

На правах рукописи

ХАЧАТРЯН
РОЗА ГУРГЕНОВНА

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВОВЛЕЧЕНИЯ ОСТРОВКОВОЙ ДОЛИ
В ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПРИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Алексеева Татьяна Михайловна

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Гармашов Юрий Анатольевич

Официальные оппоненты: Гузева Валентина Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ

Михайлов Владимир Алексеевич
доктор медицинских наук, научный руководитель отделения реабилитации больных неврологического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

Защита состоится «_____» _____ 2021 г. в ____ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан _____ 2021г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эпилепсия является наиболее распространенным заболеванием нервной системы и встречается у 0,5-1,0% населения (Гехт А.Б. 2005; Гузева В.И. 2007,2009; Михайлов В.А. 2008, 2010; Повереннова И.Е. 2013; Veghi E. et al., 2014; Fisher R. et al., 2017). Височная форма эпилепсии составляет 60 % от всех случаев, среди которых примерно 30 % — фармакорезистентные (Авакян Г.Н. и соавт., 2016; Хачатрян В.А., 2016). Хирургическое лечение позволяет достичь свободы от приступов в 70% наблюдениях (Шершевер А.С., 2005; Карлов В.А., 2008; Хачатрян В.А. и соавт., 2008; Абрамов К.Б., 2017; Маматханов М.Р., 2020; Harroud A. et al., 2012; Barba C., 2016; Jobst B., 2019). Одной из основных причин терапевтических неудач является неадекватное установление участия соседних структур в эпилептическом процессе с формированием височной плюс формы заболевания. Выявлено, что наиболее часто это островковая доля (Isnard J. et al., 2000; Ryvlin P. et al., 2005; Barba C., 2017; Mazzola L. et al., 2017; Obadi S. et al., 2017, Wang H. et al., 2020; Singh T. et al., 2021).

Вовлечение соседней островковой доли в эпилептический процесс приводит к трансформации клинических проявлений височной эпилепсии и тем самым осложняет выбор рациональной тактики диагностики и лечения (Isnard J. et al., 2000; Ryvlin P. et al., 2005; Mazzola L. et al., 2017; Obadi S. et al., 2017; Barros A.D. et al., 2020).

Определение характеристик вовлечения островковой доли в эпилептический процесс, приведет к изменению диагностического алгоритма при височной эпилепсии и позволит улучшить результаты лечения, что подчеркивает актуальность и целесообразность исследования этого вопроса.

Степень разработанности темы исследования

Анализ вероятных причин хирургических неудач при височной эпилепсии показывает значимость вовлеченности островковой доли в патологический

процесс (Kahane P. et al., 2001, 2005; Andrade-Machado R. et al., 2016; Mazzola L. et al., 2017; Stefan H. et al., 2019; Jobst V. et al., 2019, Peltola M.E. 2020). Было установлено, что у больных с фармакорезистентными формами височной эпилепсии, вовлечение в эпилептический процесс островковой доли, приводит к ухудшению результатов хирургического лечения (Silfvenus H. et al., 1964; von Lehe M. et al., 2009; Harroud A. et al., 2012; Hu X. et al., 2020). Регистрация эпилептической активности, возникающей из коры островковой доли, позволила исследователям определить, что при структурном поражении головного мозга островковая доля эпилептизируется чаще, чем предполагалось ранее (Ostrowsky K. et al., 2000; Afif A. et al., 2010). Изучение структуры эпилептических припадков и психопатологической симптоматики при структурном поражении островковой доли позволило выделить возникающие при этом пароксизмальные проявления (Chervier M. et al., 2013; Dylgjeri S. et al., 2014; Turgut M. et al., 2018; Wang H. et al., 2020, Wali A. et al., 2021). Были также установлены пароксизмы, не типичные для ирритации островковой доли (von Lehe M. et al., 2009; Isnard J. et al., 2004; Sun T. et al., 2015; Obaid S. et al., 2017).

Несмотря на активное исследование этого вопроса в последние годы, на данный момент не существует единый общепринятый и эффективный алгоритм диагностики и лечения височной эпилепсии, который бы учитывал вовлечение в эпилептический процесс островковой доли (Nguyen D. et al., 2009; Andrade-Machado R. et al., 2016; Mazzola L. et al., 2017; Obaid S. et al., 2017; Barba C. et al., 2017; Barros A.D. et al., 2020). Очевидна актуальность и важность определения влияния структурного поражения островковой доли на течение и прогноз эпилепсии для определения оптимальной тактики лечения больных в целях достижения контроля над приступами.

Цель исследования

Улучшить результаты диагностики височной эпилепсии с учетом характера структурных, нейрофизиологических и неврологических нарушений путем

использования алгоритмов персонализированной оценки вовлечения островковой доли в эпилептический процесс для определения прогноза заболевания.

Задачи исследования

1. Определить дифференциально-диагностическую и локализационную значимость клинических проявлений пароксизмального синдрома у пациентов со структурным поражением островковой и височной долей, а также при изолированном поражении височной доли.

2. Уточнить характер структурных изменений височной и островковой долей при височной эпилепсии с помощью нейрофизиологических и нейровизуализационных методов исследования.

3. Разработать алгоритм диагностики височной и инсулярной эпилепсии с учетом вовлечения островковой доли в эпилептический процесс для определения тактики и объема противосудорожной терапии в дооперационный и послеоперационный период с учетом характера оперативного вмешательства.

Научная новизна

Впервые определены клиничко-неврологические и электроэнцефалографические особенности височной эпилепсии у больных с вовлечением островковой доли в патологический процесс, уточнена их локализационная и дифференциально-диагностическая значимость при структурном поражении островка и височной доли, а также при изолированном поражении височной доли.

Уточнена группа иктальных проявлений, специфичных для вовлечения в патологический процесс островковой доли при височной эпилепсии.

Впервые установлены диагностические критерии вовлечения в эпилептогенез островковой доли при височной эпилепсии с учетом сопоставления клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных проявлений.

Установлено, что наличие структурных изменений в островковой доле при височной эпилепсии статистически достоверно является прогностически неблагоприятным признаком, что определяет тяжесть течения заболевания.

Теоретическое и практическое значение работы

Результаты исследования позволяют уточнить локализационную и дифференциально-диагностическую значимость клинических проявлений пароксизмального синдрома при структурном поражении островка и височной доли, а также при изолированном поражении височной доли.

Полученные результаты указывают на значимость и информативность инвазивного электроэнцефалографического исследования (ЭЖоГ, инвазивный мониторинг) при височной эпилепсии с вовлечением в патологический процесс островковой доли, а также демонстрируют достаточную информативность скальповой регистрации электроэнцефалографии с определением более локальных изменений при височной эпилепсии.

Разработан алгоритм топической диагностики височной эпилепсии при вовлечении островковой доли в эпилептический процесс, включающий комплексное клинико-неврологическое, электроэнцефалографическое и нейровизуализационное обследование.

Установлено, что вовлечение инсулы в зону эпилептического поражения ухудшает прогноз заболевания и является дополнительным показанием для хирургического лечения.

Методология и методы исследования

Методология данного диссертационного исследования основана на отечественных и зарубежных научных исследованиях, посвященных диагностике и лечению височной и инсулярной эпилепсии.

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач были изучены клинические, электрофизиологические, нейровизуализационные характеристики пароксизмального синдрома, оценена эффективность медикаментозного и хирургического лечения.

Проводились клинико-неврологическое, клинико-лабораторное, электрофизиологическое, нейровизуализационное обследования. Особое внимание обращалось на семиологию эпилептических приступов, возраст дебюта приступов и

вид первых приступов. Отдельно описывалась структура, частота, периодичность эпилептических пароксизмов, беспокоящих больного на момент обращения. Проводился анализ проведенной медикаментозной терапии, с учетом ее продолжительности.

МРТ головного мозга проводилась всем больным ($n = 101$) на высокопольном (1,5 Тл, $n = 87$) и сверхвысокопольном (3 Тл, $n = 14$) аппаратах.

Позитронно-эмиссионная томография головного мозга была выполнена у 35 пациентов – у 14 больных с ^{18}F -дезоксиглюкозой, у 20 с метионином и у 1 пациента и с ^{18}F -дезоксиглюкозой и метионином.

Детальный анализ картины биопотенциалов мозга посредством исследования амплитудно-частотного спектра графоэлементов был проведен у всех больных. Регистрация ЭЭГ выполнялось с помощью стандартной схемы расположения электродов «10–20». Из инвазивных электроэнцефалографических исследований 52 больным была выполнена ЭКоГ, а в 5 случаях длительная имплантация субдуральных электродов.

Медикаментозную терапию получали 72 больных, 50 из них принимали один АЭП, 22 получали два и более препарата. Хирургическое резекционное вмешательство было проведено 95 больным, 2 пациенткам был имплантирован стимулятор блуждающего нерва. В совокупности было проведено 127 операции.

У больных, оперированных по причине объемного образования, размер удаленной опухоли определялся по следующей градации: если удалено менее 70% образования – резекция считалась частичной, при удалении до 90% образования – субтотальной, больше 90% – тотальной (Lang F. et al., 2001; Sanai N. et al., 2009).

При обработке материала, собранного в рамках данного исследования, была создана база данных в МО Excel 2007 для Windows. Статистический анализ данных был проведен с помощью пакета статистических программ STATISTICA 12. Данные в описательной части работы, в основном, представлены в виде медианы [минимум; максимум], а для симметричных непрерывных показателей (тесты Колмогорова-Смирнова и Лилльефорса) – в виде среднее \pm стандартное отклонение. В разведочной части исследования при подборе предикторов

различия в группах большую роль сыграл корреляционный анализ и интерпретации оценок Каплана-Мейера для конечной точки продолжительности заболевания до операции.

Для сравнения частот категориальных признаков применялся точный критерий Фишера, для проверки гипотезы однородности независимых признаков критерий Краскела-Уоллиса с множественными сравнениями по Тьюки. Значимость различия по дисперсиям проверялась при помощи критерия Бартлетта. Для выявления значимого нелинейного интегрального фактора в виде полинома над конечным полем характеристики два применялся симптомно-синдромальный подход (Alexeyeva N. et al., 2009, 2010; Алексеева Н. П. и соавт., 2019). Результаты анализа считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$ и двустороннем варианте тестов.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (протокол №47 от 12.02.2018).

Положения, выносимые на защиту

1. Клинические проявления, течение и прогноз заболевания у больных с височной эпилепсией зависят от вовлечения в зону эпилептогенного поражения островковой доли.

2. При вовлечении островковой доли в патологический процесс при височной эпилепсии происходит изменение структуры, увеличение частоты и полиморфизма эпилептических припадков, ухудшение результатов медикаментозной противоэпилептической терапии, что отягощает прогноз заболевания.

3. Комплекс современных методов исследования – электроэнцефалографии, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии головного мозга – наряду с традиционным клиничко-неврологическим исследованием позволяет провести раннюю диагностику височной эпилепсии, уточнить факт вовлечения в патологический процесс инсулярной доли, способствует формированию персонализированной тактики терапии и позволяет оценить прогноз заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты исследования были представлены на VII Балтийском конгрессе по детской неврологии (2017 г., Санкт-Петербург), на VII ежегодной научной конференции Совета молодых ученых и специалистов ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (2017 г., Санкт-Петербург), на 32-м Международном конгрессе по эпилепсии (2017 г., Барселона), на 13-м Европейском конгрессе по эпилепсии (2018г., Вена), на International Conference on Pediatric Surgery and Neurosurgery (2018г., Ереван), на ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (2018 г., 2019 г., 2021 г., Санкт-Петербург), на X Балтийском конгрессе по детской неврологии (2020г., Санкт-Петербург).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы используются в учебном процессе кафедры неврологии и психиатрии института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения нейрохирургии для детей «НМИЦ имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, нейрохирургического отделения № 6 ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», отделения нейрохирургии «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Рауфхуса», психо-неврологического отделения № 2 ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги», Центра неврологии и видео-ЭЭГ мониторинга ФГБУН «Института мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук.

Научные публикации

По результатам исследования опубликовано 20 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК РФ, 1 статья – в журнале, индексируемом в международной базе Scopus.

Личный вклад автора

Автор лично изучила данные литературы, участвовала в разработке дизайна, постановке цели и задач исследования. Автор самостоятельно выполнила отбор пациентов для исследования и дополнила его сбором архивного материала, лично принимала участие в обследовании и лечении 30 больных (30%) от общего числа исследуемых. Автором лично были определены ключевые параметры оценки, создана первичная документация и персонифицированная база данных, проведена статическая обработка и оценка результатов. На основании материалов выполняемой научно-квалификационной работы подготовлены статьи и тезисы, написаны тексты диссертации и автореферата, подготовлена презентация. Личный вклад соискателя подтвержден актом проверки первичного материала.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 271 источников, из них 53 отечественных и 218 зарубежных и приложения. Работа представлена на 166 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, иллюстрирована 30 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационная работа основана на результатах **исследования** 101 больного с диагнозом структурная фокальная эпилепсия, которые получили лечение в нейрохирургических отделениях № 4, 6, 7 РНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиале ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» и в центре неврологии и видео-ЭЭГ мониторинга ФГБУН Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой Российской Академии Наук, за период 2011–2020 гг. Из исследуемой группы больных со структурным поражением височной и островковой долей с эпилептическими припадками на основании данных нейровизуализации и интраоперационной морфометрии была выделена группа пациентов с вовлечением в эпилептический процесс инсулы (46 больных), получившая название основной (Т+I). Контрольную группу составили 55 больных с изолированным структурным поражением височной доли (Т). По основным

демографическим и анамнестическим параметрам группы были сопоставимы (Таблица 1).

Таблица 1 – Основные клинические характеристики групп пациентов

Параметр	T+I	T
Число пациентов	46	55
Соотношение муж./жен.	19/27	30/25
Средний возраст пациентов, лет	33 года (от 5 до 61) median = 32,5лет	37,4 года (от 6 до 79) median = 35лет
Средний возраст дебюта заболевания, лет	28 лет (от 0 до 60) median = 25,5лет	31,2 лет (от 1 до 78) median = 28лет
Средняя длительность заболевания, месяц	61 мес. (от 1 до 576) median= 27 мес.	82,4 мес. (от 1 до 312) median = 36 мес.

Примечание: T+I – основная группа, T – контрольная группа

Клинико-неврологические особенности и характеристики пароксизмального синдрома. Неврологический статус у пациентов обеих групп был представлен преимущественно цефалгическим синдромом и интеллектуально-мнестическими нарушениями.

На основании сравнительного анализа семиологии приступов были определены 3 категории пароксизмальных проявлений, имеющих разную топическую значимость (Таблица 2).

Таблица 2 – Статистический анализ иктальных проявлений по группам

Топическая значимость признака	Признаки	Группы				p, точный критерий Фишера
		T+I		T		
		Абс	%	Абс	%	
1	2	3	4	5	6	7
Высокая	Вегетативные кризы: тошнота, гиперсаливация	17	85	3	15	p=0,00009
	Сомато-сенсорные приступы	20	69	9	31	p=0,004
	Моторные приступы без нарушения сознания	13	72	5	28	p=0,017
	Краснота, бледность	9	82	2	18	p=0,02
	Эмоциональные пароксизмы	12	75	4	25	p=0,05

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7
	Аура	7	26	20	74	p=0,02
	Когнитивные кризы (déjà vu)	1	12,5	7	87,5	p=0,068
Низкая	Визуальные галлюцинации	5	62,5	3	37,5	p=0,46
	Вкусовые галлюцинации	11	61	7	39	p=0,19
	Эпигастральные, респираторные пароксизмы	14	56	11	44	p=0,25
	Ольфакторные галлюцинации	5	21	12	79	p=0,18
	Фокальные с переходом на билатеральные тонико- клонические	19	40	29	60	p=0,3
	Двигательный арест	7	37	12	63	p=0,45
	Вегето-сенсорные кризы	8	53	7	47	p=0,58
	Отсутствует	Иктальное нарушение речи	6	46	7	54
Вестибулярные пароксизмы		3	43	4	57	p=1
Моторные с нарушением сознания		4	40	6	60	p=0,75
Аудиторные галлюцинации		4	40	6	60	p=0,75
Автоматизмы		7	50	7	50	p=1
Кардиальные кризы		4	40	6	60	p=0,75
Постиктальные выпадения		10	48	11	52	p=1

В первую категорию были включены признаки, которые имели высокую топическую значимость и были характерны для поражения височной доли или островка и височной доли. Для поражения височной доли и островка были характерны вегетативные кризы в виде тошноты и гиперсаливации (p=0,00009), сомато-сенсорные приступы (p=0,004), моторные приступы без нарушения сознания (p=0,0017), вегетативные кризы в виде красноты или бледности (p=0,02) и эмоциональные пароксизмы (p=0,05). Наличие ауры в составе приступа (p=0,02) и когнитивные приступы по типу déjà vu (p=0,068) отличали больных с изолированным поражением височной доли.

Дополнительный анализ латерализационной значимости характерных проявлений для основной группы показал, что эмоциональные кризы встречались достоверно чаще при расположении зоны ирритации в правом полушарии, p=0,036.

Во вторую категорию вошли 7 признаков, которые наблюдались в обеих группах, но не достигали статистической значимости. Эти признаки были оценены как менее значимые для топической диагностики, то есть как признаки, указывающие на наличие тенденции. В эту категорию были включены: вегето-сенсорные кризы ($p=0,58$), двигательный арест ($p=0,45$), фокальные с переходом на билатеральные тонико-клонические ($p=0,3$), ольфакторные галлюцинации ($p=0,18$), эпигастрально-респираторные кризы ($p=0,25$), вкусовые галлюцинации ($p=0,19$), визуальные галлюцинации ($p=0,46$).

Третью категорию составили приступы, которые с одинаковой частотой встречались в обеих группах и топико-диагностической значимости не имели.

В результате были выделены следующие особенности, достоверно указывающие на вовлечение островковой доли в эпилептический процесс:

1. Наличие в составе приступа тошноты и эмоциональных пароксизмов с двигательными приступами без потери сознания (у 24 из 46 больных основной группы - 52%, у 4 из 55 человек в группе контроля – 7%);
2. Отсутствие ауры при наличии тошноты или сомато-сенсорных приступов (в 23 наблюдениях из 46 основной группы - 50%, у 4 из 55 человек в контрольной группе – 7%);
3. Наличие сомато-сенсорных и эмоциональных пароксизмов или моторных приступов без нарушения сознания, либо наличие всех трех признаков одновременно (в 26 наблюдениях из 46 в основной группе - 57%, у 9 из 55 человек в контрольной группе – 16%).

У больных с вовлечением в патологический процесс островковой доли заболевание отличалось более тяжелым течением. Это проявлялось в большей частоте пароксизмов – у большинства (56%) пациентов с поражением височной и инсулярной долей отмечались частые кризы (1 или более в сутки), тогда как в группе сравнения у значительного числа больных (71 %) преобладали редкие приступы (от нескольких раз в год до еженедельных), $p=0,0005$ (критерий Манна–Уитни).

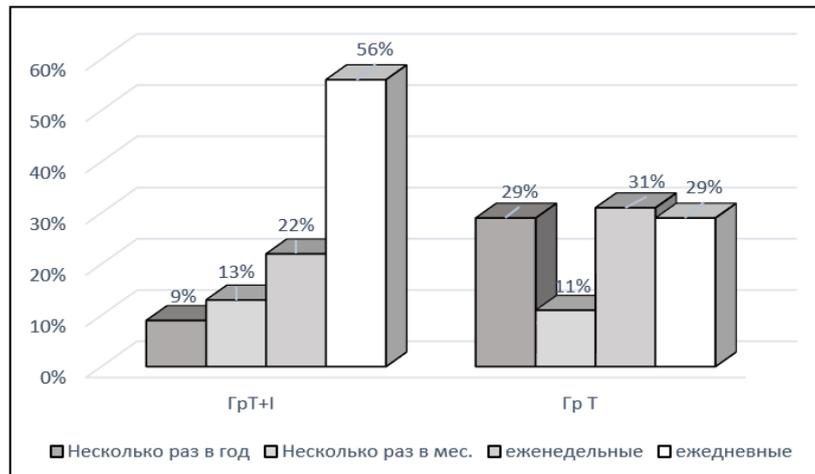


Рисунок 1 – Частота приступов по группам: Т+I – основная группа, Т – контрольная группа

Также было установлено, что частота пароксизмов в группе больных с вовлечением островковой доли зависела от латерализации патологического процесса. Припадки оказались достоверно частыми ($p=0,037$) при поражении правой островковой доли (Рисунок 2).

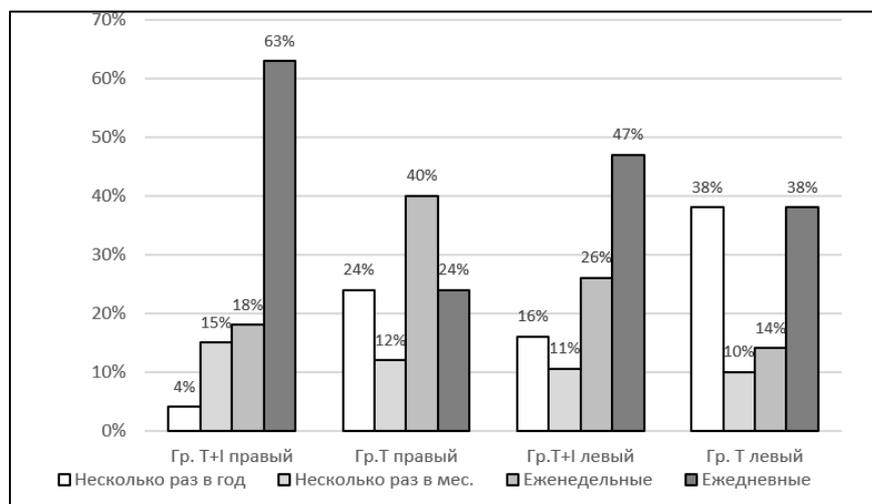


Рисунок 2 – Латерализационный анализ частоты приступов по группам: Т+I – основная группа, Т – контрольная группа

Вовлечение инсулярной доли в патологический процесс приводило к развитию полиморфных приступов. Комбинация 2–6 видов приступов была установлена у 55 исследуемых, из них у 30 (54,5 %) из основной группы. Участие островковой доли в эпилептическом процессе и связанное с этим развитие полиморфных и многокомпонентных приступов с высокой частотой приводило к

изменению тактики терапии. При вовлечении островковой доли в патологический процесс у большинства больных (73%) монотерапия оказалась не эффективной ($p=0,02$). 16 больных из основной группы получали два и более АЭП, что составило 73% от всех больных, получающих политерапию ($p=0,03$). Это являлось одним из косвенных показателей утяжеления течения заболевания.

Оценка электрофизиологических особенностей пароксизмального синдрома.

Изучение ЭЭГ–паттернов по данным скальповых регистраций и инвазивного мониторинга позволило выявить ряд схожих и отличительных аспектов.

Анализ локализационных особенностей зарегистрированных эпилептиформных паттернов выявил, что у больных основной группы пароксизмальная активность в лобно-височных отведениях регистрировалась достоверно чаще, в 23 случаях (50%) $p=0,007$, в то время как у пациентов из группы контроля она регистрировалась реже – 9 больных (16%), $p=0,02$. По данным инвазивного электрофизиологического мониторинга из 20 больных основной группы, у 12 (60%) патологическая активность разного вида была зарегистрирована не только из височной доли, но и из ангулярной борозды, верхних отделов парасильвиевой коры, периинсулярной коры и супрамаргинальной борозды. В группе контроля при 32 инвазивных ЭЭГ исследованиях были зарегистрированы локальные эпилептиформные паттерны из коры пораженной височной доли.

Данные нейровизуализационных методов исследования выявили полиморфизм структурных изменений головного мозга, он отражен на рисунке 3.

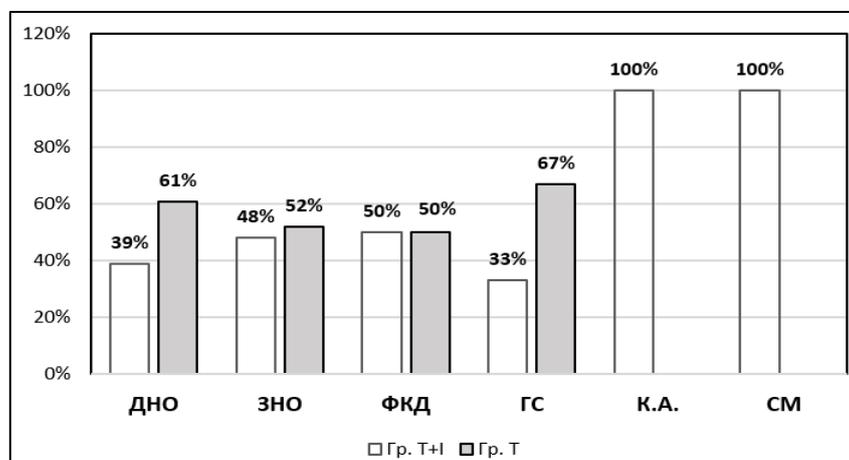


Рисунок 3 – Данные МРТ у больных из основной группы (Т+I) и группы контроля (Т)

По данным МРТ объемные образования были выявлены в 80 % случаев: у 35 больных (76 %) из основной группы и у 45 больных (81,2 %) из группы контроля. У 9 больных были выявлены МР-признаки гиппокампального склероза, из них только 3 больных (33%) принадлежали к основной группе.

Корковые мальформации были выявлены у 4 больных из каждой группы, тогда как сосудистые мальформации (1 больной) и глиозно-атрофические изменения (3 пациента) были зарегистрированы у больных из основной группы.

Статистический анализ с применением χ^2 -критерия Кохрана-Мантеля-Ханзеля показал отсутствие различий для всех видов патологий в обеих группах.

ПЭТ-исследование также оказалось информативным методом диагностики для определения вовлеченности инсулярной доли в эпилептический процесс. Исследование было проведено 35 больным, из которых у 5 (14%) больных основной группы отмечалось несовпадение данных МРТ и ПЭТ по определению зоны поражения. У этих больных на ПЭТ было зарегистрировано значительное снижение метаболической активности в инсуле, что позволило определить зону функционального дефицита и подтвердить диагноз. Расхождений в данных МРТ и ПЭТ исследований в контрольной группе зарегистрировано не было.

Диагностический алгоритм. Проведенный сравнительный анализ результатов клинико-инструментальной диагностики больных со структурным поражением островковой и височной долей и больных с изолированным поражением височной доли позволил определить кластер проявлений, наличие которых позволит клиницисту высказать предположение о вовлеченности инсулярной доли в эпилептический процесс.

На основании этих признаков был сформулирован диагностический протокол височной плюс эпилепсии с вовлечением инсулы в эпилептический процесс (Рисунок 4).

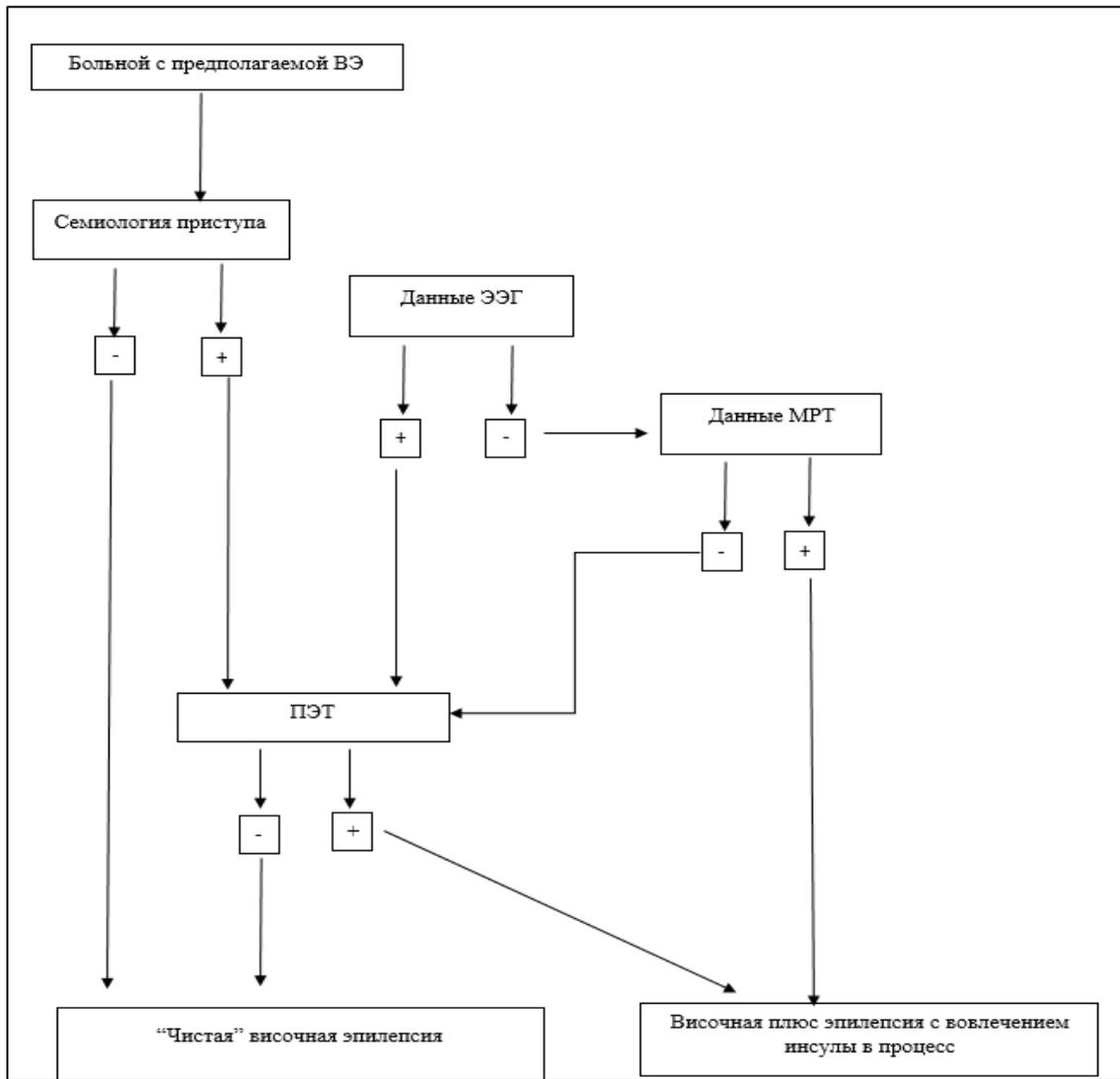


Рисунок 4 – Алгоритм обследования больных с височной плюс эпилепсией
 Примечание: «-» – отсутствие признаков вовлечения инсулы; «+» – наличие признаков вовлечения инсулы

Первичным является проведение дифференциально-диагностического анализа семиологических проявлений с выделением специфических и характерных признаков вовлечения инсулярной доли в эпилептический процесс; далее – оценка инструментальных неинвазивных методов исследования, электрофизиологического и визуализационного.

Выявление двух и более специфичных клинических признаков вовлечения островковой доли указывает на вероятное вовлечение инсулярной доли в эпилептический процесс. Выявление проявлений, специфичных для контрольной группы, могут указывать на интактность островковой доли.

Выполнение ЭЭГ и МРТ головного мозга является необходимым исследованием для всех больных с височной эпилепсией. Характерные электрофизиологические проявления височной плюс эпилепсии дополнительно подтверждают, инсулярную эпилептизацию. Факт вовлечения инсулярной доли в зону структурного поражения по результатам МРТ достоверно указывает на участие инсулярной доли в эпилептическом процессе. В этих случаях проведение дополнительных методов нейровизуализационных исследований (ПЭТ, ОФЭКТ) не является обязательным. В случаях, когда определяются специфические клинические или клинико-энцефалографические признаки инсулярной эпилептизации без МР-признаков поражения инсулярной доли, необходимо выполнить ПЭТ исследования. Регистрация гипометаболизма в инсулярной коре в совокупности с клинико-энцефалографическими данными позволяет определить достоверную эпилептизацию инсулярной доли.

Таким образом, височная плюс форма эпилепсии с вовлечением инсулярной доли в эпилептический процесс может быть установлена на основании сравнительного анализа клинических признаков и данных неинвазивных методов исследования. Это необходимо для выбора тактики терапии, определения методов консервативного лечения и объема хирургического вмешательства, а также для установления прогноза заболевания.

Ранняя диагностика вовлечения в эпилептический процесс инсулярной доли позволит определить оптимальную терапевтическую тактику, выявить тенденцию к более тяжелому и фармакорезистентному течению заболевания и на более ранних сроках, чем при других формах эпилепсии, определить показания к оперативному лечению.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что для вовлечения в эпилептический процесс инсулярной доли характерны частые вегетативные приступы по типу тошноты и гиперсаливации ($p=0,00009$), сомато-сенсорные пароксизмы($p=0,004$), моторные кризы

без нарушения сознания ($p=0,017$), эмоциональные пароксизмы ($p=0,05$). При структурном поражении височной доли развиваются редкие мономорфные приступы, когнитивные пароксизмы по типу *déjà vu* ($p = 0,068$) и аура в составе приступа ($p = 0,02$).

2. Показано, что при вовлечении в эпилептический процесс инсулярной доли эпилептиформные электроэнцефалографические паттерны чаще регистрируются в лобно-височных отведениях ($p = 0,007$), тогда как при изолированном поражении височной доли – в височных отведениях ($p=0,02$).

Вовлечение островковой доли в эпилептический процесс при височной эпилепсии может рассматриваться в качестве негативного прогностического признака заболевания, проводящего к утяжелению клинической картины заболевания с развитием частых ($p=0,0005$), трудно контролируемых приступов, имеющих склонность к резистентному течению ($p=0,03$).

3. При поражении височной и островковой долей, по данным магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной томографии головного мозга и гистоморфологического исследования, у пациентов с поражением височной и островковой долей выявлен выраженный полиморфизм структурных изменений головного мозга, представленный неопластическим процессом в 79% случаев, в том числе злокачественными новообразованиями в 52,5%, мальформацией коркового развития в 8%, гиппокампальным склерозом, кистозно-атрофическими изменениями в 12% и сосудистой патологией в 1% случаев.

4. Разработанный алгоритм топической диагностики височной эпилепсии с вовлечением островковой доли, включающий оценку структуры, частоты и полиморфизма пароксизмального синдрома и анализ данных электроэнцефалографического и нейровизуализационного исследований, позволяет провести дифференциальную диагностику у пациентов с первоначальным диагнозом височная эпилепсия, определить локализацию зоны начала припадка и установить факт вовлечения в патологический процесс островковой доли.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При структурном поражении височной доли, сопровождающимся эпилептическими припадками с вовлечением инсулярной доли в зону морфологических изменений целесообразно проведение углубленного нейровизуализационного исследования с использованием более точных методов, в том числе МРТ, ПЭТ и 3Д СКТ головного мозга.

2. Для достоверной оценки степени инсулярной вовлеченности требуется выполнение инвазивного ЭЭГ-мониторинга при височной и височной эпилепсии плюс с наличием пароксизмов по типу тошноты и гиперсаливации, сомато-сенсорных и эмоциональных кризов, простых моторных приступов.

3. При установлении вовлечения инсулярной доли в эпилептический процесс целесообразно изменение тактики медикаментозной терапии, а именно, более ранний переход к политерапии.

4. При удалении структурного поражения мозга у больных с височной плюс эпилепсией с вовлечением инсулярной доли в патологический процесс, в послеоперационный период необходимо выбрать персонализированную тактику противосудорожной терапии с учетом результатов электрофизиологических и нейровизуализационных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ особенностей пароксизмальных клинических и ЭЭГ проявлений обеих групп выявил ряд общих, а также специфических феноменов. Наличие в составе приступа таких проявлений как вегетативные кризы в виде тошноты и гиперсаливации, сомато-сенсорные приступы, моторные приступы без нарушения сознания, вегетативные приступы, эмоциональные пароксизмы, у больных с предполагаемой височной эпилепсией достоверно указывает на вовлечение в патологический процесс островковой доли.

Вовлечение островковой доли в эпилептический процесс приводит к утяжелению течения заболевания с развитием более частых полиморфных судорог,

трудно контролируемых и требующих назначения нескольких АЭП. Предложенный диагностический алгоритм, учитывающий структуру, частоту и полиморфизм пароксизмов, особенности ЭЭГ феноменов, локализацию и характер структурных изменений головного мозга, позволяет определить вовлечение в патологический процесс островковой доли при височной эпилепсии для последующей персонализированной разработки терапевтической тактики.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Анализ существующих публикаций показал, что в настоящее время вовлечение инсулярной доли в патологический процесс при височной эпилепсии исследуется преимущественно на этапе прехирургической подготовки, тогда как на этапе диагностики, это явление изучено недостаточно. Вследствие этого в научной литературе публикуются только данные больных с фармакорезистентными приступами. Методы консервативной терапии, а именно наиболее эффективные противосудорожные препараты и/или комбинации противосудорожных препаратов в литературе не описаны. Определение кластера клинических проявлений, характерных для инсулярной ирритации на основании данных лечения пациентов с достоверной височной плюс эпилепсии с вовлечением инсулярной доли в патологический процесс, позволит клиницисту уже на диагностическом этапе идентифицировать больных с этой формой заболевания, в том числе при МР-негативных случаях. Это сделает возможным изучение особенностей консервативной терапии при данной форме заболевания и проведение дальнейших исследований по определению наиболее эффективных противосудорожных препаратов для лечения височной плюс эпилепсии с вовлечением островковой доли в эпилептический процесс. Также ранняя диагностика и определение факта вовлечения островковой доли в патологический процесс при фармакорезистентных формах заболевания на дооперационном этапе имеет важное прогностическое значение, так как это позволит изменить тактику и объем нейрохирургической резекции и достичь прекращения приступов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хачатрян, Р.Г. Островковая доля. Эмбриогенез, топографическая анатомия структурно-функциональная организация, хирургическая микроанатомия (обзор литературы) / Р.Г. Хачатрян // **Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2016. – №4. – С. 59–74.**
2. Хачатрян, Р.Г. Роль островковой доли в эпилептогенезе височной эпилепсии у детей / Р.Г. Хачатрян, К.Б. Абрамов, В.А. Хачатрян // Материалы науч-практ. конф «Поленовские чтения», Санкт-Петербург. – 2017. – С. 262.
3. Хачатрян, Р.Г. Диагностика и результаты хирургического лечения симптоматической височной эпилепсии у детей / К.Б. Абрамов, Д.А. Сарсембаева, С.В. Мирхайдаров и соавт. // Материалы науч-практ. конф «Поленовские чтения», Санкт-Петербург. – 2017. – С. 7.
4. Хачатрян, Р.Г. Некоторые факты прогредиентности пароксизмальной симптоматики у больных височной эпилепсией / К.Э. Лебедев, М.Р. Маматханов, К.Б. Абрамов и соавт. // Материалы науч-практ. конф «Поленовские чтения», Санкт-Петербург. – 2017. – С. 143.
5. Хачатрян, Р.Г. Инсулярная эпилепсия / Р.Г. Хачатрян // **Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2017. – №2. – С.70–82.**
6. Khachatryan, R. Insula in the diagnosis and surgical treatment of temporal lobe epilepsy in children / R. Khachatryan, K. Lebedev, Yu. Zbrodskaya et al. // Abstracts of 32nd International Epilepsy Congress, Spain, Barcelona, Epilepsia. – 2017. – 58(Suppl. 5) – P. 115.
7. Khachatryan, R. Diagnostic and outcome after surgical treatment of temporal epilepsy in children / K. Abramov, D. Sarsembaeva, S. Mirkhaydarov et al. // Abstracts of 32nd International Epilepsy Congress, Spain, Barcelona, Epilepsia. – 2017. – 58(Suppl. 5) – P. 62.
8. Хачатрян, Р.Г. Предикторы исхода хирургического лечения височной эпилепсии у детей и их значение в персонализации хирургии / К.Б. Абрамов, Р.Г. Хачатрян, М.Р. Маматханов и соавт. // Материалы I российско-китайского конгресса нейрохирургов. – 2017. – С. 11.
9. Хачатрян, Р.Г. Этиология инсулярной эпилепсии: клиническая картина и тактика ведения при церебральных кавернозных ангиомах / Р.Г. Хачатрян, Г.В.

Одинцова, О.А. Дон и соавт. // **Казанский медицинский журнал.** – 2018. – №1. – С. 151–157.

10. Хачатрян, Р.Г. Прехирургическая диагностика фармакорезистентной инсулярной эпилепсии / Р.Г. Хачатрян, Г.С. Ибатова, Т.М. Алексеева и соавт. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** – 2018. – №4. – С. 83–92.

11. Хачатрян, Р.Г. Прогностическая значимость вовлечения островковой доли в эпилептический процесс при височной эпилепсии / М.Я. Киссин, Т.М. Алексеева, Р.Г. Хачатрян // **Материалы науч-практ. конф «Поленовские чтения», Санкт-Петербург.** – 2018. – С. 117.

12. Хачатрян, Р.Г. Особенности инсулярной эпилепсии при структурном поражении височной доли / Р.Г. Хачатрян, К.Б. Абрамов, Т.М. Алексеева и соавт. // **Материалы XII ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов, Санкт-Петербург.** – 2018. – С. 360.

13. Khachatryan, R.G. Insular epilepsy presented with structural lesions in the temporal lobe / R.G. Khachatryan, K.B. Abramov, T.M. Alekseeva et al. // **Abstracts of 13th European Congress on Epileptology, Austria, Wien, Epilepsia.** – 2018. – Vol. 59. – P. 202.

14. Khachatryan, R.G. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of insular epilepsy caused by cavernous malformation / R.G. Khachatryan, G.V. Odintsova, O.A. Don et al. // **Abstracts of 13th European Congress on Epileptology, Austria, Wien, Epilepsia.** – 2018. – Vol. 59. – P. 307.

15. Khachatryan, R. Predictors for Surgical Treatment Outcome in Long- Term Follow- Up Period in Children with Temporal Lobe Epilepsy / K. Abramov, R. Khachatryan, E. Asatryan et al. // **Abstracts of 13th European Congress on Epileptology, Austria, Wien, Epilepsia.** – 2018. – Vol. 59. – P. 103.

16. Khachatryan, R. Predictors for Surgical Treatment Outcome During the First Year Follow- Up Period in Children with Temporal Lobe Epilepsy / K. Abramov, R. Khachatryan, E. Asatryan et al. // **Abstracts of 13th European Congress on Epileptology, Austria, Wien, Epilepsia.** – 2018. – Vol. 59. – P. 106.

17. Khachatryan, R.G. Structural abnormalities in temporal lobe in patients with insular epilepsy / R.G. Khachatryan, K.B. Abramov, T.M. Alekseeva // **Abstracts of International Conference on Pediatric Surgery and Neurosurgery, Armenia, Yerevan.** – 2018. – P. 117.

18. Хачатрян, Р.Г. Современные проблемы хирургии островковой эпилепсии / Р.Г. Хачатрян, Е.Г. Чмутин, Т.М. Алексеева и соавт. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2019. – №2. – С. 62–75.

19. Хачатрян, Р.Г. Особенности инсулярной эпилепсии при опухолевом поражении височной и островковой долей / Р.Г. Хачатрян, Т.М. Алексеева, М.М. Тастанбеков и соавт. // Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. - Т. 119. – С. 672.

20. Хачатрян, Р.Г. Клинические и структурно-функциональные особенности пароксизмальных расстройств, обусловленных опухолями островковой и височной долей / Р.Г. Хачатрян, В.А. Барт, Т.М. Алексеева и соавт. // **Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.** – 2020. – Т. 84, № 4. – С. 36-45.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Г.А. – глиоз, атрофия

ГС– гиппокампальный склероз

ДНО – доброкачественное новообразование

ЗНО – злокачественное новообразование

СМ– сосудистые мальформации

ФБТК – фокальные с переходом на билатеральные тонико-клонические

ФКД– фокальная кортикальная дисплазия