ночам, 3-инверсия суточного ритма, 4- отсутствие
 сна) _____
 Кошмарные сновидения _____
- 11) Приступы (0-нет, 1-есть) _____ продолжение приступов – да/нет
- Генерализованные (тонико-клонические, клонические, атонические, абсансы) _____
- Парциальные (вторично-генерализованные, моторные, сенсорные, психопатологические,
 сложные) _____
- Психопатологические феномены (0-нет, 1-есть) _____ какие _____
- Частота приступов после операции (число) _____ длительность _____
- Соответствие приступов стороне поражения (0-нет, 1-есть, 2-частично) _____
- Противосудорожная терапия после операции (0-нет, 1-есть) _____
- Влияние операции на приступы: да/нет
- Схема лечения:
- Препарат, его длительность и частота приема, дозировка ,влияние на приступы, побочные
 эффекты _____
- Лучевая терапия (0-нет, 1-есть) _____ доза _____
- Влияние лучевой терапии на приступы: да/нет _____ на психопатологическую симптоматику –
 да/нет _____
- Химиотерапия (0-нет, 1-есть) _____ препараты _____
- Сроки лечения: _____
- Количество проведенных курсов: _____
- Влияние химиотерапии на приступы: да/нет
- Влияние химиотерапии на психопатологическую симптоматику – да/нет _____

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE)

Краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-mental State Examination, MMSE) – короткий опросник из 30 пунктов, широко используемый для первичной оценки состояния когнитивных функций и скрининга их нарушений, в том числе деменции. MMSE также используют для оценки динамики когнитивных функций на фоне проводимой терапии.

Шкала была разработана в 1975 г. (Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician». Journal of psychiatric research 12 (3): 189-98.), а в дальнейшем претерпела ряд изменений. Предлагаем практикующим врачам современный русскоязычный вариант опросника.

Ориентация	Ответ	
	неверно (0)	верно (1)
1. Какое сегодня число?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Какой сейчас месяц?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Какой сейчас год?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Какой сегодня день недели?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Какое сейчас время года?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. В каком городе мы находимся?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. В какой области мы находимся?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Назовите учреждение, в котором вы находитесь?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. На каком этаже мы находимся?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. В какой стране мы находимся?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Восприятие: «Слушайте внимательно. Я произнесу три слова. Вы должны повторить эти слова после меня. Запомните эти слова, я попрошу их повторить через некоторое время». Затем медленно и четко произнесите: «Мяч, флаг, дверь».		
Когда вы произнесете все три слова, попросите пациента повторить их; повторяйте тест до тех пор, пока пациент не воспроизведет все три слова (но не более 5 попыток). Оценивается в баллах только первое воспроизведение.		
11. Ответил «мяч»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ответил «флаг»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ответил «дверь»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Внимание и счет: Попросите пациента от 100 последовательно вычитать каждый раз по 7.		
Остановите пациента после того, как он произведет 5 операций вычитания (93, 86, 79, 72, 65).		
Запишите один балл за каждое верно названное число.		
Или:		
Если пациент не может или не хочет выполнить этот тест, попросите его произнести слово «земля» по буквам в обратном порядке (Я, Л, М, Е, З). Запишите один балл за каждую верно названную букву, например: ЯЛМЕЗ = 5, ЯМЛЕЗ = 3.		
14. Ответил «93» или «Я»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ответил «86» или «Л»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ответил «79» или «М»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ответил «72» или «Е»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Ответил «65» или «З»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Память: Попросите пациента повторить те три слова, которые перед тем вы просили его запомнить (в разделе «Восприятие»). За каждое правильное слово дается один балл.		
19. Ответил «мяч»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ответил «флаг»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Ответил «дверь»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Речь: Оценивается способность называть предметы. Покажите пациенту ручные часы и спросите, что это. Повторите то же самое с карандашом. За каждый верный ответ дается один балл.		

22. Ответил «часы»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Ответил «карандаш»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Попросите пациента повторить: «Не если, и, или нет?». За правильный ответ дается один балл.		
24. Ответил «Не если, и, или нет»?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Выполнение операции из трех действий: Дайте пациенту чистый лист бумаги и скажите: «Возьмите бумагу в правую руку, сложите пополам и положите на колесо». За каждое правильно выполненное действие дается один балл.		
25. Пациент взял лист бумаги в правую руку?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Пациент сложил лист пополам?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Пациент положил бумагу на колесо?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Чтение: Предъявляется лист бумаги, на котором печатными буквами и достаточно крупно, чтобы пациенту было хорошо видно, написано: «Закройте глаза». Попросите пациента прочитать надпись и сделать то, что написано. Поставьте один балл только в том случае, если пациент действительно закрыл глаза.		
28. Пациент закрыл глаза?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Письмо: Дайте пациенту чистый лист бумаги и попросите его написать предложение. Предложение должно быть написано спонтанно, содержать существительное и глагол и быть осмысленным. Не требуется соблюдение грамматических правил, пунктуации и орфографии.		
29. Пациент написал предложение?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Копирование: Предъявляется лист бумаги, на котором нарисовано два пересекающихся пятиугольника. Попросите пациента как можно точнее скопировать их. Один балл дается в том случае, если присутствуют все 10 углов и если пятиугольники пересекаются именно так, как нарисовано ниже.		
		
30. Пациент нарисовал два пересекающихся пятиугольника?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Оценка результатов		
Результат теста получается путем суммирования баллов по каждому из пунктов. Максимальный показатель в этом тесте 30 баллов, что соответствует наиболее высокому когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.		
Общая сумма	Состояние когнитивных функций	
28-30	Норма. Нарушения когнитивных функций отсутствуют.	
24-27	Когнитивные нарушения*.	
20-23	Деменция легкой степени выраженности.	
11-19	Деменция умеренной степени выраженности.	
0-10	Тяжелая деменция.	

Приведенная интерпретация данных MMSE носит ориентировочный характер, постановка клинического диагноза деменции не должна основываться только на результатах этого теста. Наряду с количественной обработкой результатов необходимо проводить и их качественный анализ. Кроме того, нужно индивидуально подходить к интерпретации результатов исследования у пациентов с выраженными речевыми нарушениями, двигательными расстройствами, особенно с гемипарезом в правой руке, нарушениями слуха и зрения.

Оценка когнитивных функций при депрессиях разной степени тяжести требует также особого подхода, поскольку у таких пациентов, как правило, имеют место явления обратимого когнитивного снижения, которые редуцируются по мере купирования аффективной симптоматики. Для объективизации истинного уровня когнитивных расстройств у этих больных необходимо проводить их обследование в динамике. Диагностически значимыми являются результаты исследования, проведенного после редукции депрессивной симптоматики.

Следует отметить, что диагностическая чувствительность этой методики не является абсолютной, а носит в определенной степени избирательный характер. Чувствительность данного теста ниже при деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур и при деменциях с поражением лобных долей головного мозга.

Полученные с помощью MMSE результаты должны быть сопоставлены с данными клинического и других параклинических исследований. Пациенты, получившие по данному тесту результаты, выходящие за границы нормы, должны быть направлены к клиническому психологу для углубленного психодиагностического исследования.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Оригинальное название: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	
Источник: Zigmond A.S.; Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983; 67(6): с. 361 – 370.	
Тип: шкала оценки	
Назначение: скрининговая шкала оценки выраженности тревоги и депрессии	
Шаблон:	
Т	1.Я напряжен. Мне не по себе
3	все время
2	часто
1	время от времени, иногда
0	совсем не испытываю
Д	2.То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство
0	определенно это так
1	наверное, это так
2	лишь в очень малой степени это так
3	это совсем не так
Т	3.Мне страшно. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться
3	определенно это так, и страх очень сильный
2	да, это так, но страх не очень сильный
1	иногда, но это меня не беспокоит
0	совсем не испытываю
Д	4.Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное
0	определенно, это так
1	наверное, это так
2	лишь в очень малой степени это так
3	совсем не способен
Т	5.Беспокойные мысли крутятся у меня в голове

3		постоянно
2		большую часть времени
1		время от времени
0		только иногда
Д	6.Я чувствую себя бодрым	
3		совсем не чувствую
2		очень редко
1		иногда
0		практически все время
Т	7.Я легко могу сесть и расслабиться	
0		определенно, это так
1		наверное, это так
2		лишь изредка это так
3		совсем не могу
Д	8.Мне кажется, что я стал все делать очень медленно	
3		практически все время
2		часто
1		иногда
0		совсем нет
Т	9. Я испытываю внутренне напряжение или дрожь	
0		совсем не испытываю
1		иногда
2		часто
3		очень часто
Д	10.Я не слежу за своей внешностью	
3		определенно это так
2		я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
1		может быть, я стал меньше уделять этому внимания

0		я слежу за собой так же, как и раньше
Т	11. Я не могу усидеть на месте, словно мне постоянно нужно двигаться	
0		определенно, это так
1		наверное, это так
2		лишь в очень малой степени это так
3		совсем не способен
Д	12. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения	
0		точно так, как и обычно
1		да, но не в той степени, как раньше
2		значительно меньше, чем раньше
3		совсем не считаю
Т	13. У меня бывает внезапное чувство паники	
3		действительно, очень часто
2		довольно часто
1		не так уж часто
0		совсем не бывает
Д	14. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы	
0		часто
1		иногда
2		редко
3		очень редко

Интерпретация результатов:

Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы:

- «тревога» (нечетные пункты — 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13)
- «депрессия» (четные пункты — 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14).

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность).

0-7 баллов - «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии).

8-10 баллов - «субклинически выраженная тревога / депрессия».

11 баллов и выше - «клинически выраженная тревога / депрессия».