

На правах рукописи

АБРАМОВ
КОНСТАНТИН БОРИСОВИЧ

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ХИРУРГИЯ
ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

14.01.18 – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2017

Работа выполнена в «Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. профессора А. Л. Поленова» – филиале ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Хачатрян Вильям Арамович

Официальные оппоненты: Гармашов Юрий Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор кафедры
детской невропатологии и нейрохирургии
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ
РФ

Скоромец Тарас Александрович
доктор медицинских наук, профессор кафедры
нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-
Петербургский государственный медицинский
университет им. академика И. П. Павлова» МЗ РФ

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования"
Минздрава РФ

Защита диссертации состоится «_____» 2017 г. в _____ час на
заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Северо-Западный
федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава РФ (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д.12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института имени
проф. А. Л. Поленова

Автореферат разослан «_____» 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Персонализированную медицину определяют как быстро развивающуюся область здравоохранения, основанную на индивидуальном подходе к результатам анализа возникновения и течения заболевания, а также его динамики по ходу лечения (Дедов И.И. с соавт., 2012; Chan I.S. et al., 2011; Jain K.K., 2015). В связи с анатомо-функциональными особенностями детского возраста такой подход к лечению детей с височной эпилепсией особенно актуален.

Диагностика и лечение эпилепсии считается важной социально-медицинской проблемой. По различным оценкам, заболеваемость детской эпилепсией составляет от 0,5 до 0,7 на 1000 человек в год (Громов С.А., 2004; Гехт А.Б., 2006; Гузева В.В., 2007; Cavazzutti G.B., 1980; Ока Е. et al., 2006; Eriksson K.J. et al., 2006; Wirrell E.C. et al., 2011; Beghi Е. et al., 2014). Височная форма составляет 25-30% всех случаев эпилепсии (Мухин К.Ю., 2000; Хачатрян В.А. и соавт., 2008; Лебедева А.В., 2011) и до 60% всех случаев её симптоматических фокальных форм (Manford M. et al., 1992), являясь наименее поддающейся лекарственной терапии формой заболевания (Петрухин А.С., 2000; Мухин К.Ю., 2000; Зенков Л.Р., 2003; Воронкова К.В., 2008; Гусев Е.И., Гехт А.Б., 2015). Медикаментозно-резистентная эпилепсия характеризуется прогредиентным течением, оказывающим выраженное негативное влияние на качество жизни больных (Зенков Л.Р., Притыко А.Г., 2003; Громов С.А., 2004; Гехт А.Б., 2010; Меликян Э.Г., 2011; Лебедева А.В., 2011; Авакян Г.Н. и соавт., 2016; Walczak T.S. et al., 2001; Malmgren K., 2005; Shorvon S.D., 2010; Aggarwal A., 2011). Доказано преимущество операции перед медикаментозной терапией при височной эпилепсии у детей (Хачатрян В.А. и соавт., 2017; Engel J.Jr., 1993; Wiebe S. et al., 2001).

Современные тенденции развития подходов к хирургическому лечению эпилепсии сводятся к устраниению неблагоприятного воздействия как резистентной эпилепсии, так и антиэпилептической терапии. В то же время исходы хирургического лечения можно считать удовлетворительными лишь в

половине случаев (Citow S.J., 2010; Wyllie E. et al., 2011). Таким образом, очевидна целесообразность исследования, направленного на выявление факторов, влияющих на результаты хирургического лечения височной эпилепсии у детей, для разработки эффективной системы ее хирургической коррекции.

Степень разработанности темы исследования

Факторы, влияющие на эффективность хирургического лечения височной эпилепсии у детей, изучены недостаточно, а их значение часто недооценивается при планировании лечения. В ряде работ показана связь стороны резекции и результатов хирургии височной эпилепсии (Janszky J. et al., 2005), выявлено значение склероза гиппокампа (McIntosh A.M. et al., 2001; Cohen-Gadol A.A. et al., 2006; Chen X. et al., 2006; West S. et al., 2016), возраста и длительности заболевания (Шершевер А.С., 2005; Касумов В.Р., 2006; Асатрян Э.А., 2016; Janszky J. et al., 2005), частоты и выраженности психических расстройств, значение отягощённой наследственности и перинатального анамнеза, а также вида хирургического вмешательства (Wyler A.R. et al., 1995; Шершевер А.С., 2005; Касумов В.Р., 2006; Liang S. et al., 2010; Schramm J. et al., 2011). Оценено значение этиологии и типа припадков (Шершевер А.С., 2005; Касумов В.Р., 2006; Englot D.J. et al., 2013; Асатрян Э.А. 2016), роль фебрильных судорог в анамнезе, соответствие предоперационных МРТ и ЭЭГ, выявление эпилептиформной активности после операции (McIntosh A.M. et al., 2001; West S. et al., 2016).

Однако, эти исследования включают изучение лишь отдельных факторов, что ограничивает комплексную оценку их влияния на исход хирургического лечения у конкретного больного. Кроме того, не достаточно изучена роль распространенности патологических изменений мозга по данным МРТ, значение латерализации клинических проявлений по семиологии приступов, роль количества ранее применяемых антиэпилептических препаратов, а также значение данных факторов для ближайшего и отделенного результатов лечения.

Выявление и оценка значимости этих факторов позволит разработать оптимальную персонализированную тактику ведения больных с височной эпилепсией и улучшит их качество жизни.

Цель исследования

Внедрение персонифицированного подхода в диагностике и лечении медикаментозно-резистентной височной эпилепсии у детей путем уточнения факторов, влияющих на исход операции.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинических и электроэнцефалографических проявлений височной эпилепсии у детей.
2. Установить особенности структурного поражения мозга у детей с височной эпилепсией.
3. Оценить эффективность хирургического лечения височной эпилепсии у детей.
4. Уточнить персонализированные факторы, влияющие на исход хирургического лечения детей с височной эпилепсией.

Научная новизна

Выделены факторы эффективности хирургического лечения медикаментозно-резистентной височной эпилепсии у детей, определены прогностически значимые позитивные и негативные факторы и, в итоге, теоретически обоснован выбор алгоритмов хирургии.

Установлена связь между перинатальной патологией, тяжестью клинических проявлений, структурными изменениями мозга и результатом хирургического лечения детей с медикаментозно-резистентной эпилепсией. Выявлена связь между возрастом начала заболевания, длительностью заболевания и отрицательными исходами операций.

Получены дополнительные данные, доказывающие важную роль перинатальной патологии и структурных изменений мозга в эволюции височной эпилепсии у детей.

Сопоставлены персонализированные факторы исхода хирургического лечения височной эпилепсии у детей в ближайшем и отдаленном периодах наблюдений. Установлено, что результат стабилизируется в течении 2 лет после операции и в последующем, в течение от 3 до 5 лет, остается стойким. Доказано,

что результат хирургического лечения, а также возможные показания к повторной операции целесообразно обсуждать не ранее чем через 3 года после операции.

Теоретическое и практическое значение

Посредством анализа результатов лечения при различной длительности заболевания оптимизирован выбор тактики лечения, учитывающий особенности проявлений заболевания, конституциональные особенности ребенка и наличие интеркуррентных заболеваний; таким образом, персонифицированы алгоритм и выбор тактики хирургического лечения.

Разработана методика межполушарной дисконнекции для лечения больных с медикаментозно-резистентной прогредиентной эпилепсией (патент РФ № 2626983 от 02.08.2017 г.).

Усовершенствована существующая методика хирургического лечения височной эпилепсии – темпоральная субэпендимарная дисконнекция (приоритетная справка вх. № 058675 от 16.09.2016 г.).

Выделены персонализированные факторы, позволяющие усовершенствовать систему отбора больных для проведения операции.

Усовершенствована тактика послеоперационной противосудорожной терапии медикаментозно-резистентной височной эпилепсии у детей, учитывающая позитивные и негативные предикторы хирургического лечения, а также особенности антиэпилептической терапии, проводимой до операции.

Уточнены показания к проведению операций и усовершенствован подход к лечению, определяющий приоритетность методов хирургического лечения с учетом персонализированных факторов исхода операций.

Методология и методы исследования

Проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов хирургического лечения 80 детей с медикаментозно-резистентной височной эпилепсией, оперированных в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в период с 2011 по 2016 гг. Данные предоперационного и послеоперационного клинического и инструментального (МРТ, ПЭТ, ЭЭГ) обследования, а также данные интраоперационной диагностики (ЭКоГ) сопоставлялись с динамикой

клинических проявлений височной эпилепсии после операции. На основании выявления статистически значимой зависимости составлялось представление о достоверности прогностических факторов эффективности хирургического лечения височной эпилепсии в ближайшем и отдаленном периодах.

Основные положения, выносимые на защиту

Течение медикаментозно-резистентной височной эпилепсии характеризуется частыми полиморфными пароксизмами, приводящими к прогрессированию психопатологической симптоматики.

Для медикаментозно-резистентной височной эпилепсии у детей характерна полиморфная картина структурных изменений мозга, а также сочетание патологических процессов, обуславливающих развитие эпилепсии.

Хирургическое лечение детей с медикаментозно-резистентной височной эпилепсией позволяет добиться регресса патологического процесса или стабилизации состояния в большинстве случаев, что отражается на качестве жизни больных.

Результаты лечения зависят от индивидуальных факторов (возраст, наличие отягощающих перинатальных факторов и коморбидных состояний и др.), а также от течения заболевания, этиологии и выбранных методов хирургического лечения.

Персонализированный подход к лечению медикаментозно-резистентной височной детской эпилепсии должен учитывать как индивидуальные особенности больного, так и особенности течения патологического процесса.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования. Им определены цель, задачи, необходимый диагностический комплекс, проведен основной объём исследования, сформулированы положения, выводы и практические рекомендации, написан текст диссертации и автореферат. Степень личного участия высока (более 90%), подтверждена актом проверки первичных материалов.

Степень достоверности и апробация результатов

Для решения поставленных задач установлены критерии отбора больных и необходимый объём исследования. Результаты клинического и инструментального

обследования, а также исходы хирургического лечения оценивались в соответствии с общепринятыми шкалами и классификациями. Достоверность полученных результатов подтверждена соответствующими методами статистического анализа: применялся χ^2 -тест Пирсона с поправкой Бонферони при множественном сравнении.

Материалы диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (2015 г., 2016 г., 2017 г., СПб), V Юбилейном Балтийском конгрессе по детской неврологии (2015 г., СПб), VII ежегодной научной конференции Совета молодых ученых и специалистов ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» (2015 г., Санкт-Петербург), I Российском конгрессе функциональных и стереотаксических нейрохирургов (2016 г., Москва), V Российско-Японском нейрохирургическом симпозиуме (2016 г., Казань), 12-м Европейском конгрессе по эпилептологии (2016 г., Прага), VI Международной научно-практической конференции «Душевное здоровье населения на границе Европы и Азии» (2016 г., Оренбург), 32-м Международном конгрессе по эпилепсии (2017 г., Барселона), обсуждены на заседании проблемной комиссии «Нейрохирургия детского возраста» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова.

По теме диссертации опубликовано 26 работ, из них 4 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ, получен патент на изобретение (патент РФ № 2626983 от 02.08.2017 г.). В публикациях освещены особенности клинико-электроэнцефалографических проявлений симптоматической височной эпилепсии, роль различных факторов, влияющих на результаты хирургического лечения, особенности предоперационной подготовки и хирургической тактики больных детского возраста.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 319 источников (из них 96 отечественных и 223 зарубежных), и приложения. Диссертация представлена на 204 страницах машинописного текста, содержит 59 таблиц, иллюстрирована 29 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика материала и методов исследования

Изучены результаты обследования и лечения 80 детей в возрасте от 2 до 17 лет с височной эпилепсией в отделении нейрохирургии детского возраста РНХИ им. проф. А. Л. Поленова за период 2011 - 2016 гг.

Проводилось клинико-неврологическое, электрофизиологическое (ЭЭГ, видео-ЭЭГ мониторинг, ЭКоГ-мониторинг с инвазивных электродов, ЭКоГ, ЭСКоГ), нейровизуализационное (СКТ, СКТ-ангиография, СКТ-перфузия, высокопольное и сверхвысокопольное МРТ, МР-спектроскопия, фМРТ, МР-трактография, МР-перфузия, ПЭТ и ОФЭКТ, нейросонография и ультразвуковая транскраниальная допплерография) и клинико-лабораторное обследование.

Более половины (51,25%) детей на момент операции находились в 8–13-летнем возрасте, средний возраст составил $M=10,5\pm0,45$ лет. У 55% пациентов манифестация заболевания отмечена в возрасте до 1 года, средний возраст при этом составил 4,5 года.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез был отмечен в 36 (45%) случаях, 7 (8,75%) детей рождены при сроке беременности до 38 недель. Коморбидные состояния выявлены у 18 (22,5%) детей.

Отягощенная наследственность по эпилепсии выявлена у 5 (6,25%) пациентов. Фебрильные судороги и/или эпилептические реакции в анамнезе отмечались в 15 (18,75%) случаях.

В 2/3 случаев длительность заболевания превышала 3 года. 32,5% детей страдали эпилепсией 7 лет и более. Средняя длительность заболевания составила 6 лет. У 1/5 выявлялись комплексные парциальные приступы, у 5 (6,25%) – простые парциальные. В подавляющем большинстве случаев (62,5%) зарегистрированы комплексные парциальные припадки с вторичной генерализацией. Полиморфные припадки встречались в 46,25% случаев, из них в 12,5% – было сочетание 3 и более типов приступов. При поступлении припадки расценивались как височные в 30% случаев, височные с включением других отделов мозга в 60% и генерализованные в 10% случаев. Частые припадки были в 83,75%

наблюдений, из них в 15% еженедельные, в 25% от 2 до 6 в неделю, в 43,75% – ежедневные; статусное течение было у 20 (25%) пациентов.

Нейropsихологическое обследование выявило наличие психопатологической симптоматики в подавляющем большинстве (91,25%) случаев и существенно отягощало течение заболевания. У 41 (51,25%) ребенка она была выражена и резко выражена при позднем начале заболевания. Средний показатель тревожности в изученной популяции детей с эпилепсией составил 34,76 баллов.

При оценке предоперационного качества жизни выявлено, что наиболее значимыми были «физические ограничения», обусловленные наличием приступов ($20,74 \pm 5,53$ баллов), «речевые нарушения» ($31,4 \pm 8,9$ баллов), а также «снижение внимания» ($31,11 \pm 7,85$ баллов); «итоговый показатель качества жизни» в предоперационном периоде составил $41,71 \pm 3,02$ баллов.

Во всех случаях комплексное медикаментозное лечение в условиях более двух специализированных учреждений оказалось неэффективным. У большинства пациентов применялась полiterапия. У 14 (17,5%) детей дозировка антиконвульсантов превышала среднюю терапевтическую дозу, что подтверждено повышением концентрации в плазме крови у 6.

МРТ головного мозга (1,5 Тл и/или 3 Тл) проведена всем пациентам и позволила выявить структурные изменения у 75 (93,75%) пациентов.

Все МР-изменения были распределены на: локальные - в пределах височной доли (60%); распространенные - выходящие за ее пределы (34%); с отсутствием видимых изменений (6%) (рисунок 1).

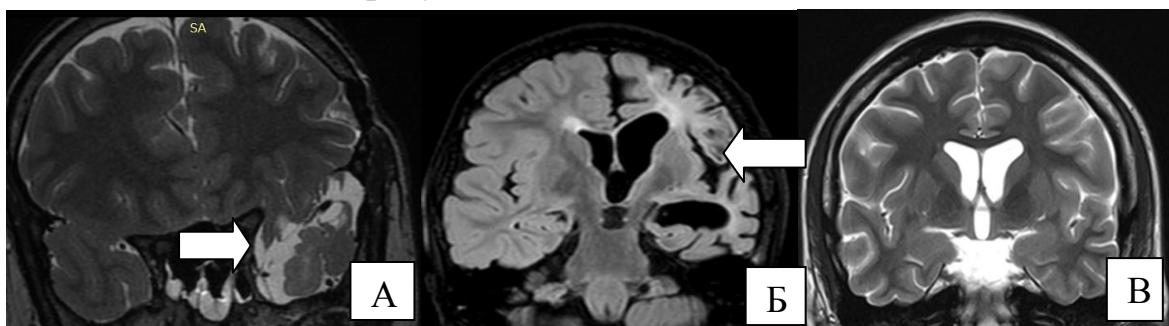


Рисунок 1. – Распределение МР-изменений по степени распространенности: А. – локальные изменения; Б. – диффузные; В. – МР-негативная форма (указаны стрелкой)

ЭЭГ-исследования в динамике проведены всем больным. Оценивалась

возбудимость мозга, степень формирования и пространственное распределение основных ритмов; патологическая, в том числе пароксизмальная ЭЭГ-активность.

С помощью ЭЭГ характеризовали фоновую активность головного мозга, а также наличие, выраженность, локализацию, доминирование патологической активности (рисунок 2).

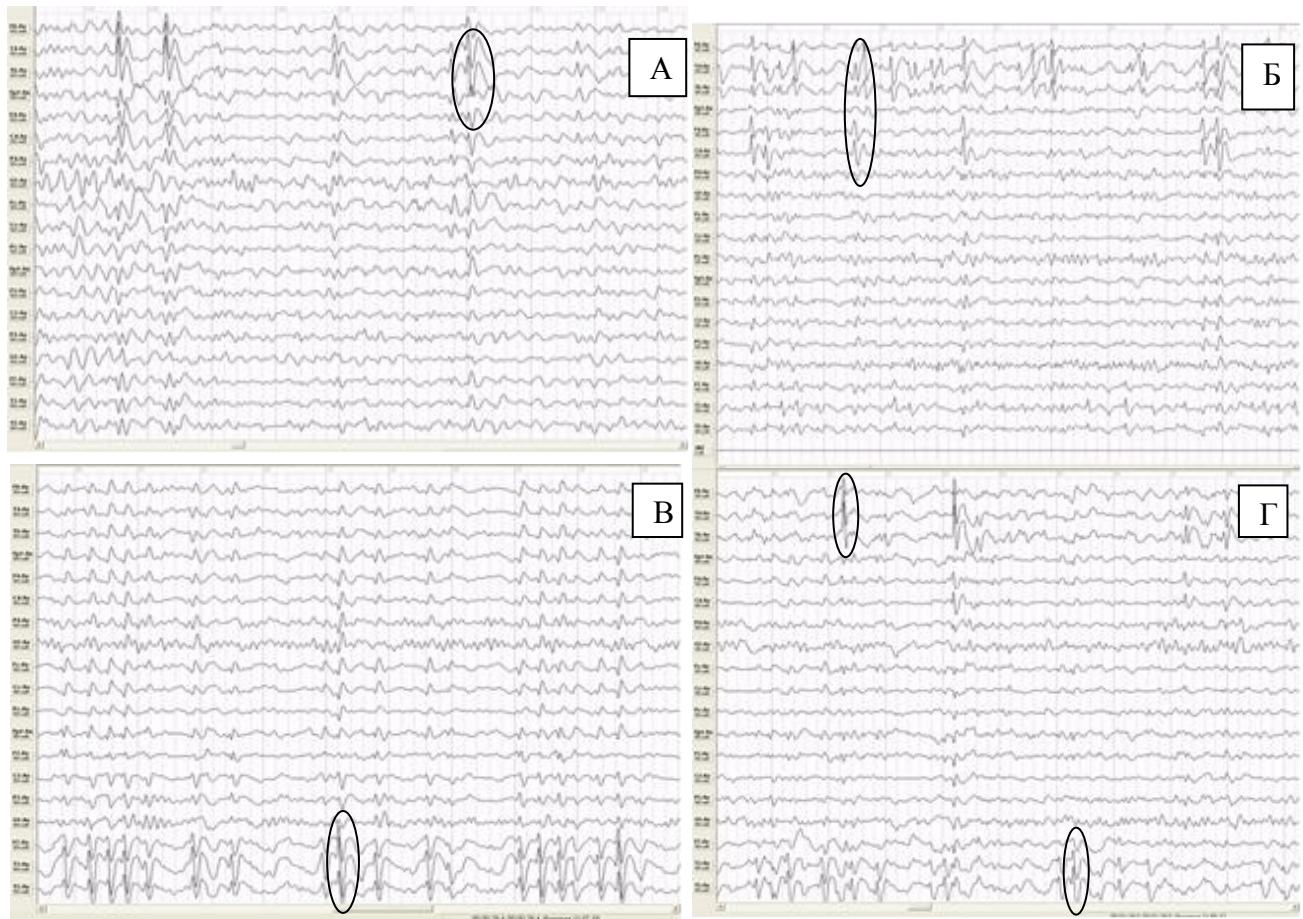


Рисунок 2. – Варианты ЭЭГ-активности у исследованных больных: А. – регистрируются очаговые изменения пароксизмального характера в височном отделе правого полушария; Б. – регистрируется пароксизмальная активность в лобно-височном отделе правого полушария; В. – регистрируется пароксизмальная активность в височном отделе левого полушария; Г. – формирование независимых очагов в височном отделе обоих полушарий

По степени вовлечения структур головного мозга по данным ЭЭГ выделяли 4 типа электрофизиологических вариантов височной эпилепсии: 1) одноочаговый височный – 63%; 2) бitemporalnyy – 11%; 3) temporo-ekstratemporalnyy unilaterallyy (с формированием 2 очагов в одном полушарии) – 10%; 4) temporo-ekstratemporalnyy с формированием более 2 очагов в обоих

полушариях – 16% (Jasper H., 1948).

Таким образом, для исследуемого контингента больных было свойственно раннее начало заболевания, тяжесть клинических проявлений, медикаментозная резистентность патологического процесса, прогредиентность течения на фоне комплексного лечения. Эти особенности являлись основанием для проведения хирургического лечения.

Оперативные вмешательства были направлены на удаление эпилептического очага (блок-резекция неокортикальных и/или палекортикальных отделов височной доли – 51,25%) и/или удаление зоны структурных изменений (лезионэктомии (lesionectomy) – 32,5%). У 6,25% пациентов применяли субпиальные мультифокальные резекции, у 10% – другие методы операций (эндоскопическое иссечение стенок кисты, эмболизация АВМ ONYX, темпоротомия) (рисунок 3).

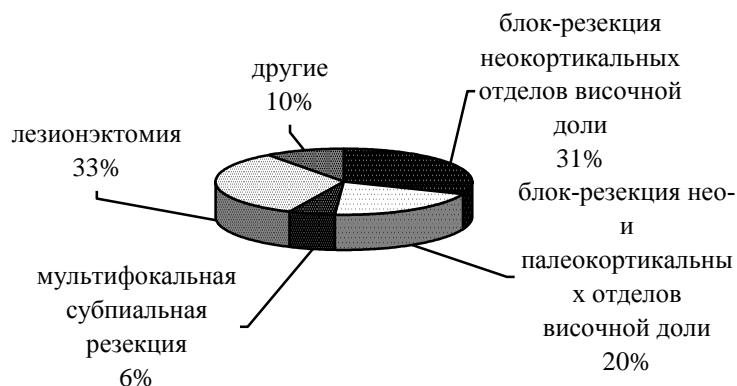


Рисунок 3. – Тип оперативных вмешательств

Отдаленные результаты хирургического лечения изучены у 44 (55%) больных. Катамнез составил от 1 года до 5,2 лет (в среднем $2,26 \pm 0,18$ года), исход хирургического лечения оценивали по шкале Engel (Engel J.Jr., 1993).

В отдаленном периоде мы исследовали качество жизни у пациентов после хирургического лечения с помощью опросника QOLCE, где сравнили результаты пациентов, у которых было достигнуто полное прекращение приступов (исход Engel I) и с урежением или без динамики частоты приступов (Engel II-IV).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 5 (6,25%) детей хирургическое лечение оказалось малоэффективно или безрезультативно. В остальных случаях достигнут значительный регресс проявлений заболевания. В целом, результат по типу Engel I достигнут у 72,5% пациентов (таблица 1).

Таблица 1. – Тип хирургии и ближайший результат лечения

| Тип хирургии | Ближайший исход | | | | Всего | |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|--|----------------|------|
| | Прекращение | Сокращение на 75% | Сокращение на 50% | Незначительное урежение или без динамики | | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n | (%) |
| Неокортикалльная резекция | 17 (68%) (29,3%) | 5 (20%) (29,4%) | 1 (4%) (33,3%) | 2 (8%) (100%) | 25 (31,25%) | 100% |
| Нео+палеокортикалльная резекция | 13 (81,25%) (22,4%) | 2 (12,5%) (11,8%) | 1 (6,25%) (33,3%) | 0 | 16 (20%) | 100% |
| Мультифокальная субпиальная резекция | 2 (40%) (3,44%) | 3 (60%) (17,6%) | 0 | 0 | 5 (6,25%) | 100% |
| Лезионэктомия | 23 (88,5%) (39,6%) | 3 (11,5%) (17,6%) | 0 | 0 | 26 (32,5%) | 100% |
| Прочее | 3 (37,5%) (5,2%) | 4 (50%) (23,5%) | 1 (12,5%) (33,3%) | 0 | 8 (10%) | 100% |
| Всего | 58 (72,5%) (100%) | 17 (21,25%) (100%) | 3 (3,75%) (100%) | 2 (2,5%) (100%) | 80 | 100% |

Лучшие результаты были при лезионэктомии и резекции неокортикальных и палеокортикальных отделов. В отдаленном периоде результат по Engel I достигнут в 54,54% случаев, Engel II – в 29,54%, Engel III – в 11,36%, Engel IV – 4,54%.

На рисунке 4 сравниваются средние значения по шкале Engel в ближайшем и в отдаленном периоде ($1,34 \pm 0,68$ и $1,66 \pm 0,861$, соответственно), и в среднем в течение $26,21 \pm 15,28$ месяцев наблюдается ухудшение результатов.

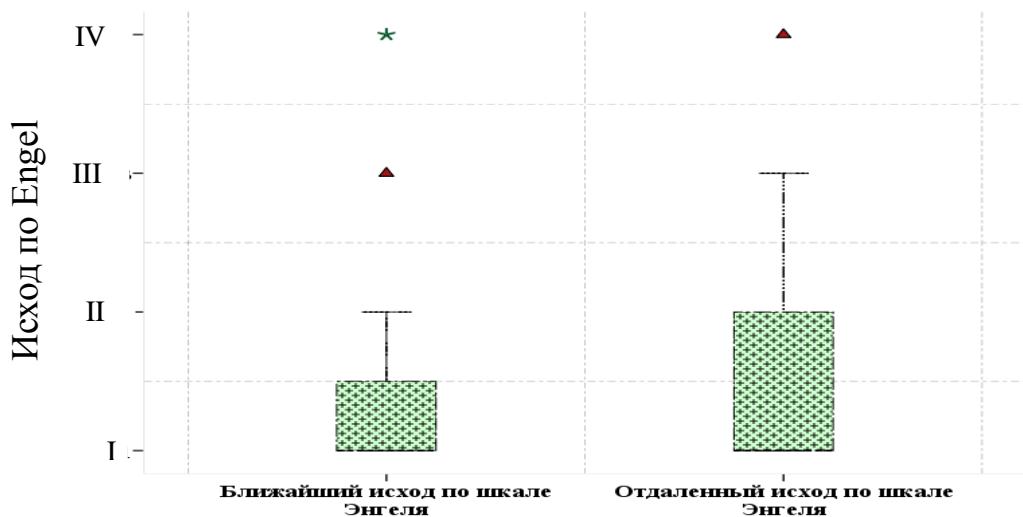


Рисунок 4. – Распределение наблюдений по средним значениям по шкале Engel в ближайшем и в отдаленном периоде

При оценке показателей качества жизни в зависимости от исхода хирургического лечения отмечено, что в группе детей без приступов достоверно лучше значения качества жизни в следующих субсферах: «речевые нарушения», «физические ограничения», «энергичность/слабость», «общее качество жизни» и «общий показатель» (итоговый показатель всех субсфер) ($p<0,05$) (рисунок 5).

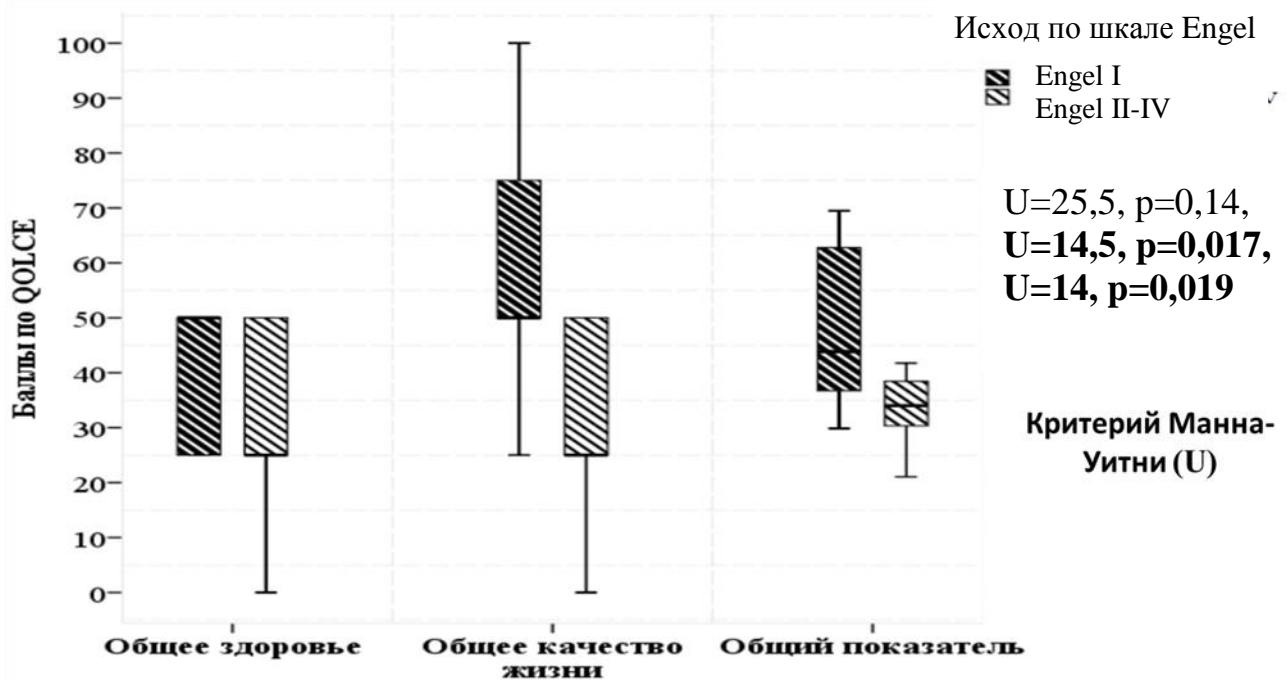


Рисунок 5. – Распределение наблюдений после операции по результатам опросника QOLCE в субсферах «общее здоровье», «общее качество жизни», а также «общий показатель по всем субшкалам» в зависимости от исхода заболевания

Влияние персонализированных факторов на исход хирургического лечения

А. Факторы, влияющие на ближайший результат хирургического лечения симптоматической височной эпилепсии у детей.

Проанализированы факторы, влияющие на исход хирургического лечения в ближайшем периоде, для выделения предикторов благоприятного и неблагоприятного исходов (таблица 2).

Таблица 2. – Сводная таблица положительных и отрицательных факторов, влияющих на ближайший результат лечения

| Положительный фактор | Отрицательный фактор |
|---|---|
| возраст на момент операции старше 4 лет ($p<0,01$) | возраст на момент операции младше 4 лет ($p<0,01$) |
| возраст манифестации заболевания старше 7 лет ($p<0,05$) | возраст манифестации заболевания младше 7 лет ($p<0,01$) |
| пациенты с новообразованиями, сосудистыми мальформациями и туберозным склерозом ($p<0,05$) | пациенты с последствиями нейроинфекции ($p<0,05$) |
| отсутствие отягощающих перинатальных факторов ($p<0,01$) | наличие отягощающих перинатальных факторов ($p<0,01$) |
| 3 и менее антиконвульсантов в анамнезе ($p<0,01$) | ≥ 4 антиконвульсантов в анамнезе ($p<0,01$) |
| припадки от 1 до 3 в месяц ($p<0,05$) | частые припадки ($p<0,05$) |
| отсутствие очаговой неврологической симптоматики ($p<0,05$) | наличие очаговой неврологической симптоматики ($p<0,05$) |
| умеренные изменения на ЭЭГ ($p<0,05$) | грубые изменения на ЭЭГ ($p<0,05$) |
| темперальная варианта ЭЭГ ($p<0,01$) | темперо-экстрапоральная варианта ЭЭГ ($p<0,01$) |
| лэзионэктомия или расширенная неокортикальная резекция (с амигдалогиппокампэктомией) ($p<0,05$) | мультифокальная субпialная резекция ($p<0,05$) |
| отсутствие пароксизмальной активности на ЭЭГ после операции ($p<0,01$) | регистрация пароксизмальной активности на ЭЭГ после операции ($p<0,01$) |
| отсутствие ранних послеоперационных приступов ($p<0,01$) | наличие ранних послеоперационных приступов ($p<0,01$) |

Установлено также, что не влияют на исход в ближайшем периоде ($p>0,05$): длительность заболевания, пол, наличие фебрильных судорог в анамнезе, наследственная отягощенность, наличие коморбидных состояний, тип припадков,

полиморфизм приступов, склонность к статусному и серийному течению, выраженность латерализации по семиологии приступов, степень выраженности психопатологической симптоматики, распространенность изменений по МРТ, совпадение данных МРТ и ЭЭГ, применение инвазивного мониторинга, морфологические изменения, сторона резекции.

Б. Факторы, влияющие на отдаленный результат хирургического лечения симптоматической височной эпилепсии у детей.

Анализ факторов, оказывающих существенное влияние на исход операций у пациентов с симптоматической височной эпилепсией детского возраста в отдаленном периоде, позволил выделить позитивные и негативные предикторы (таблица 3).

В то же время не влияют на исход в отдаленном периоде ($p>0,05$): возраст на момент операции наследственная отягощенность, наличие перинатальных факторов, тип припадков, частота припадков, полиморфизм приступов, выраженность латерализации по семиологии приступов, наличие очаговой неврологической симптоматики, степень выраженности психопатологической симптоматики, распространенность изменений по МРТ, выраженность ЭЭГ-изменений, локализационный вариант по ЭЭГ, конкордантность данных по МРТ и ЭЭГ, применение инвазивного ЭКоГ-мониторинга, наличие эпилептической активности по данным ЭЭГ после операции.

Таблица 3. – Сводная таблица положительных и отрицательных факторов, влияющих на отдаленный результат лечения

| Положительный фактор | Отрицательный фактор |
|--|---|
| возраст при манифестации заболевания старше 7 лет ($p<0,05$) | возраст при манифестации заболевания младше 7 лет ($p<0,05$) |
| длительность заболевания < 3-х лет ($p<0,05$) | длительность заболевания > 3-х лет ($p<0,05$) |
| мужской пол ($p<0,01$) | женский пол ($p<0,01$) |
| пациенты с новообразованиями, сосудистыми мальформациями и туберозным склерозом ($p<0,01$) | пациенты с последствиями нейроинфекции, рубцово-глиозными и атрофически-ишемическими изменениями ($p<0,01$) |

| | |
|---|---|
| отсутствие фебрильных судорог в анамнезе ($p<0,05$) | наличие фебрильных судорог в анамнезе ($p<0,05$) |
| отсутствие коморбидных состояний ($p<0,05$) | наличие коморбидных состояний ($p<0,05$) |
| ≤ 3 антиконвульсантов в анамнезе ($p<0,01$) | ≥ 4 антиконвульсантов в анамнезе ($p<0,01$) |
| отсутствие склонности к серийному или статусному течению ($p<0,01$) | наличие склонности к серийному или статусному течению ($p<0,01$) |
| лезионэктомия ($p<0,05$) | мультифокальная субпиальная резекция ($p<0,05$) |
| выявление при гистологии новообразований, сосудистых мальформаций и туберозного склероза ($p<0,05$) | выявление при гистологии эпилептической лейкоэнцефалопатии ($p<0,05$) |
| левосторонняя резекция ($p<0,05$) | правосторонняя резекция ($p<0,05$) |
| отсутствие ранних послеоперационных приступов ($p<0,01$) | наличие ранних послеоперационных приступов ($p<0,01$) |

B. Факторы, влияющие на ближайший и отдаленный результат хирургического лечения симптоматической височной эпилепсии у детей.

Анализ факторов, оказывающих существенное влияние на исход операций у пациентов с симптоматической височной эпилепсией детского возраста в ближайшем и отдаленном периодах, позволил выделить позитивные и негативные предикторы (таблица 4).

Не влияют на исход ни в ближайшем, ни в отдаленном периоде наблюдения: наследственная отягощенность, тип припадков, полиморфизм приступов, выраженность латерализации по семиологии приступов, степень выраженности психопатологической симптоматики, распространенность изменений по МРТ, совпадение данных по МРТ и ЭЭГ.

Установленные негативные и позитивные предикторы хирургии височной эпилепсии у детей включаются в алгоритм выбора рациональной тактики лечения медикаментозно-резистентных форм заболевания у этих лиц.

Таблица 4. – Сводная таблица положительных и отрицательных факторов, влияющих на ближайший (1), отдаленный (2), а также на ближайший и отдаленный (3) результат лечения

| Положительный фактор | Отрицательный фактор |
|--|---|
| возраст на момент операции > 4 лет (1) | возраст на момент операции < 4 лет (1) |
| возраст при манифестации заболевания после 7 лет (3) | возраст при манифестации заболевания до 7 лет (3) |
| длительность заболевания < 3-х лет (2) | длительность заболевания > 3-х лет (2) |
| мужской пол (2) | женский пол (2) |
| пациенты с новообразованиями, сосудистыми мальформациями и туберозным склерозом (3) | пациенты с последствиями нейроинфекции (3), рубцово-глиозными и атрофически-ишемическими изменениями, арахноидальными кистами, склерозом и/или атрофией гиппокампа (2) |
| отсутствие отягощающих перинатальных факторов (1) | наличие отягощающих перинатальных факторов (1) |
| отсутствие фебрильных судорог в анамнезе (2) | наличие фебрильных судорог в анамнезе (2) |
| отсутствие коморбидных состояний (2) | наличие коморбидных состояний (2) |
| 3 и менее антikonвульсантов в анамнезе (3) | ≥ 4 антikonвульсантов в анамнезе (3) |
| редкие припадки (1-3 в месяц) (1) | частые припадки (1) |
| отсутствие склонности к серийному или статусному течению (2) | наличие склонности к серийному или статусному течению (2) |
| отсутствие очаговой неврологической симптоматики (1) | наличие очаговой неврологической симптоматики (1) |
| умеренные изменения на ЭЭГ (1) | грубые изменения на ЭЭГ (1) |
| темперальная или бitemпоральная вариант ЭЭГ (1) | темперо-экстратемпоральный вариант ЭЭГ (1) |
| лезионэктомия (3) и расширенная неокортексальная резекция (с амигдалогиппокампэктомией) (1) | субпиальная и мультифокальная резекция (3) |
| выявление при гистологии новообразований, сосудистых мальформаций и туберозного склероза (2) | выявление при гистологии эпилептической лейкоэнцефалопатии (2) |
| левосторонняя резекция (2) | правосторонняя резекция (2) |
| отсутствие пароксизмальной активности на ЭЭГ после операции (1) | регистрация пароксизмальной активности на ЭЭГ после операции (1) |
| отсутствие ранних послеоперационных приступов (3) | наличие ранних послеоперационных приступов (3) |

Этими факторами являются показатели, отражающие возрастные и конституциональные особенности больного, особенности развития ребенка, характеристика эволюции заболевания и динамика ее на фоне терапии, ожидаемые результаты применения различных методов хирургического лечения, что делает данный подход персонализированным.

ВЫВОДЫ

1. Для детей с медикаментозно-резистентной височной эпилепсией характерно раннее начало заболевания, частые, полиморфные пароксизмы, грубая психопатологическая симптоматика и прогредиентное течение заболевания на фоне комплексного консервативного лечения. Выраженные и грубые ЭЭГ-изменения отмечались у 48,75% больных. Одноочаговый височный тип встречался в 62,5% случаев, бitemporальный – в 11,25%, темпоро-экстратемпоральный унилатеральный – в 10%, темпоро-экстратемпоральный с формированием более 2 очагов – в 16,25% наблюдениях.

2. Структурные изменения головного мозга у детей с медикаментозно-резистентной височной эпилепсией обнаружены в 93,75% случаев, из них кистозно-атрофические изменения – в 26,25%, новообразования мозга – в 22,5%, склероз гиппокампа – в 15%, мальформации коркового развития – в 11,25%, сосудистые мальформации - в 5%, а также другие изменения в 8,75% наблюдений.

3. В результате хирургического лечения в ближайшем послеоперационном периоде (до 12 мес) прекращение припадков достигнуто в 72,5%, в отдаленном (от 1 года до 5 лет) – в 54,6% случаев. При этом при прекращении приступов достоверно чаще отмечается улучшение качества жизни ребенка ($p<0,05$)

4. Благоприятными прогностическими факторами эффективности хирургического лечения оказались мужской пол ребенка ($p<0,01$), возраст в дебюте заболевания старше 7 лет ($p<0,01$), длительность заболевания менее 3 лет ($p<0,05$), прием менее чем 3 антиэпилептических препаратов в анамнезе ($p<0,01$), отсутствие серийных припадков и статусов ($p<0,01$), фебрильных припадков и эпилептических реакций в анамнезе ($p<0,05$), отсутствие коморбидных состояний ($p<0,05$), отсутствие приступов в послеоперационном периоде ($p<0,01$). Более

эффективными оказались левосторонние резекции эпилептического очага ($p<0,05$), лизионэктомии (удаление новообразований, сосудистых мальформаций, очагов туберозного склероза) ($p<0,05$).

5. Неблагоприятным в прогностическом плане оказалось хирургическое лечение височной эпилепсии при последствиях нейроинфекции, рубцово-глиозных и атрофических изменениях мозга, арахноидальных кистах ($p<0,01$), а также при выявлении эпилептической лейкоэнцефалопатии ($p<0,05$). Менее эффективными оказались мультифокальные субпиальные резекции ($p<0,05$).

6. Персонализированный подход к лечению височной медикаментозно-резистентной эпилепсии у детей должен учитывать возраст, особенности развития ребенка, наличие и характер интеркуррентной патологии, особенности течения заболевания, данные интроскопии, а также факторы как благоприятного, так и неблагоприятного исхода операций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хирургическое лечение рекомендуется предпочтительно в течении 3 лет от дебюта заболевания с применением этиотропных методик (лизионэктомия), резекции эпилептического очага в условиях ЭКоГ-мониторирования и УЗ-навигации.

2. В раннем послеоперационном периоде необходимо тщательное динамическое клиническое наблюдение за больным, при появлении пароксизмов в послеоперационном периоде рекомендуется проведение ЭЭГ-исследования, определение концентрации антиконвульсантов в сыворотке крови, нейropsихологическое обследование с целью определения адекватности антиконвульсантной терапии, а также выполнение нейровизуализационных исследования для исключения ятрогенных факторов развития пароксизмов.

3. В течение 2 лет после операции детям целесообразно проходить динамическое наблюдение невролога и нейрохирурга, в связи с высоким риском рецидива припадков, а при возобновлении приступов дети должны быть осмотрены нейрохирургом. При отсутствии эпилептических припадков в

послеоперационном периоде применение функциональных и других проб, стимулирующих пароксизмальную активность, проводить нецелесообразно.

4. Антиэpileптическую терапию необходимо продолжать после операции даже при ремиссии приступов. Снижение дозы противосудорожных препаратов с последующей их отменой можно рассматривать через 5 лет после операции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее развитие персонализированной диагностики и лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии требует тщательного анализа индивидуальных факторов исхода операции, а также совершенствование методов ранней диагностики и хирургического лечения. Перспективным считается изучение молекулярно-генетических методов исследования, а также сочетание методов нейровизуализации с электроэнцефалографией (ПЭТ/ЭЭГ, ОФЭКТ/ЭЭГ, фМРТ/ЭЭГ). Актуально внедрение малоинвазивных методов хирургического лечения («ROSA» – навигация, радиохирургия, ультразвуковая деструкция и др.).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абрамов, К.Б. Интраоперационная электрофизиологическая диагностика в прогнозировании результатов хирургического лечения эпилепсии у детей / В.А. Хачатрян, К.Э. Лебедев, К.Б. Абрамов и соавт. // Материалы II международной научно–практической конференции по нейропроеабилитации в нейрохирургии. – Казань, 2014. – С.154.
2. Абрамов, К.Б. Восприятие пространственных соотношений у детей с фармакорезистентной эпилепсией: Электронный ресурс / К.Б. Абрамов, О.О. Шмелева, В.А. Хачатрян и соавт. // Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии: Сб. ст. Всерос. науч.–практ. конф., посвящ. 155–летию кафедры нервных и душевных болезней Воен.–мед. акад. им. С.М. Кирова / Под ред. И.В. Литвиненко, В.К. Шамрея. – СПб.: Альта Астра, 2015. – С.116–117. – Режим доступа: <http://search.rsl.ru/ru/record/01008109207>. - Загл. с экрана.
3. Абрамов, К.Б. Гендерные аспекты фармакорезистентности при женской эпилепсии / Г.В. Одинцова, В.А. Хачатрян, К.Б. Абрамов и соавт. // Трудные и редкие

клинические случаи, диагностика и лечение эпилепсии / Под ред. В.И. Гузевой. – СПб., 2015. – Вып. X. – С. 142–143.

4. Абрамов, К.Б. Динамика эмоционально–поведенческого функционирования при хирургическом лечении эпилепсии / В.А. Хачатрян, О.О. Шмелева, Абрамов К.Б. и соавт. // V Юбилейного Балтийского конгресса по детской неврологии: Сб. – СПб., 2015. – С. 370–373.
5. Абрамов, К.Б. Интраоперационная электрофизиологическая диагностика в прогнозировании результатов хирургического лечения эпилепсии у детей / К.Э. Лебедев, М.Р. Маматханов, К.Б. Абрамов и соавт. // Материалы VII Всероссийского съезда нейрохирургов: Сб. – Казань, 2015. – С. 56.
6. Абрамов, К.Б. Хирургия эпилепсии и результаты нейропсихологического исследования у детей / К.Б. Абрамов // Санкт–Петербургские научные чтения – 2015: VI междунар. молодежного мед. конгр. – СПб., 2015. – С. 217–218.
7. Абрамов, К.Б. Общие принципы отбора детей для хирургического лечения эпилепсии / М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев, К.Б. Абрамов и соавт. // Поленовские чтения: Материалы XIV Всерос. науч.–практ. конф. – СПб., 2015. – С. 164.
8. Абрамов, К.Б. Параметры пароксизмальной активности головного мозга при электрокортикографии и электроэнцефалографии / К.Б. Абрамов // Трансляционная медицина. – 2015. – Прил. 2; VII Ежегодн. науч. конф. молодых уч. и спец. – СПб., 2015. – С. 116.
9. Абрамов, К.Б. Посттравматическая эпилепсия у детей / К.Б. Абрамов, М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев // Эпилептология в системе нейронаук: Сб. материалов конф. – СПб., 2015. – С. 34–35.
10. Абрамов, К.Б. Хирургия эпилепсии и нейропсихологические результаты у детей / К.Б. Абрамов // Трансляционная медицина. – 2015. – Прил. 2; VII Ежегодн. науч. конф. молодых уч. и спец. – СПб., 2015. – С. 116–117.
11. Абрамов, К.Б. Предоперационное обследование пациентов детского возраста со структурными поражениями головного мозга / А.Р. Тадевосян, К.Б. Абрамов, Одинцова Г.В. и соавт. // IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии: Материалы конф. – СПб., 2015. – С. 65.

12. Абрамов, К.Б. Роль инвазивного ЭЭГ-мониторинга в системе хирургического лечения эпилепсии у детей / К.Э. Лебедев, М.Р. Маматханов, К.Б. Абрамов и соавт. // Трансляционная медицина. – 2015. № 2. – С. 63.
13. Абрамов, К.Б. Хирургия эпилепсии и результаты нейропсихологического исследования у детей / К.Б. Абрамов, О.А. Топоркова, М.В. Александров, В.А. Хачатрян // Инновационные технологии в области неврологии и смежных специальностей: Материалы VI ежегодн. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2015. – С. 74–75.
14. Абрамов, К.Б. Алгоритм предоперационного нейрофизиологического обследования детей с фармакорезистентной эпилепсией / К.Б. Абрамов, М.В. Александров, В.А. Хачатрян // Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация: Материалы Четвертой науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2016. – С. 82–83.
15. Абрамов, К.Б. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения эпилепсии у детей и подростков / К.Э. Лебедев, М.Р. Маматханов, К.Б. Абрамов, В.А. Хачатрян и соавт. // I конгресс функциональных и стереотаксических нейрохирургов: Конгр. – М., 2016. – С. 33.
16. Абрамов, К.Б. Факторы, определяющие результаты хирургии фокальной эпилепсии у детей: Электронный ресурс / В.А. Хачатрян, М.Р. Маматханов, К.Б. Абрамов и соавт. // Поленовские чтения: Материалы XV науч.-практ. конф. – 2016. – С. 203. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
17. Абрамов, К.Б. Эпилепсия и беременность: основные направления современных исследований / Г.В. Одинцова, К.Б. Абрамов, А.А. Чугунова // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике: Материалы X междунар. науч.-практ. конф. – Чебоксары: ЦНС Интерактив плюс, 2016. — № 4-1 (10). – С. 89-92.
18. Абрамов, К.Б. Диагностика и результаты хирургического лечения симптоматической височной эпилепсии у детей: Электронный ресурс / К.Б. Абрамов, М.Р. Маматханов, К.Э. Лебедев, В.А. Хачатрян соавт. // Поленовские чтения: Материалы XVI науч.-практ. конф. – 2017. – С. 7. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
19. Абрамов, К.Б. Диагностика и результаты хирургического лечения эпилепсии у детей со структурными изменениями головного мозга / Э.А. Асатрян, К.Б.

Абрамов, М.Р. Маматханов, В.А. Хачатрян и соавт. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – № 9 (1). – С. 40–50.

20. Абрамов, К.Б. Перинатальные эпилептогенные факторы развития симптоматической височной эпилепсии у нейрохирургических пациентов детского возраста / К.Б. Абрамов, К.Э. Лебедев, М.Р. Маматханов, В.А. Хачатрян и соавт. // VII Балтийский конгресс по детской неврологии: Сб. – СПб., 2017. – С. 4.
21. Абрамов, К.Б. Персонализированная хирургия височной эпилепсии у детей / К.Б. Абрамов, К.Э. Лебедев, В.А. Хачатрян // VI конгресс нейрохирургов Украины: Сб. – Харьков; Украина, 2017. – С. 139.
22. Абрамов, К.Б. Проба Вада и её роль в предоперационном обследовании пациентов с эпилепсией / К.Б. Абрамов, С.М. Малышев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2017. – № 1 (51). – С. 65–72.
23. Абрамов, К.Б. Современные проблемы хирургии эпилепсии / Э.А. Асатрян, К.Б. Абрамов, А.Р. Тадевосян и соавт. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2017. – № 3 (86). – С. 36–48.
24. Абрамов, К.Б. Хирургическое лечение височной эпилепсии: проблемы и эффективность (на примере клинического случая) / Г.В. Одинцова, А.К. Куралбаев, К.Б. Абрамов и соавт. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – № 9 (2). – С. 41–49.
25. Abramov, K.B. Surgical treatment of medically intractable temporal lobe epilepsy in preschool children / M.R. Mamatkhanov, K.B. Abramov, K.A. Samochernykh et al. // Epilepsia. – 2016. – Vol. 57, suppl. 2. – P. 220.
26. Abramov, K.B. The contemporaneous issues of the epilepsy surgery / K.B. Abramov, W.A. Khachatryan, V.R. Kasumov et al. // 5th Russian–Japanese Neurosurgical Symposium. – Kazan; Russia. – P. 41.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВМ – артериовенозная мальформация

Видео-ЭЭГ мониторинг – видео-электроэнцефалографический мониторинг

МР-ангиография – магнитно-резонансная ангиография

МР-изменения – магнитно-резонансные изменения

МР-перfusion – магнитно-резонансная перфузия

МР-спектроскопия – магнитно-резонансная спектроскопия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МР-трактография – магнитно-резонансная трактография

НСГ – нейросонография

ОфЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СКТ – спиральная компьютерная томография
СКТ-ангиография – спиральная компьютерная томографическая ангиография
СКТ-перфузия – спиральная компьютерная перфузия
Стерео-ЭЭГ – стерео-электроэнцефалография
ТКДГ – транскраниальная допплерография
УЗ-навигация – ультразвуковая навигация
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ЭКоГ – электрокортикография
ЭСКоГ – электросубкортиковая томография
ЭЭГ – электроэнцефалография
QOLCE – Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire
M – Mean (среднее значение)