

«РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА
А.Л. ПОЛЕНОВА» - ФИЛИАЛ ФГБУ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АСАТРЯН
ЭДУАРД АРТУШЕВИЧ

ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В
ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ
ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

14.01.18 - нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Хачатрян В.А.

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Забродская Ю.М.

Санкт-Петербург
2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Общие принципы диагностики медикаментозно-резистентной эпилепсии..	16
1.1.1 Диагностика структурного поражения	17
1.2 Общие принципы хирургического лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии.....	21
1.3 Структурное поражение мозга при симптоматической эпилепсии.....	24
1.3.1 Кортикальные дисплазии	25
1.3.2 Высокодифференцированные опухоли	31
1.3.3 Сосудистые мальформации	34
1.3.4 Склероз гиппокампа	37
1.3.5 Туберозный склероз.....	39
1.3.6 Гамартома гипоталамуса.....	41
1.3.7 Синдром Стурдж-Вебера	42
1.3.8 Энцефалит Расмуссена	43
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С МЕДИКАМЕНТОЗНО-РЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ.....	45
2.1 Клинико-неврологические исследования	46
2.2 Электрофизиологические исследования	49
2.2.1 Скальповая ЭЭГ	50
2.2.2 Видео-ЭЭГ мониторинг.....	52
2.2.3 Инвазивный ЭЭГ-мониторинг	54
2.2.4 Интраоперационная ЭКоГ и ЭСКоГ	55
2.3 Особенности нейровизуализации структурного поражения мозга при симптоматической эпилепсии.....	58
2.3.1 Рентгенологические исследования	58

2.3.2 Спиральная компьютерная томография (СКТ).....	59
2.3.3 Магнитно-резонансная томография.....	60
2.3.4 Магнитно-резонансная трактография.....	62
2.3.5 Магнитно-резонансная спектроскопия.....	63
2.3.6 Спиральная компьютерная перфузия	64
2.3.7 Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)	65
2.3.8 Однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОфЭКТ)	66
2.3.9. Функциональная МРТ (фМРТ).....	67
2.4 Методы хирургического лечения	68
2.5 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование	70
2.6 Математическая обработка данных	71
Резюме	71
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ.....	72
3.1 Общая характеристика больных и результаты клинико-неврологических исследований	73
3.1.1 Особенности проявления эпилепсии	75
3.2 Результаты электрофизиологических исследований	80
3.2.1 Результаты видео-ЭЭГ мониторинга	84
3.2.2 Результаты инвазивного ЭКоГ-мониторинга	84
3.2.3 Результаты интраоперационной ЭКоГ	86
3.3 Структурная нейровизуализация.....	89
3.3.1 Результаты МРТ исследований	91
3.3.2 Результаты МРТ-трактографии	95
3.3.3 Результаты МРТ-спектроскопии	95
3.4 Функциональная нейровизуализация.....	96
3.4.1 Результаты СКТ-перфузии.....	96
3.4.2 Результаты ПЭТ исследований.....	97
3.4.3 Результаты функциональной МРТ	99
3.5 Результаты гистологических исследований.....	100

3.6 Обобщенная оценка результатов нейровизуализации	104
Резюме	109
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	111
4.1 Общая характеристика результатов лечения	111
4.2 Резекционные операции	111
4.2.1 Субпиальная резекция	112
4.2.2 Темпоральные резекции	113
4.2.3 Экстратемпоральные резекции.....	116
4.2.4 Гемисферэктомия.....	118
4.3 Лезионэктомия.....	120
4.4 Паллиативные операции.....	121
4.4.1 Каллозотомия	122
4.4.2 Стимуляция блуждающего нерва.....	124
4.5 Отдаленные результаты хирургического лечения.....	125
Резюме	131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	133
ВЫВОДЫ	147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	151
ПРИЛОЖЕНИЕ	181

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДНЭО – дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль
- МКР – мальформации кортикального развития
- МРТ-перфузия – магнитно-резонансная перфузия
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МРЭ – медикаментозно-резистентная эпилепсия
- МСТ – множественные субпиальные трансекции
- МЭГ – магнитоэнцефалография
- ОфЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- СелАГЭ – селективная амигдало-гиппокампэктомия
- СКТ-перфузия – спиральная компьютерная перфузия
- СКТ – спиральная компьютерная томография
- ТКДГ – транскраниальная доплерография
- ФКД – фокальная кортикальная дисплазия
- фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
- ЭКоГ – электрокортикография
- ЭСКоГ – электросубкортикография
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- VNS-терапия – нейростимуляция блуждающего нерва

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы диагностики и лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии (МРЭ) у детей обусловлена распространенностью этих патологических состояний, недостаточной эффективностью распространенных методов лечения.

Эпилепсия выявляется у 4-10 детей из 1000 и в 1/3 наблюдениях патологический процесс, на фоне современной противосудорожной терапии, имеет прогредиентное течение (Syversten M., 2015; Helmers S.L. 2015; Shorvon S.D., 2013; Карлов А.В., 2010; Theodore W.H., 2006; и др.).

Современная нейровизуализация, гистологические и гистохимические исследования выявляют структурные и морфологические изменения мозга как в зоне предполагаемого эпилептического очага, так и в удаленности от нее, значение которых в патогенезе заболевания, в диагностике и лечении, несмотря на многолетние исследования в ведущих клиниках мира, по-прежнему оспаривается.

Локальные структурные поражения мозга устанавливаются как при очаговой, так и генерализованной эпилепсии (Marin-Valencia I., 2014; Machado H.R., 2014; Рябуха Н.П., 2008; Чхенкали С.А., 1990; Сараджишвили П.М., 1977; Gastaut H., 1966; и др.). Морфологические изменения часто сочетаются с локализацией эпилептического очага и их удаление приводит к регрессу проявлений заболевания (Bedner P., 2015; Engel J.Jr., 2013; Савченко Ю.Н., 2007; 2000; Повереннова И.Е., 1991; Соловых Н.Н., 1982; Penfield W., Jasper H., 1954; и др.). Удаление морфологических изменений головного мозга, в том числе локальных, не совпадающих с локализацией эпилептического очага, достоверно не влияет на динамику проявлений эпилепсии (Englot D.J., 2014; Хачатрян В.А., 2008; Берснев В.П. с соавт., 2004; Engel J.Jr., 1996; Niedermeyer E., 1974; и др.).

По-видимому, можно считать обоснованным, что одним из эффективных путей улучшения результатов лечения МРЭ у детей является уточнение значения

морфологических изменений мозга и разработка патогенетически обоснованных систем диагностики и лечения заболевания.

Таким образом, оценка взаимосвязи между морфологическим поражением и структурно-функциональной организацией эпилептического очага требует исследования. Этот вопрос имеет теоретическое значение, его решение позволит оптимизировать разработку алгоритмов диагностики и лечения детей с симптоматической фармакорезистентной эпилепсией, что позволит улучшить результаты хирургического лечения.

Степень разработанности темы

У большинства больных с симптоматической медикаментозно-резистентной эпилепсией (МРЭ) выявляются те или иные структурные и морфологические изменения головного мозга, которые по-разному отражаются на клинико-электроэнцефалографические проявления заболевания. В одних случаях морфологические изменения могут являться непосредственной причиной проявления пароксизmalного синдрома, в других случаях они могут способствовать прогрессированию заболевания или непосредственно не связаны с формированием эпилептического очага. В доступной научной литературе недостаточно изучена взаимосвязь между выраженностью структурных изменений головного мозга и нарушением его возбудимости с формированием эпилептического очага, значение гистобиологической природы морфологических изменений мозга в диагностике эпилепсии у детей, а также прогноз применения различных методов хирургического лечения у детей с МРЭ.

В данной работе проведена комплексная оценка значения структурных и морфологических изменений головного мозга в вопросах патогенеза развития эпилепсии, а также в диагностике и хирургическом лечении симптоматической МРЭ у детей, что является инновационным исследованием.

Цель исследования

Улучшить результаты диагностики и лечения симптоматической эпилепсии у детей посредством усовершенствования алгоритма диагностики с учетом особенностей морфологических изменений головного мозга.

Задачи исследования

1. Изучить особенности проявления пароксизмального синдрома у детей с симптоматической эпилепсией в зависимости от локализации, характера и распространенности морфологических изменений головного мозга.
2. Исследовать особенности структурного поражения мозга у детей с симптоматической эпилепсией по данным предоперационной нейровизуализации, интраоперационной визуализации и гистологических исследований.
3. Уточнить диагностическую ценность разных методов нейровизуализации в выявлении структурных изменений головного мозга у детей с медикаментозно-резистентной эпилепсией.
4. Проанализировать особенности формирования эпилептического очага у детей с симптоматической эпилепсией в зависимости от особенностей морфологических изменений головного мозга.
5. Усовершенствовать алгоритм диагностики у больных детей с эпилепсией для оптимизации комплексного (дифференцированного) лечения с учетом особенностей структурного поражения и пароксизмальных проявлений в различных возрастных группах.

Научная новизна

На достаточно большом клиническом материале изучена роль морфологических изменений мозга с целью уточнения их значения в патогенезе медикаментозно-резистентной эпилепсии.

Изучено значение морфологических особенностей и гистобиологической природы структурных изменений мозга у детей с целью усовершенствования распространенной системы диагностики медикаментозно-резистентной симптоматической эпилепсии детского возраста.

На основании клинического материала изучена роль гистобиологической природы и локализации различных морфологических изменений в определении прогноза применения различных методов хирургического лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии у детей.

Внесена модификация в системе диагностики и лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии у детей.

Изучена диагностическая ценность различных методов нейровизуализации в диагностике структурных изменений головного мозга в качестве эпилептического очага.

Изучена эффективность различных методов хирургического лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии у детей с морфологическими изменениями мозга. Изучены результаты удаления морфологических изменений вещества мозга на течение эпилепсии.

Разработан способ хирургического лечения генерализованной эпилепсии путем каллозотомии, основанный на уточнении места и протяженности коммисуротомии (патент № 2522933, 2014г.).

Теоретическое значение

Уточнены существующие представления о патогенезе симптоматической эпилепсии, установлена важность значения гистобиологической природы морфологических изменений и их локализации. Доказано, что кортикальные дисплазии, нейроглиальные опухоли, гамартома гипоталамуса, энцефалит Расмуссена, энцефало-тригеминальный ангиоматоз, склероз гиппокампа играют существенную роль в развитии эпилепсии, а операции, направленные на удаление этих образований, патофизиологически обоснованы. Установлено, что доброкачественные глиальные опухоли, сосудистые мальформации, арахноидальные кисты и другие локальные рубцово-пролиферативные процессы могут являться дополнительными условиями для развития эпилепсии. Показано, что некоторые морфологические изменения мозга, часто выявляемые при эпилепсии, обычно сопровождают этот патологический процесс, могут отражать те

или иные особенности структурно-функциональной организации эпилептической системы, однако, они, как правило, являются следствием прогрессирования, прогредиентного течения эпилепсии. Посредством изучения информативности методов нейровизуализации установлена диагностическая значимость различных методов нейровизуализации. Выделены нейровизуализационные методы, информативные для определения эпилептического очага (ПЭТ с глюкозой, ОФЭКТ, КТ-перфузия, МР-перфузия) и методы, уточняющие гистобиологическую природу морфологических изменений (ПЭТ с метионином, МР-спектроскопия, МРТ и СКТ с контрастным усилением). При помощи изучения динамики проявлений эпилепсии установлен прогноз удаления структурного поражения мозга в зависимости от гистобиологической природы морфологических изменений. Выделены 3 группы: морфологические изменения, удаление которых показано, так как они имеют прогрессирующее течение (опухоли) или представляют угрозу для больного (сосудистые мальформации, объёмные образования вызывающие гипертензионный синдром); морфологические изменения, удаление которых объясняется наличием эпилептических припадков, так как они играют роль в патогенезе развития эпилепсии (кортикальные дисплазии, нейроглиальные опухоли, склероз гиппокампа, и др.); морфологические изменения, которые часто сопровождают эпилепсию, являются результатом ее прогрессирования (рубцово-глиозные изменения, атрофия, васкулит, и др.). Установлена сравнительная эффективность применения различных методов хирургического лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии, сочетающейся с морфологическими изменениями головного мозга.

Практическое значение

Усовершенствована система диагностики и лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии, сочетающейся с морфологическими изменениями головного мозга.

Разработаны алгоритмы применения методов нейровизуализации для определения особенностей морфологических изменений, выделения способов

наиболее информативных для уточнения локализации эпилептического очага и уточнения прогноза удаления существующих морфологических изменений.

Выделены патологические изменения, удаление которых продиктовано их гистобиологической природой, и наличие эпилепсии является дополнительным показанием для операции. Установлены морфологические изменения, которые играют существенную роль в патогенезе эпилепсии, и наличие эпилепсии является показанием для их удаления. Выделены патологические изменения, которые часто сочетаются с эпилепсией, однако являются результатом прогрессирования эпилепсии и хирургическое лечение в этих случаях сводится к выявлению эпилептического очага и его удалению.

Разработан и запатентован оригинальный способ хирургического лечения генерализованной эпилепсии, позволяющий регламентировать проведение коммисуротомии.

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на системном структурно-функциональном подходе, направленном на оценку значения морфологических изменений головного мозга в диагностике и хирургическом лечении симптоматической эпилепсии у детей. Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе изучалась доступная отечественная и иностранная литература, посвященная данной проблеме, и составлялся дизайн исследования. На втором этапе производился отбор пациентов и включение их в исследование, выполнения оперативного пособия. На третьем этапе проводилось изучение ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения. Четвертый этап подразумевал сравнительный анализ полученных данных с применением статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Для симптоматической прогредиентной медикаментозно-резистентной эпилепсии характерны морфологические изменения головного мозга различной гистологической природы, локализации и распространенности, которые выявляются у большинства больных. Структурно-морфологические изменения головного мозга по локализации, гистобиологической природе разделяются на локальные и диффузные, стационарные и прогрессирующие, специфические и неспецифические, и могут являться как результатом прогрессирования эпилепсии, так и ее причиной.

2. У части больных (42.7%) морфологические изменения имеют прогрессирующее течение с высоким риском развития гипертензионного синдрома, очаговых неврологических выпадений, геморрагического синдрома и требуют хирургического лечения. В таких случаях наличие проявлений эпилепсии является дополнительным показанием для проведения операции, а учет особенностей пароксизмального синдрома позволяет уточнить тактику хирургического лечения.

3. При структурных поражениях, не требующих хирургического лечения, наличие эпилепсии является основным показанием для проведения операции, наличие структурных изменений является дополнительным показанием к проведению операции, а учет гистобиологических особенностей, локализации, размеров структурного поражения позволяет уточнить хирургическую тактику.

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены на заседании Санкт-Петербургской ассоциации нейрохирургов им. проф. И.С. Бабчина (2013, Санкт-Петербург), на Азиатском конгрессе нейрохирургов (2014, Астана), IV съезде общества детских нейрохирургов РФ (2015, Санкт-Петербург), обсуждены на заседании проблемной комиссии «Нейрохирургия детского возраста» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова.

Научные публикации

По теме диссертации опубликовано 24 работы, из них 5 в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ. В публикациях освещены особенности клинико-электроэнцефалографических проявлений симптоматической эпилепсии при разных структурных поражениях мозга, роль различных морфологических изменений в структурно-функциональной организации эпилептической системы, особенности хирургической тактики при разных морфологических изменениях головного мозга.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова, в учебный процесс кафедры нейрохирургии Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, в клиническую практику нейрохирургического отделения детского медицинского центра “Сурб Аствацамайр” Республики Армения.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 311 источников (из них 38 отечественных и 273 зарубежных), и приложения. Диссертация представлена на 183 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц, иллюстрирована 48 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Эпилепсией страдают примерно 50 миллионов людей во всем мире (Kwan P., 2011; Tellez-Zenteno J., 2014). Заболеваемость эпилепсией составляет от 16 до 134 новых случаев на 100.000 населения ежегодно (Banerjee P.N., 2009; Prischich F., 2008). В развитых странах этот показатель составляет примерно 50 на 100.000 населения в год (Forsgren I., 2005). В развивающихся и бедных странах, где большинство людей не получают адекватного лечения, заболеваемость обычно превышает 100 на 100.000 населения в год (Sander J.W., 2003). За последние 30 лет в развитых странах наблюдалось снижение заболеваемости эпилепсией в педиатрической популяции, но это происходило параллельно с повышением этого показателя у пожилых людей (Everitt A.D., 1998; Brodie M.J., 2005). Распространенность эпилепсии в развитых странах колеблется между 4 и 10 на 1000 человек (Сараджишвили П.М., 1977; Карлов В.А., 2010; Гусев Е.И., 2013; Forsgren I., 2005; Sander J.W., 2003), с гораздо большими показателями в развивающихся и бедных странах, по некоторым оценкам больше 130 на 1000 человек (Prischich F., 2008; Winkler A.S., 2009).

Смертность при эпилепсии больше, чем в общей популяции, по многим причинам, в том числе из-за внезапной смерти при эпилепсии, несчастных случаев, самоубийств, сосудистых заболеваний, пневмоний, и факторов, непосредственно связанных с основными причинами развития пароксизмов (например, опухоли головного мозга, нейродегенеративные болезни, и др.). В популяции больных эпилепсией смертность выше при медикаментозно-резистентной эпилепсии (МРЭ) (Trinka E., 2013; Berg A.T., 2013).

Целью лечения эпилепсии должно быть стремление к полному прекращению приступов (стойкой медикаментозной ремиссии), особенно при генерализованных тонико-клонических судорогах (Engel J.Jr., 1993). Диагностические процедуры и медицинские и хирургические методы лечения не лишены собственных рисков

(Dobesberger J., 2011; Hedegard E., 2014; Ehling R., 2011; Endo Y., 2014; Georgiadis I., 2013; Roth J., 2014). Тем не менее, эти риски, как правило, меньше, чем риск неконтролируемой, прогрессивной, или фармакорезистентной эпилепсии.

Распространенность МРЭ достоверно неизвестна и, как правило, варьируется в разных исследованиях в зависимости от метода отбора пациентов, количества исследованных пациентов, классификации, терминологии и применяемых критериев резистентности пароксизмов. Приблизительно у 2/3 пациентов, страдающих эпилепсией, можно успешно контролировать приступы имеющимися в настоящее время противоэпилептическими препаратами (Kwan P., 2004). Временные закономерности эпилепсии, со значительным числом пациентов с рецидивирующими-ремиттирующим течением заболевания (Shorvon S.D., 2013), делают раннее выявление больных с МРЭ трудновыполнимой задачей, и могут объяснить причины задержки направления пациентов на хирургические центры лечения эпилепсии (Berg A.T., 2003; 2004). Хотя до 24% пациентов с МРЭ может достичь ремиссии более чем на 1 год (Luciano A.L., 2007; Callaghan B.C., 2007; Neligan A., 2012; Callaghan B.C., 2011), врачи не должны отказываться направлять пациентов в хирургические центры для предоперационной оценки, так как два рандомизированных контролируемых исследования ясно показали превосходство хирургического лечения по сравнению с непрерывной фармакотерапией (Wiebe S., 2001; Engel J.Jr., 2012).

С развитием и усовершенствованием фармакологических, хирургических и нейромодулирующих подходов в лечении эпилепсии, важность своевременного установления медикаментозной резистентности эпилепсии приобрела существенное значение (Kwan P., 2011; 2004).

По оценкам разных авторов от 6% до 69% пациентов не реагируют на стандартные медицинские и хирургические методы лечения, и продолжают страдать неконтролируемыми приступами (Tellez-Zenteno J., 2014; Picot M.C., 2008; Laxer K.D., 2014). Эти пациенты классифицируются как имеющие медикаментозно резистентную эпилепсию (МРЭ): это диагноз с плохими прогнозическими последствиями (Tellez-Zenteno J., 2005; Tomson T., 2004).

В настоящее время широко применяются четыре наиболее удачные определения МРЭ. При классификации фармакочувствительности эпилепсии распространенность МРЭ составляет от 28.4% до 37% (Camfield P.R., 1996; Kwan P., Brodie M.J., 2000; Berg A., 2006; Kwan P., Arzimanoglou A., 2010). Согласно классификации Berg с соавторами (2006) МРЭ устанавливается после недостаточного контроля или отсутствия контроля над припадками на фоне лечения более чем 2 противоэпилептическими препаратами первого ряда при условии частоты эпиприступов в среднем не более 1 приступа в месяц в течение 18 месяцев и более 3 месяцев подряд безприступного периода в течение этого (18 месячного) интервала. Эта классификация предложена для детской популяции, согласно которой распространенность МРЭ составляет 28.2%.

Дети с медикаментозно-резистентной эпилепсией являются потенциальными кандидатами на хирургическое лечение (Engel J.Jr., 2010; Luders H., 2008; Хачатрян В.А., 2008).

1.1 Общие принципы диагностики медикаментозно-резистентной эпилепсии

Диагностика симптоматической прогредиентной МРЭ в ходе предоперационного ведения больных имеет цель выявить у больного достаточно показаний для хирургического лечения и сводится к верификации эпилептического очага (Cataltepe O., 2010).

В группу специалистов, занимающихся диагностикой и хирургическим лечением эпилепсии, входят невролог-эпилептолог, нейропсихолог, электрофизиолог, нейrorадиолог и нейрохирург.

Задача невролога-эпилептолога и нейропсихолога заключается в детальной оценке неврологического и нейропсихологического статуса больного, а также классификация эпилептических приступов.

Принята классификация эпилептических приступов и эпилепсией предложенных ILAE соответственно в 1981г. и в 1989г.

Нейрофизиологические исследования включают межприступную ЭЭГ (с записью ЭЭГ сна) и приступную видео-ЭЭГ (Cross J.H., 2006). Пики и острые

волны на межприступном ЭЭГ характерны для зоны ирритации, а локальные медленные волны – для зоны функционального дефицита (Luders H., 2008). Магнитоэнцефалография (МЭГ) аналогична ЭЭГ, поскольку она является электрофизиологическим методом регистрации магнитных полей генерируемых электрической активностью. МЭГ показывает, что диполи могут накладываться на МРТ исследование, что облегчает локализацию эпилептического очага (Cataltepe O., 2010).

При расхождении данных клинической картины заболевания и нейровизуализации с данными неинвазивного ЭЭГ применяются методы инвазивного электрофизиологического исследования, которые включают интракраниальная ЭКоГ, ЭСКоГ, а также стерео-ЭЭГ (Blount J.P., 2008; Cross J.H., 2006).

1.1.1 Диагностика структурного поражения

Диагностика структурного поражения головного мозга является очень важным этапом в ходе предоперационного ведения больных с МРЭ. Структурные поражения являются наилучшими индикаторами эпилептического очага (Kuzniecky R.I., 2005; Cataltepe O., 2010). Современные методы структурной и функциональной нейровизуализации с высокой долей вероятности выявляют даже очень тонкие изменения в веществе мозга. МРТ высокого разрешения в настоящее время является методом выбора при структурной нейровизуализации МРЭ (Epilepsia 1997, 38(11):1255-1256; Epilepsia 1998, 39(12):1375-1376). Кроме нативной МРТ применяется также МРТ-трактография, МРТ-спектроскопия. Некоторые структурные поражения, содержащие кальцификаты (например, при туберозном склерозе), лучше видны на СКТ.

МРТ позволяет получить трехмерные изображения структур головного мозга с хорошим пространственным разрешением (Kuzniecky R.I., 2005; Корниенко В.Н., 2008). Интенсивность МР-сигнала отражает особенности строения вещества и зависит от протонной плотности, T_1 -, T_2 -, T_n -времен релаксации, наличия флюктуаций магнитного поля в веществе, молекул парамагнитных комплексов,

химического сдвига и др. На величину МР-сигнала влияет также движение протонов, как хаотичное, молекулярное (диффузионное), так и направленное (перенос с током крови, ликвора). Высокий сигнал имеют неподвижные ткани с высоким содержанием водорода, с коротким (T_1) и длинным (T_2) релаксационными параметрами. Низкий сигнал, как следствие движения, наблюдается в зонах быстрого и турбулентного кровотока в артериях и венах в норме и при патологии («flow void» эффект). Это помогает не только дифференцировать патологические и здоровые ткани, но и дает возможность наблюдать отражение функциональной деятельности отдельных структур головного мозга.

На МРТ лучше выявляются фокальные кортикальные дисплазии, склероз гиппокампа, дисэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли. Гиппокампальный склероз лучше видно на коронарных срезах в режимах T_2 и FLAIR, кортикальная дисплазия – в режиме T_2 FLAIR, особенно смытость перехода серое-белое вещество (Epilepsia 2000, 41(10):1350-1356).

Методика МРТ-трактографии основана на диффузионно-взвешенных и диффузионно-тензорных магниторезонансных изображениях, которая позволяет неинвазивно визуализировать тракты белого вещества головного мозга (Chepuri N., 2002). Это дает возможность планировать операционные доступы и объем удаления патологических образований мозга с учетом знания расположения проводниковых путей, их заинтересованности в патологическом процессе (смещение, деформация, разрушение, инвазия) с целью максимально радикальной их резекции и с минимальными послеоперационными осложнениями.

Функциональная нейровизуализация основана на регистрации и анализе изменений метаболизма и локального мозгового кровотока для выявления участков функционального дефицита коры головного мозга (Kuzniecky R.I., 2005; Barkovich A.J., 2007). Среди этих методов применяются межприступная позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с глюкозой, иктальная и интериктальная однофотонно-эмиссионная томография (ОфЭКТ), функциональная МРТ (фМРТ) (Корниенко В.Н., 2008; Barkovich A.J., 2007; Kuzniecky R.I., 2005). Хотя фМРТ является хорошей альтернативой инвазивному тесту Вада для латерализации

речевых центров, однако тест Вада является методом выдора для латерализации памяти (Cohen-Gadol A.A., 2004; Sabsevitz D.S., 2001).

СКТ-перфузия является методом оценки мозговой перфузии на основе компьютерной томографии. Проводится динамическое сканирование головного мозга при прохождении боляса контрастного вещества. Полученные динамические КТ-данные математически обрабатываются специальными алгоритмами, позволяющие количественно оценить различные параметры мозгового кровотока. Среди параметров наиболее важны локальный объем мозгового кровотока (rCBV), локальный мозговой кровоток (rCBF), среднее время прохождения контраста по капиллярной системе мозга (ММТ). На основе этих данных вычисляются количественные значения гемодинамических параметров и строятся параметрические карты.

ПЭТ является методом радионуклидной диагностики и относится к функциональной нейровизуализации (Phelps M.E., 1992). Принцип метода основан на регистрации и измерения излучения радиофармацевтических препаратов (РФП), введенных в организм пациента, анализе динамики и характера их распределения. Это способ прослеживания за малыми концентрациями ультракоротковидящих радионуклидов, которыми помечены физиологически значимые соединения, участвующие в метаболических процессах головного мозга. Ядра ультракоротковидящих радионуклидов излучают позитроны, свободный пробег которых заканчивается столкновением с электроном и их аннигиляцией. Последняя сопровождается выделением двух противоположно направленных фотонов с энергией 511 КЭв (регистрируют с помощью системы детекторов и электронно-вычислительного комплекса). Полученные в результате изображения позволяют составить представление о накоплении в ткани тех или иных биологически активных веществ. В качестве РФП использовали вещества, содержащие нестабильные позитрониспускающие радионуклиды естественных элементов (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F). ПЭТ позволяет количественно картировать уровень потребления глюкозы, кислорода, скорость синтеза белка, объем крови в мозге, фракцию извлечения кислорода, нейрорецепторные и нейротрансмиттерные системы.

ОфЭКТ исследование проводят с ^{99m}Tc -гексаметил-пропилено-оксимом, которое является нейтральным липофильным комплексом, способным проникать через неповрежденный гематоэнцефалический барьер, накапливаться в мозговом веществе пропорционально мозговому кровотоку и сохранять стабильный уровень концентрации радионуклида в течении времени, достаточного для проведения исследования (Holman B.L., 1990). РФП вводили внутривенно за 10 минут до начала исследования – 500 мБк на 70кг массы больного в объеме 3мл. Сбор информации проводили на ротационном эмиссионном томографе в течении 30 минут. Информацию интерпретировали, сопоставляя аксиальные, фронтальные и сагиттальные срезы. В норме РФП симметрично накапливается в сером веществе головного мозга, в меньшей степени в белом веществе. Хорошо визуализируются медиальная и конвекситальная кора, подкорковые ядра, гемисфера мозжечка, а боковые желудочки представлены зоной отсутствием накопления РФП (Шершевер А.С., 2004).

МРТ-спектроскопия позволяет неинвазивно получить информацию о химическом составе ткани мозга. Протонная (^1H) МРТ-спектроскопия использует химический сдвиг – изменение резонансной частоты протонов, входящих в состав химических соединений, относительно резонансной частоты протона в молекуле воды. Каждое химическое соединение в живой ткани (метаболит) имеет характерное значение химического сдвига. Протонную МРТ-спектроскопию применяют для изучения структурного поражения мозга, в частности, в дифференциальной диагностике новообразований головного мозга, ишемического поражения мозговой ткани, при ЧМТ и демиелинизирующих заболеваниях ЦНС, в изучении эпилепсии. С помощью мультивоксельной МРТ-спектроскопии можно за один сеанс исследования получить спектrogramмы большого объема мозгового вещества, оценить и сопоставить спектры отдельных участков зоны исследования.

Функциональная МРТ является методом картирования нейрональной активности мозга, которая позволяет выявить области стимуляции деятельности клеточных популяций коры головного мозга в ответ на действие различных раздражителей: моторных, сенсорных, зрительных, речевых и др. Способ основан

на регистрации BOLD-сигнала (blood oxygenation level-dependent – сигнал, зависящий от уровня оксигенации крови), учитывая тот факт, что оксигемоглобин является парамагнетиком, а дезоксигемоглобин – диамагнетиком. Увеличение нейрональной активности приводит к повышению капиллярной перфузии вещества мозга, приводя к локальному увеличению оксигемоглобина, которая дает усиленный МР-сигнал. Этот гемодинамический ответ наблюдается в течении 2-3 секунд с момента предъявления физиологической нагрузки. Перфузия мозга увеличивается незначительно (на 1-2%), однако сопоставление статистически значимых изменений интенсивности сигнала позволяет определить анатомический субстрат специфических мозговых функций (Cohen M.S., 2008). Далее выявленные функциональные зоны накладывают МРТ изображения того же сечения головного мозга или на трехмерную модель поверхности мозга, что дает возможность оценить взаимоотношение патологических образований с функционально значимыми зонами мозга, например, двигательными центрами коры.

1.2 Общие принципы хирургического лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии

Целью хирургического лечения МРЭ является прекращения эпиприступов без ухудшения качества жизни больных (Engel J.Jr., 2012; Olivier A., 2012).

Методы хирургического лечения разделяются на 3 большие группы: резекционные методы (направлены на удаление эпилептического очага), дисконнекционные методы (направлены на изоляцию эпилептического очага), и стимуляционные методы (направлены на подавление активности эпилептического очага или активацию противоэпилептической системы) (Хачатрян В.А., 2008).

Резекционные методы включают субпиальную резекцию коры, гирэктомии, лобэктомии, блок-резекции, гемисферэктомии. Из дисконнекционных методов применяются каллозотомия, передняя и задняя комиссуротомии, гемисферотомии. Для нейромодуляции применяется как стимуляция блуждающего нерва, так и

мозжечка, гиппокампа и глубинная мозговая стимуляция (Olivier A., 2012; Cataltepe O., 2010; Хачатрян В.А., 2008).

Менингоэнцефалолиз является самым простым (часто выполняемым) хирургическим вмешательством на головном мозге при лечении эpileпсии (Пенфилд В., 1949; Поленов А.Л., 1954; Угрюмов В.М., 1965). Эта операция направлена на деликатное отделение измененной твердой мозговой оболочки от рубцово-измененных арахноидальной и сосудистой оболочек и подлежащей коры головного мозга.

Субпиальная резекция предложена V. Horsley в 1886г. для лечения атетоза, в связи с чем этот метод называется также операцией Хорслея (Horsley V., 1887). В дальнейшем E. Sachs использовал эту операцию при Джексоновской эpileпсии (Sachs E., 1935). Субпиальная резекция эpileптического очага подразумевает удаление коры и субкортикального белого вещества, оставляя интактной (относительно генерации эpileпсии) надлежащую пиальную оболочку и сосуды мозга (Sachs E., 1935; Поленов А.Л., 1954; Земская А.Г., 1971; Зотов Ю.В., 1971).

При височно-долевой эpileпсии применяются две основные хирургические методики – кортико-амигдалогиппокампэктомия (Falconer M.A., 1953; Crandal P.H., 1963; Spencer D.D., 1984) и селективная амигдалогиппокампэктомия (Niemeyer P., 1958; Yasargil M.G., 1985; Wieser H.G., 1986). Концепцию селективной амигдалогиппокампэктомии предложил Р. Niemeyer в середине 1950-х годов. Он описал транскортикальный трансвентрикулярный подход к медиальным височным структурам через среднюю височную извилину. Существуют также транссильвиеальная (Yasargil M.G., 1985) и субтемпоральная (Hori T., 1993; Park T.S., 1996) селективная гиппокампо-амигдалэктомии.

Экстаремпоральная резекция применяется для резекции участков коры вне височной доли, где начинается и откуда распространяется эpileптический разряд. Эта самая частая операция, выполняемая в детской популяции больных эpileпсией (Olivier A., 2012; Cataltepe O., 2010).

Гемисферэктомия для лечения эpileпсии предложена McKenzie в 1938г. (McKenzie M.G., 1938). Krynauw начал применять гемисферэктомию у детей

страдающих инфантильной гемиплегией (Krynauw R.A., 1960). В настоящее время применяются разные модификации этой операции с целью уменьшения послеоперационных осложнений и улучшения результатов хирургии (Rasmussen T., 1983; Delalande O., 1992; Villemure J.G., 1995; Schramm J., 1995). Гемисферэктомия является самым эффективным хирургическим вмешательством для лечения детей с односторонней гемисферической эпилепсией.

В ранних этапах применения этой операции выполнялась анатомическая гемисферэктомия, которая подразумевала подход через базальные цистерны к магистральным артериям полушария, их выключение лигатурами или клипированием, с последующим удалением всего полушария. После операции приступы прекращались у 75-85% оперированных. Однако, как ранние, так и поздние осложнения анатомической гемисферэктомии оказались весьма серьезными, что привело к разным модификациям гемисферэктомии. Rasmussen предложил субтотальную анатомическую гемисферэктомию, дополненной полной функциональной гемисферэктомией (Rasmussen T., 1983). Дальнейшие модификации сводились к уменьшению размеров краниотомии и пострезекционной полости, добиваясь, однако, полной функциональной деафферентации полушария (Delalande O., 1992; Villemure J.G., 1995; Schramm J., 1995). В окончательном виде сформировалась операция и термин гемисферотомия.

Пери-инсулярная гемисферотомия была разработана Villemure в 1995г., для минимизации кортикальной резекции и уменьшения объема пострезекционной полости, следовательно, и послеоперационных осложнений. Преимущества этой операции включают уменьшение длительности операции, уменьшение кровопотери, большую анатомическую сохранность оперированного полушария.

Метод МСТ впервые описал Frank Morrell в 1969г. для лечения фокальной неокортикальной эпилепсии (Morrell F., 1969). Теоретически, процедура основана на селективной деструкции коротких горизонтальных волокон коры, с целью препятствовать синхронизации и распространению эпилептогенных разрядов, сохраняя тем временем нормальные корковые функции. МСТ применяются при фокальных приступах, исходящих из функционально значимых зон, а также при

синдроме Ландау-Клеффнера (Morrell F., 1995), синдроме злокачественной Роландической-Сильвиевой эпилепсии (Otsubo H., 2001), epilepsia partialis continua, энцефалитом Расмуссена и кортикальной дисплазией (Molyneux P.D., 1998; Nakken K.O., 2005).

Каллозотомию для лечения эпилепсии впервые применили Van Wagenen и Herren в 1940г., предполагая, что иссечение комиссулярных волокон в мозолистом теле приведет к прекращению распространения пароксизmalного разряда в противоположное полушарие (Van Wagenen W., Herren R., 1940). Каллозотомия является паллиативным методом лечения эпилепсии, когда, по тем или иным причинам, удаление эпилептического очага невозможно или нецелесообразно. Эта операция большей частью направлена на уменьшение количества и тяжести эпиприступов, чем на их полное прекращение.

VNS-терапию для лечения парциальной эпилепсии впервые применил Penry в 1990г. (Penry J.K., 1990). В настоящее время эта операция широко применяется при отсутствии показаний к резекционной хирургии МРЭ. VNS-терапия, наряду в каллозотомией, является одним из методов паллиативного хирургического лечения эпилепсии. Метод заключается в хронической стимуляции блуждающего нервом электрическим током определенных параметров, что приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений эпилепсии. Для этого генератор электрических импульсов имплантируется в мягких тканях грудной клетки и через специальный электрод стимулирует блуждающий нерв на уровне шеи. Обычно стимулируют левый блуждающий нерв, чтобы избежать побочных эффектов стимуляции правого блуждающего нерва (брадикардия).

1.3 Структурное поражение мозга при симптоматической эпилепсии

При наличии потенциально эпилептогенного структурного поражения мозга установление фармакорезистентности эпилепсии должно рассматриваться в максимально сжатые сроки (Luders H., 2008; Engel J.Jr., 2012; 201).

По данным Blumcke с соавт. среди структурных поражений головного мозга во взрослой популяции больных эпилепсией (4512 пациентов) встречаются

гиппокампальный склероз (35.3%), опухоли (27.4%), мальформации кортикального развития (12.8%); сосудистые мальформации (6%), рубцово-gliозные изменения (5.3%), и др. (Blumcke I., 2009).

В детской популяции больных эпилепсией выявляемость структурного поражения головного мозга отличается от таковой во взрослой популяции. В частности, по данным мультицентрового исследования Harvey с соавт. у детей чаще обнаруживают кортикальные дисплазии (42.4%) и высокодифференцированные опухоли (19.1%); далее по частоте находят рубцово-атрофические изменения (9.9%), склероз гиппокампа (6.5%), туберозный склероз (5.1%), гамартома гипоталамуса (3.6%), болезнь Струдж-Вебера (2.9%), синдром Расмуссена (2.7%), сосудистые мальформации (1.5%) (Harvey A.S., 2008).

1.3.1 Кортикальные дисплазии

Фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) являются мальформациями кортикального развития (МКР), которые характеризуются дезорганизацией коры и субкортикального белого вещества больших полушарий, ограниченностью по протяженности (хотя в редких случаях проявляются в мультифокальной форме) и сохранением паттерна извилин (Barkovich J.A., 2005; Sisodiya S.M., 2009).

Истинная распространенность ФКД достоверно неизвестна. Данные аутопсии показывают, что ФКД находят в 1.7% случаев в «здоровой» мозговой ткани у людей умерших от соматической патологии (Mencke H.J., 1992). Эта патология значительно часто (46.5%) встречается у пациентов с эпилепсией (Bingaman W.E., 2004). По данным Harvey с соавт. кортикальную дисплазию находят у 42% больных (<18 лет), которым проводились резекционные операции по поводу эпилепсии. До 2004г. кортикальные дисплазии выявлялись лишь в 11% случаев (Harvey A.S., 2008).

ФКД впервые подробно были описаны Taylor с соавт. в 1971г. Они опубликовали результаты лечения 10 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, которым производилась резекция предполагаемого эпилептического очага. Микроскопическое исследование выявило специфическую

гистопатологическую картину, включая дезорганизацию коры, большие “странные” нейроны, и у половины пациентов, баллоновидные клетки (balloon cells). С тех пор термин «ФКД» стал широко применяться для большого спектра поражений, включающих корковую дисламинацию, цитоархитектурные поражения и подлежащие нарушения белого вещества (Palmini A., 2004).

ФКД могут располагаться в любой области больших полушарий головного мозга. Они имеют различный размер, могут затрагивать несколько долей головного мозга. Характерна их локализация в центральной зоне, а также в лобной и височной долях. Несмотря на большую область поражения ФКД, пациенты обычно не имеют серьезного неврологического дефицита и основное клиническое проявление — это эпилепсия. Приступы могут начаться в любом возрасте (но обычно начинаются в раннем детстве), и часто резистентны к фармакотерапии. Семиотика приступов зависит от локализации кортикальной дисплазии (Tassi L., 2002, 2010; Sisodiya S.M., 2009). Больные могут также страдать поведенческими нарушениями, особенно при ранней манифестации эпилепсии.

Известны немногие исследований относительно клинических различий у пациентов с подтвержденными подтипами ФКД, тогда как появляются все больше убедительных доказательств, указывающих на разные электро-клинические характеристики и особенности нейровизуализации (Tassi L., 2010, 2012; Colombo N., 2003; Franconie S., 2003; Lawson J.A., 2005; Widdess-Walsh P., 2005; Fauser S., Schulze-Bonhage A., 2006).

В течение последних 20 лет были предложены различные классификации мальформаций кортикального развития, в том числе ФКД (Mischel P.S., 1995; Raymond A.A., 1995; Sarnat H.B., 2000; Tassi L., 2002; Palmini A., 2004; Blumcke I., 2011; Barkovich A.J., 2012).

Широкое применение получила классификации ФКД, предложенная Palmini с соавт. в 2004. Согласно этой классификации ФКД могут быть гистопатологически разделены на Тип I (A, B) и Тип II (A, B). ФКД IA характеризуется архитектурными нарушениями коры (дисламинация), ФКД IB включает цитоархитектурные нарушения (дисламинация с незрелыми или гигантскими нейронами). Признаком

ФКД IIА авторы считали наличие дисморфических нейронов, а при сочетании дисморфических нейронов и баллоновидных клеток мальформацию относили к группе ФКД IIВ (Palmini A., 2004).

Группа экспертов ILAE в 2011г. предложила гистопатологическую классификацию ФКД, которая, по сути, является модификацией классификации Palmini 2004 и в настоящее время применяется наиболее широко. Они предложили разделить ФКД на изолированные (ФКД I и II) и ассоциированные с другими (потенциально) эпилептогенными поражениями головного мозга (ФКД III). При этом ФКД III подразумевает сочетание потенциально эпилептогенных поражений с ФКД I. Редкие сочетания ФКД IIА и ФКД IIВ с гиппокампальным склерозом, опухолями и сосудистыми мальформациями авторы не рассматривают как вариант ФКД III (Blumcke I., 2011).

В большинстве случаев ФКД ассоциируется с фармакорезистентной эпилепсией, даже у пациентов с поздним началом приступов. На клиническое проявление влияет размер и локализация мальформации, а также возраст дебюта эпилепсии. У пациентов из хирургических серий начало заболевания в основном приходится на раннее детство (Sisodiya S.M., 2004). В одном мультицентровом исследовании пропорция пациентов, с началом заболевания в зрелом возрасте, составляла примерно 10%. По сравнению с пациентами с ранним началом приступов, у больных с началом приступов в зрелом возрасте ФКД имеет склонность локализоваться в височной доле и ассоциируется с более хорошими послеоперационными результатами (Siegel A.M., 2004).

Семиология эпиприступов разнообразная и неспецифична для данной патологии. Ранняя манифестация обычно ассоциируется с внезапным началом частых приступов (особенно когда ФКД выходит за пределы одной доли), наряду с эпилептической энцефалопатией, которая встречалась у 31% пациентов в серии 68 пациентов (Kloss S., 2002). Проявление приступов зависит от возраста: у младенцев встречаются инфантильные спазмы (вероятно с очаговым компонентом), тогда как у детей постарше встречаются фокальные приступы, и семиология зависит от локализации ФКД (Chassoux F., 2000). При локализации ФКД в перицентральной

зоне есть риск развития *epilepsia partialis continua*, а у пациентов с обширным поражением, включающей более одной доли, высок риск генерализованного эпилептического статуса (Palmini A., 1991).

Многие пациенты с ФКД страдают умственной отсталостью разной степени выраженности (от легкой до тяжелой) и поведенческими нарушениями (Widess-Walsh P., 2005; Siegel A.M., 2005; Palmini A., 1991). Умственная отсталость более выражена у пациентов с ранним началом эпилепсии. Оценивая уровень интеллекта и поведенческие нарушения, авторы выявили важные различия у 40 пациентов с ФКД I и II типа (24 и 16 пациентов соответственно). В частности, $IQ > 70$ было выявлено чаще у пациентов с ФКД II типа. Дети с ФКД I типа чаще страдали умственной отсталостью (96%) по сравнению с детьми с ФКД II типа (67%). У пациентов старше 5 лет поведенческие нарушения встречаются только у больных с ФКД I типа. Авторы не нашли различий между группами пациентов с ФКД I и II типа оценивая дефицит внимания, гиперактивность и специфические нарушения развития речи. Не обнаружено различия в частоте эпиприступов, а также в числе и пропорции отдельных типов эпиприступов (Krsek P., 2009).

МРТ является методом выбора при данной патологии. Предпочтительны МРТ-сканеры высокой индукцией магнитного поля (1.5Т и более). Установленные характерные особенности МРТ, которые включают локальное утолщение коры, размытость перехода серое-белое вещество, локальное усиление сигнала от коры или субкортикального белого вещества в Т2 взвешенных изображениях, тяж («хвост») усиленного сигнала от коры до стенки бокового желудочка в Т2 взвешенных изображениях («трансмантийный» признак, отмеченный приблизительно в 1/3 случаев ФКД Ia и Ib), ограниченная атрофия мозга (извилины, доли).

Самыми типичными МРТ признаками ФКД I типа являются региональная редукция объема белого вещества (у 75% пациентов) и изменения сигнала от белого вещества в режиме Т2 и/или FLAIR (у 62.5% пациентов, обычно менее ограниченные и менее выраженные чем при ФКД II типа). Используя эти критерии, авторы выявляли до 97.5% гистологически подтвержденные ФКД I типа. Ни у

одного пациента с ФКД I типа не обнаружено увеличение толщины коры или трансмантийный признак, которые считаются патологомоничными для ФКД II типа. Установление границы ФКД I типа является намного более трудной задачей, чем ФКД II типа. МРТ не может дифференцировать неэпилептогенные тонкие изменения белого вещества (в режиме T2 и FLAIR), возникшие в результате умеренной гипоксических-ишемических изменений, от таковых при ФКД I типа (Krsek P., 2009, Barkovich A.J., 2012).

Самым чувствительными параметрами МРТ для ФКД II типа оказались: смытость перехода серое-белое вещество (в 94% случаев), изменения сигнала от белого вещества в режиме T2 (94%), изменения сигнала от белого вещества в режиме FLAIR (87.5%) (Krsek P., 2009).

До 20-30% случаев ФКД II типа остаются МРТ-негативными после обычного визуального анализа (Tassi L., 2002; Widdess-Walsh P., 2005; Krsek P., 2009). Для улучшения диагностики ФКД был предложен морфометрический МРТ анализ (Huppertz H.J., 2005). Этот метод подчеркивает участки головного мозга со стертостью перехода серое-белое вещество и аномальным углублением серого вещества в белое вещество (например, аномально глубокая извилина). Wagner с соавт. ретроспективно сравнили эффективность диагностики обычного визуального анализа МРТ с методом морфометрического МРТ анализа у 91 пациента с гистологически подтвержденной ФКД II типа (17 с ФКД IIa типа и 74 с ФКД IIb типа). Морфометрический анализ оказался эффективнее в подгруппе ФКД IIa (82% против 65%), тогда как в подгруппе ФКД IIb типа существенной разницы не было (92% против 91%). Комбинация обычного визуального анализа с морфометрическим анализом предоставляла дополнительную информацию и выявляла 89 из 91 случая ФКД (98%) (Wagner J., 2011).

Наличие локальных, ритмичных эпилептиформных разрядов является характерной особенностью скальповой ЭЭГ у пациентов с ФКД, которое имеет пространственную корреляцию со структурным поражением мозга (Gambardella A., 1996). Впервые методом электроэнцефалографии, затем внутримозговой записи, была продемонстрирована внутренняя эпилептогенность диспластической ткани,

особенно при ФКД II, с наличием специфической интериктальной активности, которая никогда раньше не наблюдалась при других формах МКР (Palmini A., 1995; Chassoux F., 2000).

Первое описание хирургической серии пациентов с ФКД дал Taylor и соавт. в 1971 (Taylor D.C., 1971). Оно включало 10 пациентов, у 8 из которых ФКД была подтверждена гистологическим исследованием. У 6 из этих пациентов (75%) после операции припадки полностью прекратились.

Первая большая серия пациентов с ФКД была описана Palmini и соавт. Эта серия включала 26 пациентов с очаговыми нарушениями нейрональной миграции, 12 из которых конкретно с ФКД. У 5 из 12 пациентов поражения были в одной доле или одной области мозга, и 7 пациентов имели мультилобарные поражения. У 7 из 12 пациентов после оперативного лечения приступы полностью прекратились или был достигнут хороший контроль над припадками (Palmini A., 1991). Контроль над припадками высоко коррелировал с успешной резекцией всего поражения или, по крайней мере, большинства аномальной ткани. Однако полная резекция необязательно предсказывала прекращение припадков, поскольку плохой контроль над припадками оставался, несмотря на удаление всей патологической ткани, дающей эпилептиформный разряд на ЭЭГ или ЭКоГ. В 1995 Palmini и соавт. характеризовали этих пациентов, а также дополнительных пациентов из двух других учреждений (Palmini A., 1995). В этой серии из 35 пациентов отдаленные результаты были доступны у 27 пациентов. Важным аспектом этого исследования была подробная документация ЭЭГ находок у пациентов с кортикальной дисплазией. Приблизительно у 2/3 пациентов были выявлены характерные эпилептические разряды, включая повторную электрографическую пароксизмальную активность, повторные вспышки, и непрерывные или квазинепрерывные ритмические спайки. В этой расширенной серии с длительным наблюдением у 75% пациентов, которым проводилась полная резекция поражений с аномальной электрической активностью, был достигнут хороший результат, а пациенты, у которых оставались очаги поражений, имели относительно плохой контроль над припадками. Таким образом, было подчеркнуто понятие

комбинированной резекции поражений дающие радиологические и электрофизиологические отклонения.

Благоприятные результаты хирургического лечения при ФКД в больших хирургических сериях последних 5 лет в среднем составляет 70% (Wang W.Y., 2006; Krsek P., 2009; Tassi L., 2010, 2012; Wagner J., 2011).

1.3.2 Высокодифференцированные опухоли

Среди пациентов с первичными опухолями головного мозга, описанных в большинстве серий, встречаемость эпилептических приступов приблизительно 30%, хотя это число очень переменное в зависимости от особенностей и пациентов, и опухолей (Lynam L.M., 2007; Riva M., 2005). Ретроспективная работа Lynam с соавт. показывает, что эпилептические приступы были первым симптомом опухоли головного мозга у 50 из 147 пациентов, имеющих интра-аксиальные, экстра-аксиальные и метастатические опухоли головного мозга (Lynam L.M., 2007). Как в этой, так и в других сериях метастатические опухоли выявлялись приблизительно у 20% больных с начальным симптомом в виде эпиприступа, среди которых наиболее часто был представлен рак легкого (Nussbaum E.S., 1996; Lynam L.M., 2007). С другой стороны, среди пациентов с судорожной активностью первичные или метастатические опухоли головного мозга выявляются меньше чем в 5% случаев (Hauser W.A., 1993; Olafsson E., 2005). Liigant с соавт. описывают серию из 165 пациентов, у которых имелся, по крайней мере, один приступ до установления диагноза «опухоль головного мозга»: самыми частыми приступами были вторично-генерализованные (51%) и простые парциальные (27%) (Liigant A., 2001).

Тип опухоли головного мозга сильно коррелирует с вероятностью вызывать судорожную активность. Высокодифференцированные опухоли, которые растут и инвазируют в окружающую нормальную мозговую ткань медленно, наиболее часто проявляются эпилепсией, хотя это частично может быть связано со сравнительно большей выживаемостью этих пациентов. Эпилептические приступы наблюдаются до 100% наблюдений при дисэмбриопластических нейроэпителиальных опухолях (ДНЭО - DNET) и в 75% наблюдений при Grade II астроцитомах (Herman S.T., 2002;

Cascino G.D., 1990). Дисэмбриогенетические и медленнорастущие опухоли могут изолировать и деафферентировать ограниченные области нормальной ткани, которая больше не будет подчиняться нормальной регуляции (Wolf H.K., 1996). При таких поражениях вовлеченные эпилептогенные механизмы, вероятно, будут многофакторными, приводя к физиологическим изменениям как в клетках новообразования, так и в перифокальной зоне. Использование электрофизиологических методов исследования внутри пораженной ткани при ФКД и полимикротомии свидетельствовало, что такие патологические процессы сами могут быть источником судорожной активности, имея в основе неправильные функциональные связи и ослабленные механизмы модуляции активности (Francione S., 2003; Chassoux F., 2008; Duchowny M., 2000). Расширение применения этой технологии при нейрональных опухолях поможет определить пораженную и перифокальную эпилептогенную ткань. Эти поражения могут представлять собой хорошо дифференцированные клетки, которые вырабатывают возбудительные нейромедиаторы, хотя в неорганизованной и чрезмерной форме. Далее, Bartolomei с соавт. используя магнитоэнцефалографию, продемонстрировали нарушенные функциональные связи, измеренные на основе более низкой синхронизации, у 17 пациентов с первичными опухолями головного мозга по сравнению с 15 здоровыми людьми (Bartolomei F., 2006 (a), 2006 (b)). Относительно опухолей глиального происхождения, высокодифференцированные поражения, такие как диффузная астроцитома, которые являются инфильтрирующими опухолями, и, находясь в составе нормально функционирующей нейрональной ткани, потенциально приводят к измененному регулированию через фенотипично-неправильные глиальные клеточные популяции. Пациенты с диффузной астроцитомой часто страдают приступами - до 75% случаев по данным Cascino с соавт. (Cascino G.D., 1990). Низкодифференцированные опухоли, такие как мультиформная глиобластома, проявляются приступами намного реже - меньше чем у половины пациентов (Cascino G.D., 1990; Herman S.T., 2002). В них быстрое повреждение ткани, в виде некроза или накопления гемосидерина, являются причиной судорожной

активности (Riva M., 2005). Пока непонятно, редкая частота приступов при низкодифференцированных опухолях является последствием более короткого периода выживания пациентов или низкого эпилептогенного потенциала этой патологии. Внемозговые опухоли, такие как менингиома, могут также часто проявляться судорожной активностью (Lynam L.M., 2007; Villemure J.G., 1996), хотя предполагаемый механизм более вероятно связан с изменениями в перифокальной зоне. Наличие перифокального отека, окружающего супратенториальные менингиомы, на самом деле, приводят к более высокой вероятности возникновения дооперационной эпилепсии (Lieu A.S., 2000).

Локализация опухоли серьезно влияет на вероятность проявления эпилептической активности. Опухоли затылочной доли имеют самую низкую вероятность опухолевой эпилепсии; опухоли теменной, лобной и височной доли обычно имеют самый высокий эпилептогенный потенциал (Liigant A., 2001; Lynam L.M., 2007; van Breemen M.S., 2005, 2007). Инфратенториальные и селлярные опухоли редко вызывают судорожную активность: если они распространяются на большие полушария головного мозга (Liigant A., 2001). Близкое расположение опухоли к Роландовой борозде увеличивает частоту приступов (White J.C., 1948), так же, как и близкое расположение к центральной извилине (Penfield W., 1954). Поверхностно расположенные и корковые опухоли имеют более высокую частоту ассоциации с эпилепсией, чем более глубокие; опухоли, расположенные полностью в пределах белого вещества менее эпилептогенны (Glantz M., 1997; Liigant A., 2001).

Удаление нейроглиальных опухолей, вызывающих эпилепсию, оказались эффективными в 45-100% наблюдений (Aronica E., 2001; Chang E.F., 2010; Giulioni M., 2005, 2006, 2009; Park Y.S., 2008; Yang I., 2011). В ретроспективном исследовании 66 пациентов с ганглиолиомами, 49 из которых страдали эпилепсией, авторы оценивали долгосрочные результаты прекращения приступов после хирургического лечения (Southwell D.G., 2012). Через пять лет после операции, у 85% пациентов сохранялась ремиссия эпиприступов, при этом, у 96% больных у которых была достигнута тотальная лезионэктомия, и только у 54% пациентов с

субтотальной резекцией. По данным Chang с соавт. из 50 пациентов с ДНЭО у 87% достигнут результат Engel I после операции (Chang E.F., 2010). В систематическом обзоре Englot с соавт. рассмотрены 773 пациента с высокодифференцированными глиомами и эпилепсией (Englot D.J., 2011). Было отмечено, что около 70% больных достигнут результат Engel I. Предикторами хорошего результата авторы отмечали тотальную резекцию, короткий анамнез эпилепсии и хороший медикаментозный контроль над эпиприступами до и после операции. Таким образом, как и при нейроглиальных опухолях, улучшение результатов хирургии при доброкачественных глиомах связана с ранним оперативным вмешательством и тотальным удалением опухоли (Englot D.J., 2014).

Пациенты с опухолями височной доли особенно склонны к эпилептическим приступам из-за высокой эпилептогенности медиальных височных структур (Chang E.F., 2008; Fried I., 1994; White J.C., 1948). При височно-долевой эпилепсии опухолевой природы необходимо отдельно оценивать двойную патологию (dual pathology), которая может приводить к инициации приступов (Fish D.R., 1995; Spencer S., 2008). Таким образом, при двойной патологии кортикальная дисплазия, глиоз и склероз гиппокампа могут быть причиной продолжения судорог даже после полного удаления первичного очага (опухоли) (Fish D.R., 1995; Fried I., 1994; White J.C., 1948). В таких случаях, с помощью интраоперационной ЭКоГ производится расширенная резекция вокруг структурного поражения (Berger M.S., 1993; Southwell D.G., 2012).

1.3.3 Сосудистые мальформации

Сосудистые мальформации головного мозга, особенно кавернозные мальформации и АВМ, часто проявляются эпилепсией (Englot D.J., 2011, 2012). Показаниями к их хирургическому лечению являются предотвращение внутричерепного кровоизлияния и / или лечения фармакорезистентных эпиприступов (Chang E.F., 2009; Moran N.F., 1999).

Кавернозные мальформации головного мозга (каверномы) являются сосудистыми пороками эндотелиальной линии, содержащие расширенные

синусоиды, заполненные кровью, без вовлечения паренхимы мозга и могут быть ассоциированы с внутричерепным кровоизлиянием (Awad I., 2006; Ojemann R.G., 1999; Robinson J.R.Jr, 1993). Судороги являются наиболее частым симптомом супратенториальных каверн, скорее всего, вследствие эксайтотоксического эффекта продуктов распада крови на окружающую ткань головного мозга (von Essen C., 1996; Washington C.W., 2010; Williamson A., 2003). В целом, эпилепсия констатируется в 35-70% случаях с кавернами, и примерно в 40% случаях она фармакорезистентна (Chang E.F., 2009; Moran N.F., 1999; Ryvlin P., 1995). Большинство исследований, посвященных изучению хирургического лечения каверном сосредоточиваются на профилактике кровоизлияний, но клинически значимые кровоизлияния встречается не так часто, как при АВМ (Kondziolka D., 1995; Ojemann R.G., 1999; Rosati A., 2009). Таким образом, авторами не дооценивается лечение каверном, направленное на устранение приступов и формирование неконтролируемой симптоматической эпилепсии.

В ретроспективном исследовании Chang с соавт. анализировали серию из 164 пациентов, которым проводилась микрохирургическая резекция супратенториальных каверн, из которых 62% имели эпиприпадки и 35% из них фармакорезистентную эпилепсию (Chang E.F., 2009). Приступы были более распространены у пациентов с поражением височной доли, и, что интересно, у пациентов с отсутствием симптоматических кровоизлияний. Среди 44 пациентов с резистентной эпилепсией, у 73% отмечено полное прекращение приступов после операции, еще у 11% сохранялись редкие приступы. Предвестниками полного прекращения приступов были тотальная резекция, меньший диаметр поражения, и отсутствие вторично-генерализованных приступов. Сопоставимые результаты представлены в систематическом обзоре 31 исследований, включавших 1226 пациентов с удаленными супратенториальными кавернами (Englot D.J., 2011). В целом, у 75% пациентов после микрохирургической резекции приступы прекратились. Модифицируемыми предикторами исхода лечения являлись тотальная резекция, ранее хирургическое вмешательство, меньшие размеры каверны, хороший медикаментозный контроль приступов до и после операции,

отсутствие нескольких кавернами, и анамнез только парциальных приступов (Englot D.J., 2011).

Остается открытым вопрос относительно резекции окружающей каверному паренхимы мозга, которая окрашена гемосидерином, учитывая вероятность того, что эта область может представлять истинную эпилептогенную зону (Baumann C.R., 2006; Buckingham M.J., 1989; Hammen T., 2007; Stavrou I., 2008; Yeon J.Y., 2009; Zevgaridis D., 1996). Некоторые авторы описали улучшение результата по прекращению эпилептических приступов после расширенной резекции включая зону окрашенной гемосидерином (Baumann C.R., 2006; Hammen T., 2007; Stavrou I., 2008;), в то время как другие не нашли никаких дополнительных преимуществ дополнительной резекции коры (Chang E.F., 2009; Yeon J.Y., 2009).

Артериовенозные мальформации головного мозга содержат извилистые анастомозы артерий и вен в паренхиме головного мозга без промежуточных капилляров, в результате чего происходит артериовенозное шунтирование мозгового кровотока (Nakaji P., 2005; Wilkins R.H., 1985). АВМ являются наиболее частой причиной внутричерепного кровоизлияния у молодых людей и детей (Bills D., 1996), а эпилептические приступы являются вторым, наиболее распространенным симптомом этих поражений (Gerszten P.C., 1996; Thorpe M.L., 2000). Механизмы эпилептогенеза при АВМ не полностью известны, но предположительно включают церебральную ишемию из соседнего артериовенозного шунтирования, скопление гемосидерина, глиоз, демиелинизацию и гиперфункция возбуждающих синапсов (Kraemer D.L., 1994; Leblanc R., 1983; Thorpe M.L., 2000; Wolf H.K., 1996; Yeh H.S., 1993). По данным различных авторов заболеваемость эпилепсией при АВМ головного мозга составляет в среднем от 12 до 57% (Crawford P.M., 1986; Heros R.C., 1990; Hoh B.L., 2002; Josephson C.B., 2011; Kondziolka D., 1992). Эпилепсия чаще встречается у пациентов пациентов с кровоизлиянием в анамнезе, при больших размерах АВМ, и при локализации АВМ в височной или лобной долях (Crawford P.M., 1986; Eisenschenk S., 1998; Englot D.J., 2012; Heikkinen E.R., 1989; Hoh B.L., 2002; Josephson C.B., 2011; Piegras D.G., 1993). АВМ приводят к увеличению пациентов

с симптоматической эпилепсией (Gerszten P.C., 1996; Thorpe M.L., 2000), но это часто остается в тени клинического акцента прогнозирования и предотвращения внутримозгового кровоизлияния (Fullerton H.J., 2005; Nagata S., 2006; Ondra S.L., 1990; Wilkins R.H., 1985).

По данным нескольких авторов, которые изучали результаты хирургического лечения АВМ, вызывающих судороги, полное прекращение приступов (Engel I) достигается у 49-94% больных (Heros R.C., 1990; Piepgas D.G., 1993; Thorpe M.L., 2000; Yeh H.S., 1993; Englot D.J., 2012). В обзорном исследовании Englot с соавт. из 440 пациентов с супратенториальными АВМ, 130 (30%) имели приступы до операции (Englot D.J., 2012). Среди этих больных эпилептические приступы были первым симптомом у 98 (75%), что привело к развитию фармакорезистентной эпилепсии у 23 пациентов (18%). В течение послеоперационного наблюдения (в среднем 21 месяцев) у 93% пациентов прекратились инвалидизирующие приступы, в том числе у 91% из больных с фармакорезистентной эпилепсией. В целом, ремиссия эпилептических приступов является важной, но недооцененной проблемой в хирургии АВМ, уступая только предотвращению разрушительного внутричерепного кровоизлияния.

1.3.4 Склероз гиппокампа

Склероз гиппокампа является наиболее распространенным структурным поражением при эпилепсии, который впервые подробно описал Hughlings-Jackson в конце девятнадцатого века (Engel J.Jr., 1993; Hughlings-Jackson J., 1899). Hughlings Jackson предполагал медиальный височный генез в происхождении "крючковых приступов" (uncinate fits) и "мечтательных состояний" (dreamy state), феномена, который в настоящее время признается в качестве характерных комплексных парциальных приступов при височно-долевой эпилепсии и его воздействие на ассоциативную кору более высокого порядка, которая участвует в формировании сознания (Englot D.J., 2009, 2010; Hogan R.E., 2003; Hughlings-Jackson J., 1899). В то время как к медиальной или неокортикальной височно-долевой эпилепсии могут привести большое разнообразие структурных поражений в медиальной или конвекситальной височной доле соответственно, наиболее

распространенной патологией, лежащей в основе неконтролируемой височно-долевой эпилепсии, является склероз гиппокампа (Blumcke I., 2009; Spenser S., 2008). Гиппокампальный склероз характеризуется потерей нейронов, клеточной реорганизацией и глиальной пролиферацией в гиппокампе, а также может быть ассоциирован со склерозом миндалевидного ядра и парагиппокампальной извилины (Thom M., 2009). Было предложено, что эти и другие изменения приводят к повышенной возбудимости гранулярных клеток зубчатой извилины, которая распространяется из гиппокампа и генерирует эпилептический приступ (de Lanerolle N.C., 2012). К потенциальным факторам риска развития височно-долевой эпилепсии относят фебрильные судороги, травмы головы, инфекционное поражение центральной нервной системы, семейный анамнез эпилепсии, злоупотребления спиртными напитками или наркотиками, эпилептический статус в анамнезе, родовая травма, церебральная ишемия и другие поражения височной доли (Fish D.R., 1995; French J.A., 1993).

При височно-долевой эпилепсии приступы резистентны к противоэпилептическим препаратам примерно у 30% больных, что приводит к когнитивному дефициту, снижению качества жизни и увеличению смертности (Choi H., 2008; Engel J.Jr., 2008; Helmstaedter C., 2006). Выбор подходящих кандидатов для темпоральной резекции требует комплексного обследования (нейровизуализация, электрофизиологическое исследование, когнитивная оценка) командой врачей, включающей неврологов-эпилептолотов, электрофизиологов, нейropsихологов, нейрохирургов и нейрорадиологов. Магнитно-резонансная томография высокого разрешения для оценки гиппокампального склероза или других структурных поражений проводится рутинно, а функциональная нейровизуализация может включать позитронно-эмиссионную томографию (для поиска очагового гипометаболизма) и функциональную МРТ или магнитоэнцефалографию (для локализации речи, и, в некоторых случаях, интериктальных пиков) (Binder J.R., 2011; Chang E.F., 2009; Jackson G.D., 2011). В нескольких центрах функциональная МРТ вытесняет инвазивный тест Wada для латерализации речи, но тест Wada пока остается золотым стандартом для

латерализации памяти (Abou-Khalil B., 2007; Binder J.R., 2011). Межприступной скальповой ЭЭГ часто следует более длительный видео-ЭЭГ мониторинг и инвазивная ЭЭГ с сетчатыми, полосчатыми и глубинными электродами, когда локализация эпилептогенной зоны остается под вопросом и / или требуются большие пространственные данные (Gil-Nagel A., 2012; Yuan J., 2012). Интраоперационная электроэнцефалография используется для дополнения или замены долгосрочной инвазивной ЭЭГ, хотя для документации иктальных событий требуются имплантированные электроды (Berger M.S., 1996; Ritaccio A., 2012). Следует отметить, что оценка экстратемпоральной эпилепсии при предварительном отсутствии локализованного поражения часто включает аналогичную диагностическую стратегию (Roper S.N., 2009).

Стандарт медицинской помощи в лечении лекарственно-резистентной височной эпилепсии на фоне гиппокампального склероза является резективная хирургия с передней височной лобэктомией, которая оказывается эффективной в больше 60% случаев (Engel J.Jr., 1996, 2012; Goncalves-Ferreira J.A., 2005; Spenser S., 2008).

1.3.5 Туберозный склероз

Туберозный склероз является аутосомно-доминантным заболеванием, в результате мутаций в генах TSC1 (кодирование белка гамартин) или TSC2 (кодирование белка туберин), что приводит к образованию гамартом и других новообразований в нескольких орган-системах (Crino P.B., 2006; Marcotte L., 2006). Это состояние было впервые подробно описано Bourneville в 1880 году и имеет распространенность приблизительно 1 на 6000 человек (Bourneville D., 1880; Crino P.B., 2006). Судороги проявляющийся как первый симптом у 90% пациентов с туберозным склерозом, часто начинаясь в первом году жизни (Evans L.T., 2012). Патогенез эпилепсии при этом заболевании не полностью изучены, предполагается роль аномальной экспрессии рецепторов ГАМК и нарушение транспорта глутамата в астроцитах (Evans L.T., 2012; White R., 2001; Wong M., 2003).

Приступы становятся невосприимчивыми к противосудорожным препаратам у большинства детей с туберозным склерозом к 2 годам жизни, что приводит к заметным когнитивным нарушениям и задержке развития (Cusmai R., 1990; Evans L.T., 2012; Goodman M., 1997; Jansen F.E., 2006). Поэтому, раннее хирургическое вмешательство часто рассматривается для пациентов с тяжелой фармакорезистентной эпилепсией на фоне туберозного склероза (Evans L.T., 2012). Тем не менее, двусторонние или множественные эпилептогенные очаги чаще встречаются при туберозном склерозе, чем при других лизиональных эпилепсиях, возможно, учитывая множество паренхиматозных туберсов (Carlson C., 2011; Romanelli P., 2001; Westmoreland B., 1999). Следовательно, выбор соответствующих кандидатов на хирургическое лечение требует тщательного предоперационного обследования с помощью нейровизуализации высокого разрешения и электрофизиологических исследований, и часто включает инвазивный ЭЭГ-мониторинг (Carlson C., 2011; Evans L.T., 2012).

Данные относительно хирургического лечения туберозного склероза несколько ограничены, поскольку большинство опубликованных хирургических серий небольшие и ретроспективные. Тем не менее, два независимых систематических обзора обобщают соответствующие случаи в литературе. Yansen с соавт. изучили 25 статей, включая 177 пациентов с эпилепсией, подвергшихся резективной хирургии при туберозном склерозе (Jansen F.E., 2007). После хирургического лечения в течение ≥ 1 года, пациенты отмечали снижение частоты приступов на 90%, при этом, у 57% больных приступы полностью прекратились. Похожие результаты относительно прекращения приступов сообщают Fallah с соавт, которые проанализировали 181 операций из 20 исследований со средним катамнезом в 2,3 года (Fallah A., 2013). В целом, 56% пациентов достигли результата Engel I. Среди неблагоприятных факторов авторы отмечали генерализованные судороги, задержку развития, и множественные очаги по данным электрофизиологических исследований или нейровизуализации. Таким образом, хотя двусторонние или множественные эпилептогенные очаги приводят к большим сложностям при хирургическом лечении туберозного склероза, тем не

менее, ремиссия приступов может быть достигнута у более чем половины тщательно отобранных пациентов после скрупулезного предоперационного обследования.

1.3.6 Гамартома гипоталамуса

Гипоталамические гамартомы являются редкими, врожденными поражениями, которые при тесной взаимосвязи с маммиллярными телами обладают внутренней эпилептогенностью (Freeman J.L., 2004; Paillas J.E., 1969; Regis J., 2004). Классическая клиническая картина представлена геластическими приступами в течение первого года жизни (Tassinari C.A., 1997). При более тяжелых формах заболевания в последующие годы у пациентов развивается эпилептическая энцефалопатия, которая характеризуется лекарственной резистентностью, полиморфными приступами, включая генерализованные судороги и drop-attacks (Tassinari C.A., 1997), когнитивными нарушениями (Frattali C.M., 2001; Nguyen D., 2003; Quiske A., 2006) и сопутствующей тяжелой психиатрической патологией (Weissenberger A.A., 2001). Эпилептогенные гипоталамические гамартомы являются внутригипоталамическими образованиями, врастают в полость III желудочка. МР-сигнал от гамартомы в режиме T1WI слегка снижен по сравнению с серым веществом (74%); в режиме T2WI - усилен по сравнению с серым веществом (93%), в режиме FLAIR МР-сигнал всегда повышен. Это может быть следствием глиоза на фоне судорожной активности и помогает разграничению гамартомы от окружающего гипоталамуса (Freeman JL, 2004). Образование не контрастируется и не кальцифицируется, может содержать кистозные компоненты (Freeman J.L., 2004; Booth T.N., 2004). Гамартома обычно не увеличиваются в размерах в течение многих лет.

Классификация Delalande с соавторами разделяет гамартомы гипоталамуса в зависимости от размера, плотных связей и асимметрии по отношению к гипоталамусу (Delalande O., 2003). Гамартомы типа II, III, и IV по Delalande проявляются фармакорезистентной эпилепсией, в отличие от I типа, которая вызывает раннее половое созревание.

При небольших размерах гипоталамических гамартом применяется эндоскопическое удаление/изоляция или радиогхиургия. При больших размерах применяется транскаллозное или субфронтальное удаление образования (Wait S.D., 2011; Ng Y.T., 2008).

1.3.7 Синдром Стурдж-Вебера

Синдром Стурдж-Вебера считается факоматозом, так как задействованы как кожные покровы, так и нервная система (нейрокожный синдром). В отличие от других факоматозов, это генетически не наследуется. Распространенность заболевания составляет 1 на 50.000 человек. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании, Tallman с соавт. сообщили о 310 больных с родимыми пятнами, которые в 85% случаев были односторонними, а 15% - двусторонними, и 68% случаев вовлекали больше одного дерматома (Tallman B., 1991). Наиболее частым неврологическим проявлением этого синдрома являются эпилептические приступы. Кроме того, могут иметь место гемипарез, инсульт, головная боль, гемианопсия, умственная отсталость, и другие аномалии развития. Неврологическая дисфункция тяжелее при билатеральных родимых пятнах. Частота проявления эпилепсии у пациентов составляет от 75 до 90%. В большинстве случаев судороги развиваются в течение первого года жизни (75%) и присутствуют у 95% больных в возрасте 5 лет (Albright A.L., 2008). Гемипарез (встречаемость от 25 до 56%), как правило, возникает вторично из-за венозной ишемии на фоне окклюзии и тромбоза. Скальповая ЭЭГ характеризуется уплощением основного ритма на стороне поражения, полиморфной дельта активностью и эпилептиформными изменениями.

В 1960г. Falconer с соавт. сообщили о результатах гемисферэктомии у 5 больных с синдромом Стурдж-Вебера. У всех 5 пациентов наблюдалось улучшение контроля над приступами, и у 4 детей отмечалось улучшение как в поведенческой, так и в интеллектуальной сферах. Фокальный двигательный дефициты оставался неизменным (Falconer M.A., 1960).

Многие авторы рекомендуют ранние операции (удаление патологически измененной коры или всего полушария) для достижения контроля над приступами и предотвращения прогрессирования гемипареза (Chevrie J.J., 1988; Davies K.G., 1993; Devlin A.M., 2003; Bourgeois M., 2007; Hoffman H.J., 1979; Ito M., 1990; Ogunmekan A.O., 1989; Peacock W.J., 1996; Verity C.M., 1982).

В результате гемисферэктомии от 44 до 100% больных полностью освобождаются от эпилептических приступов (Falconer M.A., 1960; Hoffman H.J., 1979; Chevrie J.J., 1988; Ogunmekan A.O., 1989; Sujansky E., 1995; Sugimoto T., 1999; Arzimanoglou A.A., 2000; Kossoff E.H., 2002).

1.3.8 Энцефалит Расмуссена

Энцефалит Расмуссена является прогрессирующим заболеванием, характеризующимся фокальной фармакорезистентной эпилепсией, прогрессивным гемипарезом, снижением когнитивных функций и односторонней атрофией полушарий мозга. Страдают в основном дети и молодые люди. Распространенность заболевания составляет 2-7 больных на 10 миллионов человек в возрасте младше 18 лет. Средний возраст манифестации заболевания составляет 6 лет. У некоторых пациентов, продромальный период в виде легкого гемипареза или редких приступов вплоть до нескольких лет может предшествовать началу острой стадии. Острая стадия характеризуется частыми припадками, исходящих от одного полушария головного мозга. Epilepsia partialis continua развивается у около 50% пациентов с энцефалитом Расмуссена. Без лечения у детей развивается гемипарез, гемианопсия и снижение когнитивных функций в течение первого года развития эпилепсии, а при вовлечении доминантного по речи полушария – дисфазия. Наконец, наступает относительно стабильный резидуальный период с тяжелым стойким неврологическим дефицитом, двигательными и когнитивными проблемами, и персистирующими фармакорезистентной эпилепсией (Bien C.G., 2002; Oguni H., 1991; Granata T., 2003; Thomas J.E., 1977; Obeso J.A., 1985; Longaretti F., 2012; Bien C.G., 2004; Thilo B., 2009; Gray F., 1987; Villani F., 2006; Hart Y.M., 1997).

Диагностическими критериям энцефалита Расмуссена являются: 1) клинические: локальные эпиприступы (с или без epilepsia partialis continua) и односторонний неврологический дефицит; 2) электроэнцефалографические: однополушарное замедление с или без эпилептиформных изменений и односторонним началом приступа; 3) МРТ: однополушарная локальная кортикальная атрофия и, по крайней мере, один из следующих: а) гиперинтенсивный сигнал от серого или белого вещества по T2/FLAIR, б) гиперинтенсивный сигнал или атрофия головки ипсолатерального хвостатого ядра (Bien C.G., 2005; Olson H.E., 2013).

Консервативное лечение проводится противосудорожными препаратами, иммуносупрессорами и иммуномодуляторами.

Гемисферэктомия дает наиболее хорошие результаты по прекращению приступов у пациентов с энцефалитом Расмуссена (>70-80% по данным долгосрочных исходов) (Bien C.G., 2009). Большинство результатов указывают на стабилизацию когнитивных функций после гемисферэктомии (Althausen A., 2013; Vora N., 2012; Vining E., 1997), с лучшими результатами после хирургии на недоминантном полушарии, и плохим прогнозом при поражении доминантного полушария и у лиц с фармакорезистентными приступами (Takahashi Y., 2013).

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С МЕДИКАМЕНТОЗНО-РЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Проведен анализ обследования и лечения 239 детей, страдающих разными формами медикаментозно-резистентной симптоматической эпилепсии, пролеченных на детском отделении РНХИ им. проф. А.Л.Поленова за период 2004-2014гг. В таблице 1 приведено распределение больных по полу и возрастным группам.

Таблица 1. – Распределение пациентов по возрастным группам и полу

Возрастные группы	Количество пациентов (n=239)		Всего больных
	Мальчики	Девочки	
0 – 3	25 (67.6%) (19.8%)	12 (32.4%) (10.6%)	37 (100%) (15.5%)
4 – 7	35 (57.4%) (27.8%)	26 (42.6%) (23%)	61 (100%) (25.5%)
8 – 11	35 (50.7%) (27.8%)	34 (49.3%) (30.1%)	69 (100%) (28.9%)
12 - 18	31 (43.1%) (24.6%)	41 (56.9%) (36.3%)	72 (100%) (30.1%)
Итого	126 (100%) (52.7%)	113 (100%) (47.3%)	239 (100%) (100%)

В данной популяции детей преобладали мальчики (52.7%).

До и после хирургического лечения всем больным проводилось комплексное клинико-неврологическое, электрофизиологическое, нейровизуализационное и клинико-лабораторное исследование.

Цель исследования: определить особенности проявления патологического процесса (эпилепсии) и прогнозирование результатов применения различных методов исследований.

2.1 Клинико-неврологические исследования

Комплексное клинико-неврологическое обследование сводилось к общеклиническим и нейропсихологическим исследованиям для определения характера и выраженности проявлений эпилепсии у детей.

Задачей обследования было оценить проявление заболевания. Особое внимание обращали на характеристику пароксизmalного синдрома. Описана структура, частота, периодичность эпилептических приступов. Выделялись ауры, предвестники, послеприпадочные выпадения, а также пароксизmalные, межпароксизmalные и внепароксизmalные расстройства поведения, факторы, провоцирующие или подавляющие припадки. При определении структуры эпилептических приступов использовалась классификация, предложенная Комиссией по Классификации и Терминологии Международной Противоэпилептической Лиги в Kyoto 1981г.

Выделяли 5 типов эпилептических приступов: 1) простые парциальные, 2) комплексные парциальные, 3) простые парциальные с вторичной генерализацией, 4) комплексные парциальные с вторичной генерализацией, 5) первично-генерализованные (таблица 2).

Из Таблицы 2 следует, что у значительного числа пациентов (42.7%) первые проявления заболевания отмечались на первом году жизни.

При сочетании разных типов пароксизмов учитывали частоту припадков (степень полиморфизма), так и варианты их комбинаций.

Подробно описывали частоту и структуру приступов у одного и того же больного. Выделялись частые припадки (более одного в месяц) и редкие припадки (не чаще 12 в год). Частые приступы разделялись на ежемесячные (2-7 в месяц), еженедельные (1-7 в неделю) и ежедневные (2 в сутки и чаще) (таблица 3).

Таблица 2. – Распределение пациентов по возрасту начала заболевания и структуре эпилептических приступов

Возраст начала заболевания.	Структура пароксизмов					Всего пациентов
	ПП*	КП	ПП с ген.	КП с ген.	Г	
0 – 1	47 (46.1%) (61.8%)	7 (6.9%) (14.3%)	23 (22.5%) (53.5%)	9 (8.8) (22.5%)	16 (15.7%) (51.6%)	102 (100%) (42.7%)
1 – 2	17 (47.2%) (22.4%)	-	10 (27.8%) (23.3%)	-	9 (25%) (29%)	36 (100%) (15.1%)
2 – 6	9 (17.3%) (11.8%)	20 (38.5%) (40.8%)	3 (5.8%) (7%)	17 (32.7%) (42.5%)	3 (5.8%) (9.7%)	52 (100%) (21.7%)
6 – 11	2 (5.4%) (2.6%)	23 (62.2%) (47%)	7 (18.9%) (16.3%)	4 (10.8%) (10%)	1 (2.7%) (3.2%)	37 (100%) (15.5%)
11 – 18	1 (8.3%) (1.3%)	6 (50%) (12.2%)	-	3 (25%) (7.5)	2 (16.7%) (6.5%)	12 (100%) (5%)
Итого	76 (31.8%) (100%)	49 (20.5%) (100%)	43 (18%) (100%)	40 (16.7%) (100%)	31 (13%) (100%)	239 (100%) (100%)

* - ПП – простые парциальные; КП – комплексные парциальные; ПП с ген. – простые парциальные с генерализацией; КП с ген. - комплексные парциальные с генерализацией; Г – генерализованные.

Таблица 3. – Разпределение пациентов по длительности заболевания и частоте эпилептических приступов

Частота приступов	Длительность заболевания				Всего пациентов
	≤ 3 лет	3–5 лет	5-7 лет	>7 лет	
< 1 в мес.	3 (75%) (5.4%)	1 (25%) (1.2%)	-	-	4 (100%) (1.7%)
1-4 в мес.	32 (28.3%) (57.1%)	49 (43.4%) (60.5%)	12 (10.6%) (20.7%)	20 (17.7%) (45.5%)	113 (100%) (47.3%)
1-7 в нед.	14 (20%) (25%)	13 (18.6%) (16%)	19 (27.1%) (32.8%)	24 (34.3%) (54.5%)	70 (100%) (29.3%)
Чаще	7 (13.5%) (12.5%)	18 (34.6%) (22.2%)	27 (51.9%) (46.6%)	-	52 (100%) (21.8%)
Итого	56(23.4%) (100%)	81 (33.9%) (100%)	58 (24.3%) (100%)	44 (18.4%) (100%)	239 (100%) (100%)

У большинства больных отмечались еженедельные и ежедневные приступы (51.1%).

Отдельно анализировались данные больных с серийными приступами и со статусным течением заболевания. Средняя частота приступов определялась у больных с нерегулярными приступами. Изучались также особенности предрасполагающих и провоцирующих факторов эпилептических приступов, длительность, скорость и время их возникновения. По времени проявления припадков выделяли: ночные припадки (наблюдались только в ночное время); дневные (наблюдались только днем), и смешанные или диффузные припадки (наблюдались как ночью, так и днем). При наличии предвестников, ауры, послеприпадочных выпадений, проводился анализ структуры и особенностей этих признаков, время возникновения по отношению к эпилептическим припадкам и их выраженность, последовательность развития и восстановления послеприпадочных выпадений. Оценивалась, также, психопатологическая симптоматика (в сомнительных случаях совместно с психиатром).

Среди других признаков поражения нервной системы исследовались: наличие и выраженность общемозговой симптоматики, гипертензионного синдрома, оболочечного синдрома. Подробно изучалась выраженность и динамика очаговых симптомов поражения головного мозга, в частности симптомокомплекс поражения двигательных функций и чувствительности, признаки дисфункции экстрапирамидной системы, признаки поражения мозжечка и ствола головного мозга, эндокринно-обменные расстройства.

Нейропсихологическое обследование позволяло оценить интеллектуальные, мnestические функции, эмоционально-волевую и поведенческую сферу, а также определить доминантность полушария по речи и памяти (как дополнение к данным функциональной МРТ или для их сравнения).

Психометрические тесты выявляли характер и локализацию фокальных функциональных нарушений (выпадений), в частности при дооперационной диагностике, а последовательное (в динамике) проведение этих тестов позволяло документировать прогрессию клинических проявлений заболевания и уточнить эффективность терапевтических вмешательств.

Оценивались характеристики праксиса, гноэза, речи, памяти, интеллекта. Особое внимание обращали на агрессивные расстройства поведения. Различали пароксизмальные и стойкие проявления нарушений поведения. Устанавливалась как агрессия к себе, так и к окружающим.

Согласно результатам исследований, определяли наличие и выраженность изменений личности по эпилептическому типу.

Проведен анализ степени семейной и трудовой (социальной) адаптации в разных возрастных группах.

Выделено 3 уровня адаптации для детей дошкольного возраста: 1) Ребенок посещает обычный детский сад или ясли. 2) Ребенок посещает специальный детский сад или ясли. 3) Ребенок не посещает детский сад или ясли и требует постоянного наблюдения и ухода. Для детей школьного возраста – 1) ребенок учится в обычной школе, 2) ребенок учится в специализированной школе, 3) ребенок не учится и требует постоянного наблюдения и ухода. Таким образом, выделяли три уровня семейной и социальной адаптации – полная, частичная и нулевая (отсутствие).

2.2 Электрофизиологические исследования

Регистрация биоэлектрической активности головного мозга проводилась по хорошо известной методике (Зенков Л.Р., 1996; Niedermeyer E., 2005).

Электрофизиологические исследования имели цель ответить на конкретные (специфические) вопросы терапевтического и прогностического характера, оценить функциональное состояние мозга. По данным ЭЭГ уточнялась латерализация и локализация эпилептического очага. Особенно ценными считались данные ЭЭГ или видео-ЭЭГ мониторинга во время типичного для пациента эпилептического приступа.

Протокол дооперационного электрофизиологического исследования начинался с проведения рутинной скальповой ЭЭГ, а в случаях неоднозначных и сомнительных данных проводился длительный видео-ЭЭГ мониторинг, а, при

необходимости, инвазивный ЭКоГ-мониторинг. Большое значение придавалось корреляции данных ЭЭГ со структурой эпилептических приступов.

Интраоперационная электрофизиологическая диагностика включала электрокортикографию (ЭКоГ) и электросубкортиковографию (ЭСКоГ).

2.2.1 Скальповая ЭЭГ

Исследование проводилось на электроэнцефалографах Мицар (Россия) и “Nihon Kohden” (Япония). Распределение электродов на голове соответствовало международной системе «10-20» (Blume W.T., 1974; Жирмунская Е.А., Лосев В.С., 1984; Сандригайло Л.И., 1986), при необходимости применялись дополнительные отведения (сфеноидальные, назофарингеланые) (Rovit R.L., 1961; King D.W., 1986; Mavor H., 1964). Применялись разные варианты отведений (фронтальные, сагиттальные).

Биоэлектрическая активность головного мозга регистрировалась в большинстве случаев по отношению к усредненному потенциалу, использовались также биполярные и монополярные методы отведения биопотенциалов головного мозга. До хирургического лечения больным проводили регистрацию фоновой ЭЭГ и запись биопотенциалов с применением функциональных нагрузок (фотостимуляция, гипервентиляция). В некоторых случаях осуществлялась запись ЭЭГ на фоне отмены (частичной или полной) противосудорожных препаратов. Также проводилась регистрация ЭЭГ после депривации ночного сна и/или после темновой адаптации (Жирмунская. Е.А., 1991; Степанова Т.С., 1994).

Визуальный анализ полученных электроэнцефалограмм проводили в соответствии рекомендациям Международной Федерации Обществ Электроэнцефалографии и Клинической Нейрофизиологии (IFSECN, 1974).

С помощью ЭЭГ характеризовали фоновую активность головного мозга, а также наличие, выраженность, локализацию, доминирование патологической активности (рисунок 1) (Бехтерева Н.П., 1976; Сараджишвили П.М., Геладзе Т.Ш., 1977; Степанова Т.С., 1994).

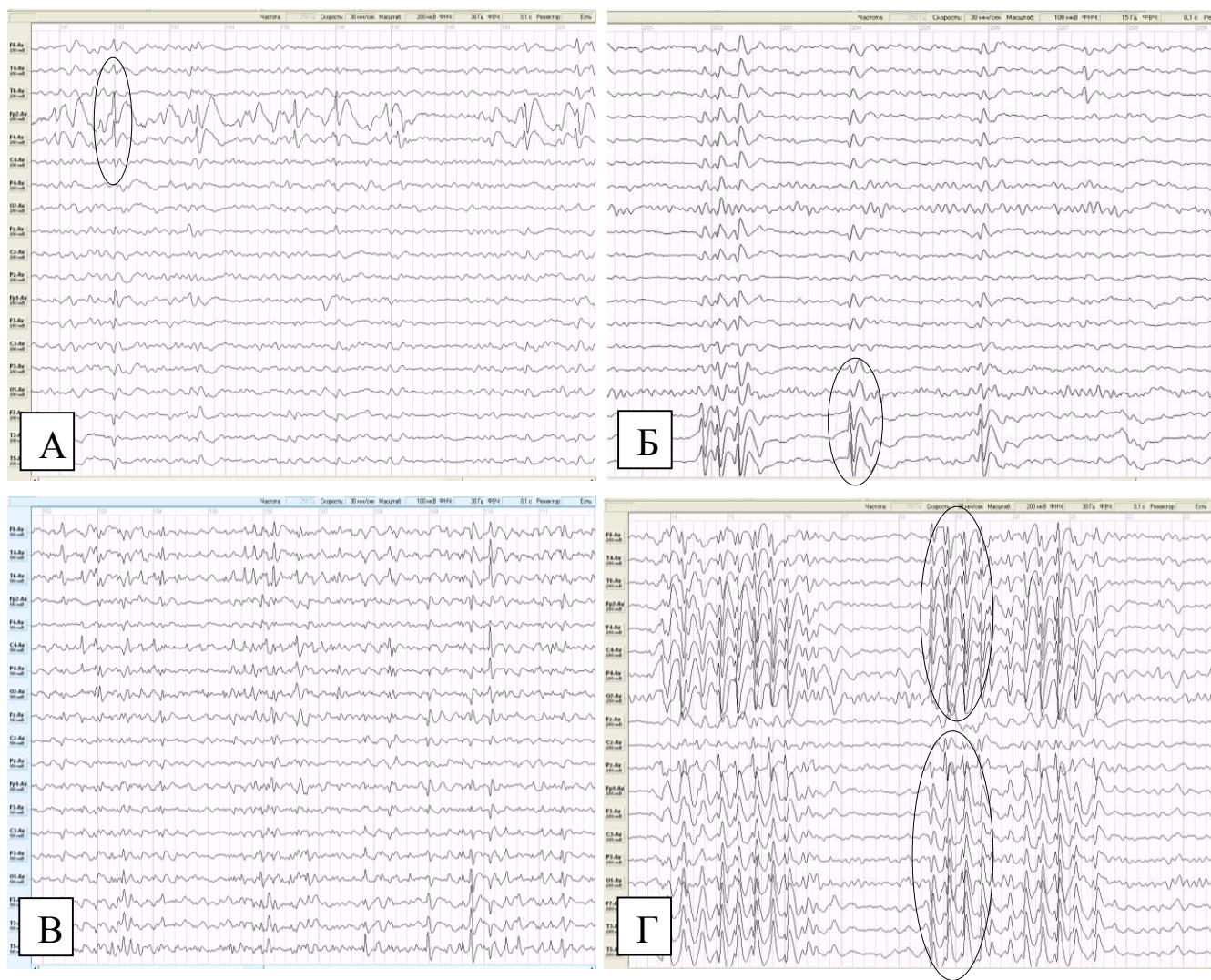


Рисунок 1. Варианты ЭЭГ активности у исследованных больных. А-Б. Локальная эпикактивность (А - больной И., и/б 2355-08; Б – больной А., и/б 1466-07); В. Диффузная эпикактивность (больная Ж., и/б 2249-11); Г. Билатеральные вспышки (больной М., и/б 1242-05)

При общей оценки ЭЭГ использовали классификацию Е.А. Жирмунской (Жирмунская Е.А., Лосев В.С., 1984). Разделяли ЭЭГ: 1) организованная во времени и пространстве, 2) гиперсинхронная (моноритмичная), 3) десинхронная, 4) дезорганизованная, 5) дезорганизованная с преобладанием δ- и θ-активности. Исследовались амплитудно-частотные характеристики и пространственное расположение медленно-волновой активности (δ и θ волны). Анализировались особенности эпилептической активности учитывая отдельные эпилептические волны, локализацию, начало (канал) и участки наибольшей их регистрации. Оценивалась также состав, длительность и пространственную распространенность вспышек эпилептической активности.

Проводилась идентификация ведущего эпилептического очага, зависимых и независимых вторичных фокусов в эпилептической системе, а также оценивалась состояние возбудимости мозга. Скальповая ЭЭГ применялась также для оценки «эпилептогенного потенциала» выявленных на МРТ структурных поражений головного мозга.

В зависимости от исхода хирургического лечения определялся объем контрольного ЭЭГ-исследования. При достижении результата устойчивого контроля над эпилепсией динамическое наблюдение ограничивалось регистрацией фоновой ЭЭГ без функциональных нагрузок. Если проведенное лечение оказывалось недостаточно эффективным, то объем ЭЭГ-исследования определялся с учетом дальнейшей тактики ведения больного. Ввиду того, что у детей раннего возраста процессы формирования нормальных ритмов еще находятся в этапе формирования, при анализе результатов ЭЭГ-исследования основное внимание обращалось на особенности эпилептической активности, изменения возбудимости мозга, структуру и пространственное распределение медленно-волновой активности с учетом возраста пациента.

Скальповая ЭЭГ проводилась всем больным, всего проанализировано 658 исследований у 239 пациентов. Проводился анализ также имеющихся у пациентов ЭЭГ исследований при их достаточной информативности.

2.2.2 Видео-ЭЭГ мониторинг

Показаниями для выполнения видео-ЭЭГ мониторинга являлись недостаточная информативность скальповой ЭЭГ (рутинной и с функциональными пробами) для определения эпилептического очага. Применили видео-ЭЭГ мониторинг также для верификации эпилептического характера пароксизмов, определения типа приступов, количества и характерных паттернов, проявляющихся эпиприпадков. Исследование проводилась в условиях специально адаптированной комнаты для видео-ЭЭГ мониторинга (Мицар, Россия, по системе отведений “10-20”) (рисунок 2). Проводилась цифровая запись данных ЭЭГ и видеорегистрация, за которым следила специально обученная медицинская сестра.

Во время исследования рядом с больным при необходимости находился один из родителей или ухаживающий, которые делали отметки (фиксировали время) появление признаков эпиприступа. При необходимости активации эпилептического процесса проводили отмену противосудорожных препаратов или депривацию сна, устанавливали реакции на фото- и фоностимуляцию.

Сопоставляли клинические проявления эпилепсии (эпилептического приступа, психопатологической симптоматики) и особенности ЭЭГ-проявлений (локализация и структура эпикактивности).



Рисунок 2. Видео-ЭЭГ мониторинг (больной П., и/б 1116-10). Выявляются очаговые изменения пароксизmalного характера в левом полушарии головного мозга

Длительный видео-ЭЭГ мониторинг проводился у 18 больных. Проводился анализ также имеющихся у 12 пациентов исследований видео-ЭЭГ мониторинга, которые были достаточно информативными.

2.2.3 Инвазивный ЭЭГ-мониторинг

Инвазивный ЭЭГ-мониторинг проводился по методике, предложенной еще В.Пенфилдом и Г.Джаспером с небольшими модификациями (Penfield W, 1939).

Показаниями для инвазивного электрофизиологического мониторинга являлись: несоответствие или расхождение (дискордантность) данных комплексного дооперационного обследования (структура эпиприступов, ЭЭГ, МРТ, функциональная нейровизуализация); а также в случаях локализации предполагаемого эпиочага в функционально значимых зонах коры головного мозга.

При планировании инвазивного ЭЭГ-мониторинга стремились достигнуть по возможности полного перекрытия электродами всего предполагаемого эпилептического очага. В связи с этим в ряде случаев, при распространенном поражении, проводилась широкая костнопластическая трепанация на стороне более вероятной латерализации эпиочага и имплантировались 32- или 64 канальные сетчатые (grid) электроды. Полосчатые (strip) электроды (6- или 8-контактных) имплантировались через расширенные фрезевые отверстия или краниотомии небольшого размера (рисунок 3). Большинство интракраниальных электродов (нейропротекторов) имплантировались субдурально (у 34 больных). При локализации зоны интереса в функционально значимых участках головного мозга проводилась также картирование коры головного мозга посредством нейростимуляции через один из каналов нейропротектора.

ЭКоГ-мониторинг проводился в течении 3-7 дней в условиях специально выделенной комнаты электрофизиологической лаборатории (санитарные условия близкие к перевязочной). После последней записи принималось решение об удалении электродов или об одномоментном вмешательстве (резекции) на эпилептическом очаге. Данное исследование выполнено у 46 пациентов.

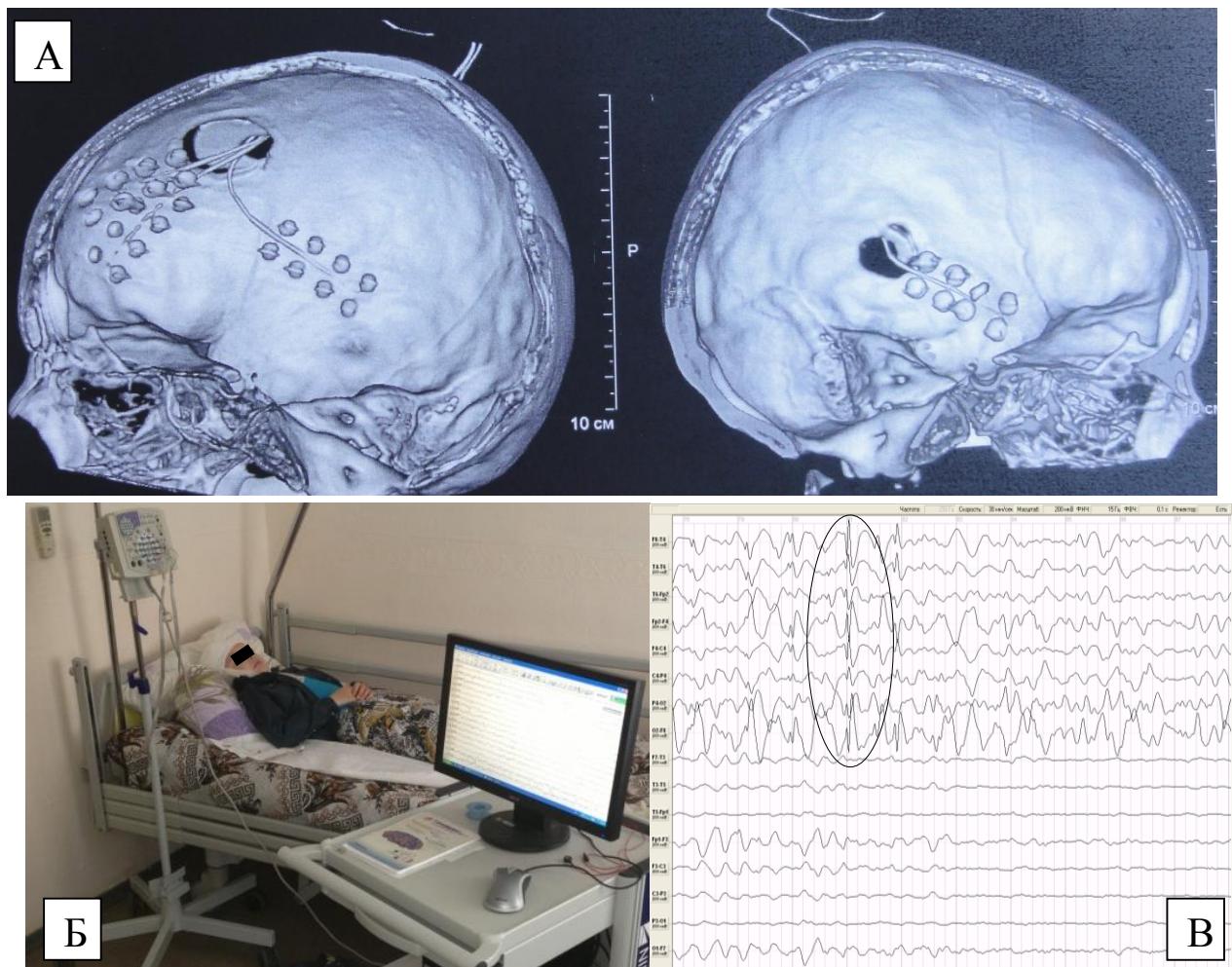


Рисунок 3. Инвазивный ЭКоГ-мониторинг (б-ой З., и/б 1596-14). А. 3D реконструкция расположения блоков электродов; Б. Процесс регистрации; В. ЭКоГ определяет эпилептическую активность от правых лобных отведений

2.2.4 Интраоперационная ЭКоГ и ЭСКоГ

Интраоперационная ЭКоГ проводилась при всех открытых оперативных вмешательствах. Исследование выполнялось по методике В.Е. Майорчик (Майорчик В.Е., 1964). Использовались 6-контактные (линейное расположение электродов) или 8-контактные (расположение электродов 2x4) полосчатые металлические электроды («лягушки»), которые легко прилипают к увлажненной поверхности мозга (для более надежной фиксации на блок электродов ставились влажные салфетки) (рисунок 4). Между собой электроды изолированы в силиконовом блоке. Запись проводилась на 16-канальном аппарате Nihon Cohden (Япония). Применялись как биполярные отведения, так и относительно усредненного потенциала и индифферентного электрода.

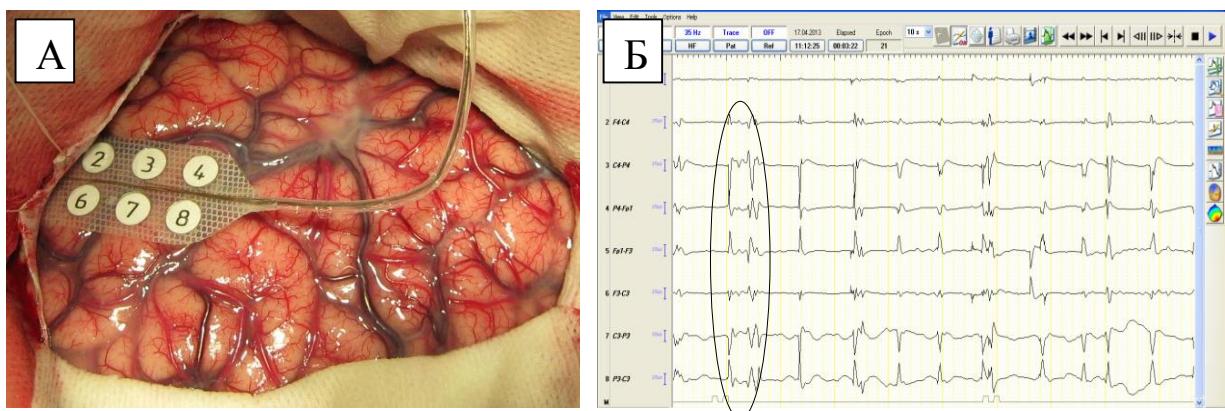


Рисунок 4. Интраоперационная ЭКоГ (б-ой О., и/б 861-12). А. Процесс записи. Б. Определяется стойкая высокоамплитудная эпилептическая активность

Длительность записи колебалась в большом диапазоне в зависимости от качества информации. При необходимости дополнительный блок электродов (контрольный электрод) ставился неподвижно на сравнительно нормальном участке мозга, а другой (основной) «лягушкой» определялись границы максимальной выраженности и устойчивости патологической активности. При каллозотомии контрольный электрод ставился над конвекситальной поверхностью контролateralного полушария через дополнительной разрез твердой мозговой оболочки.

В случаях локализации патологического процесса в функционально значимых зонах проводилось стимуляционное картирование коры головного мозга (рисунок 5). Параметры стимуляции – сила тока 1-2mA, частота 1-30 Гц, длительность стимуляции 1-5сек.

Если по данным контрольной ЭКоГ сохранялась патологическая активность, для определения границ расширенной резекции (например, задних отделов тела и хвоста гиппокампа) иногда применяли регистрацию ЭСКоГ при помощи глубинных электродов, которые под контролем УЗ-навигации вживлялись в субкортикальные структуры, и проводилась одновременная запись от поверхности коры и субкортикальных структур (рисунок 6).

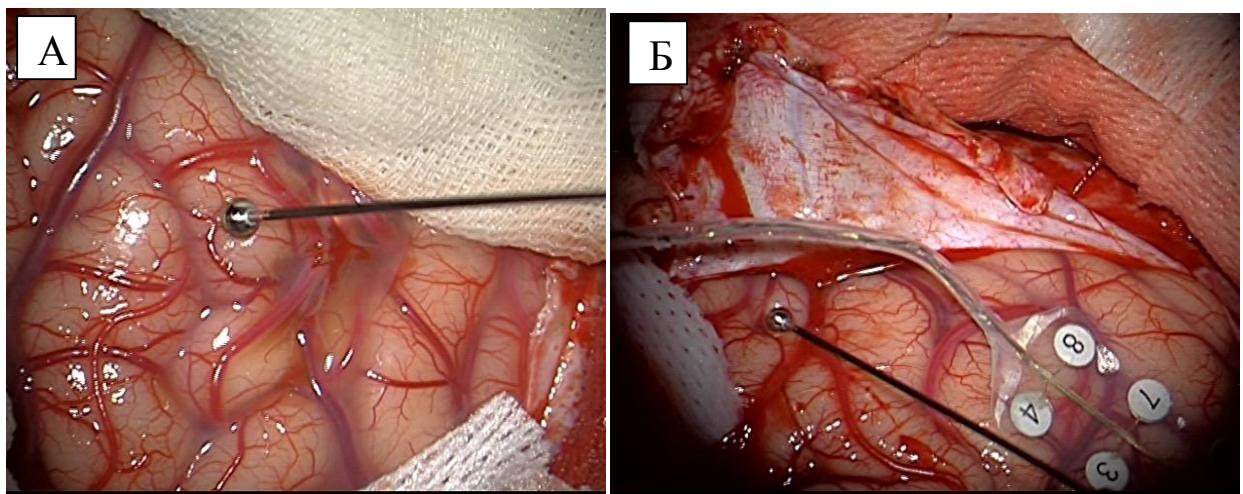


Рисунок 5. Интраоперационное стимуляционное картирование коры (б-ая Р., и/б 838-14). Стимуляция коры монополярным током (А) и запись ЭКоГ (Б)

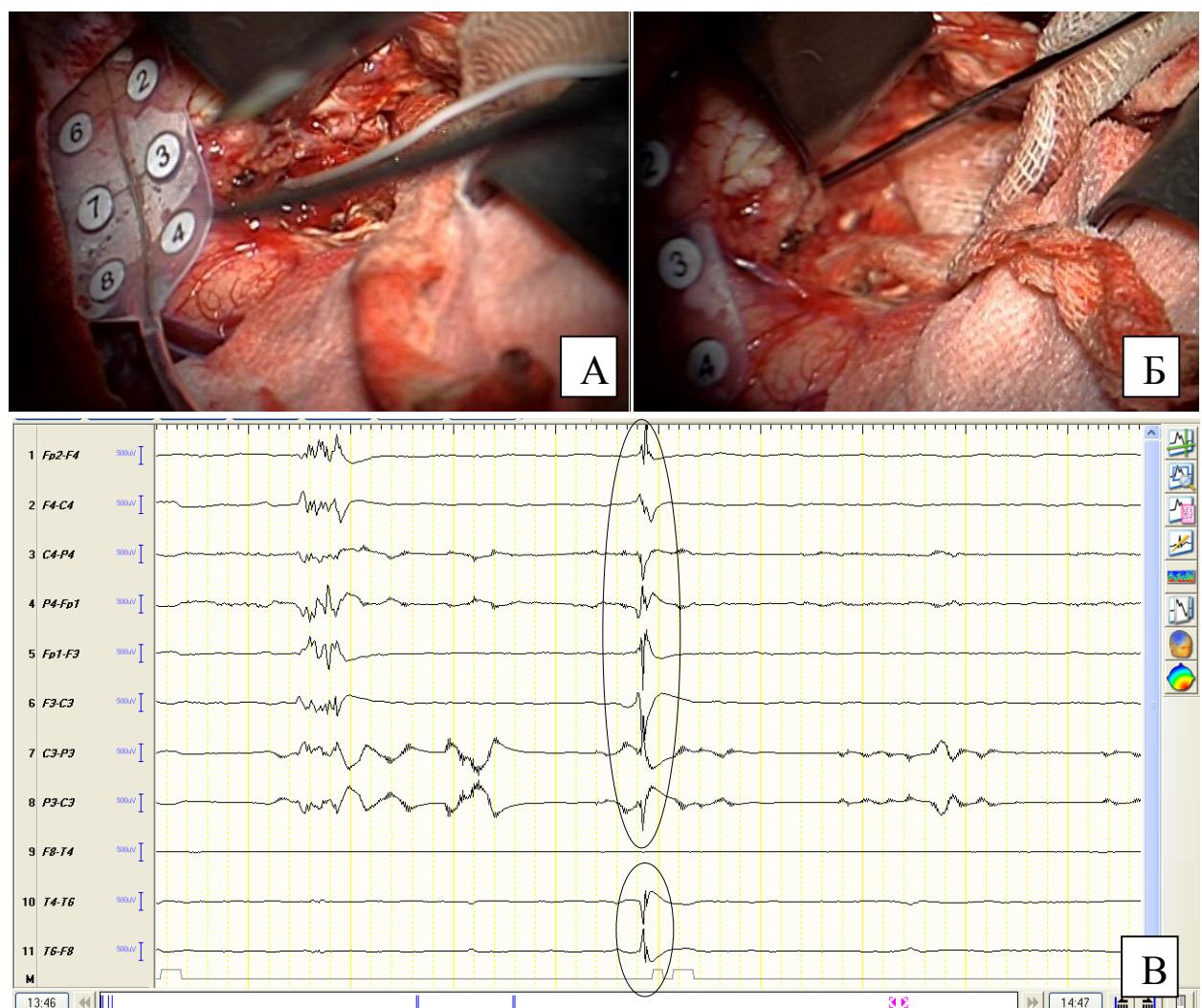


Рисунок 6. Больная А., и/б 3238-13. А-Б. Процесс регистрации. В. Параллельная запись интраоперационной ЭКоГ (верхние 8 каналов) и ЭСКоГ (нижние 2 канала) определяет синхронную высокоамплитудную эпилептическую активность

Окончательная оценка результатов интраоперационной ЭКоГ проводилась совместно с электрофизиологом и анестезиологом. При планировании анестезиологического пособия операции совместно с анестезиологом и электрофизиологом была выбрана схема анестезии, учитывая влияние наркотических препаратов на биоэлектрическую активность головного мозга. Основным анестетиком был закись азота и севоран (ингаляционная анестезия).

2.3 Особенности нейровизуализации структурного поражения мозга при симптоматической эпилепсии

Нейрвизуализационные методы включали как структурную, так и функциональную нейровизуализацию (Kuzniecky R.I., 2005; Barkovich J., 2007; Корниенко В.Н., 2008). Из методов структурной нейровизуализации применялась рентгенография, спиральная компьютерная томография (СКТ), спиральная компьютерная ангиография (СКА), магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная ангиография (МРА), магнитно-резонансную трактографию (МРТ-трактография). Методы функциональной нейровизуализации включали спиральную компьютерную перфузию (СКТ-перфузия), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию (ОфЭКТ), магнитно-резонансную спектроскопию (МРТ-спектроскопия), функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ).

2.3.1 Рентгенологические исследования

Обзорную краниографию выполняли в стандартных проекциях: боковой (правой и/или левой) и прямой (передней и/или задней). Оценивались косвенные рентгенологические признаки поражения головного мозга и костей черепа (например, утолщение костей свода черепа при гемиатрофии головного мозга и увеличение размеров воздухоносных пазух на стороне атрофии височных или лобных долей), наличие внутримозговых петрификаторов (при болезни Стурджа-Вебера, туберозном склерозе, олигодендроглиомах), а также при контрольном

определении локализации или миграции интракраниальных блоков электродов при инвазивном ЭЭГ-мониторинге (рисунок 7).

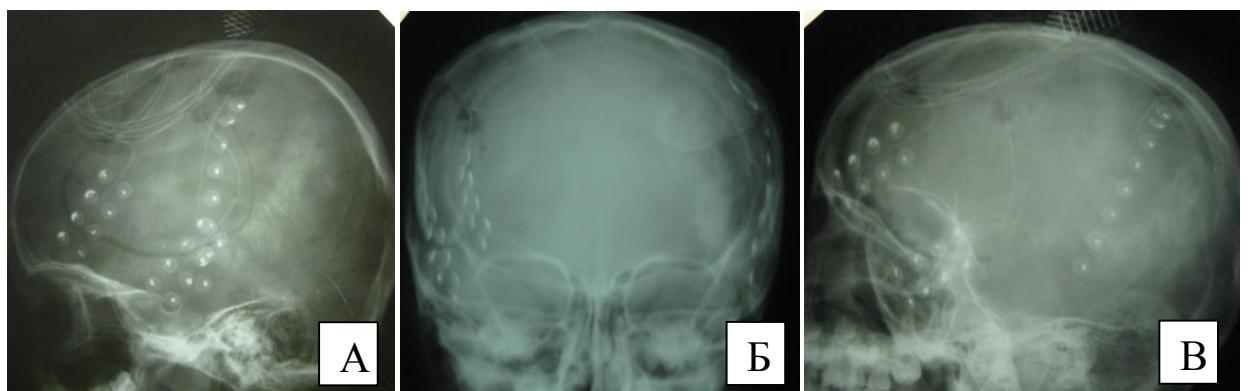


Рисунок 7. Больная А., и/б 2679-07. Интракраниальные полосчатые электроды. А-В. Боковые проекции. Б. Прямая проекция

2.3.2 Спиральная компьютерная томография (СКТ)

Исследование проводилась на аппаратах Phillips (64 срезов - до 2012г, 128 срезов – после 2012г.). Показаниями применения данного исследования являлись выявления атрофических изменений мозга, кист головного мозга, изолированных расширений конвекситальных и базальных субарахноидальных пространств, гидроцефалии, деформации костей свода и основания черепа, внутримозговых петрификатов и корковых туберсов. С помощью СКТ изучали состояние ликворосодержащих систем, костей свода и основания черепа и вещества мозга. Выделяли случаи асимметричной гидроцефалии, асимметрии контуров сильвиевой щели, очаговые кистозные изменения субарахноидальных пространств, гемиатрофии, деструкции или деформации костей черепа. При необходимости проводилась контрастное усиление веществом Омнипак (240мг/мл, Никомед, Норвегия). Проводилась 3D реконструкция для объемного изображения интракраниальных патологических образований и их взаимоотношения относительно других интракраниальных ориентиров (Рисунок 8), верификации расположения интракраниальных блоков электродов при инвазивном ЭКоГ-мониторинге.

Показаниями применения спиральной компьютерной ангиографии (СКА) являлись исключение сосудистых мальформаций, венозных ангиом, артериальных аневризм, выявление патологии крупных и мелких сосудов, включая изгибы артерий и стенозы. Оценивалась их локализация, размеры, бассейн приводящих артерий, системы дренирования (рисунок 8).

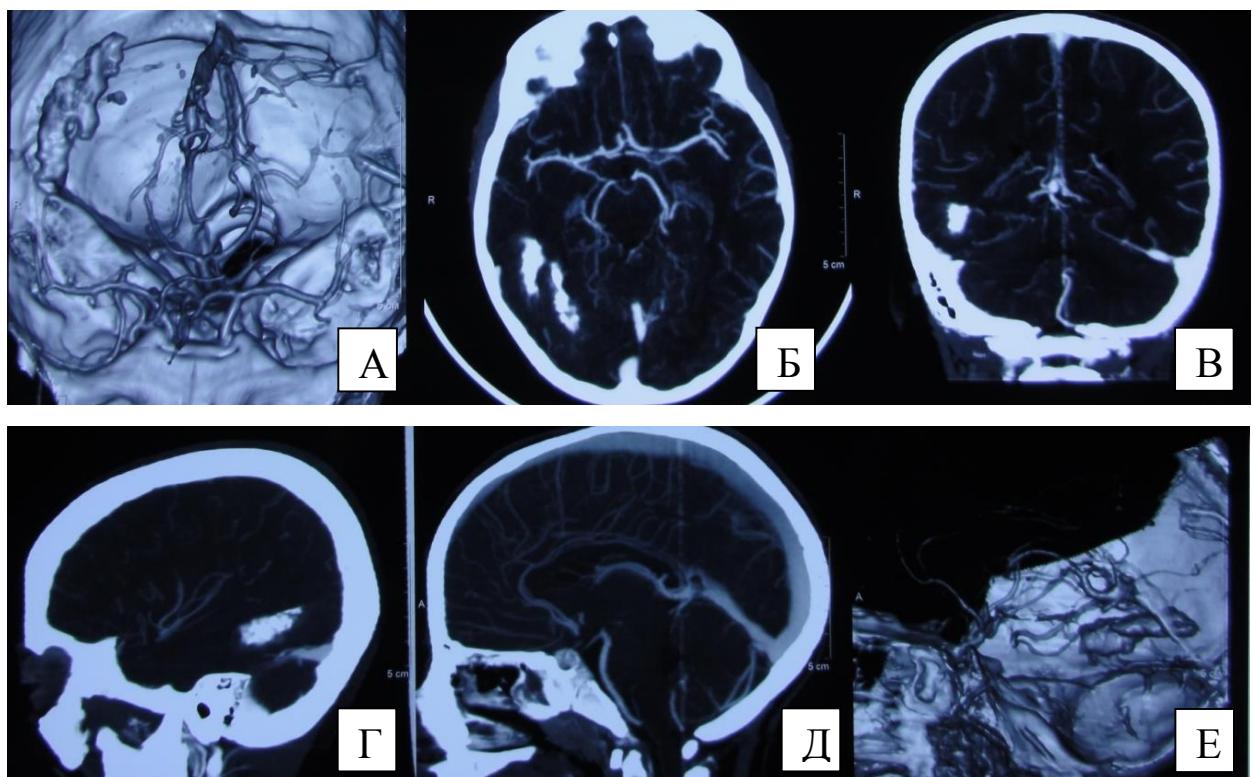


Рисунок 8. Больная М., и/б 2229-13, с олигодендроглиомой правого полушария. А и Е - КТ-ангиография с 3D реконструкцией, видны кальцификаты. Б-Д – КТ-ангиография в трех проекциях, видны кальцификаты

2.3.3 Магнитно-резонансная томография

У всех больных (239) исследование проводилась на высокопольном (1.5 Тесла, у 136 больных) и сверхвысокопольном (3 Тесла, у 103 больных) аппаратах Phillips и General Electrics. Применялись режимы T1, T2, T2-FLAIR, DWI, TOF (рисунок 9). У большинства больных применялась специальная программа “Эпилепсия”, которая включала 1мм срезы параллельно и перпендикулярно оси гиппокампа.

Оценивались локализация, размеры, контуры, гомогенность патологических образований головного мозга, наличие кист и степень кровоснабжения (после в/в

контрастного). Данные МРТ сопоставлялись с результатами других методов нейровизуализации, а также с данными электрофизиологических исследований и клинической картиной заболевания для оценки "эпилептогенного потенциала" выявленного структурного поражения.

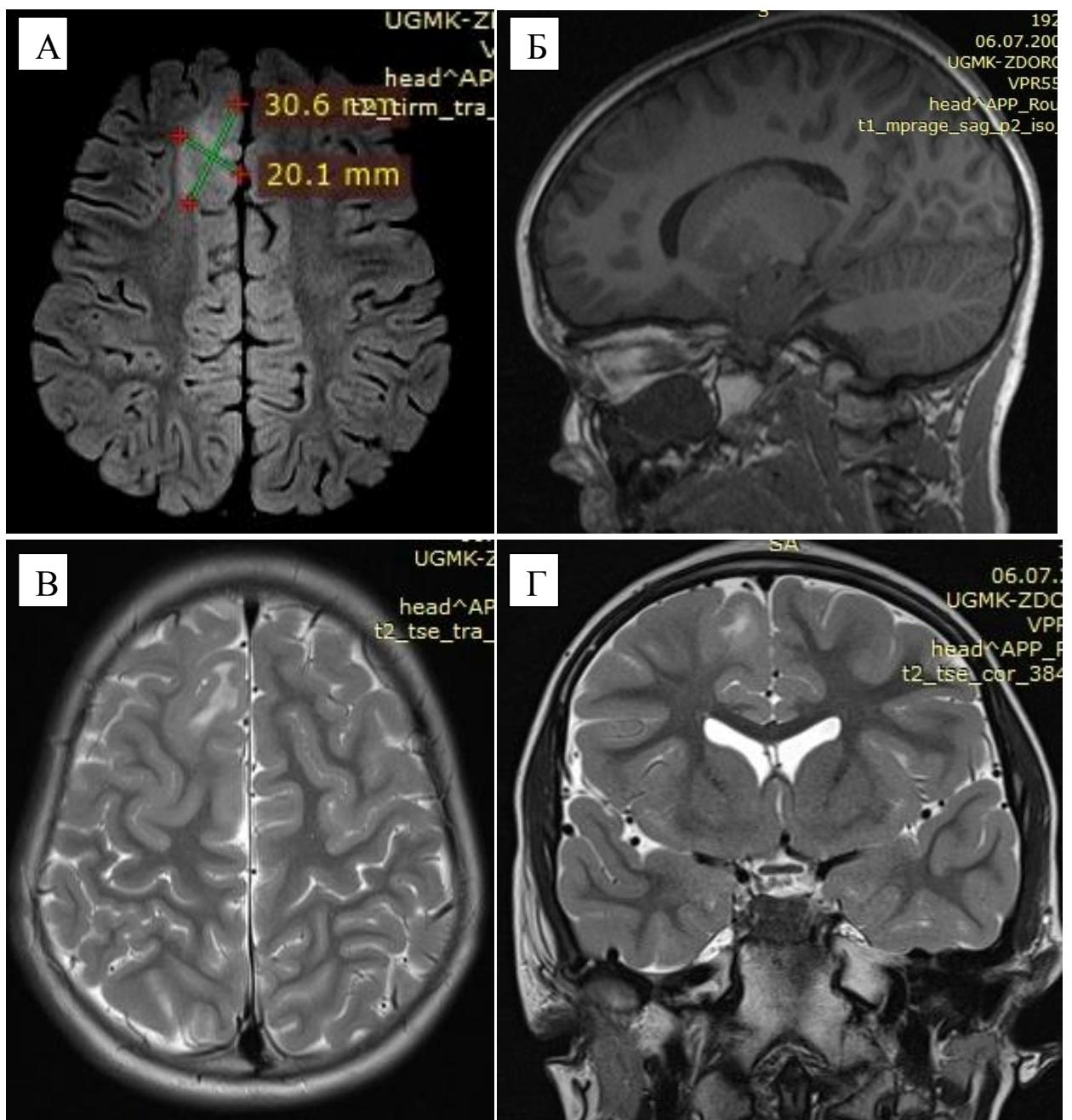


Рисунок 9. МРТ больного З., и/б 1596-14, с ФКД II типа правой лобной доли. А. Размеры режиме T2-FLAIR, аксиальный срез, размеры образования; Б. Т1, сагиттальный; В. Т2, аксиальный; Г. Т2, коронарный

С помощью 3D-моделирования получали объем анатомических структур с последующим вращением ее в произвольной плоскости, выделяли цветом,

вырезали части зоны интереса (кисты или кальцификаты в опухоли, и т.д.). Многоплоскостная (мультипланарная) реконструкция позволяла по стандартным 2D- и 3D-данным построить изображения сечений головного мозга в произвольно заданной плоскости среза, что помогала определять локализацию и размеры кортикальных мальформаций, более четко дифференцировать границы перехода серое-белое вещество (рисунок 10).

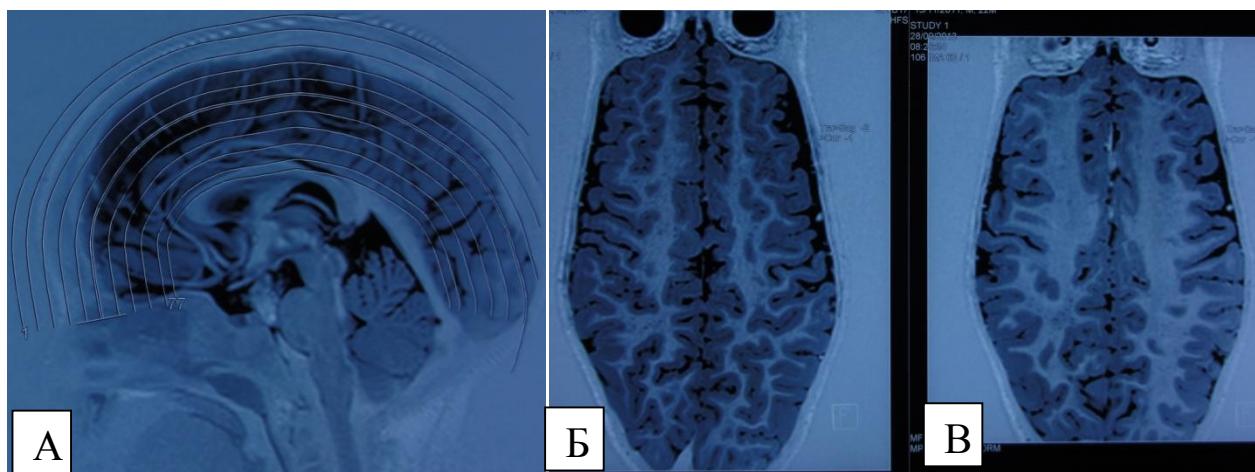


Рисунок 10. Мультипланарная реконструкция головного мозга у больного В., и/б 1659-12. А. Направления параллельных сферических срезов. Б-В. Реконструкция сферических срезов в двухмерной плоскости

Для визуализации сосудистых структур применялась также магнитно-резонансная ангиография (МРА). В отличие от СКА, обычной и цифровой ангиографии МРА позволяла визуализировать кровеносные сосуды без применения контрастного вещества. Применялись как времяпролетная ангиография (ТОФ), так и фазо-контрастная ангиография (РС).

2.3.4 Магнитно-резонансная трактография

Показанием для проведения данного исследования являлись: МР-негативные случаи, локализация патологического образования в функционально значимых зонах мозга, планирование оперативного доступа при значительных деформациях мозга.

Данное исследование выполнено у 56 пациентов.

Потенциально эпилептогенные поражения серого вещества головного мозга ассоциировались с редукцией трактов белого вещества вокруг патологического процесса (рисунок 11), а эти аномалии помогали подтвердить наличие аномалий серого вещества или направляли на определенные зоны интереса при повторных исследованиях.

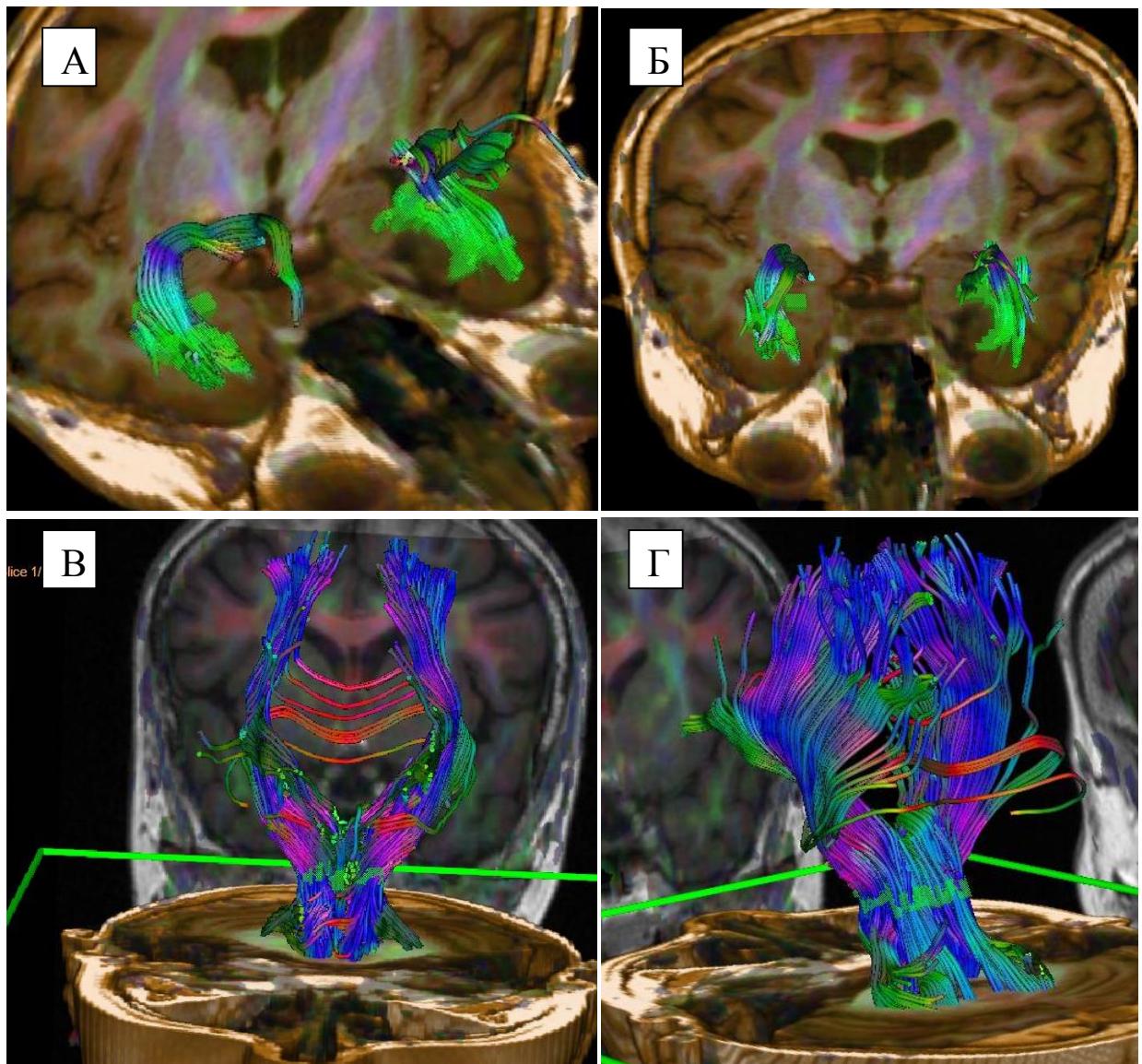


Рисунок 11. Больная А., и/б 1648-13, с кортикальной дисплазией левой височной доли. А-Б. МРТ-тарктография определяет обеднение трактов левой височной доли по периферии патологического образования. В-Г. Кортикоспинальные тракты интактны

2.3.5 Магнитно-резонансная спектроскопия

Показаниями проведения данного исследования являлись необходимость дифференциальной диагностики новообразований головного мозга, ишемического

поражения мозга, демиелинизирующих заболеваний, выявление структурных поражений гиппокампов.

Исследование выполнено у 56 пациентов. Оценивали спектр основных метаболитов, так называемой «большой тройки» (NAA – N-ацетил аспартат, Cho – холин, Cr - креатин), соотношение основных метаболитов (NAA/Cr, Cho/NAA), метаболитов глютамат-глютаминового ряда, так называемый «энергетический каскад», а также маркеров глиальной пролиферации (mIns – миоинозитол) и ишемии (Lac - лактат). Характерные изменения спектра метаболитов мозга позволяли определять наличие склероза гиппокампа (рисунок 12).

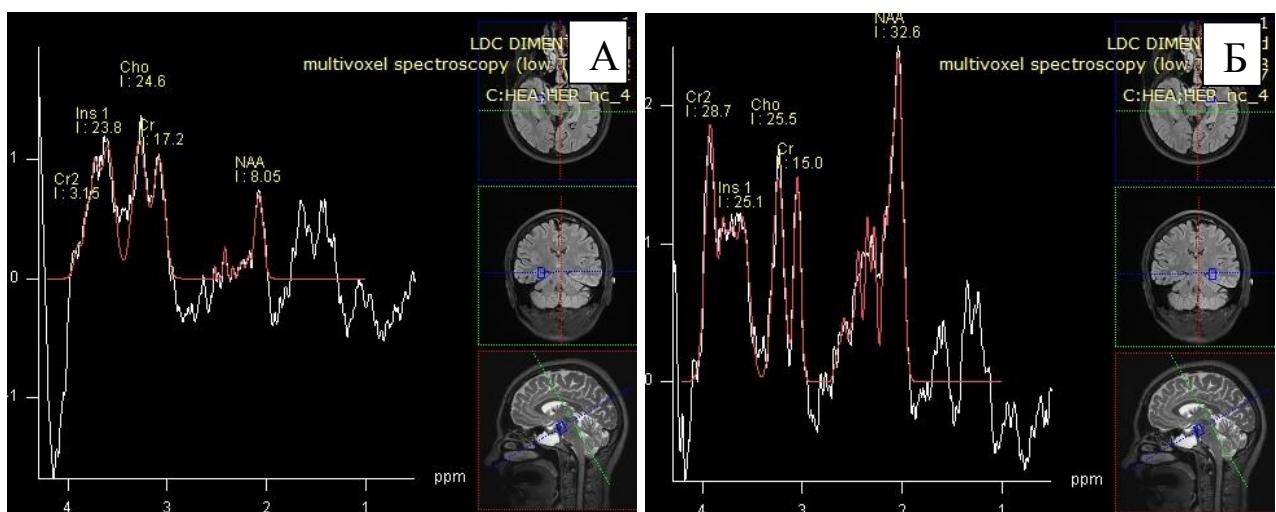


Рисунок 12. Больная М., и/б 2550-13. Одновоксельная МРТ-спектроскопия определяет глиозирующие изменения головки правого гиппокампа А. Спектр метаболитов правого гиппокампа (снижение уровня NAA по отношению к пикам Cho и Cr, повышение миоинозитола). Б. Спектр метаболитов левого гиппокампа

2.3.6 Спиральная компьютерная перфузия

Данное исследование выполнено у 9 пациентов.

Основным показанием применения спиральной компьютерной перфузии (СКТ-перфузия) являлся выявление локальных нарушений мозгового кровообращения у МР-негативных пациентов (рисунок 13).

Оценивали, также, зоны наибольшего снижения параметров мозгового кровообращения и сопоставляли их с клинической картиной заболевания (например, кровоток в височных долях при комплексных парциальных приступах

и нессоответствии данных МРТ и/или ЭЭГ). Исследование позволяла разграничить ткани (ишемия, инфаркт) с различной степенью поражения.

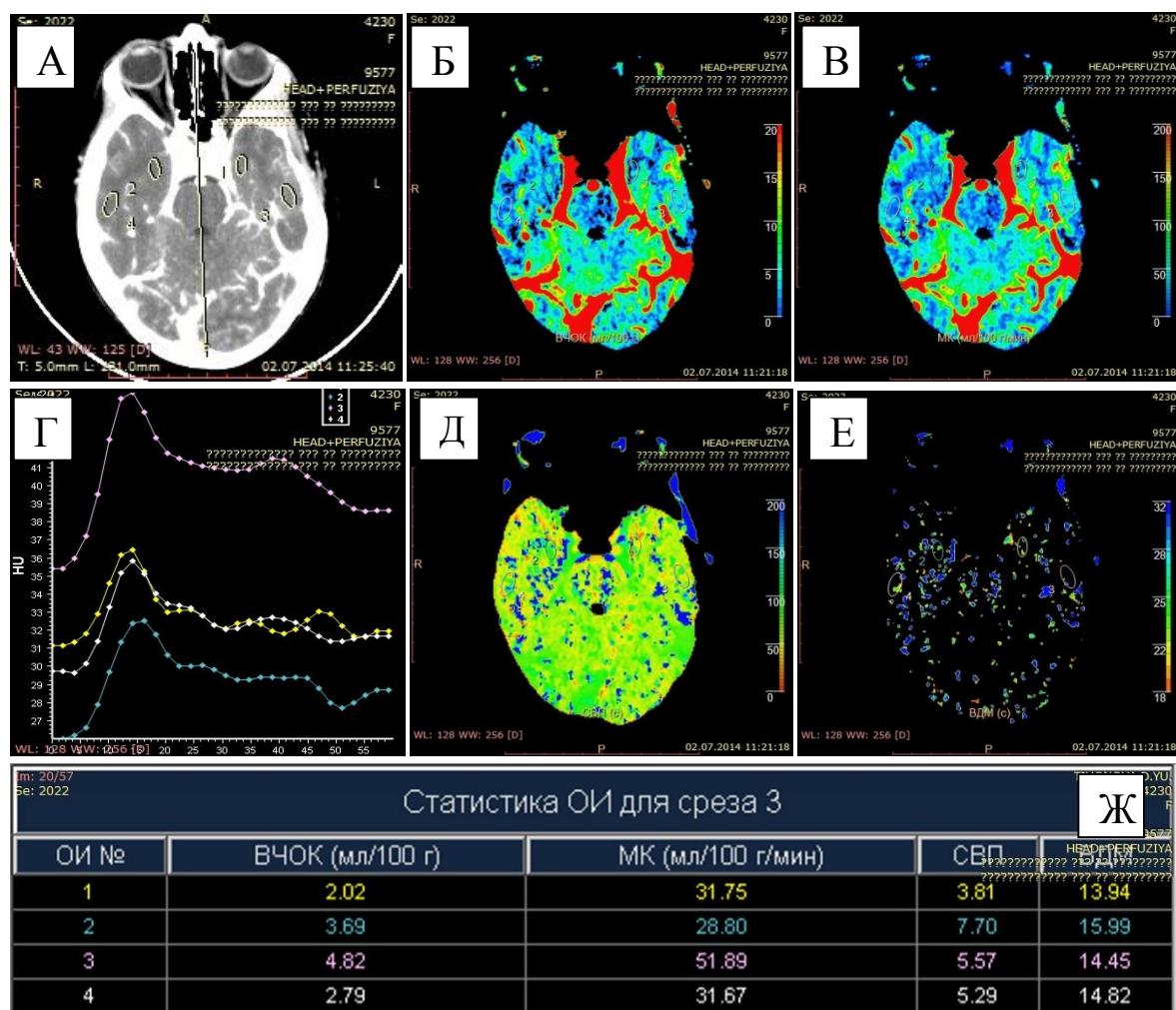


Рисунок 13. Больная Т., и/б 2733-13, с кортикальной дисплазией левой височной доли. СКТ-перфузия выявляет локальное умеренное снижение кровотока в латеральной коре правой височной доли. А. Локализация зон интереса. Б. Внутричерепной обем крови (ВЧОК, мл/100г); В. Мозговой кровоток (МК, мл/100г/мин); Д. Среднее время прохождения (СВП, сек); Е. Время достижения максимума (ВДМ, сек.); Г и Ж. Статистическая карта и кривые параметров перфузии

2.3.7 Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

ПЭТ с ^{18}F -дезоксиглюкозой выполнено у 56 пациентов.

Применили это исследование для верификации очагов гипометаболизма в коре головного мозга (рисунок 14) у больных с эпилепсией, для сопоставления их

с данными структурной нейровизуализации и/или ЭЭГ, что позволяло локализовать эпилептический очаг.

У МР-негативных пациентов выявленные по данным ПЭТ четкие очаги гипометаболизма служили ориентиром для повторных детальных МРТ исследований в этих участках.

Применялась также ПЭТ с ^{11}C -метионином для определения опухолевого характера патологических образований и степени их злокачественности (у 6 пациентов).

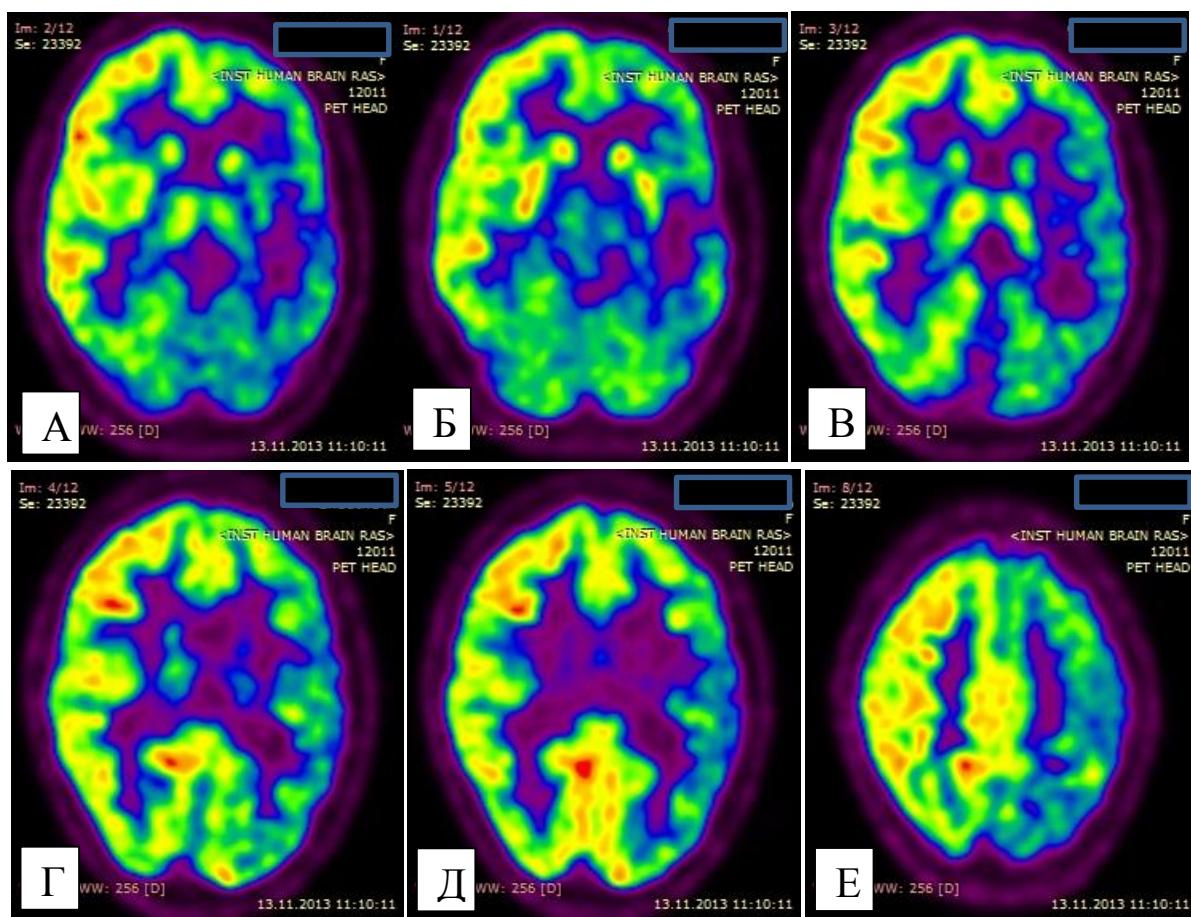


Рисунок 14. Б-я Ч., и/б 900-14. Диффузный гипометаболизм глюкозы в коре левого полушария (В-Е), более выраженный в височной доле (А-Б)

2.3.8 Однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

Показанием для проведения данного исследования являлось выявление очагов гиперперфузии (при иктальном ОФЭКТ) или очагов гипоперфузии (при интериктальном ОФЭКТ).

Данное исследование выполнено у 6 пациентов.

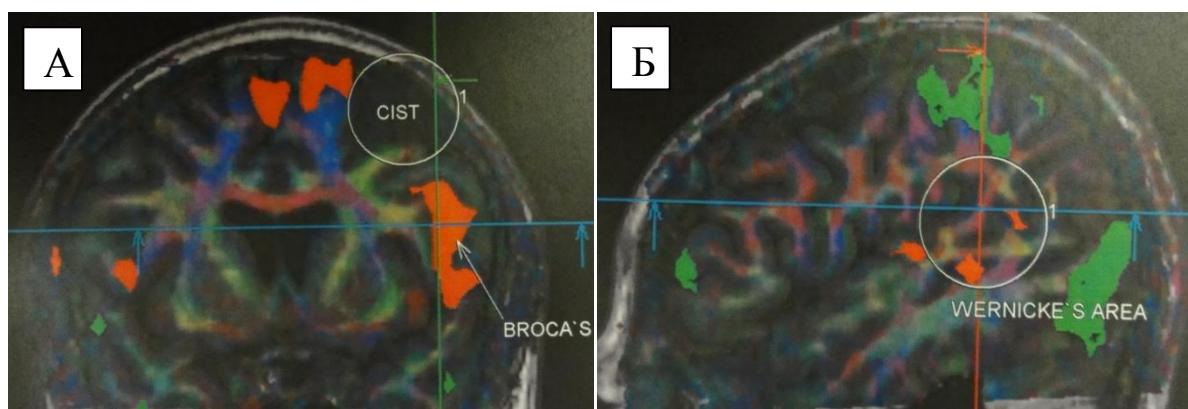
В зонах, где регистрировалась увеличение накопления РФП, отмечалась увеличение уровня перфузии мозга, что достоверно коррелировала с локализацией эпилептического очага. Однако, было необходимо проводить приступную ОфЭКТ (когда эпиона в состоянии гиперперперфузии), что была связана с определенными трудностями (например, в/в введение РФП в течении 30 минут после приступа).

Данные интериктального ОфЭКТ по информативности хорошо коррелировали с данными интериктальной ПЭТ с ^{18}F -дезоксиглюкозой.

2.3.9. Функциональная МРТ (фМРТ)

Показанием применения функционального картирования головного мозга являлось выявление пространственных соотношений патологических образований с функциональными значимыми трактами белого вещества, что позволяло спланировать хирургический подход и минимизировать послеоперационные выпадения. Методом фМРТ определяли также расположение речевых центров Брука и Вернике, подтверждением которого являлось выделение дугообразного пучка (fasciculae arcuatae) соединяющие эти две зоны (рисунок 15).

Исследование выполнено у 15 детей с МРЭ.



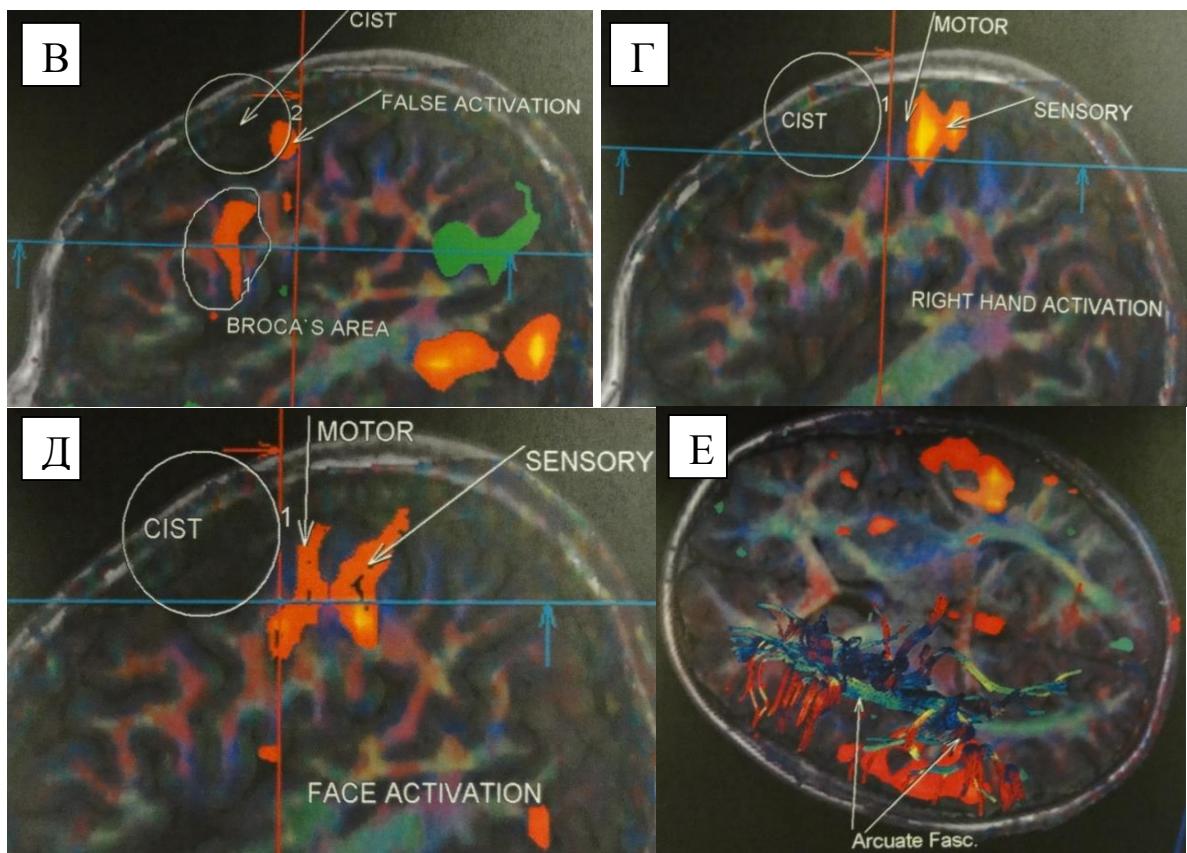


Рисунок 15. Больная Г., и/б 169-13, с кистозной опухолью левой лобной доли. А-В. Расположение речевых зон; Г-Д. Расположение двигательных и чувствительных зон; Е. Расположение дугообразного пучка (arcuate fascicul.)

2.4 Методы хирургического лечения

Для лечения МРЭ применялись 3 типа оперативных вмешательств: операции, направленные на удаление эпилептического очага (резекционные операции); операции, направленные на удаление структурного поражения (лезионэктомия); и операции, направленные на дезинтеграцию или подавление активности эпилептической системы (палиативные операции) (таблица 4).

Таблица 4. – Распределение операций по возрастным группам (n=239)

Возрастные группы	Типы операций (колич. / %)		
	Резекционные	Лезионэктомия	Палиативные
0 – 3 лет	16 (14.2%)	16 (16.5%)	5 (17.2%)
4 – 7 лет	25 (22.1%)	29 (29.9%)	7 (24.1%)

8 – 11 лет	32 (28.3%)	31 (32%)	6 (20.7%)
12 – 18 лет	40 (35.4%)	21 (21.7%)	11 (37.9%)
Всего операций [колич. (%)]	113 (47.3%)	97 (40.6%)	29 (12.1%)

Резекционные операции включали субпиальную резекцию коры, лобэктомию, расширенную лобэктомию, гемисферэктомию, а также менингоэнцефалолиз. Из паллиативных вмешательств применяли каллозотомию и стимуляцию блуждающего нерва.

На этапе вскрытия твердой мозговой оболочки при наличии оболочечно-мозговых спаек или ребцов производился тщательный менингоэнцефалолиз. При локализации эпилептического очага или структурных поражений мозга в функционально значимых зонах резекционные операции и лезионэктомия дополнялись множественными субпиальными трансекциями коры.

При выборе конкретного метода хирургического лечения учитывались особенности клинических, электроэнцефалографических, нейровизуализационных проявлений эпилепсии, а также прогноз применяемого метода лечения.

Показаниями хирургического лечения являлись частые инвалидизирующие эпилептические приступы и фармакорезистентное, прогредиентное течение заболевания.

Критерием фармакорезистентности эпилепсии считался недостаточный контроль или отсутствие контроля над приступами на фоне лечения более чем 2 противоэпилептическими препаратами первого ряда в течении 18 месяцев, если при этом частота эпилептических приступов сохранялась в среднем более 1 приступа в месяц в течение 18 месяцев и не достигался более 3 месячный бесприступный период в течение этого (18 месячного) интервала (Berg A, 2006).

У детей раннего возраста при наличии потенциального эпилептогенного поражения мозга (кортикальные дисплазии, нейроглиальные опухоли) констатация медикаментозной резистентности эпилепсии не являлась обязательным

показанием для хирургического лечения учитывая разрушающее действие повторных эпилептических приступов на мозг ребенка в период его бурного развития и попытку воспользоваться высокими пластическими возможностями головного мозга в раннем детском возрасте.

Разработан способ определения протяженности рассечения мозолистого тела на основании измерения его длины по данным предоперационной МРТ в сагиттальной проекции в миллиметрах. После этого вырезается легко моделируемый гибкий материал размером $2/3$, $\frac{1}{2}$ или $\frac{3}{4}$ длины мозолистого тела, который прикладывается на поверхность мозолистого тела, начиная с места образования перегиба перикаллезных артерий, что соответствует границе перехода клюва в колено мозолистого тела. С этого места начинается рассечение мозолистого тела по длине вырезанного материала в вентро каудальном направлении (патент № 2522933, 2014г.).

2.5 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование

Изучение нейроморфологических особенностей мозгового вещества в зоне эпилептогенного очага позволяло уточнить особенности патогенеза и клинического течения, а также хирургическую тактику.

Для светооптического исследования материал фиксировали в 10% нейтральном формалине. Использовалась стандартная проводка по спиртам с повышением концентрации, материал заливали в парафин, срезы толщиной 7–10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Нисслю (на нейроны), по Шпильмейеру (на миелин), по Ван-Гизону (на коллагеновые волокна). Верифицировали патологические процессы в эпилептическом очаге.

При обследовании гистологического материала выделяли специфические и неспецифические поражения мозгового вещества. Неспецифическими изменениями считались: глиоз, изменения васкулярной системы мозга (ангиоматоз, утолщение, гиалиноз стенки), изменения оболочек в виде их утолщения, глио-мезодермальный рубец.

Специфическими поражениями головного мозга считались кортикальные дисплазии (Taylor D.C., 1971; Palmini A., 2004) и, так называемая, эпилептическая лейкоэнцефалопатия (Гайкова О.Н., 2001).

Для характеристики ФКД применялась модифицированная классификация ILAE (Blümcke I., 2011). Выделяли ФКД I, II и III типов. В свою очередь ФКД I типа разделялась на Ia и Ib подтипы; ФКД II типа разделялась на IIa и IIb подтипы; а ФКД III типа разделялась на IIIa, IIIb, IIIc и IIId подтипы.

2.6 Математическая обработка данных

При обработке материала создана база данных в МО Excel 2007 для Windows. Статистический анализ проводился с использованием программной системы IBM SPSS 22 для Windows.

Для всех переменных исследования произведен описательный анализ, результаты которого представлены абсолютными и относительными частотами для категориальных переменных (n, %) и параметрами центральной склонности (среднее – M, медиана – Me, мода – Mo) и дисперсии (минимальное и максимальное значения, стандартное отклонение – SD) для непрерывных переменных. Для сравнения пропорций категориальных переменных применен χ^2 тест Пирсона (применена поправка Йетса при необходимости) или точный тест Фишера (когда в таблицах типа 2x2 ожидаемое количество даже в одной из групп было менее 5). Производили ранговый корреляционный анализ Спирмена (ρ) для выявления зависимости частоты и полиморфизма эпилептических приступов от длительности анамнеза заболевания до начала хирургического лечения.

Результаты анализа считались статистически значимыми при уровне значимости ($p \leq 0,05$) и двустороннем варианте тестов.

Резюме

При характеристике эпилепсии использовалась международная классификация эпилепсий и эпилептических синдромов 1989г. (ILAE, 1989).

Эпилепсия, которая требует хирургического лечения, отличалась частыми инвалидизирующими эпилептическими приступами, имела медикаментозно-резистентное, прогредиентное течение.

Методы определения характерных признаков эпилепсии позволяли выделять следующие структурно-функциональные составляющие патологического процесса – эпилептический очаг, эпилептическая система, эпилептический мозг (Зотов Ю.В., 1971; Гармашов Ю.А., 2004).

У всех пациентов длительность времени и количество протестированных лекарств, необходимых для обсуждения вопроса о хирургическом лечении, отличались. Большинство пациентов имели длительность заболевания не менее двух лет, и анамнез лекарственной терапии не менее двумя антikonвульсантами первого ряда (валпроаты, карбамазепин) в максимальных толерантных дозах.

Таким образом, целью предоперационной диагностики являлась локализация эпилептического очага и определение его границ при обсуждении резективной хирургии. До настоящего времени нет установленных методов достоверного определения эпилептогенной ткани, и эпилептический очаг является теоретической концепцией как структурно-функциональная зона, которая необходима и достаточна для генерации спонтанных приступов. С точки зрения хирургии, эпилептический очаг является тем минимально достаточным объемом мозгового вещества, удаление или изоляция (деаферентация, дисконнекция) которого проведет к прекращению приступов.

Протокол диагностического прехирургического обследования отличался в зависимости от типа эпилептических приступов, особенностей структурного поражения мозга и предполагаемого хирургического вмешательства.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

3.1 Общая характеристика больных и результаты клинико-неврологических исследований

Проведен анализ результатов комплексного обследования 239 больных в возрасте от 8 месяцев до 18 лет, страдающих разными формами симптоматической фармакорезистентной эпилепсии. Средний возраст пациентов составлял 9.7 лет ± 5.3 лет (median=10 лет, mode=16 лет).

Для данной категории больных характерно общее компенсированное состояние, тяжесть клинических проявлений эпилепсии, а также прогредиентность течения заболевания. В большинстве случаев (у 208 пациентов) общее состояние больных компенсированное. У небольшого количества больных (у 11 детей) имели место серийные эпилептические приступы.

Преобладали мальчики, которые составляли 52.7% наблюдений (126 больных). Превалировали больные старше 8 лет (59%) (рисунок 16).

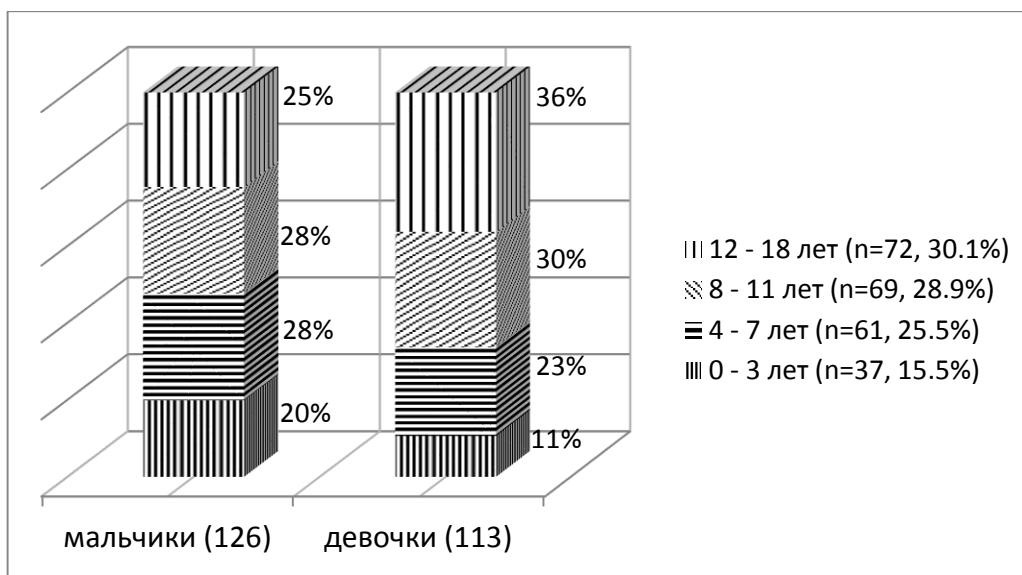


Рисунок 16. Распределение пациентов по возрастным группам и полу

В данной популяции детей с эпилепсией девочки старше 8 лет встречались достоверно чаще ($\chi^2=4.82$; $p<0.05$).

Характерным являлись симптомокомплексы диффузного поражения мозга и нарушения интеллектуально-мнестических и эмоционально-волевых сфер.

Снижение интеллекта выявлено у 1/3, а поведенческие выраженные расстройства у 40.6% больных.

Общемозговая симптоматика выявлена у всех обследованных больных. Чаще речь идет об астенизации личности, быстрой утомляемости, сонливости или нарушении сна.

В большинстве случаев неврологическое исследование выявило симптомокомплекс диффузного поражения нервной системы (у 184 больных). Чаще выявлялись гипо- или гиперрефлексия, пирамидная недостаточность, подавление поверхностных и брюшных рефлексов, нерезко выраженная вестибулярная дисфункция.

Нейropsихологическое исследование выявило психические нарушения разной степени выраженности у 205 больных (85.8%). У 168 пациентов (70.3%) эти нарушения имели умеренную и значительную выраженность. Выраженные интеллектуально-мнестические расстройства отмечались в 33.9% случаев (у 81 больного). Они проявлялись в виде снижения интеллекта, разных видов памяти, внимания, а также замедленностью и инертностью мышления. Интеллектуально-мнестические расстройства характеризовались относительной стабильностью.

У 97 больных (40.6%) отмечались пароксизмальные и стойкие агрессивные расстройства поведения. Следует отметить, что преобладали пароксизмальные агрессивные расстройства к окружающим. Выраженность агрессивных расстройств поведения в большинстве случаев хорошо коррелировала с выраженной пароксизмального синдрома.

В 204 больных (85.4%) наблюдались умеренно выраженные или значительно выраженные эмоционально-волевые расстройства. При этом, значительно выраженные эмоционально-волевые расстройства чаще наблюдались у больных с частыми эпилептическими приступами и длительным течением заболевания. Из эмоционально-волевых нарушений выявлялись эмоциональная лабильность, инертность, отсутствие инициативности, безразличие, упрямство, немотивированные изменения настроения, бедность эмоций, вялость, слабодущие.

Важно отметить, что психические нарушения, ввиду их выраженности, являлись одним из ведущих факторов, определяющих степени трудовой адаптации.

3.1.1 Особенности проявления эпилепсии

Подробные анамнестические исследования позволили установить наследственную отягощенность у 11 больных (4.6%). Фебрильные судороги и/или эпилептические реакции в детстве отмечались у 15 больных (6.3%).

В более $\frac{3}{4}$ случаев длительность заболевания превышало 3 года. В 42.7% случаев длительность заболевания было больше 5-и лет (рисунок 17).

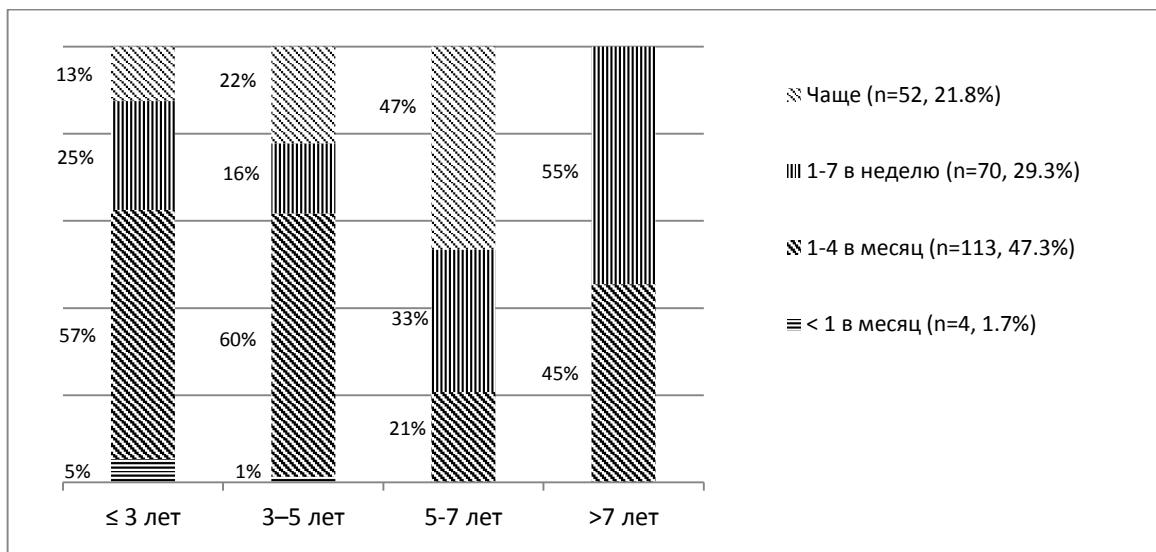


Рисунок 17. Распределение пациентов по длительности заболевания и частоте эпилептических приступов

Как и ожидалось, при увеличении длительности заболевания увеличивается частота эпилептических приступов. Дети, болеющие 5 лет и больше, имели частоту приступов чаще 1 раза в неделю ($\chi^2=22.01$; $p<0.005$). Эта закономерность подтверждалась регрессионным анализом (количество больных 239, коэффициент корреляции $r=0.1575$; уровень значимости $p=0.0148$; 95% доверительный интервал для r от 0.03119 до 0.2788) (рисунок 18).

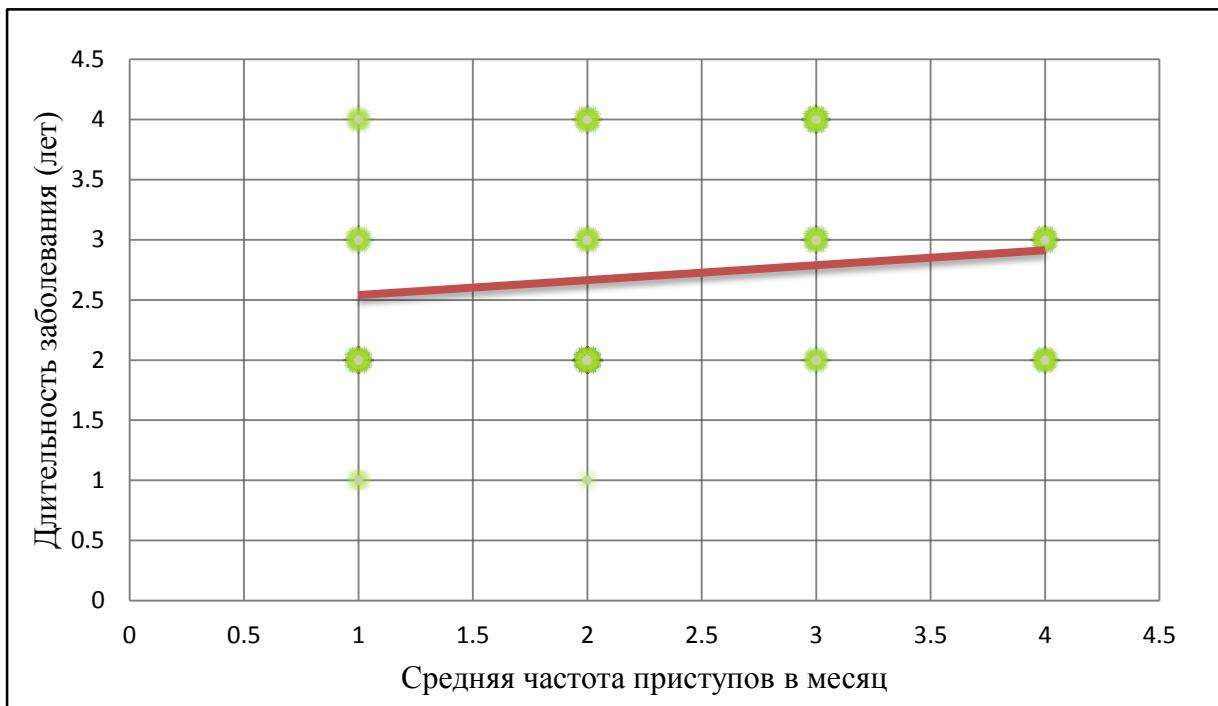


Рисунок 18. Корреляционная связь длительности заболевания с частотой приступов. По горизонтальной оси – частота приступов (1 - < 1 приступа в месяц; 2 - 1-4 в мес.; 3 - 1-7 в нед.; 4 - чаще). По вертикальной оси – длительность заболевания (1 - ≤ 3 лет; 2 - 3–5 лет; 3 - 5-7 лет; 4 - >7 лет)

Для данной категории больных характерно раннее начало и длительное течение заболевания. В 42.7% наблюдений первые проявления эпилепсии отмечались в первом году жизни. Надо отметить, что при начале заболевания до 1 года жизни она достоверно чаще проявляется в виде простых парциальных, простых парциальных с вторичной генерализацией и генерализованных приступов ($\chi^2=35.37$; $p<0.005$). Примерно у 1/3 больных отмечались простые парциальные приступы. Только у 12 больных (5%) заболевание развилось после 11-и лет. Примерно у 48% больных имело место первично- или вторично-генерализованные эпилептические приступы. Также следует отметить, что у детей первых лет жизни преобладали генерализованные приступы, а у больных старшей возрастной группы чаще отмечались парциальные приступы.

Комплексные парциальные и комплексные парциальные приступы с вторичной генерализацией достоверно чаще выявляются при начале заболевания

после 6 лет (40.5%), по сравнению с простыми парциальными и простыми парциальными приступами с вторичной генерализацией (8.4%) ($\chi^2=82.57$; $p<0.005$).

Неспецифические послеприступные симптомы, такие как спутанность сознания, головная боль, а также реактивные автоматизмы (например, «боевое» поведение) наблюдалось у 58 пациентов (24.3%).

У 43 больных (18%) выявлены послеприступные выпадения в виде моно- или гемипареза, нарушения речи (сенсомоторная афазия, дисфазия), зрительные нарушения (выпадение полей зрения).

Стойкие неврологические или специфические транзиторные послеприступные нарушения имели большое диагностическое значение для локализации эпилептического очага. Во-первых, они четко указывали на очаговое начало приступа. Амнезия приступа указывала на частичное или полное нарушение сознания.

В больше половине наблюдений речь шла о полиморфных приступах, при этом в 37.7% случаев выявлено сочетание 2 типов приступов (рисунок 19). Сочетание 4-х типов приступов отмечалось у 2 больных (0.8%), которые болели более 5 лет.

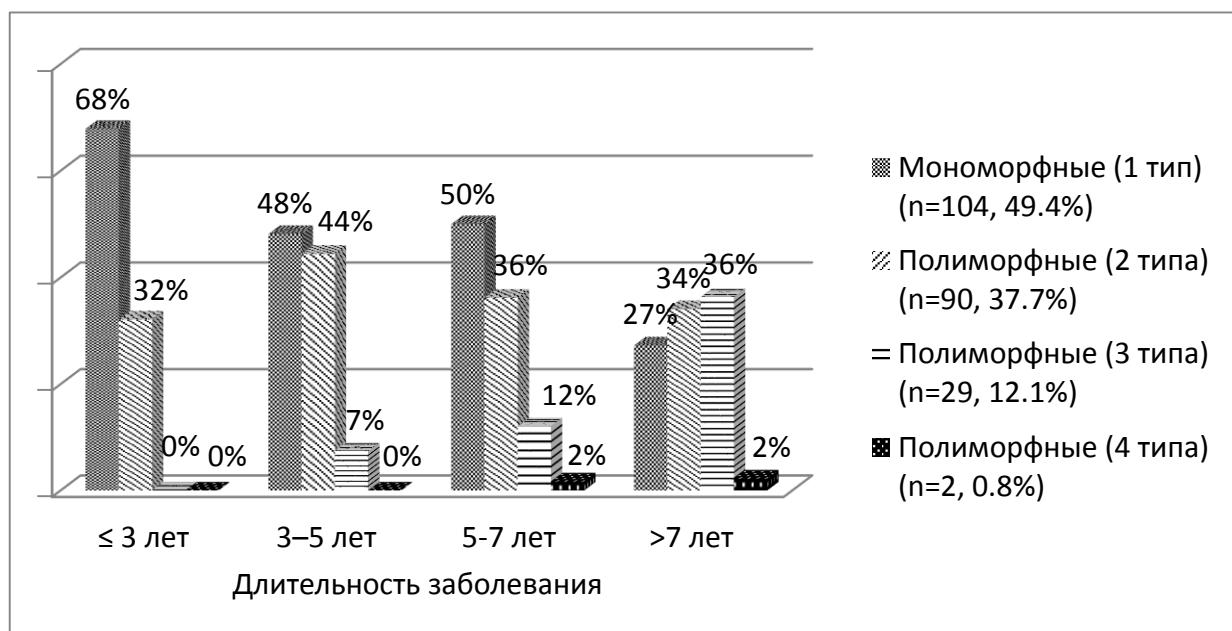


Рисунок 19. Распределение больных по полиморфизму приступов и длительности заболевания

Надо отметить, что полиморфизм приступов был характерен у больных с длительным анамнезом эпилепсии. Однотипные приступы достоверно чаще встречались при длительности заболевания меньше 7 лет ($\chi^2=10.64$; $p<0.05$). Эта закономерность также подтверждалась регрессионным анализом (количество больных 239, коэффициент корреляции $r=0.3469$; уровень значимости $p<0.0001$; 95% доверительный интервал для r от 0.2301 до 0.4538) (рисунок 20).

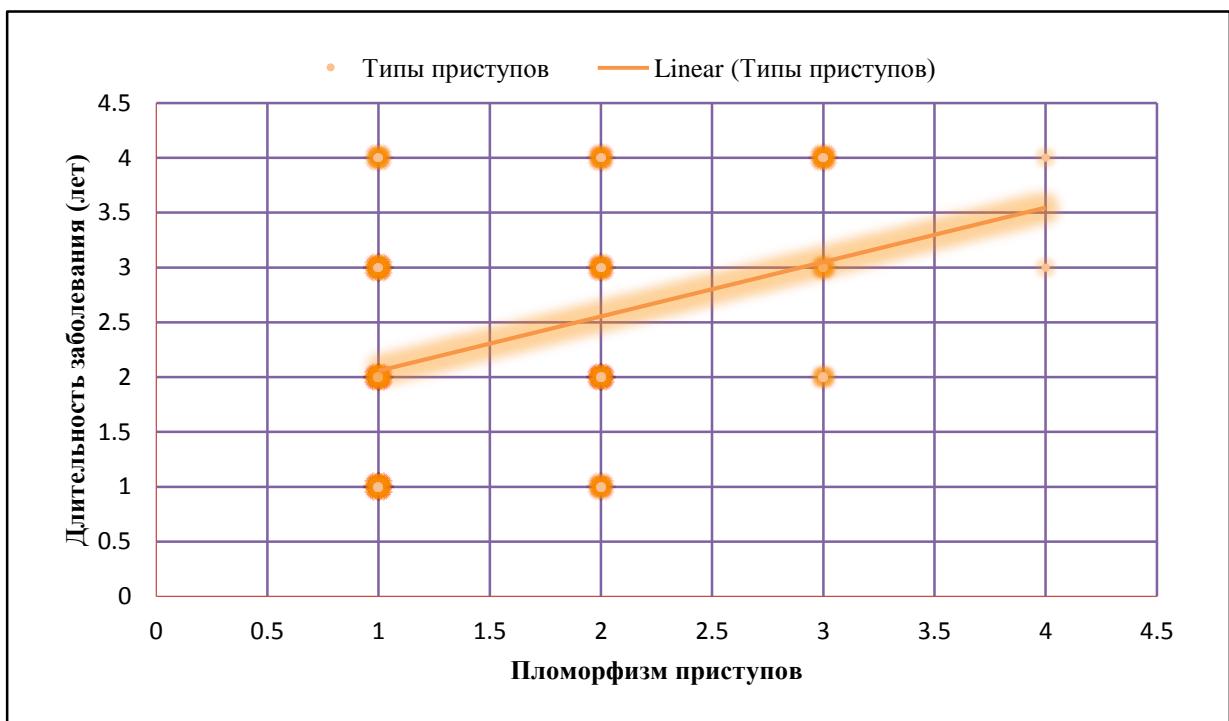


Рисунок 20. Корреляционная связь длительности заболевания с полиморфизмом приступов. По горизонтальной оси – полиморфизм приступов (1 - 1 тип приступов; 2 – 2 типа; 3 – 3 типа; 4 – 4 типа). По вертикальной оси – длительность заболевания (1 - ≤ 3 лет; 2 - 3–5 лет; 3 - 5-7 лет; 4 - >7 лет)

Эволюция симптомов эпилептических приступов указывала на прогрессию подлежащего патологического процесса. Однако это могла быть связана также с возрастом (в частности с половым созреванием), изменениями образа жизни или окружающей среды, терапевтическими вмешательствами. Например, противосудорожные препараты могут подавлять распространение эпилептического разряда или изменить симптомы манифестации приступа. С другой стороны, появление новых иктальных симптомов указывает на расширение эпилептического очага.

В больше половины случаев приступы были ежедневными или еженедельными (51.1%) (таблица 5). Частота приступов меньше 1 раза в месяц встречалось в 4 больных, что составляло 1.7% наблюдений.

Количество больных с частотой приступов 1 раз в неделю и чаще достоверно превалировало в возрастной группе больных младше 8 лет ($\chi^2=11.65$; $p<0.05$).

Таблица 5 – Распределение больных по возрастным группам и частоте эпилептических приступов

Возрастные группы	Частота приступов				Всего пациентов
	< 1 в мес.	1-4 в мес.	1-7 в нед.	Чаще	
0 - 3 лет	-	5 (13.5%) (4.4%)	9 (24.3%) (12.9%)	23 (62.2%) (44.2%)	37 (100%) (15.5%)
4 – 7 лет	-	30 (49.2%) (26.5%)	19 (31.1%) (27.1%)	12 (19.7%) (23.1%)	61 (100%) (25.5%)
8 - 11 лет	3 (4.4%) (75%)	33 (47.8%) (29.2%)	20(29%) (28.6%)	13 (18.8%) (25%)	69 (100%) (28.9%)
12 – 18 лет	1 (1.4%) (25%)	45 (62.5%) (39.8%)	22 (30.6%) (31.4%)	4 (5.6%) (7.7%)	72 (100%) (30.1%)
Итого	4 (1.7%) (100%)	113 (47.3%) (100%)	70 (29.3%) (100%)	52 (21.8%) (100%)	239 (100%) (100%)

Противосудорожную терапию принимали все пациенты (239). Длительность фармакотерапии составляла от 6 месяцев до 17 лет. Монотерапия применялась только у 48 больных (21%). 102 больных (44.5%) принимали 2 противосудорожных препарата. 3 препарата применяли 72 больных (31.4%), 4 препарата принимали 7 больных (3.1%).

Большинство больных (214) принимали антиконвульсанты первого ряда в основном из группы валпроевой кислоты, карбамазепина и этосуксимида, а также бензодиазепины и гидантоины. В случаях полiterапии препараты первого ряда были комбинированы с новыми противосудорожными препаратами, такими как Кеппра, Топамакс, Ламиктал, Вимпат, Сабрил, и др.

До операции фармакотерапия была прекращена у 10 больных, самовольно или решением родственников, в связи с отсутствием эффекта после длительного применения.

3.2 Результаты электрофизиологических исследований

Скальповая ЭЭГ выполнена у всех 239 детей.

При анализе нарушений биопотенциалов мозга учитывались сдвиги в области основного очага (локальная дистрритмия), устойчивые общие изменения основного ритма (дифузная дистрритмия) и эпизодически возникающие общие нарушения биоэлектрической активности (пароксизмальная дистрритмия).

Межприступные и приступные ЭЭГ аномалии помогали дифференцировать эпилептические состояния (проявления, случаи) от других нарушений с пароксизмальными симптомами неэпилептического характера. Характерные интериктальные и иктальные ЭЭГ паттерны помогали верифицировать типы эпилептических приступов и специфические эпилептические синдромы. ЭЭГ оказывалась информативной для дифференциальной диагностики доза-зависимых побочных эффектов противосудорожных препаратов (которое часто ассоциировалось с «замедлением» ЭЭГ) от экзацербации (обострения) эпилептических приступов. Правильная локализация ЭЭГ фокуса межприступных спайков дополнительно подтверждало локализацию структурного поражения, в частности, передневисочные спайки очень часто ассоциировались с медиальной височной эпилепсией.

У детей до 6 лет ЭЭГ характеризовалась не сформированностью основного а-ритма, которая находилась в стадии формирования. На фоновой ЭЭГ у этих больных преобладают (у 144 детей) медленные волны, а также элементы эпилептиформной активности. Поэтому, при анализе ЭЭГ у этих больных более информативным считалась пароксизмальная активность, на что и обращали основное внимание. Среди особенностей ЭЭГ выделяется значительная выраженность и диффузность патологических изменений биопотенциалов и

снижение возбудимости мозга. Пароксизмальная активность была представлена в виде разных вариантов эпилептической и медленноволновой активности.

Эпилептическая активность регистрировалась в виде отдельных пароксизмов, а также спайков активности в межпароксизмальном периоде. Эпилептическая активность на фоновой ЭЭГ доминировала у 93 больных (38.9%).

Медленноволновая активность на фоновой ЭЭГ доминировала у 80 пациентов (33.5%). В большинстве случаев в спектре медленноволновой активности преобладали θ -волны. Несколько реже (в $\frac{1}{4}$ наблюдений) доминировали δ -волны.

Примерно у 2/3 больных ЭЭГ изменения были латерализованными (рисунок 21). Левополушарные изменения биопотенциалов выявлено у 36.8% больных, а правополушарные – у 28% больных (рисунок 22, А и Б). У 60 больных (25.1%) отмечалось вовлечение в патологический процесс стволовых образований головного мозга (рисунок 22, В). У остальных 24 больных (10%) изменения биоэлектрической активности имели диффузный характер (рисунок 22, Г).

Из Рисунка 21 следует, что при увеличении длительности заболевания, как и ожидалось, увеличивается доля больных с диффузными изменениями ЭЭГ и вовлечением стволовых образований головного мозга.

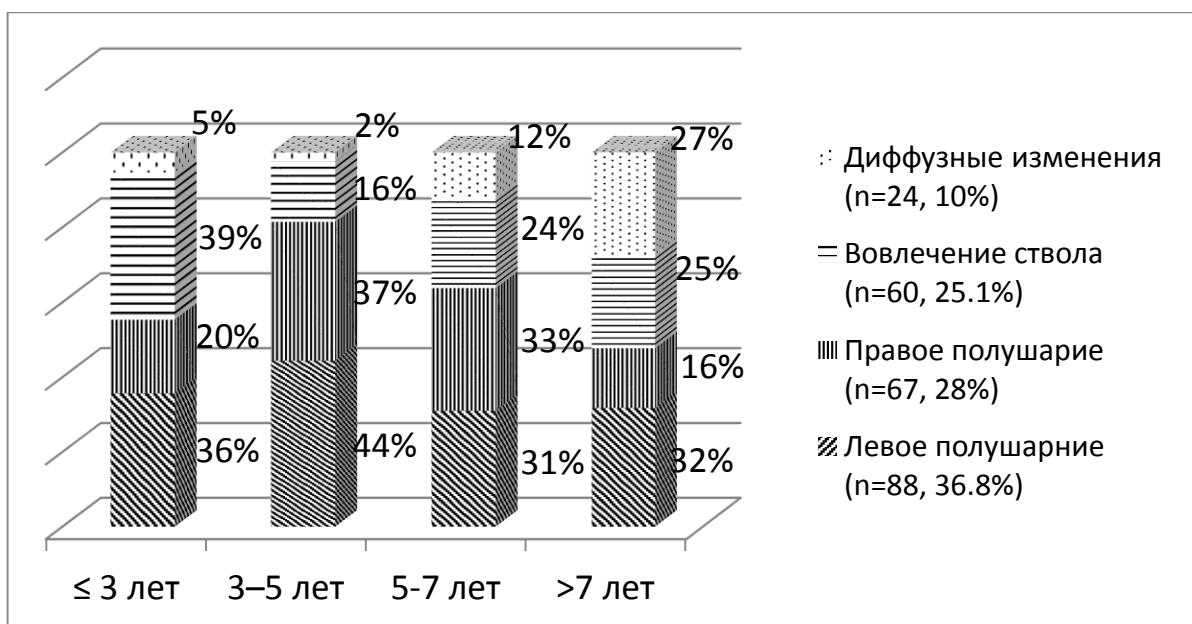


Рисунок 21. Зависимость латерализации ЭЭГ от длительности заболевания

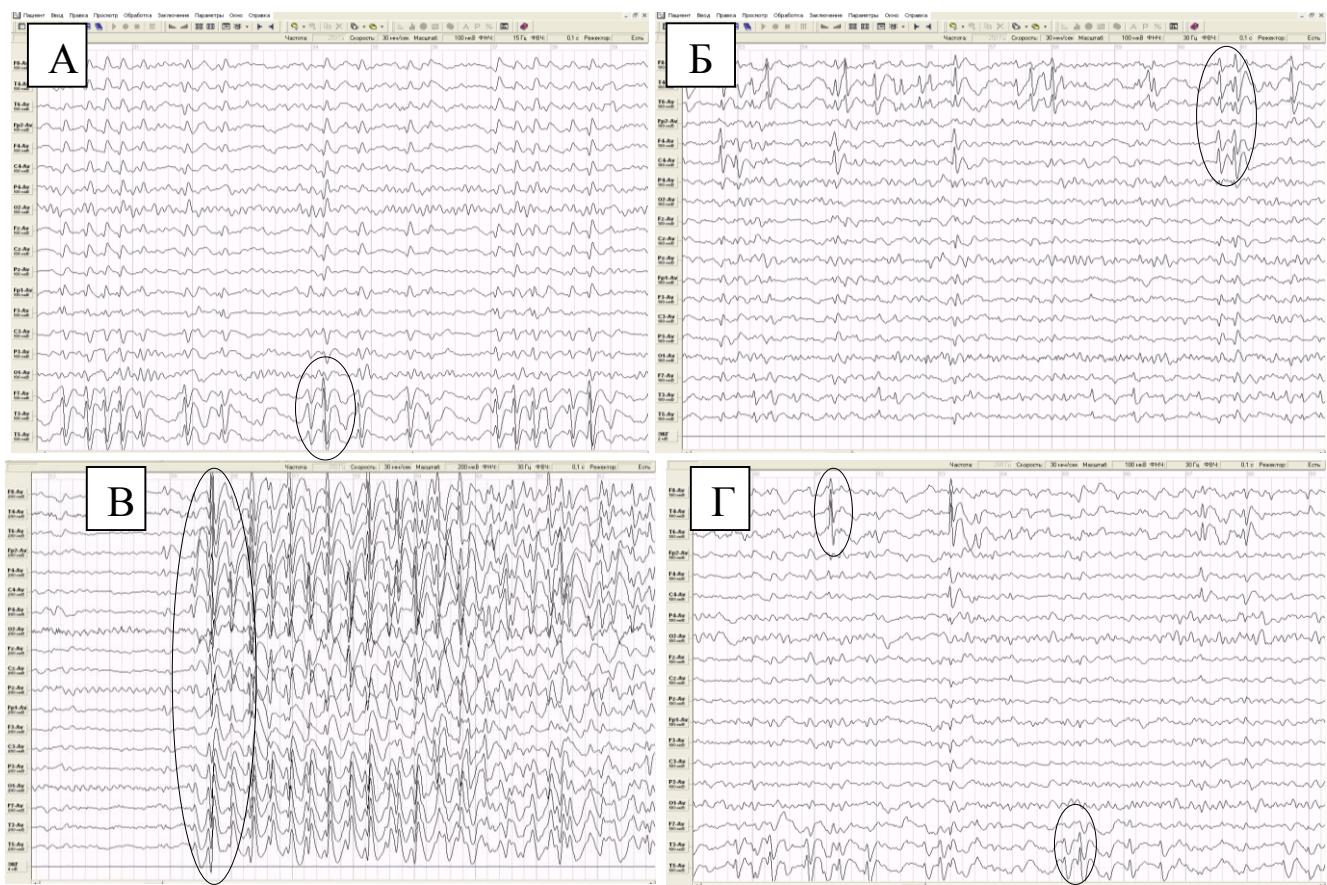


Рисунок 22. Разные изменения ЭЭГ. А. Б-й А., и/б 2204-06, Левополушарные изменения; Б. Б-й А., и/б 1466-07, правополушарные изменения; Г. Б-й М., и/б 1242-05, вовлечение стволовых образований мозга; Д. Б-ая М., и/б 1064-12, диффузные изменения

У подавляющего большинства больных с простыми парциальными приступами (92%) изменения ЭЭГ были латерализованными (рисунок 23). У больше $\frac{1}{2}$ больных с первично-генерализованными эпилептическими приступами изменения ЭЭГ свидетельствовали о вовлечении в патологический процесс стволовых структур мозга.

Следует отметить, что при простых и комплексных парциальных приступах ЭЭГ чаще оказывалась латерализованной (76%), по сравнению с первично-генерализованными приступами (35.5%) ($\chi^2=18.72$; $p<0.005$).

Повторные пики, возникающие в виде вспышек, с большой вероятностью указывали на локализацию эпилептического очага. Тогда как единичные спайки или острые волны могли быть также вызванным ответом от отдаленного эпилептического очага.

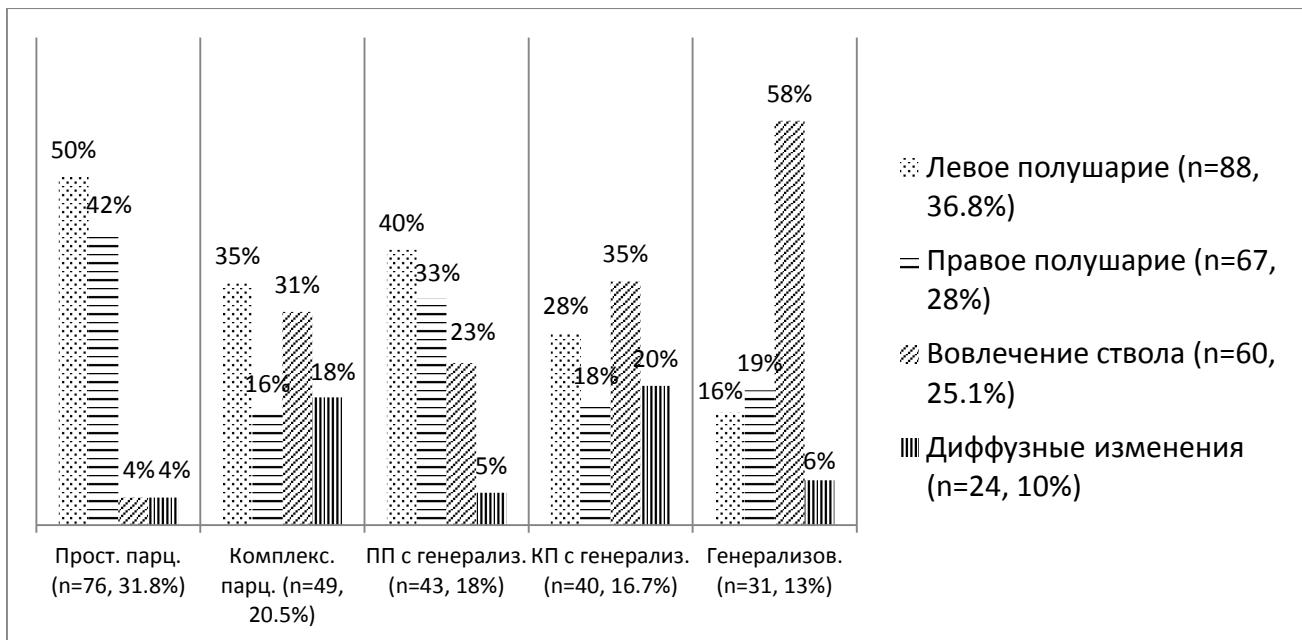


Рисунок 23. Распределение пациентов по структуре приступов и латерализации ЭЭГ

Значительное снижение возбудимости мозга имело место у 134 пациентов (56.1%). Функциональные пробы обычно вызывали появление или акцентирование эпилептической, или медленно-волновой активности, появление вспышек эпилептической активности. Увеличение выраженности пароксизмальной активности чаще наблюдалось после гипервентиляции, чем после фотостимуляции.

Согласно классификации Е.А. Жермунской и В.С. Лосева (1984), ЭЭГ у большинства больных относилась к IV и V типу.

Эпилептическая активность типа острых волн, пиков и комплексов «острая волна – медленная волна» всегда имела значительно большие пространственные колебания, чем медленно-волновая активность.

Таким образом, для картины биопотенциалов мозга оказалось свойственным изменение обычной картины ЭЭГ (амплитудно-частотного спектра), преобладание патологических форм активности, в том числе эпилептической активности за счет отсутствия основного ритма и нарушения обычного пространственного распределения основного ритма.

3.2.1 Результаты видео-ЭЭГ мониторинга

Анализировались данные видео-ЭЭГ мониторинга у 30 больных. У 22 из них во время мониторинга отмечались типичные эпилептические приступы.

Исследование позволило выявить четкие очаговые изменения эпилептического характера у 14 больных (46.7%) (рисунок 24). У 7 больных удалось только латерализовать изменения ЭЭГ в пределах одного полушария. В остальных случаях ввиду двигательных артефактов не удавалось достоверно определять локализацию или латерализацию исходной патологической активности.

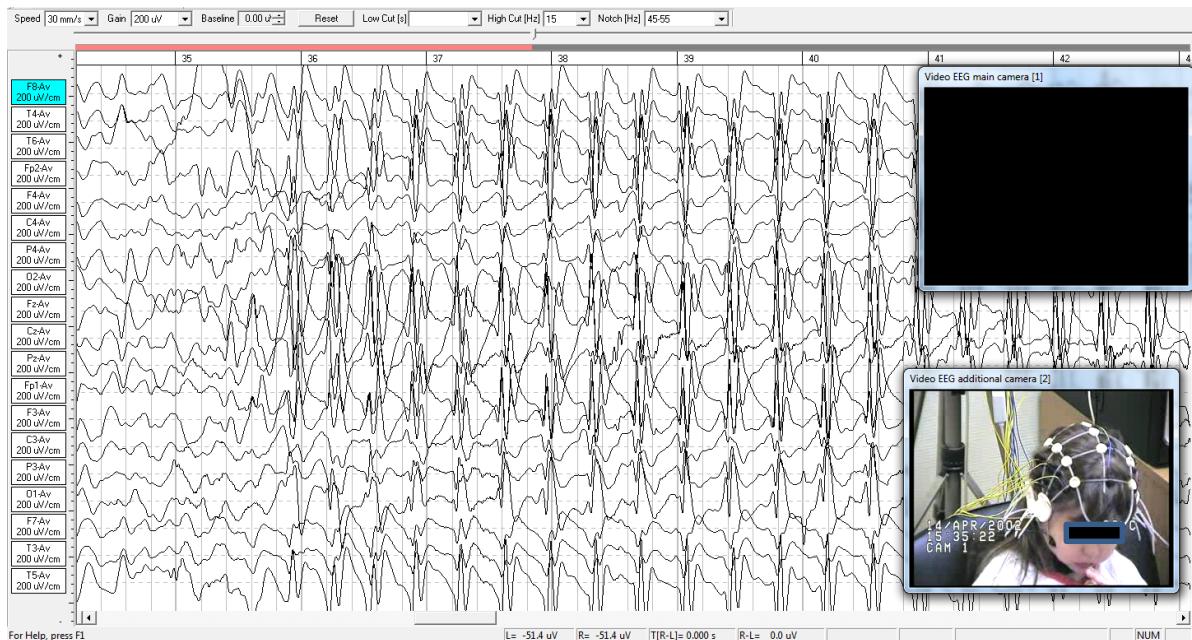


Рисунок 24. Больная С., и/б 1653-14. Видео-ЭЭГ мониторинг: приступ во время исследования – «пик-волновая» активность, частотой 3Гц

3.2.2 Результаты инвазивного ЭКоГ-мониторинга

Инвазивный ЭКоГ-мониторинг выполнен у 46 пациентов из 239 (19.2%). На основании результатов, полученных при инвазивной диагностике у 32 больных уточнена латерализация эпилептического очага, а также локализация эпилептического очага, доступных для хирургического лечения (рисунок 25).

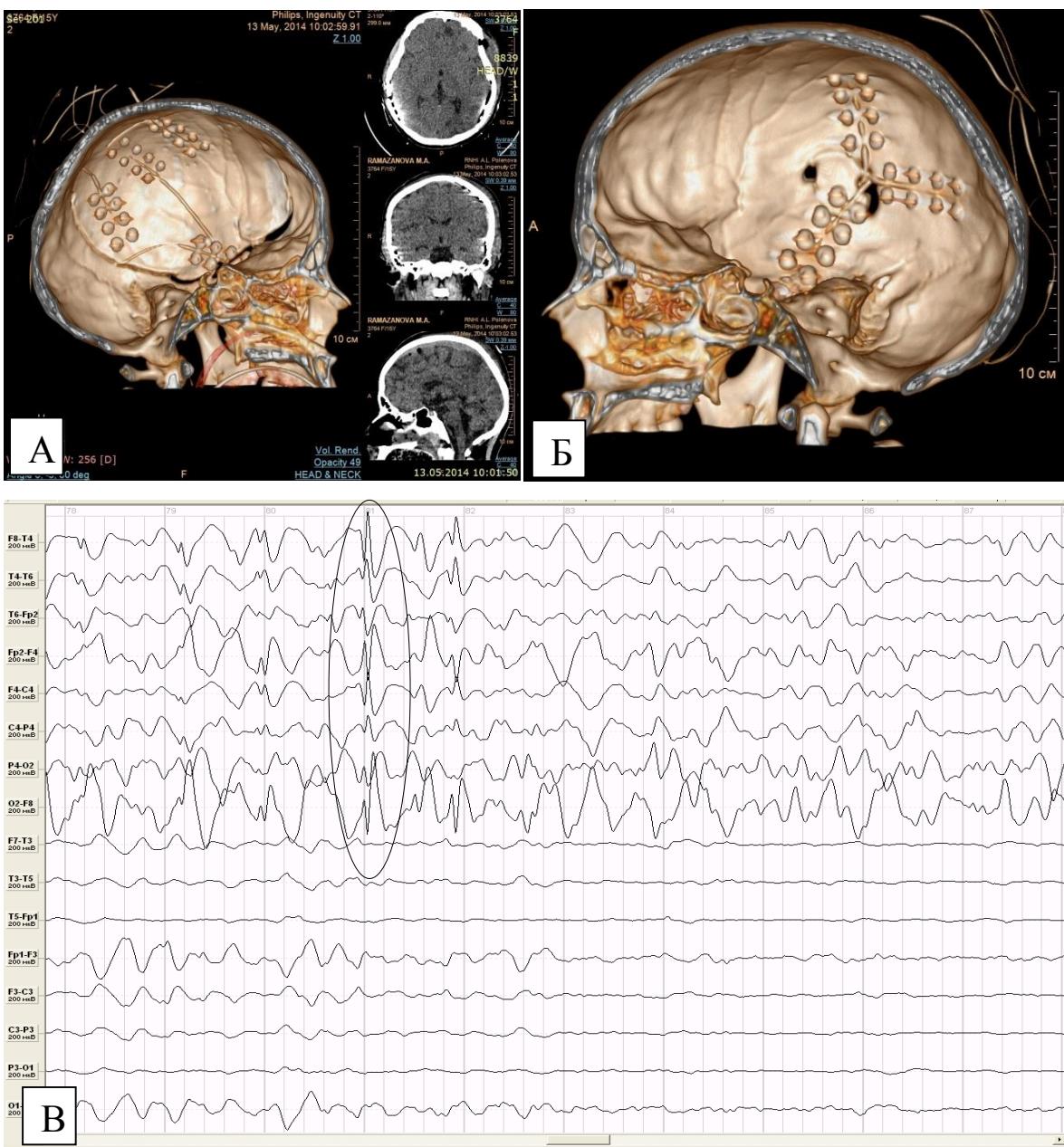


Рисунок 25. Больная Т., и/б 789-10. А-Б. интракраниальных электродов на 3D СКТ. В. ЭКоГ выявляет локальную стойкую эпилептическую активность от левой теменной доли

Анализ результатов инвазивной ЭКоГ и сравнение их с данными скальповой ЭЭГ показывает, что биотоки, записанные через череп и непосредственно с коры мозга, отличаются лишь по амплитуде. Частота и форма их не меняется.

Для латерализации эпилептического очага обычно не требовалось установки больших сетчатых электродов.

В сущаях локализации эпилептогенного очага оценивался участок коры, где появляются начальные изменения фоновой активности. Такими изменениями считались вспышки локальной быстрой активности, пики или множественные пики, а также, так называемый, электродекремент. Длительность таких изменений отличались в зависимости от конкретного больного. Чем длительнее возникшие изменения оставались дискретными, тем меньше была вероятность ошибки. Ритмическая медленная активность (в пределах частоты α-, θ- или δактивности), возникшая дискретно как начальное проявление изменений фоновой активности, считалась значимой, но не всегда оценивалась как безусловный показатель эпилептогенного очага.

В некоторых случаях изменения электрической активности были почти постоянными, и возникали в виде вспышек разрядов, ритмических пиков и полипиков, повторяющихся ритмов рекрутования и дерекрутования, которые похожи на электрографический приступ. Такие изменения были характерны для фокальных кортикальных дисплазий, что было впоследствии подтверждено гистологическим исследованием.

3.2.3 Результаты интраоперационной ЭКоГ

Уточнение локализации и границ эпилептогенного очага по данным интраоперационной ЭКоГ производилось на всех открытых операциях (всего 210 исследований). Это исследование позволило выявить локализацию кортикального очага патологической активности с большей очевидностью, чем при обычной записи ЭЭГ, когда можно просмотреть эпилептогенный фокус небольших размеров.

Первоначально записывалась ЭКоГ со всей доступной поверхности мозга. Во всех случаях выявлялись те или иные изменения биопотенциалов.

Появление пиков и острых волн на поверхности коры не всегда означало, что этот участок коры является зоной первичного эпилептогенного разряда, так как наблюдаемые пики могли быть реактивными потенциалами из отдаленных корковых или подкорковых очагов. Нарушения активности в виде появления пиков

рассматривались как имеющие значение в том случае, если они были связаны с макроскопически выявленными изменениями коры и с патологической фоновой активностью (т.е. с отсутствием нормальных корковых ритмов).

Наибольшие электрографические аномалии выявлялись не в зоне наибольшего структурного повреждения мозга, а вблизи от них. В области морфологических изменений выявлялись полиморфные и нередко уплощенные медленные волны большой продолжительности, иногда чередующиеся с высоковольтными острыми волнами также большого периода (рисунок 26).

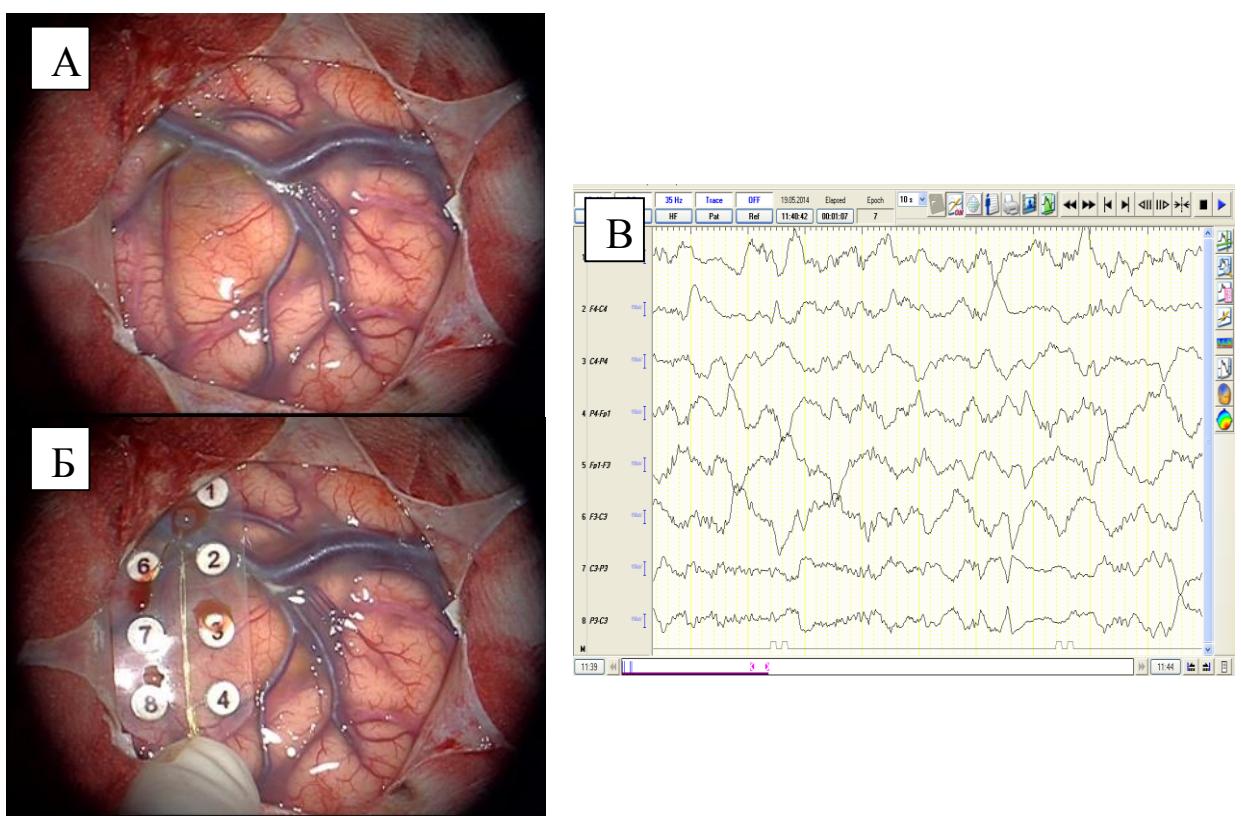


Рисунок 26. Больной Е., и/б 1235-14. А. Кавернозная опухоль правой теменной доли. Б. ЭКоГ в зоне структурного поражения. В. Полиморфная медленноволновая активность

В случаях скрытого эпилептогенного фокуса, расположенного глубоко в бороздах, после резекции «нормальных» извилин обнаруживались атрофированные извилины.

У тех больных, у которых по данным скальповой ЭЭГ определялись стойкие двухсторонние изменения (у 24 пациентов), эпилептогенный очаг по данным ЭКоГ

располагался в области крючка, прилежащей к периинсулярной порции полюса височной доли и в передних отделах височной доли.

У 147 больных (64.2%) в зоне эпилептогенного очага регистрировалась стойкая эпилептическая активность в виде высоковольтных пиков, полипиков, комплексов «пик-волна» или «полипик-волна» (рисунок 27, А-Б). На некотором расстоянии от эпилептогенного очага регистрировались полиморфные или уплощенные медленные волны большой продолжительности (рисунок 27, В-Г).

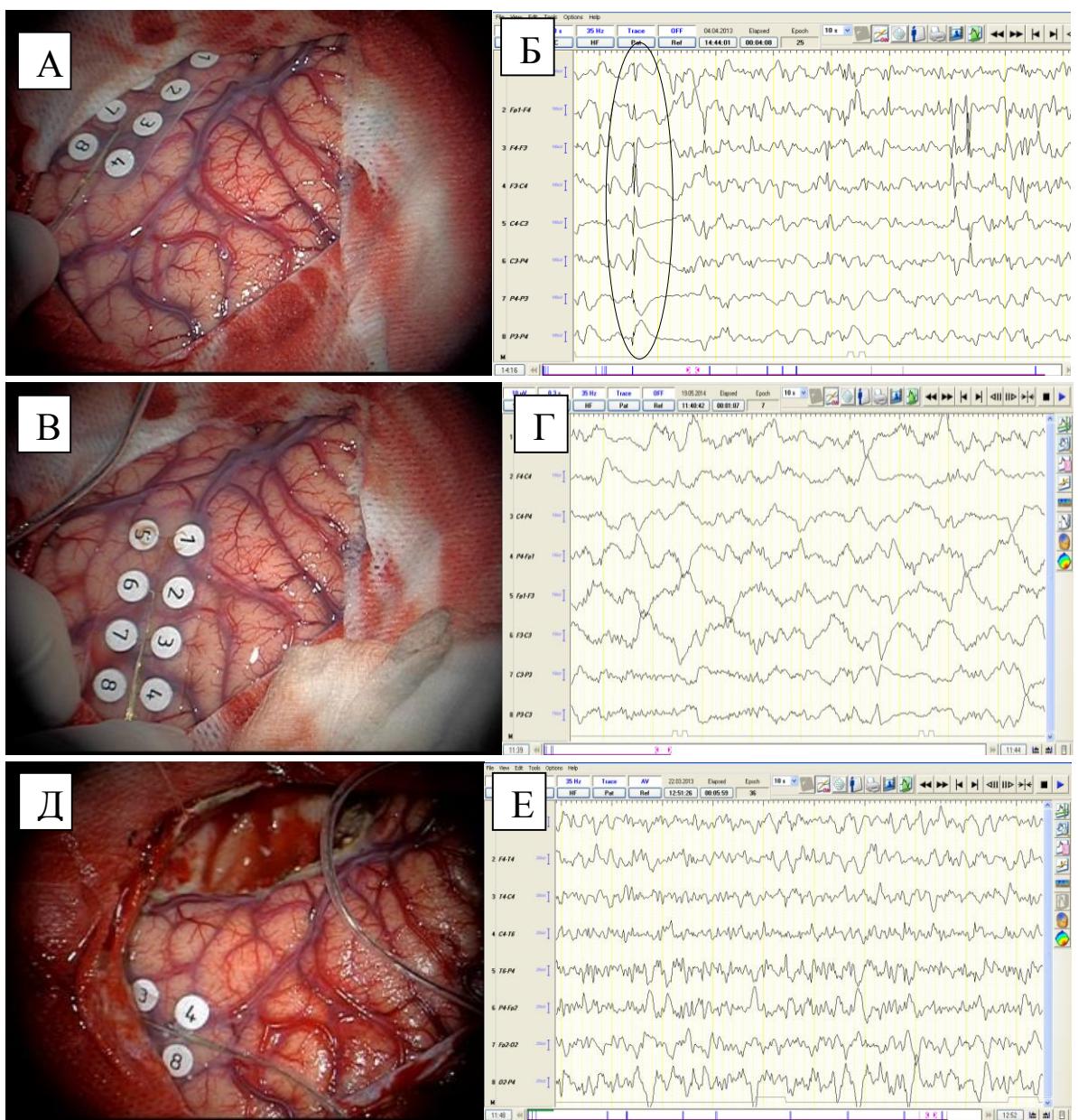


Рисунок 27. Б-ой О., и/б 861-12. А-Б. ЭКоГ от височной доли до резекции левой височной доли – стойкая эпилептическая активность. В-Г. ЭКоГ от области стыка теменной и затылочной долей до резекции левой височной доли. Д-Е. ЭКоГ от области стыка височной и затылочной долей после височной резекции

После резекции эпилептогенного очага в прилежащих отделах коры отмечалось улучшение картины биопотенциалов мозга у 75 больных (32.8%) уже через 2-3 минуты после завершения манипуляций на мозге (рисунок 327 Д-Е). У 48 больных (21%) нормализация электрической активности коры происходила в течении 8-12 минут контрольной записи ЭКоГ.

У 17 больных после блок-резекции височной доли эпилептогенная активность сохранялась в прилежащих отделах височной доли, в связи с чем, при устойчивости локальных эпилептогенных комплексов было произведено дополнительное субпиальное отсасывание коры (расширенная височная резекция). После этого отмечалось тенденция к нормализации биоэлектрической активности.

В случаях височно-долевой эпилепсии выявление комплексов «пик-волна» указывала на локализацию эпилептогенного очага как в коре височной доли, так и в ее глубинных структурах. Это требовало уточнения и дифференциации для уменьшения объема резекции. В таких случаях применяли параллельную запись ЭКоГ от латеральной коры височной доли и от медиальных структур (ЭСКоГ) с помощью глубинного электрода. Наличие стойкой эпилептической активности одновременно от коры и от медиальных структур височной доли служило основанием для применения блок-резекции височной доли.

3.3 Структурная нейровизуализация

Контроль расположение интракраниальных электродов и исключение миграции электродов в течении инвазивного ЭКоГ-мониторинга проводилась у 7 больных методом рентгенологического исследования (в двух проекциях) и у 15 больных спиральной компьютерной томографией (с 3D реконструкцией).

У 22 больных СКТ выявила изолированные кисты в разных отделах мозга (рисунок 28, В), у 29 больных – кистозно-глиозные изменения, а также хроническую гидроцефалию (у 33 больного) и атрофические изменения головного мозга (у 25 больных).

Методом СКТ выявлено асимметричное расширение височных рогов боковых желудочков у 5 пациентов.

С помощью СКТ расценивалась активность патологического процесса и динамика расширения желудочковой системы у 3 больных с энцефалитом Расмуссена (рисунок 28, Г-Д).

У 6 больных с туберозным склерозом и 5 больных с энцефало-тригеминальным ангиоматозом с помощью СКТ выявляли дополнительные очаги поражения мозга по наличию кальцификаторов или изменению плотности мозгового вещества, не выявленных на МР-томограммах (рисунок 28, А-Б).

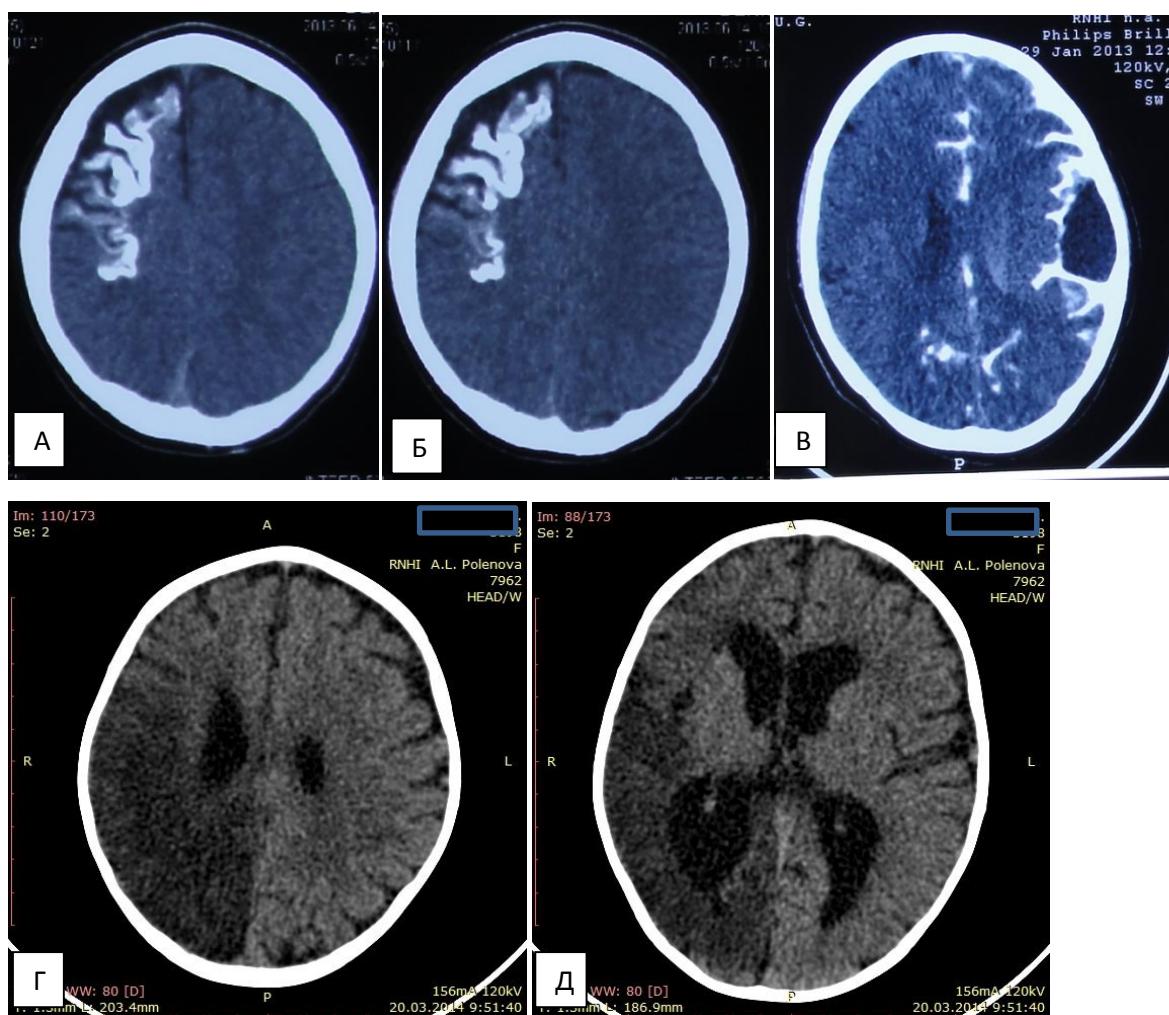


Рисунок 28. СКТ и СКТ-ангиография. А-Б. Больной Д., и/б 703-12. Диагноз: Болезнь Стурдж-Вебера; В. Больная Г., и/б 169-13, Диагноз: Киста левой сильвиевой щели. Г-Д. Больная О., и/б 1738-14, Диагноз: Энцефалит Расмуссена

У 32 больных СКТ-ангиографией дополнительно подтверждались (у 26 пациентов) или исключались сосудистые мальформации головного мозга.

У 18 больных по СКТ выявлялись признаки арахноидальной кисты на фоне рубцовых и атрофических изменений мозга.

В результате из локальных структурных поражений мозга методом СКТ хорошо выявляли синдром Стурдж-Вебера, туберозный склероз, кальцифицированные и кистозные нейроглиальные опухоли, энцефалит Расмуссена. Хорошо выявлялись также локальные расширения субарахноидальных пространств (локальная атрофия извилин) и височного рога бокового желудочка (атрофия гиппокампа), однако данные структурные поражения требовали подтверждения на МРТ.

Из распространенных структурных поражений СКТ выявляла диффузную атрофию, распространенный глиоз, гидроцефалию.

3.3.1 Результаты МРТ исследований

МРТ выявляла те или иные структурные изменения мозга у 223 больных (93.3%). Остальные 16 больные (6.7%) оставались МР-негативными и требовали вовлечения методов функциональной нейровизуализации.

Характерным находакми МРТ для данной категории больных оказались рубцово-глиозные и атрофические изменения (21.8%), мальформации кортикального развития (13%), доброкачественные опухоли (17.2%), сосудистые мальформации (17.2%) и арахноидальные кисты (10.5%). Менее характерным оказался гиппокампальный склероз (5.4%). Факоматозы выявлены у 4.6% исследуемых.

По данным предоперационной МРТ с и без контрастного усиления у 41 больных выявлены супратенториальные патологические образования в разных отделах мозга, которые оценивались как объемное образование (опухоль). Они характеризовались низкими темпами роста (при динамическом исследовании), хорошо очерченными границами, не имели перитуморозного отека или некроза.

Нейроглиальные опухоли (21) характеризовались частой локализацией в височной доле (в 52.3% случаев), наличием солидного и кистозного компонентов, гипо- или изоинтенсивным сигналом относительно коры в режиме Т1 и

гиперинтенсивным в режиме Т2, а также усилением сигнала после контрастирования (Гадолиниум). Последняя указывала на выраженность нейронального компонента в составе опухоли.

Опухоли, связанные с развитием мозга, дисэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли (ДНЭО) и плеоморфные ксантоастроцитомы (12), характеризовались частой локализацией в височной и лобной долях (в 80% случаев), четко выраженным границами, локализацией в коре и локальным увеличением размеров извилин, а также контрастированием по окружности образования. Такие опухоли оставались стабильными в течение многих лет наблюдения. Дифференциальным признаком этих опухолей от ФКД являлись наличие масс-эффекта и контрастное усиление Гадолинием.

Высокодифференцированные астроцитомы (8) часто локализовались в лобной и височной долях (в 62.5% случаев), имели нечеткие контуры, инфильтрировали надлежащую кору, и не давали усиление МР-сигнала после внутривенного контрастирования.

Из мальформаций кортикального развития по данным МРТ хорошо дифференцировались лиссэнцефалия (2), полимикрогирия (1), гемимегалэнцефалия (3) и ФКД II типа (19). Общими признаками для МКР считались изменение паттерна извилин, увеличение или уменьшение объема отдельных долей или полушария, изменения сигнала от коры и субкортикального белого вещества.

У 24 больных выявлены признаки ФКД. Для них характерно локальное усиление сигнала от коры и субкортикального белого вещества в режиме Т2, утолщение или утончение коры, нечеткость перехода серое-белое вещество, а также локальное изменение паттерна извилин (рисунок 29, В). Характерными для ФКД IIb типа являлся так называемый трансмантийный признак (тяж серого вещества от коры к эпендиме бокового желудочка). По данным МРТ неудавалось дифференцировать подтипы ФКД I типа. У 3 больных рядом с опухолью выявлены признаки ФКД, что нами оценивалось как ФКД III типа (рисунок 29, Г).

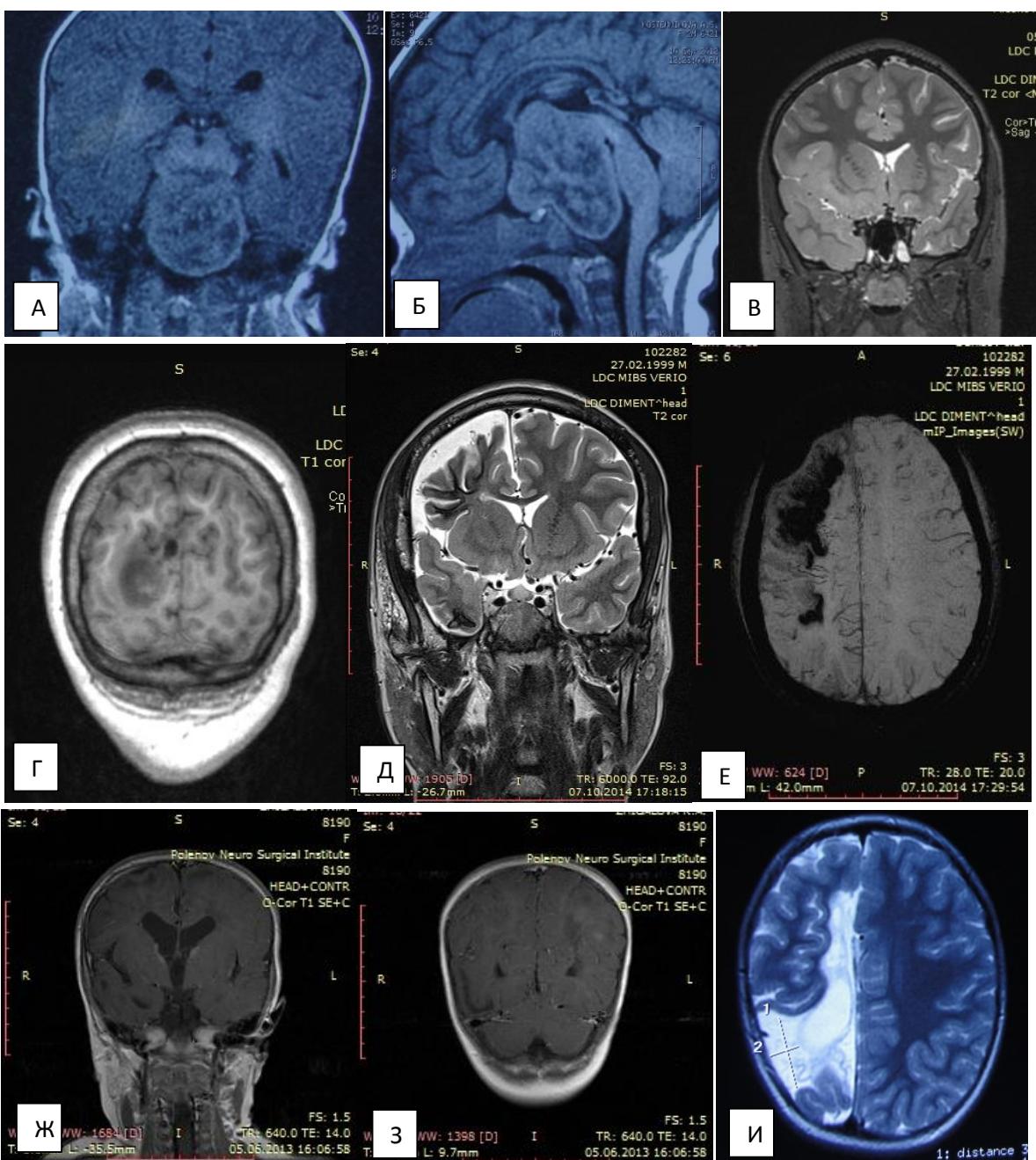


Рисунок 29. А-Б. Б-ая Ч., и/б 1890-12, Дз: Гамартома Гиппоталамуса; В. Б-ой Р., и/б 2658-13, Дз: Диффузная кортикальная дисплазия правых лобных и височных долей. Г. Б-ая И., и/б 2538-13. Дз: Олигоастроцитома с ФКД Па типа правой затылочной боли (ФКД IIIb). Д-Е. Б-ая Д., и/б 703-12, Дз: Болезнь Стурдж-Вебера; Ж-З. Б-ая Ж., и/б 2249-11, Дз: Туберозный склероз; И. Б-ой Щ., и/б 32-13, Дз: Кистозно-атрофические изменения правого полушария

У 3 больных выявлены признаки гемимегалэнцефалии. У одного из них были увеличены размеры преимущественно заднего квадранта правого полушария, порок мозга оценен как гемигемимегалэнцефалия.

У 19 больного МРТ выявила АВМ, каверномы выявлены у 22 больных.

Рубцово-глиозные и атрофические изменения выявлены у 52 больных.

У 25 больных (11.2%) выявлялись признаки арахноидальной кисты на фоне распространенных изменений мозга.

Программа “OLEA sphere” на основе МР-изображений, полученных в режиме T2 FLAIR параллельно осям гиппокампов, позволило определить объем гиппокампов у 5 пациентов. Это дополнительно помогало определить какой из гиппокампов больше поражен (рисунок 30).

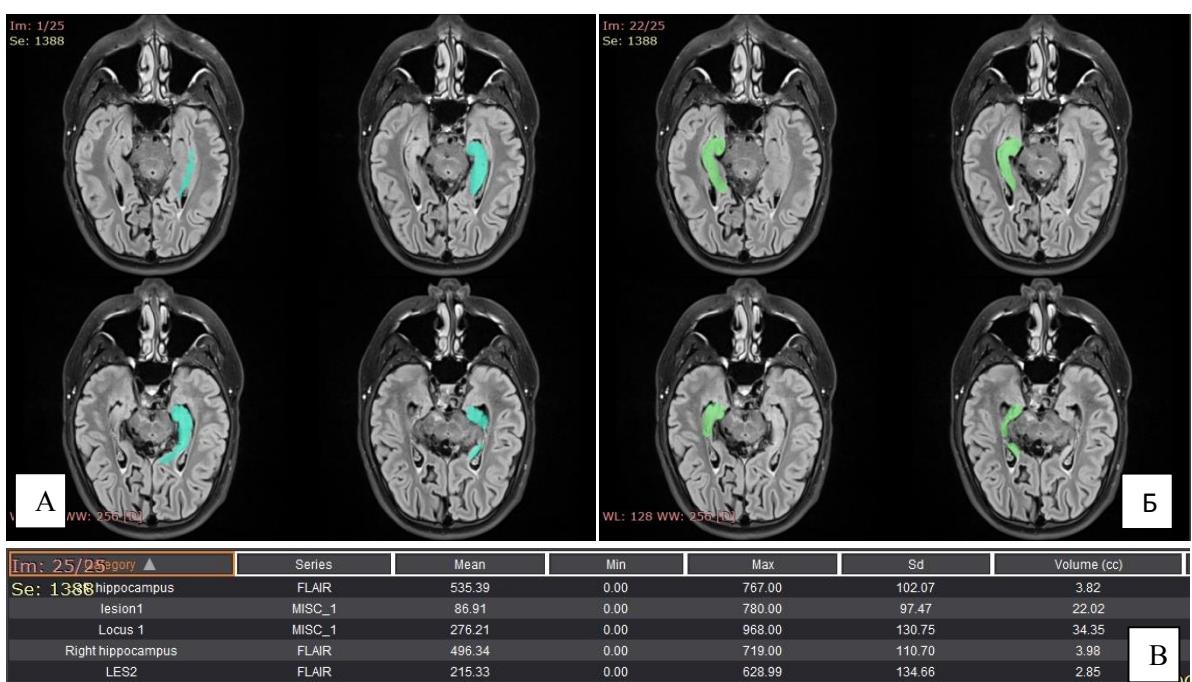


Рисунок 30. МРТ-вolumетрия. Б-ой О., и/б 861-12. Исследование определяет уменьшение объема левого гиппомампа. А-Б. Левый и правый гиппокампы в режиме FLAIR; В. Таблица вычисления объема гиппокампов

В результате, структурные изменения оценивались локальными у 179 больных (74.9%), и диффузными – у 44 больных (18.4%).

Высокопольная МРТ хорошо визуализировала практически все структурные изменения мозга при симптоматической эпилепсии, в связи с чем данное исследование оценивалось как метод выбора при нейровизуализации эпилепсии.

3.3.2 Результаты МРТ-трактографии

Диффузионно-взвешенное изображение мозга выполнено у 56 пациентов. Из них 41 исследований выполнено на 3Тл аппарате, 15 исследований – на 1.5Тл аппарате.

Анализ параметров фракционной анизотропии позволил выявить локальные нарушения структуры белого вещества и миелинизации у 35 пациентов. Эти данные хорошо коррелировали с данными электрофизиологических исследований, и в совокупности позволяли уточнить локализацию эпилептического очага.

На основе диффузионно-взвешенных изображений визуализировали тракты белого вещества мозга у 42 больных. Признаки обеднения кортикоспинальных трактов хорошо коррелировали с клинической картиной заболевания (гемипарезы, гемианопсии).

У 6 больных МРТ-трактография позволило планировать траекторию подхода (угол атаки) к внутримозговым опухолям, близко расположенных к функционально значимым зонам мозга.

3.3.3 Результаты МРТ-спектроскопии

МРТ-спектроскопия выполнено у 56 пациентов. У 14 пациентов были выявлены метаболические нарушения в области обоих (5) или одного (9) гиппокампов (рисунок 31). Эти данные хорошо коррелировали как с данными МРТ и ПЭТ, так и скальповой ЭЭГ и инвазивного ЭКоГ-мониторинга.

У 25 пациентов с патологическими образованиями головного мозга с помощью многовоксельной или одновоксельной спектроскопии удалось дифференцировать степень пролиферативной активности в этих образованиях. В результате, учитывая характерный паттерн нарушения спектра метаболитов у 6 больных дооперационно диагностирована ДНЭО, у 10 больных – глионейрональная опухоль, у 9 больных – средне- или высокодифференцированная опухоль.

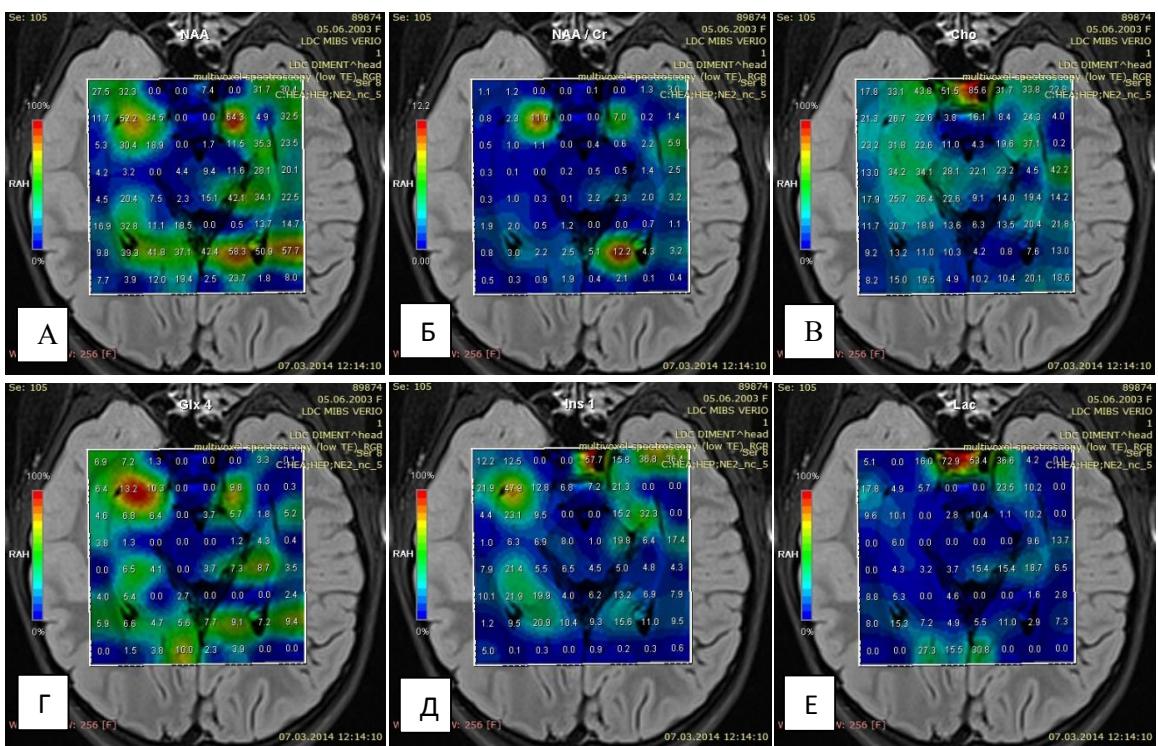


Рисунок 31. Б-ая А., и/б 3238-13. По картам многовоксельной МРТ-пектрограммы определяются метаболические изменения левого гиппокампа склеротического характера (А - снижение концентрации NAA, Б - снижение соотношения NAA/Cr, Е - повышение концентрации лактата)

3.4 Функциональная нейровизуализация

3.4.1 Результаты СКТ-перфузии

У 2 пациентов с признаками корковой дисплазии и у 2 больных с признаками нейроглиальных опухолей (поданным МРТ) СКТ-перфузия выявила зоны гипоперфузии участков мозга на некотором расстоянии от структурного поражения, что учитывалась интраоперационно при расширении границ резекции (рисунок 32).

У 3 пациентов имелось несовпадение данных МРТ с данными электрофизиологических исследований. С помощью СКТ-перфузии выявлены зоны гипоперфузии мозга в тех участках, где МРТ не выявляла структурного поражения, однако определялась стойкая патологическая активность по скальповой ЭЭГ, что учитывалась при выборе тактики хирургического лечения.

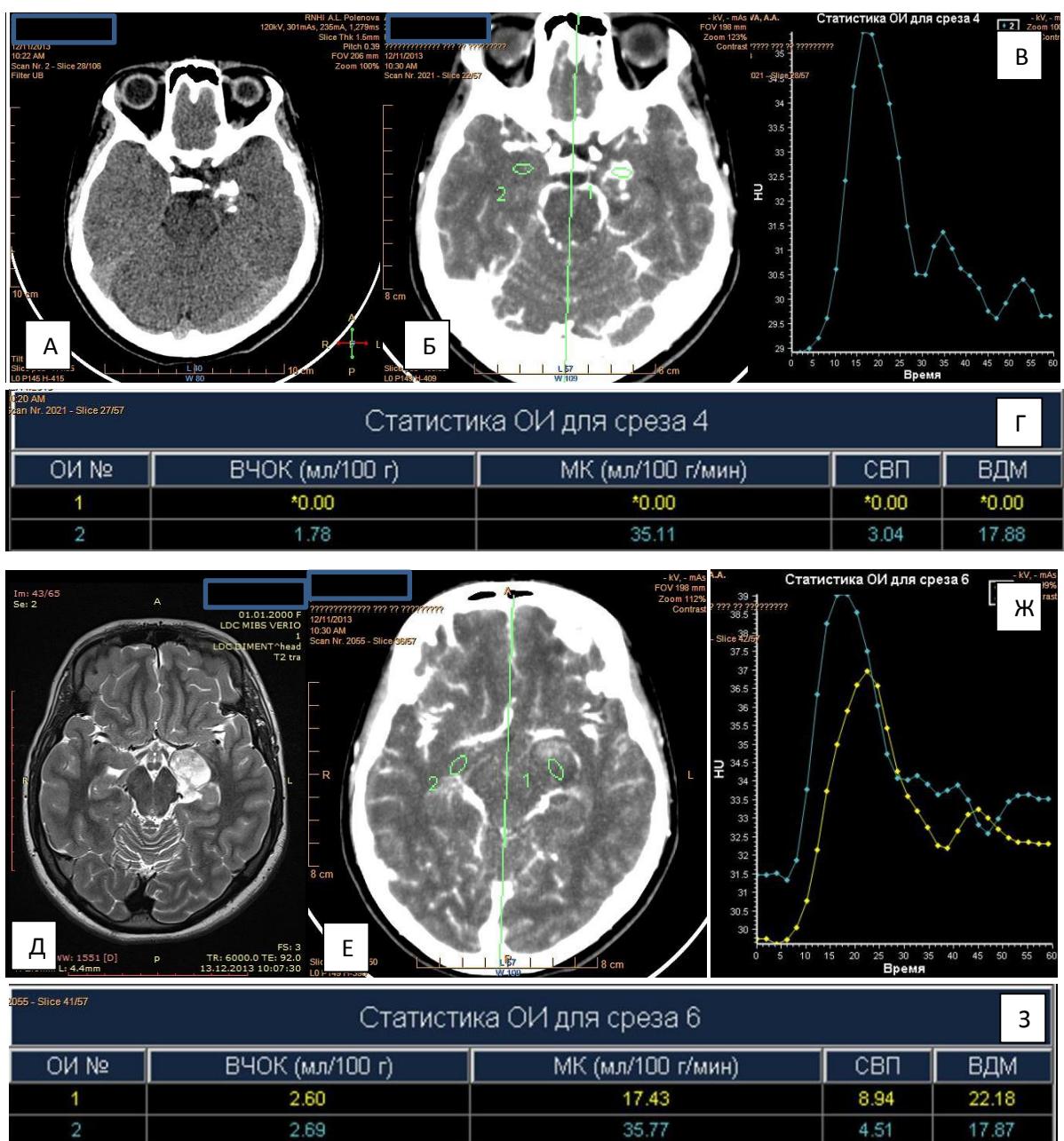


Рисунок 32. Б-ая А., и/б 1648-13. Дз: Ганглиозома левой височной доли и левых подкорковых ядер. А и Д. СКТ и МРТ изображения. Б-Г. Исследование на уровне медиобазальных отделов левой височной доли выявляет отсутствие перфузии. Е-З. В области базальных ядер выявляется значительное снижение перфузии

3.4.2 Результаты ПЭТ исследований

Межприступная ПЭТ с ^{18}F -дезоксиглюкозой выполнено у 56 больных.

Это исследование оказалось более эффективным при височно-долевой эпилепсии для выявления стороны наибольшего функционального поражения (рисунок 33, Д-Е). Из 24 больных с сомнительными признаками склероза одного из

гиппокампов (по данным МРТ) межприступная ПЭТ выявил гипометаболизм ¹⁸F-дезоксиглюкозы в ипсилатеральном гиппокампе у 13 пациентов.

ПЭТ с ¹⁸F-дезоксиглюкозой выполнено у всех 16 МР-негативных больных. У 9 из них выявленные участки гипометаболизма позволили визуализировать небольшие участки корковой дисплазии при повторном МРТ исследовании на ЗТЛ аппарате.

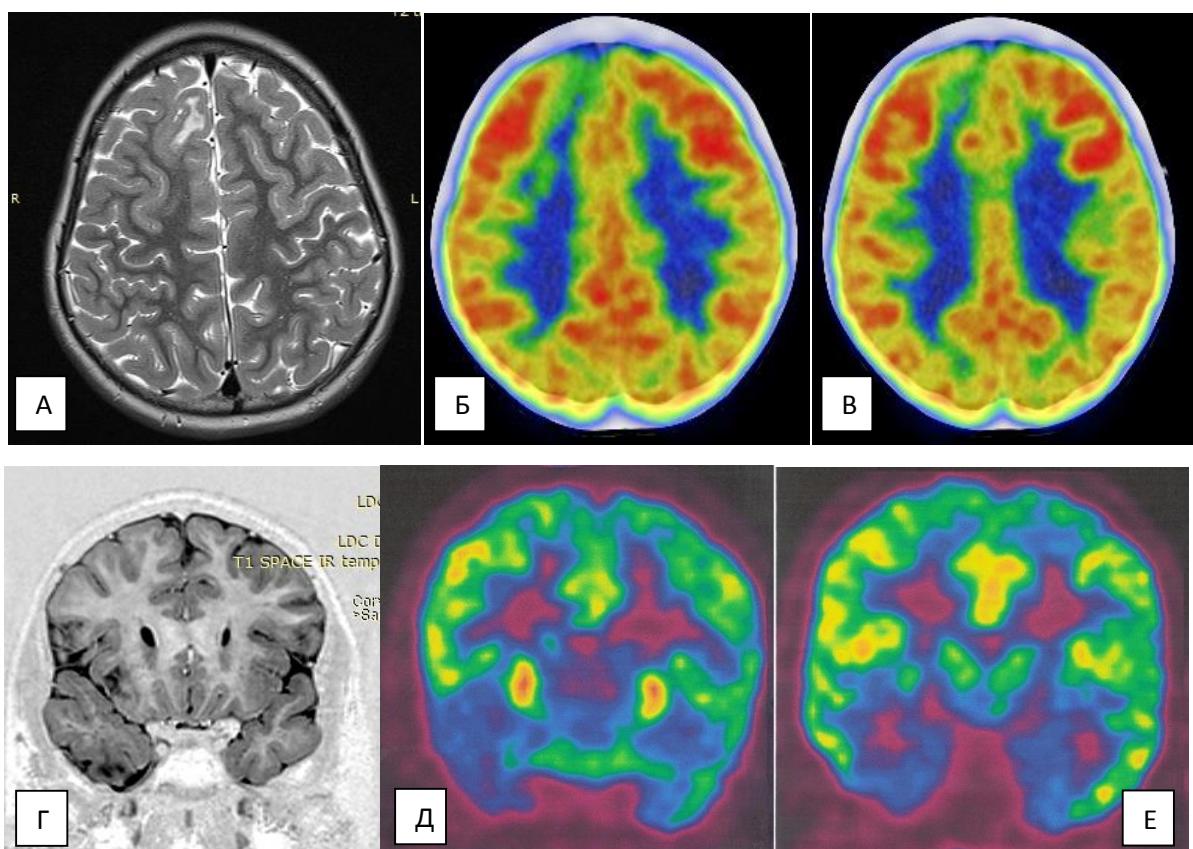


Рисунок 33. Межприступная ПЭТ с глюкозой. А-В. Б-ой З., и/б 1596-14. Ди: ФКД II типа правой лобной доли (А. МРТ картина ФКД; Б-В. Гипометаболизм глюкозы в проекции ФКД правой лобной доли); Г-Е. Б-ой С., и/б 650-13. ФКД III типа полюса правой височной доли (Г. МРТ картина ФКД; Д-Е. Гипометаболизм глюкозы в области полюса и медиобазальных отделов правой височной доли)

Еще у 15 больных исследование выявляло снижение метаболизма глюкозы в разных участках головного мозга. Эти данные сопоставлялись со структурной пароксизмов, с данными ЭЭГ и структурной нейровизуализации и учитывались при выборе тактики хирургического лечения.

У одной пациентки с ганглиоцитомой левой височной доли для выявления дополнительных участков поражения височной доли была выполнена межприступная ПЭТ с ^{18}F -дезоксиглюкозой (рисунок 34). Однако в зоне патологического образования исследование выявило гиперметаболизм. Так как у пациентки имелись ежедневные комплексные парциальные приступы, этот факт был оценен как иктальный гиперметаболизм. Отсутствие артефактов движения, вероятно, было связано с субклиническим течением приступа.

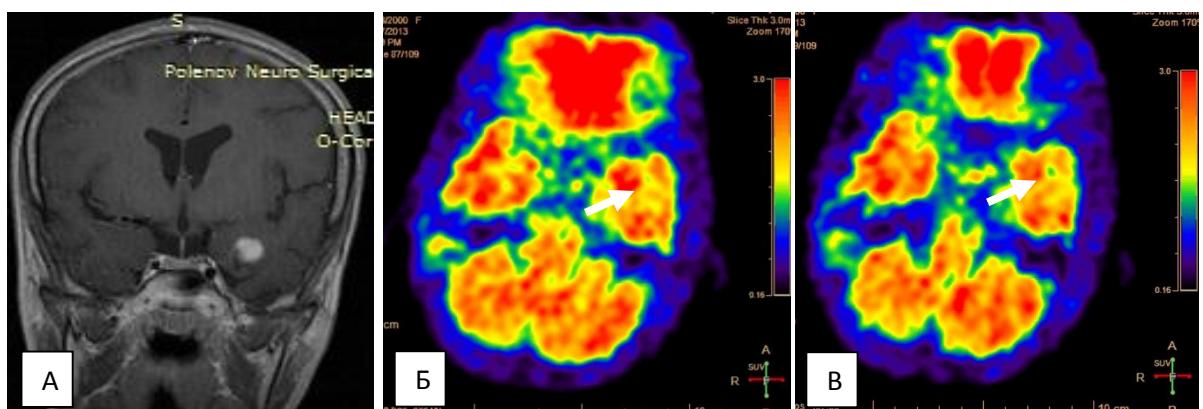


Рисунок 34. ПЭТ с глюкозой во время комплексного парциального приступа. Б-ая А., и/б 1648-13. Дз: Ганглиоцитома левой височной доли. А. МРТ картина с контрастным усилением; Б-В. Гиперметаболизм глюкозы в проекции опухоли левой височной доли

3.4.3 Результаты функциональной МРТ

фМРТ выполнено у 15 пациентов.

У 12 исследуемых выявлено типичное расположение двигательных и чувствительных зон. У 3 детей расположение функциональных зон было смещено кпереди (у 2 больных) и кзади (у одного больного) в связи с наличием структурных поражений.

У 6 пациентов место кортикотомии рассчитывалось, учитывая локализацию моторных зон руки и лица при доступах к внутримозговым патологическим образованиям.

Из 15 обследованных пациентов 11 были правши с детства, 3 – левши с детства, а один пациент был переученной правшой.

По данным фМРТ речевые зоны (Брока и Вернике) располагались в левом полушарии у всех больных правшей с детства, а также у одного больного левши.

У 2 пациентов левшей (одна из них переученная левша) фМРТ выявило расположение речевых зон в правом полушарии.

3.5 Результаты гистологических исследований

Исследован биопсионный материал, полученный после открытых оперативных вмешательств (210 образцов).

Мозговое вещество, удаленное у больных эпилепсией, характеризовалась грубыми нейроморфологическими изменениями в ограниченных отделах головного мозга (эпилептогенный очаг) в сочетании с диффузным поражением мозга. Степень выраженности морфологических изменений, как правило, зависело от тяжести и длительности развития заболевания. К ним в первую очередь относились характер повреждающего агента, динамика развития заболевания, последующие процессы организации патологического очага в головном мозге, а также степень нарушения ликворо- и кровообращения в течение эпилептических приступов и после них.

Макроскопически, в зоне оперативного вмешательства, отмечено заметное утолщение мозговых оболочек (у 91 больного), локальные оболочечно-мозговые рубцы с наличием уплотненных и/или сморщенных извилин вокруг них - (у 34 больных). У 27 пациентов выявлена атрофия височной доли, что представлялась уменьшением в размерах, уплотнением и сморщиванием мозговых извилин. Арахноидальные кисты, от небольших до обширных размеров, обнаружены у 25 больного. В 7 случаях, когда эпилепсия проявилась на фоне внутримозговых опухолей, извилины над ними были расширены, белесовато-желтого цвета, иногда через истонченную кору просвечивалась опухолевая киста (рисунок 35, А-Б).

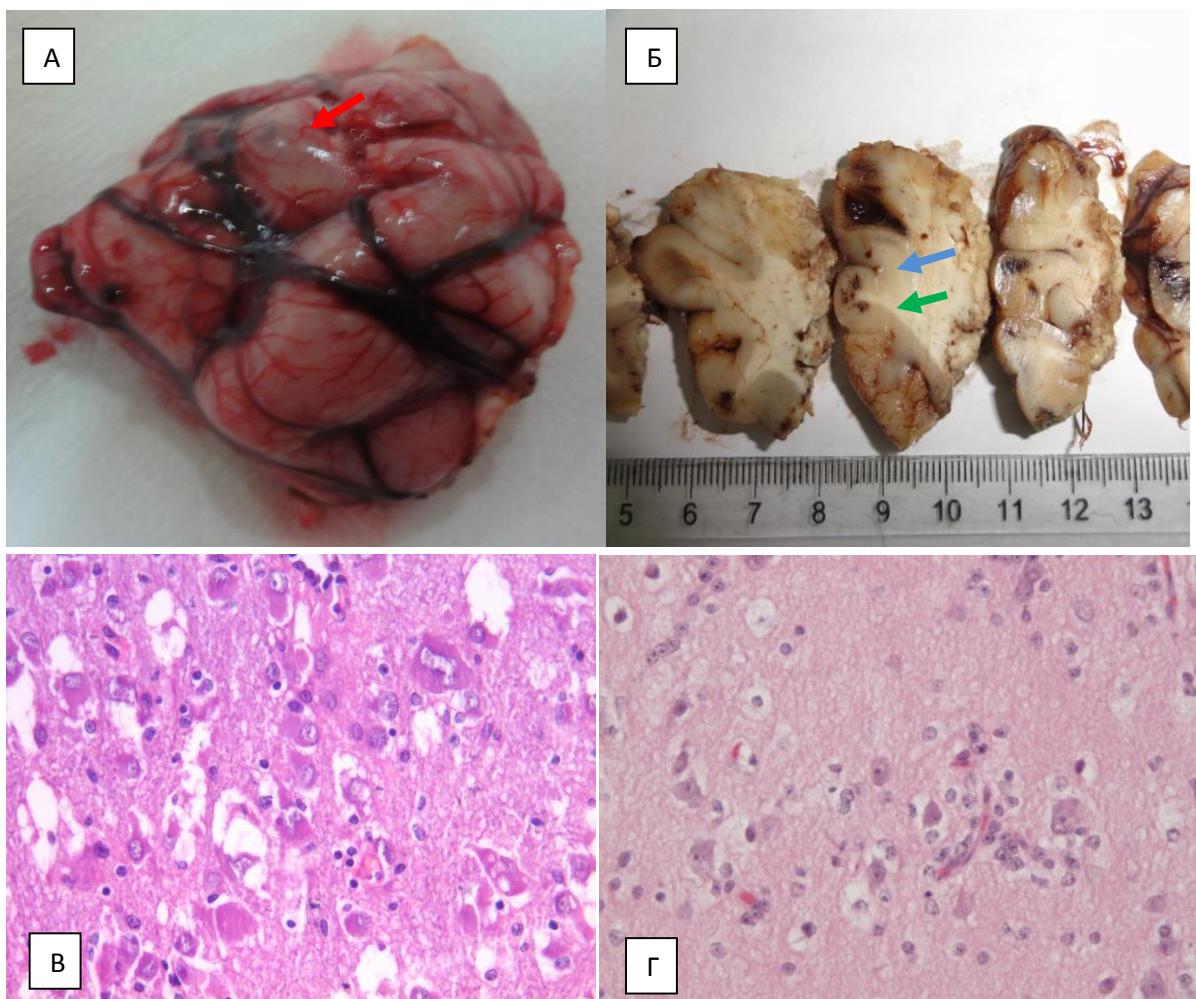


Рисунок 35. Б-ой К., и/б 3287-13. Ганглиоцитома правой височной доли с фокальной кортикалной дисплазией (ФКД Шв). А. Макропрепарат - передние отделы височной доли блоком. Под измененной корой просвечивается опухолевая киста (красная стрелка). Б. Срезы макропрепарата. Опухолевая киста под корой извилины. Смытость перехода серое-белое вещество (синяя стрелка). Четкий переход коры в белое вещество (зеленая стрелка). В. Ганглиоцитома. Гистологический препарат. Гематоксилин-эозин. х200. Г. Скопления незрелых, округлых нейронов. Гематоксилин-эозин. х200

Характерными изменениями для височной доли, кроме изменения мозговых оболочек и кровеносных сосудов, были участки полного выпадения нервных клеток, резкая гипертрофия астроцитарной глии и грубое повреждение миелина. По соседству с грубыми морфологическими изменениями цитоархитектоника коры была резко нарушена как в поверхностных, так и в глубоких слоях. Выявлялись гипертрофированные или многоядерные астроциты, которые следовало дифференцировать с баллоновидными клетками при ФКД Шв типа (рисунок 36).

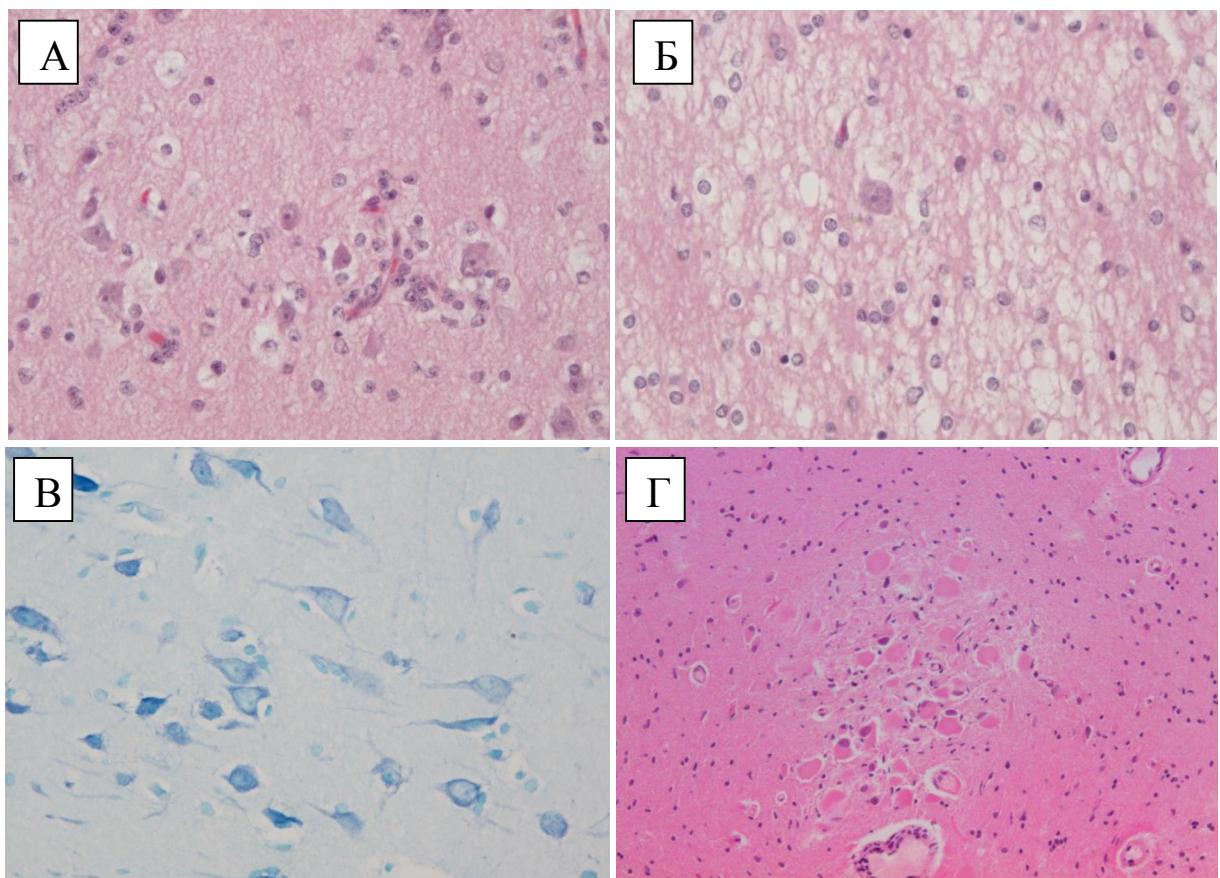


Рисунок 36. Гистологические находки при кортикальной дисплазии. А-Б. Боль С., и/б 650-13 (А. скопление незрелых нейронов в белом веществе; Б. эктопический нейрон); В-Г. Больная Н., 7 лет (Г. дисморфичные нейроны; Д. группа баллоновидных клеток)

В результате ФКД разных подтипов выявлена у 53 больных (таблица 6). У 7 больных выявлено сочетание кортикальной дисплазии с другими морфологическими поражениями мозга. Сочетание склероза гиппокампа с ФКД выявлено у 1 больного (ФКД IIIa). Расположение рядом с опухолью мозга кортикальной дисплазии позволило диагностировать у 3 больных ФКД IIIb типа. Также признаки кортикальной дисплазии выявлены у 3 больных с кистозно-глиозными изменениями мозга (ФКД IIId тип).

Таблица 6. – Распределение ФКД по подтипам

ФКД I (n=20)		ФКД II (n=26)		ФКД III (n=7)				
Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc	IIId	
8	12	13	13	1	3	-	3	

Из доброкачественных опухолей по данным гистологического исследования выявлено 47 случаев. Среди них оказались 14 ганглиоглиом, 11 ДНЭО, 22 разных глиом (Grade I-II).

Кавернозные сосудистые мальформации выявлены у 22 больных, у 19 больных диагностировано артериовенозная мальформация.

У 15 больных выявлен склероз гиппокампа. При этом у 2 больных рядом со склерозом гиппокампа обнаруживались нарушение ламинации коры и диспластические нейроны, что позволило диагностировать ФКД Ша.

Энцефалит Расмуссена верифицирован у 5 больных. При постановке окончательного диагноза учитывалась как клиническая картина и течение заболевания, так и данные нейровизуализации и иммуно-гистохимического исследования (рисунок 37).

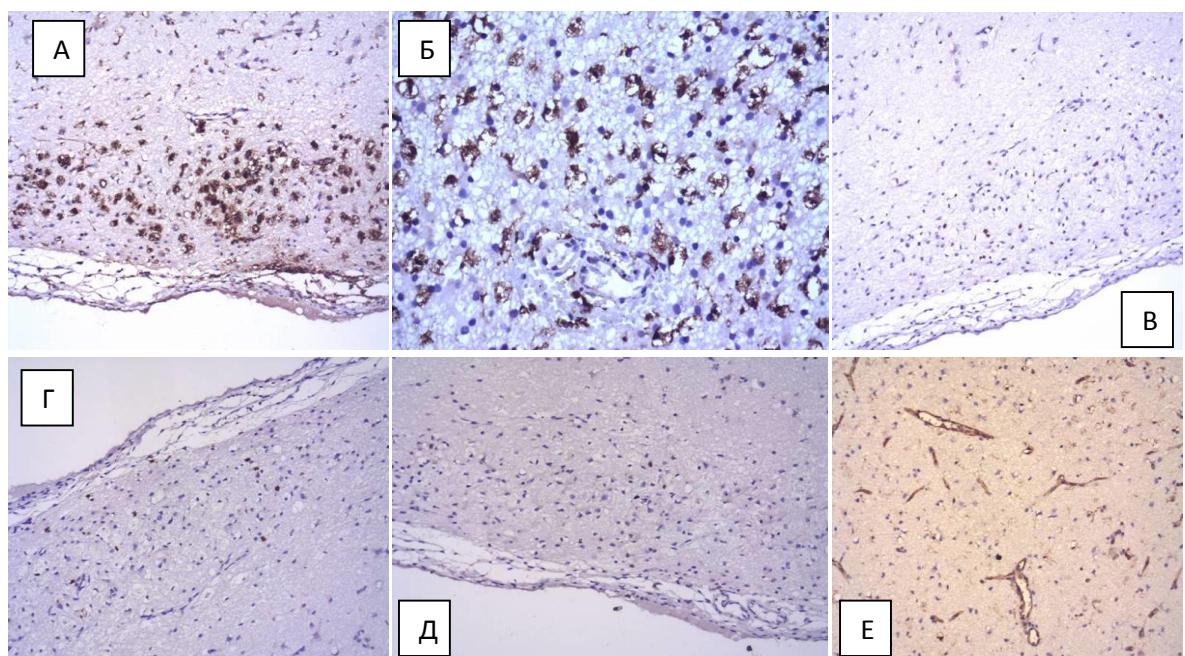


Рисунок 37. Иммуно-гистохимическое исследование. Б-ая О., и/б 1738-14. Дз: Энцефалит Расмуссена. А. CD68, x400; Б. CD68, x400; В. CD3, x200; Г. CD8, x200; Д. CD4, x200; Е. CD31, x200

Сочетание клинической картины и гистологического исследования также позволило диагностировать гипоталамическую гамартому у 4 исследуемых, туберозный склероз у 6 детей, и болезнь Стурдж-Вебера у 5 больных.

В таблице 7 приведены результаты гистологических исследований. Среди них преобладают пороки развития коры, сосудистые мальформации и высокодифференцированные опухоли (таблица 7).

У остальных 11 больных не находили признаки фокальных кортикальных дисплазий, которое, однако, не означало их отсутствие в гистологическом материале. Это могло быть связано также с локализацией кортикальной дисплазии вне зоны резекции.

Таблица 7. – Результаты гистологических исследований

Морфологические изменения	Количество	%
Кортикальные дисплазии	57	27.1%
Добропачественные опухоли	47	22.4%
Сосудистые мальформации	41	19.5%
Арахноидальные кисты	25	11.9%
Глиоз / рубец	24	11.4%
Склероз гиппокампа	15	7.1%
Корковый туберс (туберозный склероз)	6	2.9%
Энцефалит Расмуссена	5	2.4%
Ангиоматоз (болезнь Стурдж-Вебера)	5	2.4%
Гамартома гипоталамуса	4	1.9%

3.6 Обобщенная оценка результатов нейровизуализации

Предоперационная диагностика структурного поражения мозга сводилась к использованию методов нейровизуализации. При этом некоторые из них по той или иной точности определяли локализацию, размеры и некоторые гистобиологические особенности структурного поражения мозга.

СКТ оказалась более информативной при определении характеристик кальцификаторов, гидроцефалии и кист, костных аномалий. Наоборот, МРТ оказалась более информативным при уточнении особенностей внутримозговых патологических процессов.

Функциональная нейровизуализация оказалась более информативным при определении возможной связи структурных изменений со структурно-функциональной организацией эпилептической системы и выявлением ведущего эпилептического очага и определении гистобиологической природы структурных изменений. В этом отношении результативными в 67.8% случаях оказалась ПЭТ с глюкозой (38 больного), в 77.8% случаях – СКТ-перфузия (у 7 больных), в 66.7% случаев – ОфЭКТ (у 4 больных), в 69.6% случаях – МРТ-спектроскопия (у 39 больных), в 66.7% наблюдениях – ПЭТ с метионином (у 4 больных). Функциональная МРТ, МРТ-трактография, МРТ-ангиография, СКТ-ангиография определяли взаимосвязь функционально-значимых структур белого и серого вещества и крупных сосудистых коллекторов с эпилептическим очагом и предполагаемой зоной интервенции, что оказалось важным при планировании хирургического вмешательства и определении целесообразности проведения операции.

По информативности решения диагностических задач у больных с МРЭ нейровизуализационные исследования могут быть разделены на 3 группы:

- методы, информативные для определения структурного поражения вообще. К ним относятся высокопольная МРТ, СКТ, СКТ-ангиография, МРТ-ангиография. Это скрининговые методы нейровизуализации детей с МРЭ.

- методы, информативные для определения структурных изменений, имеющие отношение к локализации эпилептического очага. К ним относятся ПЭТ с глюкозой, ОфЭКТ, СКТ-перфузия, МРТ-перфузия.

- методы, информативные для уточнения гистобиологической природы структурного поражения. К ним относятся ПЭТ с метионином, МРТ-спектроскопия, МРТ и СКТ с контрастным усилением.

Таким образом у большинства больных (93.3%) с симптоматической эпилепсией выявлены структурные изменения, которые определялись при предоперационной нейровизуализации (таблица 8) и подтвердились во время интраоперационной визуализации и морфометрических исследований, а также гистологических и гистохимических исследований биопсионного материала. Эти

структурные изменения разнообразные по гистобиологической природе, распространенности, локализации и выраженности, а что еще важно, в отношении причастности к возникновению и прогрессированию пароксизмального синдрома.

Таблица 8. – Результаты нейровизуализации

Структурные изменения	
Рубцово-глиозные изменения – 79 (33.1%)	АВМ – 19 (7.9%)
Опухоли – 41 (17.2%)	Склероз гиппокампа – 13 (5.4%)
Гидроцефалия – 46 (19.2%)	Туберозный склероз – 6 (2.5%)
Кортикалные дисплазии – 31 (13%)	Энцефалит Расмуссена – 5 (2.1%)
Локальн. гипотроф./атрофия – 18.4 (11.3%)	Болезнь Стурдж-Вебера – 5 (2.1%)
Арахноидальные кисты – 25 (10.5%)	Гамарт. гипotalамуса – 4 (1.7%)
Кавернозные мальформации – 22 (9.2%)	

Нами были рассмотрены морфологические изменения, которые выявлялись по суммарным оценкам данных предоперационной нейровизуализации, интраоперационных макроскопических исследований и микроскопических исследований биопсионного материала и выделены в 3 группы.

Морфологические изменения первой группы имеют непосредственное участие в развитии эпилепсии, их присутствие часто сочетается с эпилепсией, отражается в структуре пароксизмального синдрома и их удаление приводит к регрессу пароксизмов. К этой группе относили фокальные кортикальные дисплазии, нейроглиальные опухоли, туберозный склероз, энцефалит Расмуссена, гамартома гипotalамуса, энцефало-тригеминальный ангиоматоз, склероз гиппокампа. Эти структурные изменения потенциально эпилептогенны и в этих случаях морфологический субстрат не имеет потенциал роста, то есть речь идет не о нарастающем патологическом процессе, а о субстрате, способной инициировать развитие пароксизмов и формирование эпилептического очага. Поэтому, удаление этих образований направлено на устранение морфологического субстрата являющийся эпилептическим очагом. Следовательно, в этих случаях показанием к

проводению операции является эпилепсия. Наличие таких морфологических изменений как правило сопрягается с наличием пароксизмального синдрома и они, с очень большой вероятностью, сочетаются. В этих случаях, обычно, выявленные морфологические изменения, ввиду их моррофункциональных особенностей, воспринимаются как эпилептический очаг. Эти морфологические изменения можно условно назвать облигатными эпилептогенными.

Морфологические изменения второй группы имеют экспансивный рост, приводят к развитию гипертензионного синдрома, содержат риск развития церебро-геморрагического синдрома. В эту группу включали доброкачественные глиальные опухоли, сосудистые мальформации, арахноидальные кисты, объёмные образования, вызывающие краниоцеребральную диспропорцию. Наличие эпилепсии при этих структурных поражениях является лишь дополнительным показанием к их удалению. Морфологические изменения данной группы сочетаются с эпилепсией часто, хотя несколько реже чем при первой группе, они могут способствовать формированию эпилептического очага и развитию эпилепсии, таким образом участвуют в патогенезе заболевания, однако они создают условия формирования, но не могут являться эпилептическим очагом. Эти морфологические изменения содержат потенциальную опасность декомпенсации больных из-за прогressирования бластоматозного процесса, развития геморрагического синдрома или сдавления мозга. В этих случаях наличие морфологического субстрата уже является основанием для его удаления, а эпилепсия является дополнительным показанием для проведения операции, а учет особенностей проявления эпилепсии позволяет уточнить алгоритм проведения вмешательства. Эти морфологические изменения можно условно назвать факультативными эпилептогенными.

Морфологические изменения третьей группы обычно ассоциируются с эпилепсией, часто являются результатом возникновения и прогрессирования пароксизмального синдрома. К этой группе относили глиоз, рубцово-пролиферативные изменения мозга и оболочек, локальная и распространенная атрофия мозга, васкулит, хроническая гидроцефалия. Эти структурные изменения

являются относительно стационарными патологическими процессами. При этих морфологических изменениях сложно обосновать их связь с пароксизмами, а также поставить однозначные показания для их хирургического лечения. Присутствие морфологических изменений этой группы сочетается с эпилепсией с той или иной частотой, возможно они иногда тем или иным образом отягощают течение заболевания, однако часто эти изменения сопутствуют эпилепсии или являются результатом ее прогрессирования, и принято их воспринимать как морфологическое проявление эпилепсии. Особенности этих изменений учитываются при определении локализации эпилептического очага и выборе тактики хирургического лечения.

Хотя может оказаться очевидным что подобное разделение структурных изменений на группы является некачественной, а количественной, однако при рассмотрении их в совокупности, с точки зрения их возможного участия в патогенезе эпилепсии, их причастности к прогрессированию заболевания, роли в формировании клинико-ЭЭГ проявлений эпилепсии, значении в диагностике эпилепсии, прогностическом значении хирургического лечения, то подобное разделение кажется обоснованным. Несмотря на это, в данном этапе нами эта классификация предлагается как рабочая, в виде гипотезы, требующей дальнейшего исследования.

В зависимости от распространенности морфологические изменения также были разделены на диффузные и локальные. Локальные структурные изменения (74.9%) носили ограниченный характер и возникала необходимость уточнить их связь с эпилептическим очагом. Диффузные изменения (18.4%) имели распространенный, часто двухсторонний характер. Часто локальные изменения проявлялись в виде кист, патологической ограниченной ткани, локального расширения желудочек или арахноидальных щелей сочетающиеся с локальной атрофией мозга.

В группе больных (53 детей) исследована взаимосвязь между локализацией эпилептического очага по клинико-электроэнцефалографическим проявлениям

заболевания и по данным функциональной нейровизуализации с локализацией кортикоальной дисплазии.

У больных с ФКД II типа, эпилептический очаг верифицированный по данным клинических, электрофизиологических исследований и функциональной нейровизуализации у 18 больных из 26 (69.2%) совпадал с локализацией ФКД (таблица 6). У больных с ФКД I типа эпилептический очаг совпадал с кортикоальной дисплазией только у 5 больных из 20 (25%). Эти данные оказались статистически значимыми ($\chi^2=7.165$; $p<0.01$). Также с эпилептическим очагом часто совпадала ФКД III типа (71.4%) по сравнению с ФКД I типа (таблица 9), однако последние данные были статистически незначимыми ($p=0.064$).

Таблица 9. – Соотношение ФКД с эпилептическим очагом

Структурное поражение	Эпилептический очаг	
	Совпадение	Несовпадение
ФКД I	25% (5)	75% (15)
ФКД II	69.2% (18)	30.8% (8)
ФКД III	71.4% (5)	28.6% (2)

Резюме

Таким образом, для данной популяции больных свойственны частые эпилептические приступы, полиморфность пароксизмального синдрома, большая длительность заболевания и отсутствие эффекта от медикаментозного лечения. При этом, отчетливо прослеживается взаимосвязь между длительностью эпилепсии, тяжестью клинических и электроэнцефалографических проявлений и распространенностью поражения мозга, что говорит о прогредиентности течения заболевания в данной популяции детей с симптоматической МРЭ.

Предоперационная диагностика структурного поражения мозга сводилась к использованию методов нейровизуализации. По информативности решения диагностических задач нейровизуализационные методы можно выделить в три группы: скрининговые методы, методы информативные в определении локализации

эпилептического очага и методы, уточняющие гистобиологическую природу структурного поражения головного мозга.

Структурные изменения по данным нейровизуализации установлено у большинства больных (93.3%). Эти изменения, в зависимости от причастности к патогенезу эпилепсии, были разделены на 3 группы. Структурные изменения первой группы являлись непосредственной причиной проявления пароксизmalного синдрома, изменения второй группы способствовали развитию и прогрессированию заболевания. Структурные поражения третьей группы непосредственно не были связаны с формированием эпилептического очага.

Гистологическое исследование часто выявляло пороки развития коры мозга, нейроглиальные опухоли и сосудистые мальформации.

У 46 пациентов (19.2%) для уточнения локализации ведущего эпилептического очага применялся инвазивный ЭЭГ-мониторинг, который оказался эффективным в 69.5% случаях (у 32 больных). Диагностическая значимость исследования увеличивается, если типичные для пациента пароксизмы возникают при исследовании.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Общая характеристика результатов лечения

Нейрохирургические операции при МРЭ были направлены на удаление (резекционные операции) или изоляцию (дисконнекционные операции) эпилептического очага. Неспецифические воздействия на головной мозг для лечения эпилепсии подразумевали функциональную дезинтеграцию эпилептической системы (каллозотомия, хроническая нейростимуляция).

Всего выполнено 239 операций. В 210 случаях операции были направлены на удаление эпилептического очагов (резекционные операции, у 113 больных) или структурного поражения (лезионэктомия, у 97 больных). Паллиативные операции выполнялись у 29 пациентов.

Множественные трансекции коры производились у 13 пациентов, однако эти операции были сочетаны с резекционными операциями или лезионэктомией.

Инвазивный ЭКоГ-мониторинг выполнен 46 больным. У 27 больных после ЭКоГ-мониторинга удалялся эпилептогенный очаг, у 14 больных производилась каллозотомия, еще 5 больным имплантировался вагостимулятор.

4.2 Резекционные операции

Резекционные операции включали субпиальную резекцию, височную лобэктомию, расширенную височную лобуктомию, экстратемпоральную резекцию и гемисферэктомию (таблица 10).

Из таблицы 10 следует, что у больных старше 8 лет чаще проводилась височная лобэктомия, расширенная височная резекция и экстратемпоральные резекции (67.5%) по сравнению с больными младшей возрастной группы (32.5%).

Таблица 10. – Распределение резекционных операций по возрастным группам

Возрастные группы	Резекционные операции (n=113, колич. / %)				
	СР	ВЛ	PBP	ЭР	ГЭ
0 – 3 лет	3 (14.3%)	2 (11.1%)	3 (10.3%)	4 (13.3%)	4 (26.7%)
4 – 7 лет	5 (23.8%)	3 (16.6%)	6 (20.7%)	7 (23.3%)	4 (26.7%)
8 – 11 лет	7 (33.3%)	5 (27.7%)	9 (31%)	8 (26.6%)	3 (20%)
12 – 18 лет	6 (28.6%)	8 (44.4%)	11 (37.9%)	11 (36.7%)	4 (26.7%)
Всего опер.	21 (18.9%)	18 (15.9%)	29 (25.6%)	30 (26.5%)	15 (13.3%)

СР – субпиальная резекция, ВЛ – височная лобэктомия, PBP – расширенная височная резекция, ЭР – экстратемпоральная резекция, ГЭ – гемисферэктомия

4.2.1 Субпиальная резекция

Методом субпиальной резекции удаляли от небольших (часть извилин или извилины) до обширных участков мозга (мультифокальная резекции, лобэктомия). Чаще применялась при локализации эпилептического очага в оперкулярной, центральной, фронтальной и париетальной зонах, где выполнение блок-резекций могла привести к инфаркту в перифокальной зоне резекции в связи с разрушением целостности региональной сосудистой системы.

Эта операция выполнена у 21 пациентов. Во всех случаях по данным интраоперационной ЭКоГ определялась небольшая зона эпилептической активности, которая была расположена близко к функционально значимым отделам коры. В связи с этим производилась поэтапная резекция в небольшом участке коры, повторные контрольные ЭКоГ, и при сохранении эпилептической активности дальнейшее расширение зоны резекции или завершали операцию множественными субпиальными трансекциями (рисунок 38). В 9 случаях зона интереса была расположена в средне-задних отделах верхней височной извилины, в 6 – в задних отделах лобной доли, в 6 – в передних отделах теменной доли. У 3 больных после операции отмечался транзиторный гемипарез.

Афазия отмечалась у 2 больных, которая регрессировала ко времени выписки из стационара. Чувствительных и зрительных выпадений после локальных гирэктомий не отмечено.

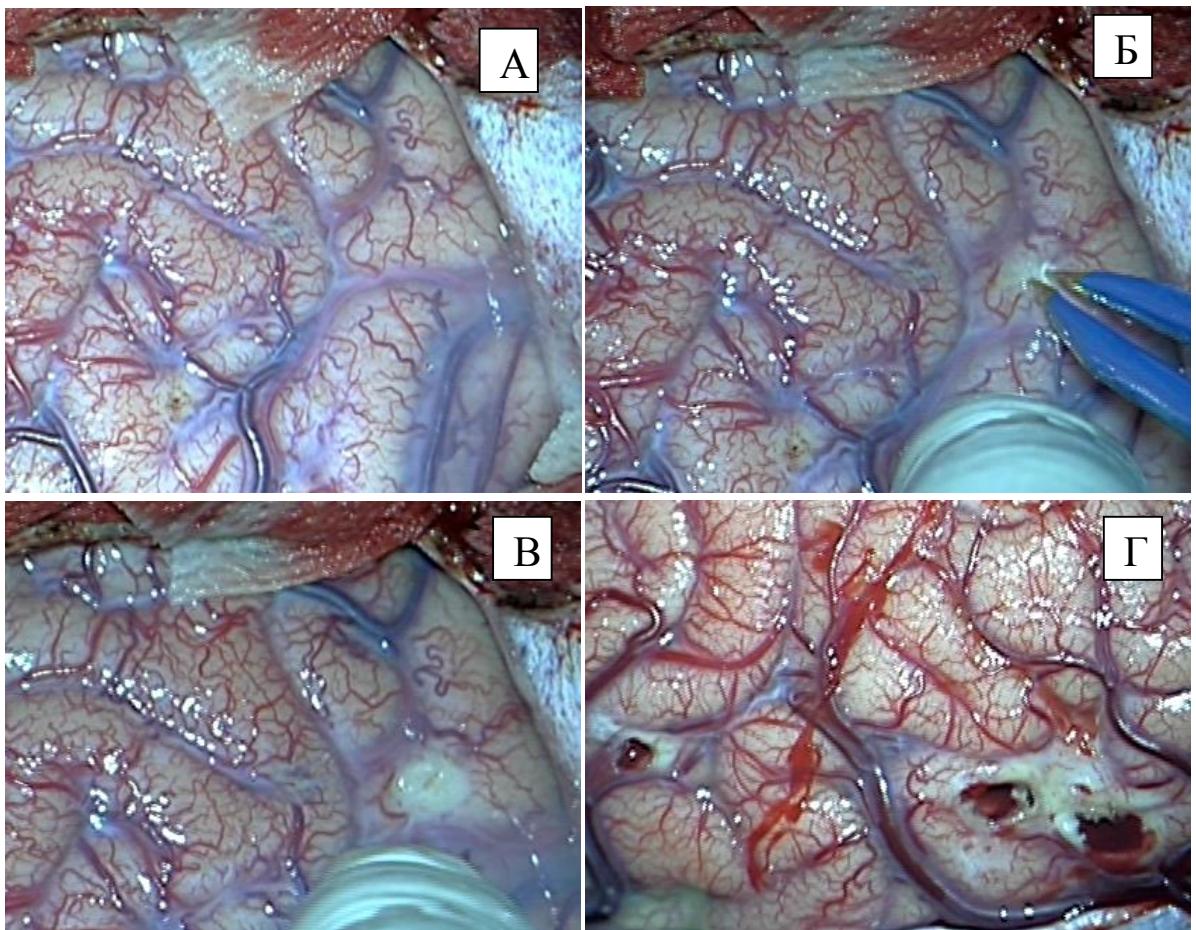


Рисунок 38. Б-ая Д., и/б 703-12. Операция: субпиальная резекция передних отделов затылочной доли на границе с теменной, средних отделов средней лобной. А-В. – этапы операции; Г. картина мозга после субпиальной резекции

4.2.2 Темпоральные резекции

Из резекционных операций преобладали темпоральные резекции (височная лобэктомия и расширенная височная лобэктомия). Эти вмешательства выполнялись у 47 пациентов, что составило 41.6% (таблица 10). Всем больным проводилась интраоперационная ЭКоГ для более точной локализации максимальной эпилептической активности. У 24 детей операция производилась на височной доле левого полушария. В 19 случаях операции выполнены справа.

У 16 пациентов сделана переднемедиальная височная резекция (рисунок 39), у двоих – селективная амигдало-гиппокампэктомия (СелАГ).

Типичная антеромедиальная темпоральная резекция включала от 3 до 5 см кзади от полюса височной доли латерально и, по возможности максимально, медиально и кзади, для включения миндалевидного ядра, тело и хвост гиппокампа.

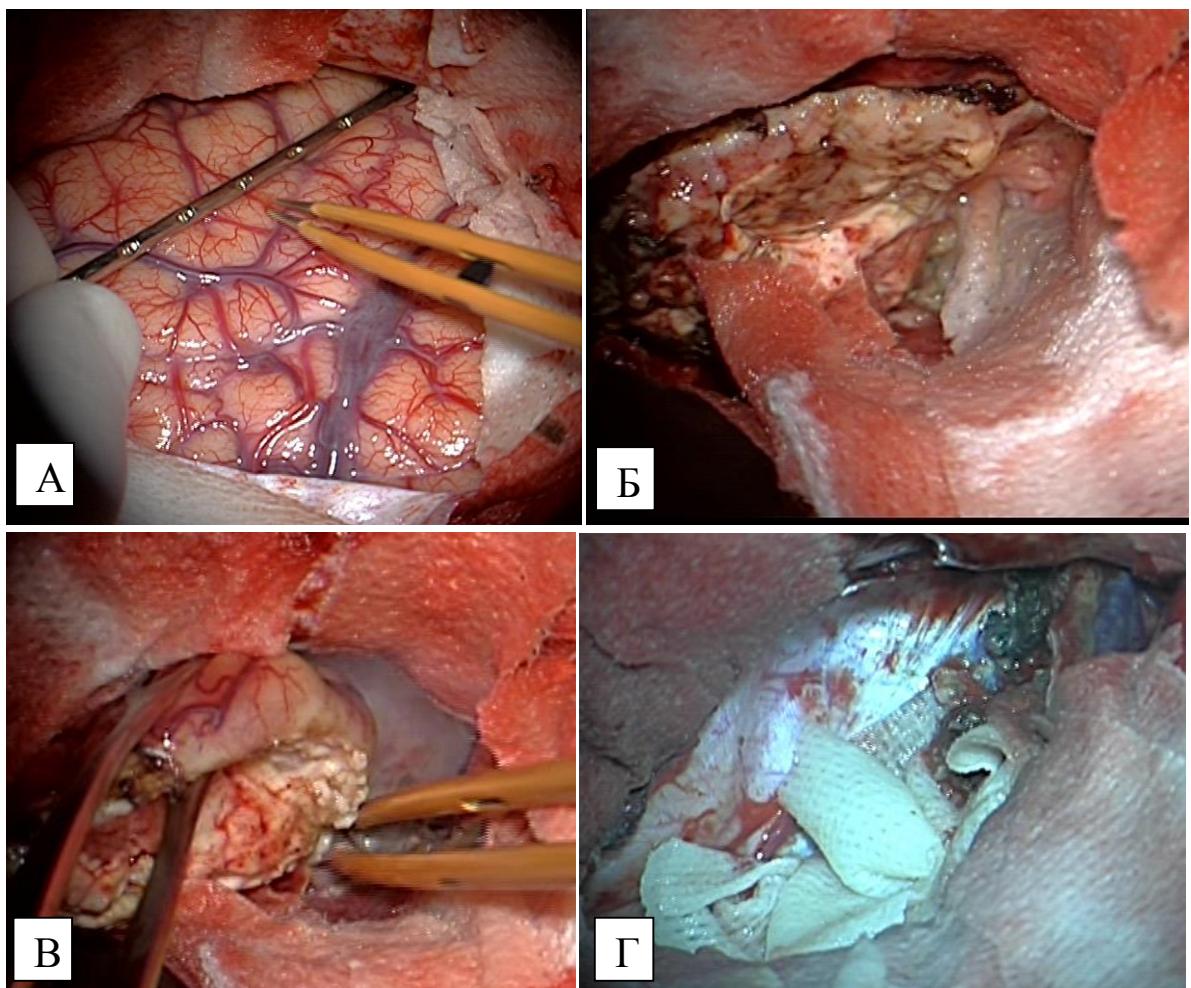


Рисунок 39. Б-ой Г., и/б 1881-13. Операция: блок-резекция переднемедиальных отделов левой височной доли. А. интраоперационная морфометрия; Б-В. Этапы резекции; Г. состояние после блок-резекции передней 1/3 височной доли

В 29 случаях после стандартной переднемедиальной височной резекции, в связи с сохранением эпилептической активности по данным интраоперационной ЭКоГ, проводилась поэтапная расширенная резекция коры в задних отделах височной доли (у 20 пациентов) или экстратемпорально (у 9 пациентов).

Дополнительным показанием для данной операции являлись полиморфные эпилептические приступы, указывающие на неокортикальную локализацию эпилептического очага (аудиторные галлюцинации, постиктальная афазия).

Поэтапные дополнительные резекции выполнялись по методике, описанной в разделе субпиальной резекции коры. Мечто кортикотомии выбиралась, учитывая максимальную выраженность амплитуды и стойкости эпилептической активности по данным контрольной ЭКоГ (рисунок 40).

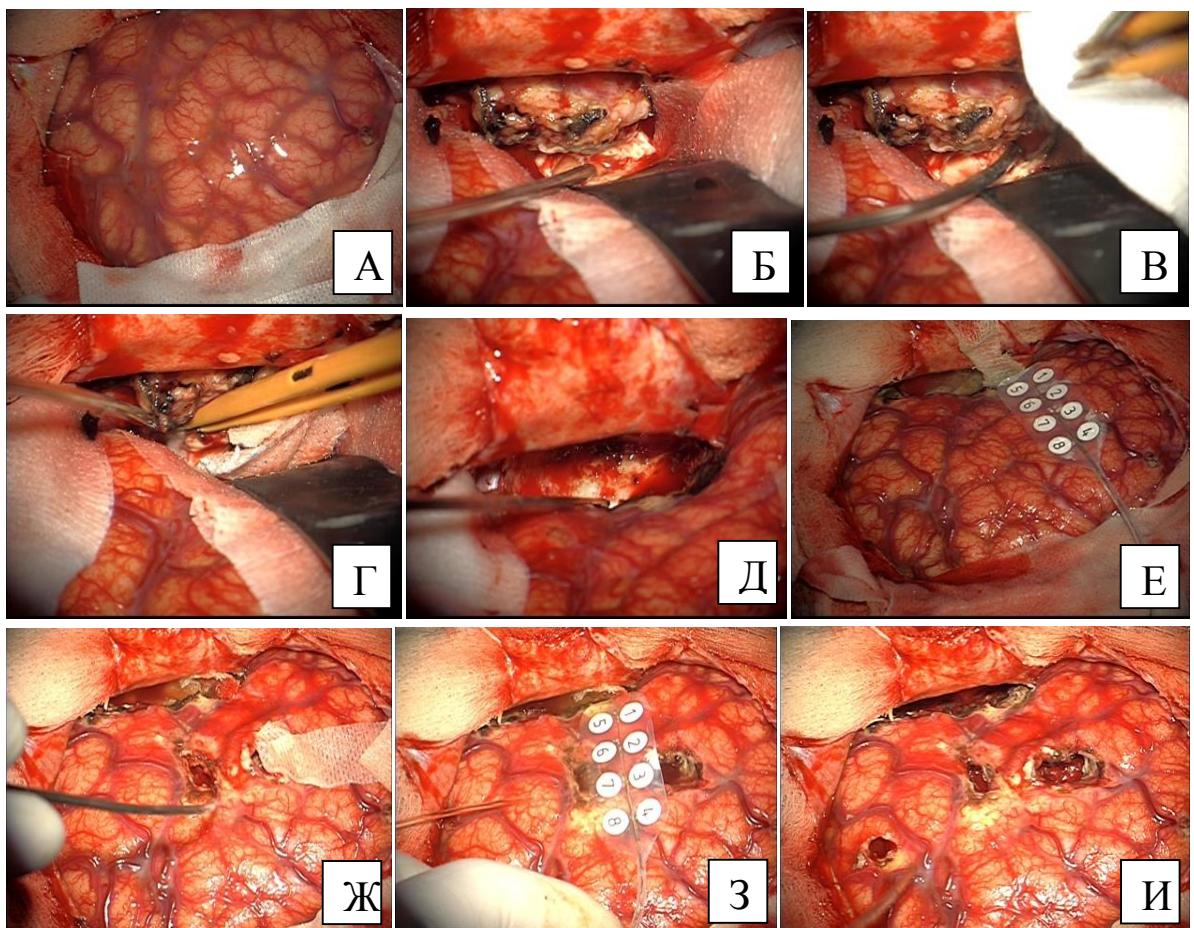


Рисунок 40. Б-ой Л., и/б 2458-11. Операция - резекция 2/3 височной доли, субпиальная резекция задних нижних отделов средней лобной извилины и передних отделов ангулярной борозды, и нижнезадних отделов нижней теменной доли. А-Д. этапы резекции височной доли; Е. ЭКоГ; Ж. субпиальная резекция; З. контрольная ЭКоГ после субпиальной резекции; И. окончательная картина в конце операции

Самым частым осложнением после височных резекций являлась контраполатеральная верхнеквадрантная гемианопсия. Это осложнение отмечено у 4

пациентов (8.5%). Такое осложнение редко беспокоило пациентов, и выявлялось при оценке полей зрения нейроофтальмологом. Также отмечалась транзиторная сенсорная афазия (у 5 пациентов), парез III черепно-мозгового нерва (у 1 пациента). Большинство последних регрессировало в течение 3 месяцев.

У 3 пациентов отмечен транзиторный гемипарез после операции. У 2 из них во время операции височная доля макроскопически была уменьшена в размере с признаками атрофии и кистозных изменений. В таких условиях анатомические ориентиры границ резекции сложно оценить.

4.2.3 Экстратемпоральные резекции

Экстратемпоральные резекции составляли $\frac{1}{4}$ резекционных оперативных вмешательств (30 операций) (таблица 10).

Учитывая особенности экстратемпоральной эпилепсии (мультифокальность эпилептического очага, высокая частота МР-негативных случаев, близкая локализация эпилептического очага к функционально значимым зонам коры), эти операции требовали более детальной предоперационной подготовки (инвазионный ЭКоГ-мониторинг и функциональное картирование коры), а также интраоперационного электрофизиологического контроля. В большинстве случаев структурным носителем при экстратемпоральной эпилепсии являлись мальформации кортикального развития и доброкачественные опухоли. Данные операции часто дополняются множественными субпиальными транссеクциями в функционально значимых участках коры головного мозга (рисунок 41).

В 11 случаях эти операции выполнялись после инвазивного ЭКоГ-мониторинга, что, однако, не исключала необходимость проведения интраоперационной ЭКоГ во время всех оперативных вмешательств.

В четырех случаях больные были младше 3 лет, что позволяло проводить более агрессивные резекции, учитывая пластичность мозга.

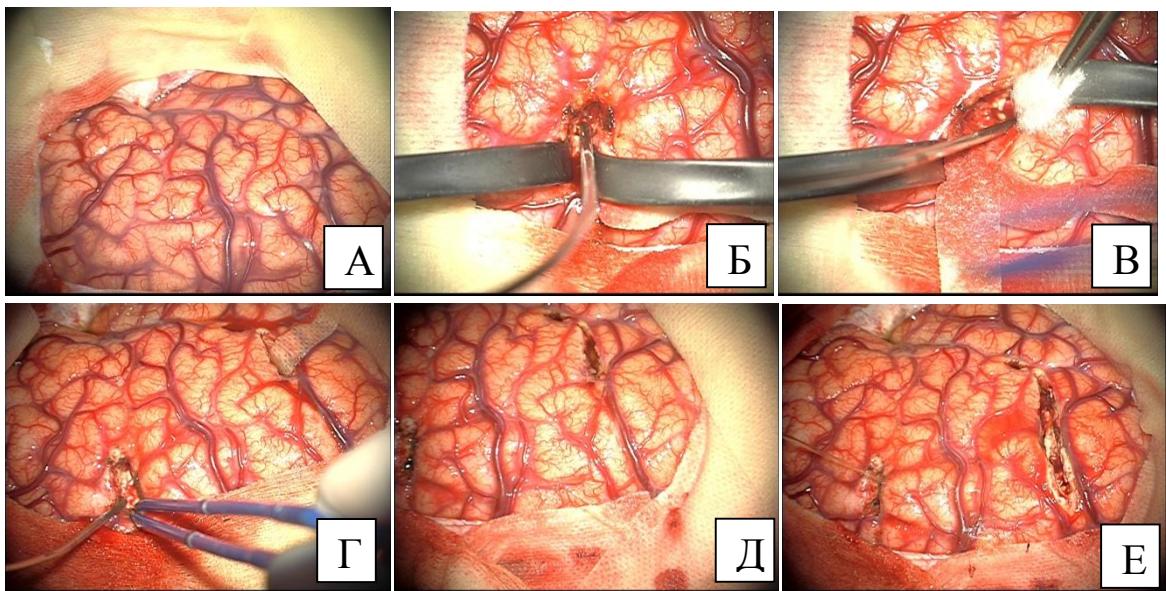


Рисунок 41. Б-ая Л., и/б 1754-11. Операция - мультифокальная резекция правой лобной доли, множественные субпиальные транссекции моторной коры. А-Д. этапы операции; Е. окончательная картина в конце операции

У 18 пациентов экстратемпоральные резекции были направлены на удаление мальформаций кортикального развития. В 12 случаях операции проводились на лобной доле, в 6 случаях – на теменной доле. Среди них 14 составляли фокальные кортикальные дисплазии разных типов, у 3 больных выявлено локальная лиссэнцефалия, в одном случае имело место локальная микрогирия. В 11 случаях операции проводились на левом полушарии, в 7 случаях – на правом полушарии.

У одного больного зона интереса располагалась в правой затылочной доле. У больного имели место посттравматические кистозно-глиозные изменения, что требовало достаточно большой резекции частично переходящей на теменную долю.

Из послеоперационных осложнений, отмечались дизартрия (у 4 пациентов), слабость в противоположных конечностях (у 3 пациентов), элементы моторной афазии отмечались у 2 пациентов, у 2 пациентов отмечались чувствительные нарушения. Большинство вновь возникших осложнений регрессировали в течении 2-3 недель. Однако парезы в руке регрессировали медленнее и не полностью (у 1 пациента). У одного больного наросли выпадения полей зрения до полной гемианопсии.

4.2.4 Гемисферэктомия

Гемисферэктомия выполнена у 15 пациентов. В большинстве случаев имело место атрофия полушария и расширение ипсилатерального бокового желудочка разной степени выраженности. У пациентов с поражением доминантного полушария имелись грубые нарушения речи, вплоть до ее полного отсутствия. Кроме того, в клинической картине у большинства пациентов имелся контралатеральный выраженный гемипарез. В 7 случаях операция выполнялась на левом полушарии, в 8 случаях – на правом полушарии. Самому младшему пациенту было 8 месяцев (больной с гемимегалэнцефалией), самому старшему пациенту было 15 лет (рисунок 42).

Анатомическая гемисферэктомия выполнена у 2 пациентов. Один из пациентов имел внешние проявления болезни Стурдж-Вебера слева, что подтвердилось по данным МРТ. У второго - имелись признаки гемиатрофии правого полушария вследствие родовой травмы.

Стандартная функциональная гемисферэктомия по Расмуссену произведена у 7 пациентов (у 4 – слева, у 3 справа). У всех пациентов дооперационная нейровизуализация выявляла структурное поражение головного мозга: у 2 пациентов определялась гемимегалэнцефалия, у 2 пациентов – энцефало-тригеминальный ангиоматоз. У 3 – данные клинической картины и нейровизуализации позволили предположить энцефалит Расмуссена, что подтвердился гистологическим исследованием после операции.

В 2 случаях производилась модифицированная функциональная гемисферэктомия, направленная на изоляцию преимущественно заднего квадранта одного полушария. У одного из пациентов вследствие тяжелой черепно-мозговой травмы имелись кистозно-атрофические изменения задних отделов правого полушария. У второго пациента МРТ выявила изменение паттерна извилин коры и увеличение в размерах только задних отделов левого полушария (рисунок 43, А). Эти данные в совокупности с клинико-электроэнцефалографическими данными и данными функциональной нейровизуализации (рисунок 43, Б) указывали на локализацию эпилептического очага именно в пределах заднего квадранта левого

полушария. Операция была направлена на удаление левой височной доли и функциональной изоляции затылочной и теменной долей.

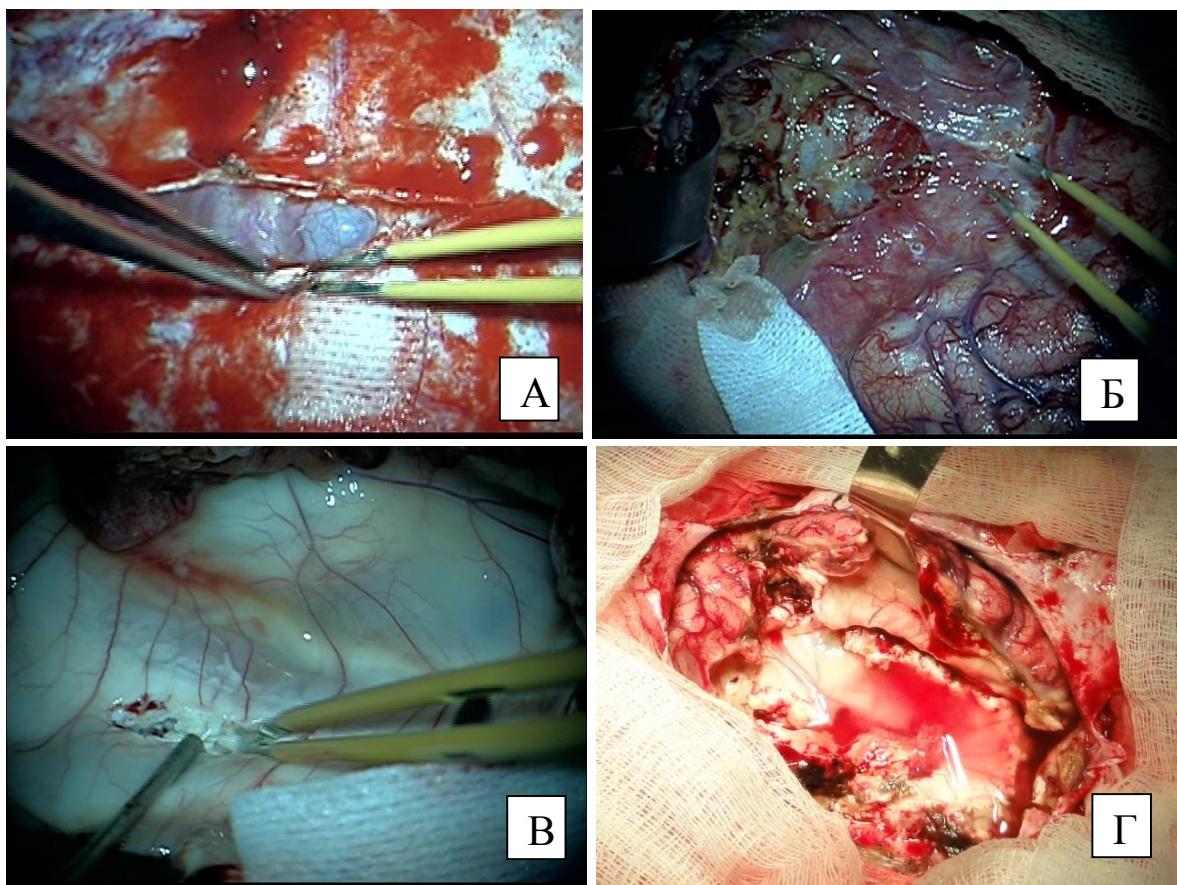


Рисунок 42. Б-ой Б., и/б 727-12. Операция - функциональная гемисферэктомия. А. менингоэнцефалолиз; Б. Доступ к боковому желудочку; В. каллозотомия; Г. картина в конце операции

Периинсулярная гемисферэктомия выполнена у 4 пациентов. В одном случае структурное поражение локализовалось в левом полушарии, в 3 случаях – в правом полушарии. У этих больных имелись следующие структурные поражения: признаки болезни Стурдж-Вебера у одного пациента, энцефалит Расмуссена у 2 пациентов, кистозно-атрофические изменения у одного пациента.

Из послеоперационных осложнений жизнеугрожающим являлась вторичная анемия вследствие интраоперационной кровопотери, которая отмечалась у 3 пациентов.

Временное нарастание двигательного дефицита выявлено у 12 пациентов. У всех пациентов отмечена транзиторная лихорадка, по всей вероятности, как

вследствие попадания крови и мозгового детрита в желудочковую систему. Из-за персистирующей послеоперационной гидроцефалии у одного пациента имплантировался вентрикулоперитонеальный шунт. У этого же больного впоследствии развивались признаки коркового гемосидероза, что требовало повторных госпитализаций и ревизий шунтирующей системы.

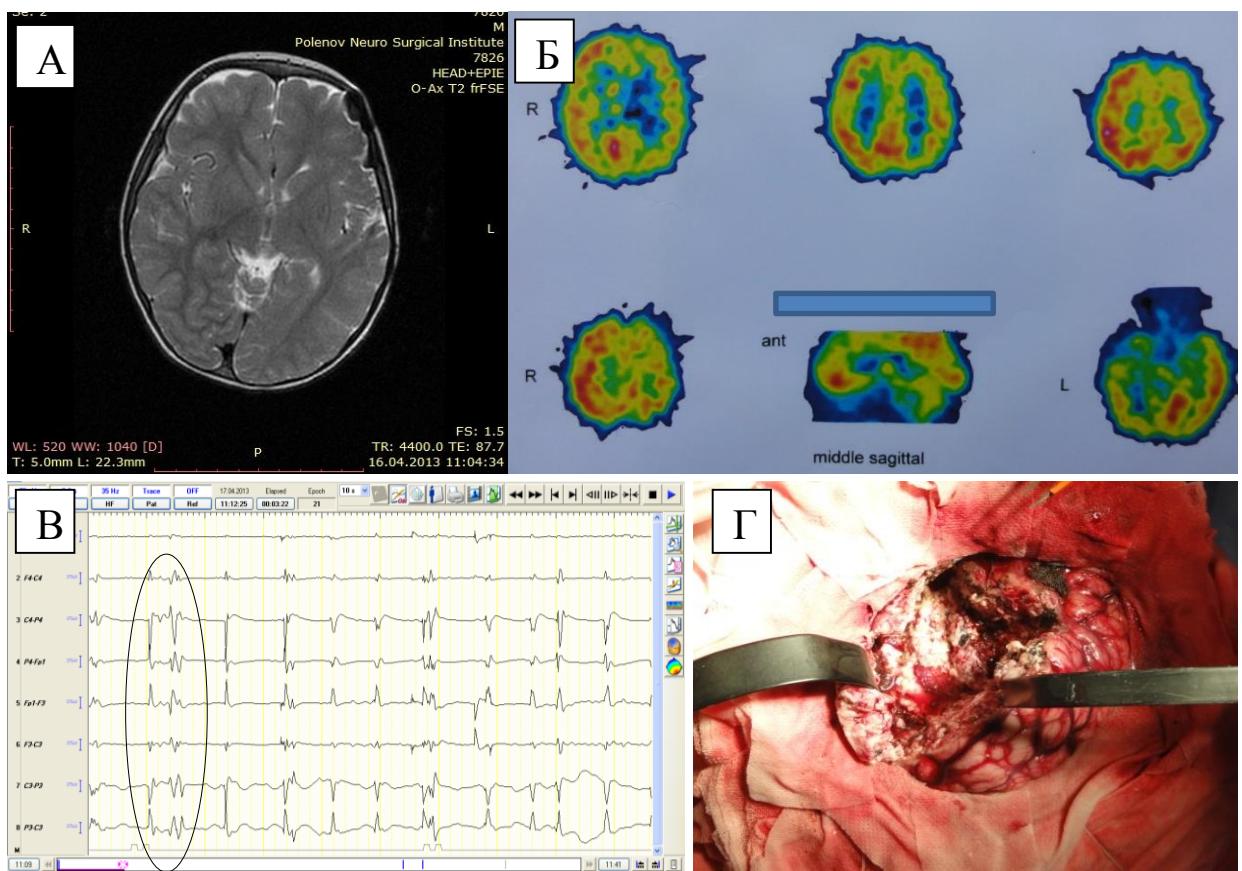


Рисунок 43. Б-ой А., и/б 169-14. Дз: Мальформация кортикального развития в задних отделах левого полушария. Операция: Модифицированная функциональная гемисферэктомия (заднеквадрантная гемисферотомия). А. МРТ: левосторонняя гемигемимегалэнцефалия; Б. ПЭТ с глюкозой: гипометаболизм преимущественно в заднем квадранте левого полушария; В. Интраоперационная ЭКоГ – стойкая высокоамплитудная эпилептическая активность; Г. картина в конце операции

4.3 Лезионэктомия

Лезионэктомия выполнено у 97 больных, что составляло 40.6% всех операций. Эти операции производились при доброкачественных

новообразованиях, сосудистых мальформациях и арахноидальных кистах, при которых течение заболевания было сравнительно не длинным (в среднем < 3 лет).

Лезионэктомия выполнялась при сосудистых мальформациях головного мозга у 41 больного. Из них при кавернозах выполнено 22 операций, при артериовенозных мальформациях – 19 операций. Расположение сосудистых мальформаций в височной доле имело место у 15 больных, в лобной доле – у 11, в теменной доле – у 10, в затылочной доле – у 3. У 2 больных артериовенозная мальформация вовлекала 2 доли головного мозга.

В 47 случаях удалялись высокодифференцированные опухоли головного мозга (Grade I-II). У 5 пациентов лезионэктомия сочеталась с множественными субпиальными трансекциями в зоне Брука (у 1 больного) и прецентральной извилины (у 4 больных). Локализация структурного поражения была следующей: височная доля – 17 случаев; лобная доля – 15 случаев; теменная доля - 11 случаев; затылочная доля – 4 случая.

У 42 больных (43.3%) после удаления структурного поражения (эпилептогенного очага), после контрольной записи ЭКоГ, возникала необходимость дополнительной резекции окружающего мозгового вещества (эпилептический очаг) в зонах стойкой эпилептической активности.

Из послеоперационных осложнений после лезионэктомии отмечались транзиторный гемипарез – у 3 пациентов, афазия - у 2, чувствительные расстройства - у 1. Гемианопсия выявлена у 2 пациентов.

4.4 Паллиативные операции

Паллиативные операции выполнены у 29 больных. Эти операции преобладали в более старших возрастных группах (таблица 11). Примерно у 3/4 больных произведена каллозотомия (у 21 больного). Стимуляторы блуждающего нерва имплантированы у 8 больных, 5 из которых после инвазивного ЭКоГ-мониторинга.

Таблица 11. – Распределение паллиативных операций по возрасту

Возрастные группы	Операции (n=29, колич. / %)	
	K	VNS
0 – 3 лет	2 (9.5%)	3 (37.5%)
4 – 7 лет	5 (23.8%)	2 (25%)
8 – 11 лет	5 (23.8%)	1 (12.5%)
12 – 18 лет	9 (42.9%)	2 (25%)
Всего операций	21 (72.4%)	8 (27.6%)

K – каллозотомия; VNS – стимуляция блуждающего нерва

4.4.1 Каллозотомия

В результате комплексного обследования у 21 пациентов не удавалось выявить локальной очаг эпилептической активности, доступный хирургической резекции. Большинство пациентов (71.4%) страдали от первично-генерализованных эпилептических приступов. У всех пациентов имелась умеренная или выраженная умственная отсталость.

Иссечение передней трети мозолистого тела выполнено у 7 пациентов (рисунок 44). Каллозотомия в области передней 2/3 большой комиссуры производилась у 9 пациентов. Тотальная каллозотомия выполнено у 5 пациентов. Из структурных изменений у 12 - имелись диффузные поражения обоих полушарий. Смешанная гидроцефалия выявлена у 8. Нейровизуализация не выявляла структурного поражения мозга у 2 пациентов.

По сравнению данных дооперационных (рисунок 45) и послеоперационных МРТ и МРТ-трактографии определялась протяженность иссечения мозолистого тела (рисунок 46).

После передних каллозотомий осложнений не отмечалось. У 2 пациентов после тотальной каллозотомии отмечался транзиторный монопарез в контралатеральной ноге и нарушения мочеиспускания. У 1 пациента отмечались элементы мутизма в течении 2 недель. У 1 больного выявлялась апраксия в недоминантной руке, у другого – в недоминантной ноге.

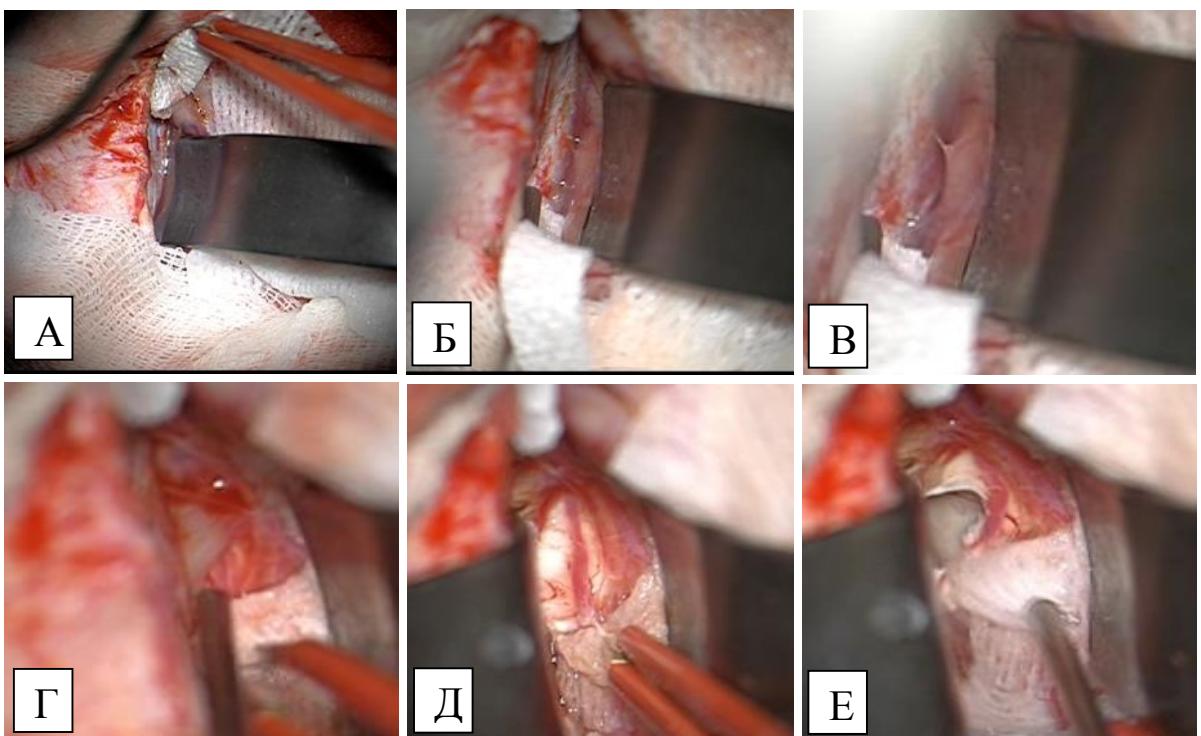


Рисунок 44. Б-ой Д., и/б 1864-14. Опер. - Иссечение спаек межполушарной щели, передняя каллозотомия. А-Б. подход к перикаллезнной цистерне; В. арахноидальные спайки; Д. каллозотомия; Е. полость 3 желудочка в глубине раны

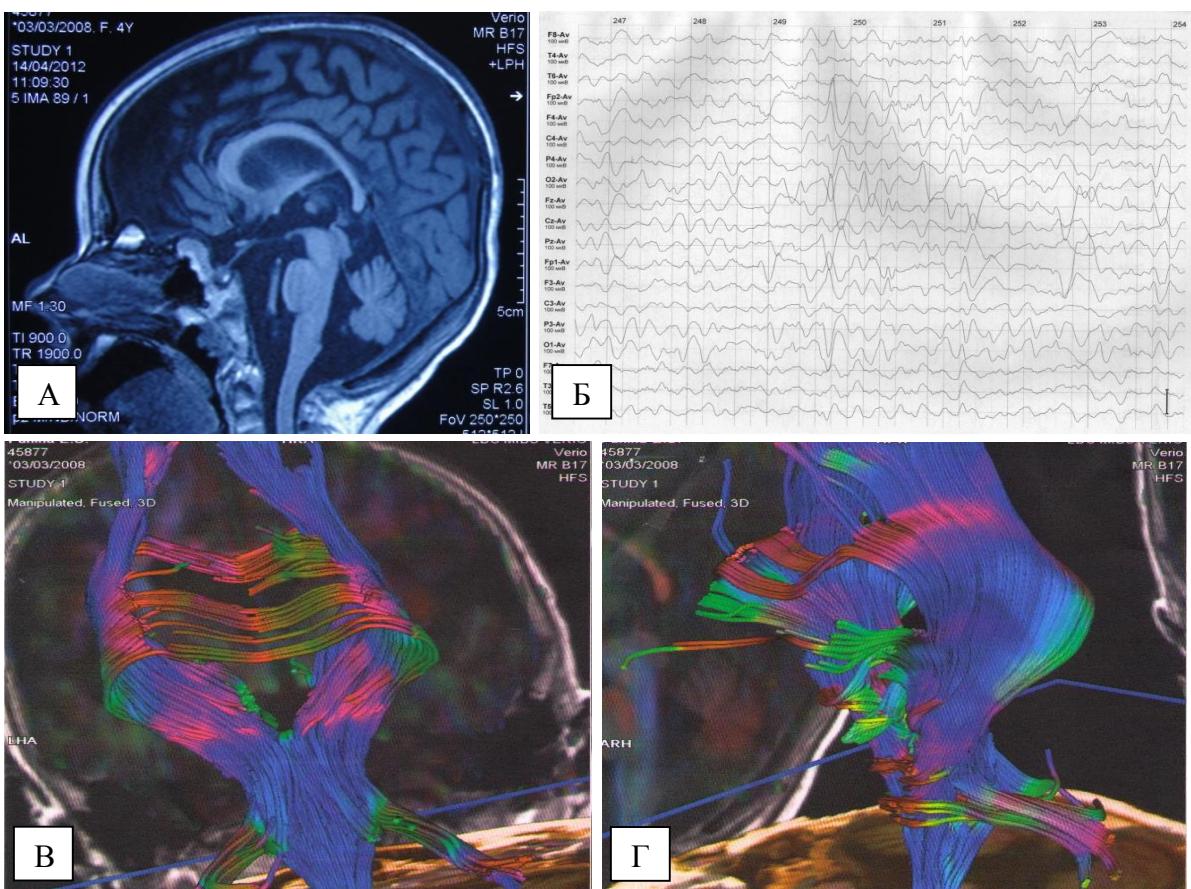


Рисунок 45. Б-ая П., и/б 911-12. А. МРТ до операции; Б. ЭЭГ до операции – диффузная патологическая активность; В-Г. МРТ-трактография до операции

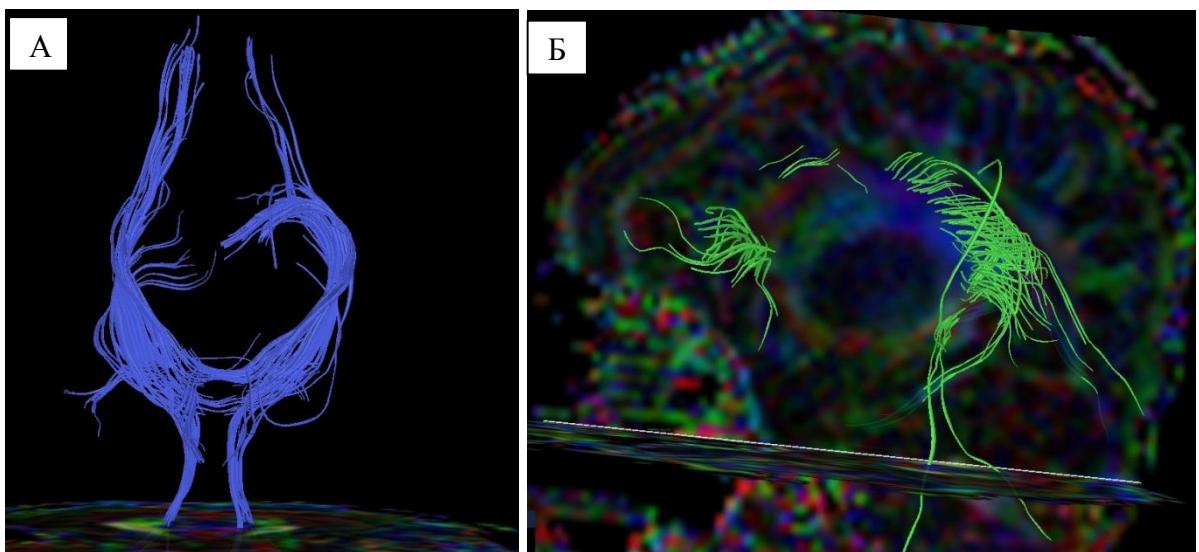


Рисунок 46. Б-ая П., и/б 911-12. А-Б. МРТ-трактография после каллозотомии - прерывание комиссуральных волокон в передних отделах мозолистого тела

4.4.2 Стимуляция блуждающего нерва

Стимуляторы блуждающего нерва имплантированы у 8 пациентам. У этих больных открытые операции, направленные на удаление эпилептического очага, по тем или иным причинам были невозможны или нецелесообразны. Самому младшему пациенту было 1.5 года, самому старшему – 17 лет. Средний возраст больных составлял 8 лет.

У 3 больных нейровизуализация органической патологии головного мозга не выявила. Двое пациенты страдали детским церебральным параличом. У одного пациента имелась выраженная смешанная гидроцефалия. У одного больного МРТ установила диффузную мальформацию кортикального развития в лобных долях. Туберозный склероз диагностирован у одного пациента.

Во всех случаях стимулировался левый блуждающий нерв (рисунок 47). Стимулятор включался через 2 недели после имплантации на минимальных параметрах стимулирующего тока (0.5mA, 30Гц, 30 секунд «ON», 5 минут «OFF»). Через каждые 3-4 месяца параметры стимуляции постепенно повышались до оптимальных величин для каждого отдельного больного (2mA, 30Гц, 250-500мсек, 30сек ON, 5мин OFF).

Из послеоперационных осложнений отмечалась охриплость голоса у одного больного после включения вагостимулятора, которое регрессировало в течение одного месяца. У этого же больного в течение 6 месяцев имелся высокий импеданс, хотя рана заживала без признаков воспаления.

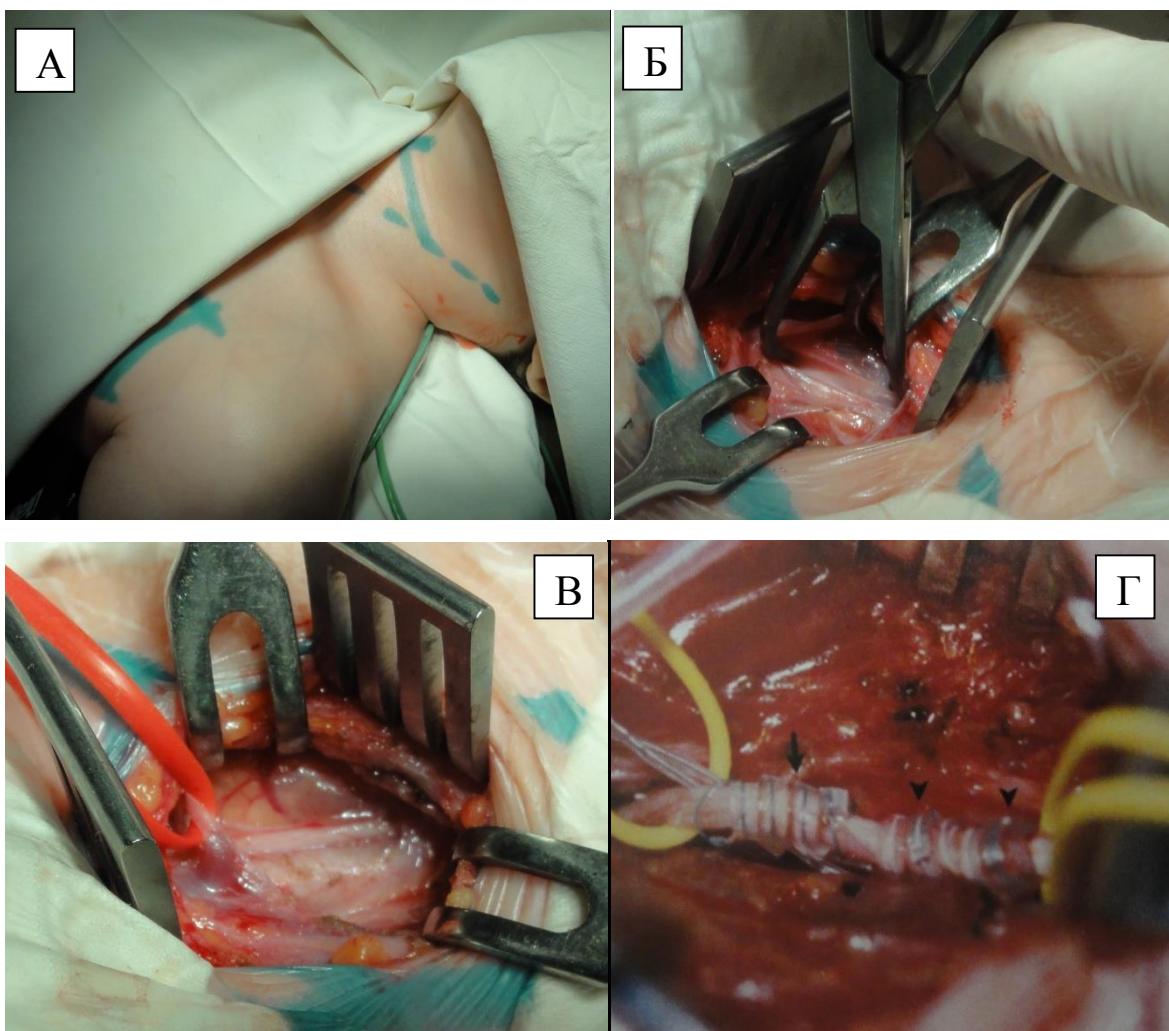


Рисунок 47. Б-ой Р., и/б 2658-13. Этапы операции имплантации стимулятора блуждающего нерва. А. Положение больного и линии разрезов. Б-В. Мобилизация блуждающего нерва. Г. Имплантированный электрод

4.5 Отдаленные результаты хирургического лечения

Отдаленные результаты хирургического лечения изучены у 182 больных. Катамнез составил от 1 года до 10 лет (в среднем 4.3 года). Рассматривались отдаленные результаты динамики эпилептических приступов в зависимости от структуры приступов, латерализации эпилептического очага и структурного

поражения, а также от вариантов оперативных вмешательств и удаления эпилептического и/или эпилептогенных очагов. Отдельно оценивались результаты по когнитивным функциям и качеству жизни.

Из 95 пациентов, у которых приступы прекратились сразу после операции, ремиссия эпилептических приступов сохранялась у 88 (92.6%) при последнем амбулаторном осмотре. Это составляло 78.6% из всех наблюдений с хорошим результатом (Engel I).

Ранние послеоперационные приступы являлись плохим прогностическим фактором. Обычно у таких пациентов приступы сохранялись, однако в большинстве случаев отмечалось улучшение, в том числе и качества жизни.

Прекращение приступов было ассоциировано с конкордантностью данных комплексного дооперационного обследования, а также с тотальной резекцией эпилептогенного очага.

Зависимость результатов лечения от длительности заболевания приведены в таблице 12.

С увеличением длительности заболевания уменьшалась вероятность прекращения эпилептических приступов. Из таблицы 13 следует, что при длительности заболевания меньше 5 лет результат Engel-I достигнут у 71 пациентов (67.6%). Если длительность заболевания превышала 5 лет, приступы прекращались в 53.2% случаев. Эти данные оказались статистически значимыми ($\chi^2=3.876$; $p<0.05$). Это может быть связано с формированием сложных эпилептических очагов и уменьшением пластических возможностей головного мозга с увеличением возраста больных.

В таблице 13 приведены результаты хирургического лечения в зависимости от структуры пароксизмов. Как и ожидалось, лучше оказались результаты хирургического лечения при парциальных приступах (Engel-I = 69.1%) по сравнению с вторично-генерализованными и первично-генерализованными приступами. Эти данные, однако, оказались статистически незначимыми.

Таблица 12 – Результаты хирургического лечения в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	Результаты по Engel (% / колич.)	
	Engel - I	Engel – II-IV
≤ 3 лет	70.5% (31)	29.5% (13)
3 – 5 лет	65.6% (40)	34.4% (21)
5 – 7 лет	53.5% (23)	46.5% (20)
> 7 лет	52.9% (18)	47.1% (16)
Итого	61.5% (112)	38.5% (70)

Таблица 13. – Результаты хирургического лечения в зависимости от структуры эпилептических приступов

Структура приступов	Результаты по Engel (% / колич.)	
	Engel - I	Engel – II-IV
Простые парциальные	67.8% (40)	32.2% (19)
Комплексные парциальные	71.1% (27)	28.9% (11)
Пр. парц. с генерализацией	56.3% (18)	43.8% (14)
Компл. парц. с генерализацией	56.7% (17)	43.3% (13)
Генерализованные	43.5% (10)	56.5% (13)
Итого	61.5% (112)	38.5% (70)

У больных с комплексными парциальными приступами ремиссия приступов достигнута в 71.1% наблюдений. Это, вероятно, связано с более радикальной резекцией эпилептического очага, который при комплексных парциальных приступах вовлекает височную долю.

Худшими оказались результаты при первично-генерализованных приступах. Приступы прекращались в 43.5% случаев. У этих больных в большинстве случаев (78.3%) применялись паллиативные оперативные вмешательства, которые не являются радикальными методами хирургического лечения.

Результаты хирургического лечения по отдельным группам оперативных вмешательств приведены в таблице 14.

Таблица 14. – Результаты хирургического лечения по типам операций

Операции (n=182)	Результаты по Engel (%), колич.)	
	Engel - I	Engel – II-IV
Резекционные	60% (48)	40% (32)
Субпиальная резекция	46.2% (6)	53.8% (7)
Темпоральные резекции	65.7% (23)	34.3% (12)
Экстратемпоральные резекции	54.5% (12)	45.5% (10)
Гемисферэктомия	70% (7)	30% (3)
Лезионэктомия	71.3% (57)	28.7% (23)
Паллиативные	31.8% (7)	68.2% (15)
Каллозотомия	33.3% (5)	66.7% (10)
VNS-терапия	28.6% (2)	71.4% (5)
Всего % (n=182)	61.5% (112)	38.5% (70)

После удаления структурного поражения, выявленного при нейровизуализации (лезионэктомия), приступы прекращались в 71.3% наблюдений (таблица 14). Таким образом, лезионэктомия оказалась самой эффективной операцией, однако эти данные оказались статистически незначимыми ($p=0.1$).

Среди резекционных операций самыми эффективными оказались гемисферэктомия и темпоральные резекции (таблица 14). После этих операций приступы прекращались у 30 больных ($Engel-I = 66.7\%$). Хуже оказались результаты лечения после локальных гирэктомий. При таких операциях ремиссия приступов достигалась в 46.2% случаев.

Паллиативные операции оказались эффективными лишь в 31.8% случаев (таблица 14). Из 15 пациентов после каллозотомии приступы прекратились у 5

(33.3%). Вагостимуляция приводила к ремиссии эпилептических приступов у 2 больных из 7, что составило 28.6%.

Результаты хирургического лечения отличались также в зависимости от гистобиологической природы структурного поражения головного мозга (таблица 15).

Таблица 15. – Результаты хирургического лечения в зависимости от структурного поражения

Структурное поражение (n=160)	Результаты по Engel	
	Engel – I	Engel – II-IV
Кортикальные дисплазии (51)	54.9% (28)	45.1% (23)
Сосудистые мальформации (32)	81.2% (26)	18.8% (6)
Глиоз / рубец (14)	42.9% (6)	57.1% (8)
Опухоли (37)	78.4% (29)	21.6% (8)
Склероз гиппокампа (13)	69.2% (9)	30.8% (4)
Другие* (13)	53.8% (7)	46.2% (6)

* - туберозный склероз, энцефалит Расмуссена, болезнь Стурдж-Бебера, гамартома гипоталамуса

После удаление сосудистых мальформаций и высокодифференцированных опухолей головного мозга ремиссия эпилептических приступов достигнуто в 54 пациентов из 69, что составило примерно 79.7% (таблица 16). Такие результаты, скорее всего, были связаны с высокой частотой выявляемости данных структурных поражений при нейровизуализации, более четкими границами с окружающим мозгом, и, следовательно, с более тотальных их резекций.

При удалении мальформаций кортикального развития прекращение приступов достигнуто у 54.9% наблюдений, что, вероятно, связано с неполной резекцией данных мальформаций (таблица 16). Это могло быть обусловлено нечеткими границами кортикальных мальформаций (в частности ФКД I типа) и сравнительно большой долей МР-негативных случаев.

Анализированы результаты лечения в зависимости от типов кортикальных мальформаций (таблица 16). После резекции ФКД III типа результаты лечения оказались самыми хорошими среди МКР (Engel-I=71.4%). Это, вероятно, было связано с резекцией потенциально эпилептогенной кортикальной мальформации сочетанной с хорошо визуализируемым структурным поражением мозга (опухоль, склероз гиппокампа, глиоз).

Среди изолированных ФКД лучшими оказались результаты при ФКД II типа (Engel-I=69.2%) (таблица 16). Это, скорее всего, связана с сравнительно хорошей верификацией данной патологии на МРТ и более четкими границами с непораженным мозговым веществом, и, следовательно, с максимальной возможной их резекцией.

ФКД I типа в большинстве случаев (55%) оказалась МР-негативной, что требовало частого применения инвазивного ЭКоГ-мониторинга и функциональной нейровизуализации. Кроме того, границы ФКД I типа интраоперационно практически не отличались от здорового мозга, что могло привести к неполной их резекции. В результате ремиссия приступов достигнута у 4 пациентов из 16 (25%) (таблица 16).

Таблица 16. – Результаты хирургического лечения в зависимости от вариантов кортикальных мальформаций

Структурное поражение	Результаты по Engel	
	Engel - I	Engel – II-IV
МКР (n=51)	54.9% (28)	45.1% (23)
ФКД I	25% (4)	75% (12)
ФКД II	69.2% (18)	30.8% (8)
ФКД III	71.4% (5)	28.6% (2)
Гемимегаленцефалия	50% (1)	50% (1)

Резекционные операции были направлены на удаление эпилептического очага. При лезионэктомии, если удаление структурного поражения

(эпилептогенного очага) дополнялась резекцией окружающей ткани (под контролем ЭКоГ), было констатировано удаление также эпилептического очага. Эти данные представлены в таблице 17.

При одномоментном удалении эпилептогенного и эпилептического очагов результаты лечения оказались значительно лучше ($Engel-I = 84.8\%$), чем после удаления эпилептического очага ($Engel-I = 60\%$) ($p<0.05$) (таблица 17).

Также, результаты одноэтапного удаления эпилептогенного и эпилептического очагов оказались лучше по сравнению с результатами резекции только эпилептогенного очага ($Engel-I = 61.7\%$) ($p<0.05$) (таблица 17).

Таблица 17. – Результаты хирургического лечения в зависимости от операций

Операция (n=160)	Результаты по Engel		Всего больных
	Engel - I	Engel – II-IV	
Удаление ЭО	60% (48)	40% (32)	80
Лезионэктомия + удаление ЭО	84.8% (28)	15.2% (5)	33
Лезионэктомия	61.7% (29)	38.3% (18)	47

ЭО – эпилептический очаг

Резюме

Для лечения симптоматической прогредиентной эпилепсии променяли различные, наиболее распространенные методы. В основе отдельного рассмотрения результатов использования разных (конкретных) способов была поставлена эффективность и травматичность методов. С этой точки зрения различные хирургические подходы разнились.

В частности, темпоральная лобэктомия была наиболее часто применяемым (41.6%) резекционным способом хирургии эпилепсии. Экстратемпоральные резекции часто сочетались с инвазивной ЭКоГ (в 36.6% случаев), чаще при структурном поражении мозга, чаще были осложнения (у 40%). Результативность этих операций оказалась хуже темпоральных резекций на 11.2%. Гемисферэктомия

или гемисферотомия выполнена у 15 пациентов. Эти операции оказались эффективными в 70% случаев.

Удаление структурного поражения мозга (лезионэктомия) произведена 97 больным. В основном удалялись опухоли и сосудистые мальформации. При этом по структуре приступов и по данным ЭЭГ и ЭКоГ очаг располагался в соседстве с патологической тканью. Чаще оперировались патологические ткани, расположенные в височной, несколько реже в теменной и лобной областях. Оптимальным оказалась лезионэктомия в сочетании с субпиальной резекцией эпилептического очага ($Engel\text{-}I = 84.8\%$).

При аномалиях кортикального развития часто (в 77.2% случаев) эпилептический очаг локализовался в зоне мальформации (у 44 пациентов из 57) и осуществлялось удаление аномалии.

Таким образом, способы хирургического лечения МРЭ могут быть разделены на три большие группы: операции, направленные на резекцию эпилептического очага; операции, направленные на удаление патологической ткани (лезионэктомия); методы дезинтеграции эпилептической системы и подавляющие активность эпилептической системы. При этом, разделение этих способов зачастую произвольна, потому что часто удаление структурного поражения сочетается с удалением эпилептического очага, а подавление эпилептической системы (нейромодуляция) часто является завершающим этапом удаления эпилептического очага или разрушения эпилептической системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы хирургического лечения эпилепсии обусловлена распространенностью этих патологических состояний, тяжестью клинических проявлениях, низкой эффективностью распространённых лечебно-диагностических методов, а также отсутствием однозначного понимания ряда важных практических и теоретических аспектов данного заболевания.

Медикаментозное лечение оказывается эффективным примерно у 2/3 больных эпилепсией. У остальных пациентов патологический процесс имеет фармакорезистентное прогредиентное течение. Больные с МРЭ являются потенциальными кандидатами на хирургическое лечение

Хирургические методы лечения МРЭ оказываются эффективными в 55-70% наблюдениях после тщательного дооперационного обследования. При этом результаты хирургического лечения зависят от ряда факторов, таких как длительность заболевания, тип эпилептических приступов, характер и выраженность изменений биоэлектрической активности головного мозга, особенности структурных изменений мозга, и др.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных разным аспектам хирургического лечения МРЭ, все же, в доступной литературе недостаточно освещена взаимосвязь между выраженностью структурных изменений головного мозга и нарушением его возбудимости с формированием эпилептического очага, значение гистобиологической природы структурных изменений мозга в диагностике эпилепсии у детей, а также прогноз применения различных методов хирургического лечения у детей с МРЭ в зависимости от морфологических изменений головного мозга.

В связи с этим при планировании нашей работы была поставлена цель – улучшить результаты диагностики и лечения симптоматической эпилепсии у детей посредством усовершенствования алгоритма диагностики с учетом особенностей морфологических изменений головного мозга.

Работа основана на анализе результатов комплексного обследования и хирургического лечения 239 пациентов детского возраста с фармакорезистентной прогредиентной эпилепсией.

Для исследуемого контингента детей эпилепсии оказались свойственными выраженность проявлений заболевания, прогредиентность течения на фоне комплексной медикаментозной терапии, сложность структурно-функциональной организации эпилептической системы. У них преобладали частые пароксизмы, они в 1/3 наблюдениях имели серийное или статусное течение. В структуре пароксизмов преобладали полиморфные комплексные парциальные, вторично-генерализованные (у 2/3 исследуемых). Изменения в эмоционально-волевой и интеллектуально-мнестической сферах установлены у всех детей, а у 2/3 они имели умеренную или значительную выраженность. Психопатологическая симптоматика установлена у 2/3 больных и в половине наблюдениях она была выраженной и существенно снижала степень адаптации у этих детей.

Для ЭЭГ проявлений у данного контингента больных была свойственна: деформация или отсутствие основного ритма (у всех исследуемых); снижение возбудимости мозга (у всех исследуемых); преобладание патологических форм активности (у ¾ больных); наличие эпилептических форм активности (у ¾ больных). При парциальных приступах ЭЭГ чаще оказывалась латерализованной (76%), по сравнению с первично-генерализованными приступами (35.5%) ($p<0.005$).

Таким образом, данную категорию детей можно относить к наиболее тяжелой группе больных эпилепсией: тяжелые и сложные формы эпилепсии (Чхенкели С.А., 1982; Чхенкели С.А., 1990); прогредиентные формы эпилепсии (Хачатрян В.А., 1986; Хачатрян В.А., 2008). Для данной категории больных свойственно серьезность прогноза заболевания и плохой прогноз лечения (Langfitt J.T., 1997; Depositario-Cabacar D.T., 2008).

В этой группе больных морфологические изменения головного мозга по данным предоперационной нейровизуализации и интраоперационных морфологических исследований были установлены у всех исследуемых. При этом,

структурное поражение выявлялось макроскопически и/или по результатам предоперационной нейровизуализации у 223 (93.3%) исследуемых. Эти данные хорошо согласуются с литературными (Jackson G.D., 2008; Barkovich J.A., 2007; Englot D.J., 2014).

По распространенности, выявляемые структурные изменения имели ограниченный (локальный) характер в 74.9% случаях и распространенный (диффузный) характер в 18.4% случаях. Установлено, что в 46.4% случаях локальные структурные изменения располагались в пределах одного или 2 извилин, или охватывали одну долю, в 13% случаях распространялись на структуры соседней доли, в 15.5% случаях прихватывали 3, 4 доли или гемисферу. При этом локальные изменения были внемозговыми (киста, рубцовая деформация оболочек, опухоль) в 7.1% случаях и располагались внутри мозгового вещества (глиально-мезенхимальный рубец, сосудистая мальформация, опухоль, аномалии кортикального развития и др.) в 59.4% случаях. Локальные изменения часто вовлекали височную или лобную доли (в 59.8% наблюдений).

По гистобиологической природе ограниченные изменения оказались: опухоли различной гистоструктуры (в 22.4% случаях), аномалии кортикального развития (в 27.1% случаях), склероз гиппокампа (в 7.1% случаях), глиоз/рубец (в 11.4% случаях), сосудистые мальформации (в 19.5% случаях), факоматозы и другие специфические патологические процессы (в 9.5% случаях). Арахноидальные кисты выявлялись в 11.9% случаях. Среди бластоматозных процессов у данного контингента больных более часто выявлялись ганглиоглиомы и ДНЭО (в 11.9% случаях). Арахноидальные кисты часто локализовались в латеральной щели, они были врожденными, или это поздний этап развития пахилептоменингита как очаговые кистозные изменения. Из аномалий кортикального развития часто выявлялись ФКД II типа (12.4%).

Высокая частота локализации очаговых изменений в пределах лобной и височной долей, скорее всего, это экспансивный показатель и обусловлено тем, что именно при данных локализациях часто возникают пароксизмы. Этот феномен свойственен для больных с симптоматической МРЭ. О легкой (сниженном пороге)

эпилептизации височной и лобной долей указывали ранее другие исследователи и объясняли это морфофункциональными особенностями височных (отсутствие следовой гиперполяризации в структуре потенциала действия пирамидных клеток гиппокампа и наличие популяции пейсмекерных клеток) и лобных (наличие механизмов возвратной активации, наличие клеток с пейсмекерной активностью) долей (Babb T.L., 1984; Bancaud J., 1974; Talairach J., 1974; Willson D.H., 1978).

Данные о высокой сопряженности нейроглиальных опухолей, ФКД II типа и гиппокампального склероза, также хорошо согласуются с литературными данными (A.J. Barkovich, 2012; I. Blumcke, 2011; Raymond A.A., 1995; Pasquier B., 2002; Raybaud C., 2006). Необходимо отметить, что примерно у 1/4 больных сочетались 2 и более различных локальных структурных изменений. Чаще сочетались ФКД с опухолью, гиппокампальным склерозом, арахноидальной кистой или опухолью с глиозом, локальным воспалительным процессом (энцефалит Расмуссена с васкулитом, глиозом или атрофией) и др. При этом, сочетание ФКД с опухолью, рубцово-глиозными изменениями или склерозом гиппокампа оказалось обычно в пределах одной доли в 3.3% случаях (ФКД III типа). Однако сочетание локальных поражений выявлялись также в отдаленности друг от друга (в разных долях) или в разных полушариях (в 1.9% наблюдений). Этот феномен ранее описан и другими исследователями под названием двойной патологии (dual pathology) (Li LM, 1999; Cataltepe O, 2005; Drake J, 1987; Otsubo H, 1992; Morris HH, 1998; Cascino GD, 1993).

Важно отметить, что ФКД II типа (гистологически подтвержденные), по сравнению с ФКД I типа, чаще ассоциировалась с эпилептическим очагом (69.2%) определяемым по клиническим проявлениям (структуре эпилептических приступов), данным ЭЭГ (электрографический очаг) и функциональной нейровизуализации ($p<0.05$). ФКД I типа совпадал с эпилептическим очагом лишь в 25% случаев. ФКД III типа совпадал с эпилептическим очагом 71.4% случаев, однако эти данные были статистически незначимыми ($p=0.064$).

Распространенные изменения представлены в виде рубцовой деформации оболочек мозга (слипчивый или слизчиво-кистозный арахноидит), атрофии, распространенного глиоза, явлений васкулита, гидроцефалии и др. Эти изменения

установлены у 15.5% больных. Следует отметить, что довольно часто (у половины исследуемых) распространенные и локальные изменения сочетались, т.е. очаговые структурные изменения наблюдались на фоне диффузных. Чаще, при этом, выявлялись гиппокампальный склероз на фоне глиоза и/или атрофии, очаговые кистозные изменения или арахноидальные кисты на фоне диффузных рубцово-пролиферативных изменений оболочек, сосудистые мальформации на фоне множественных ишемических очагов, атрофии и глиоза, и т.д. Следует отметить, что выраженность и характер морфологических изменений мозга зависят от длительности заболевания. У больных с длительностью заболевания больше 5 лет более часто выявлялись распространенные и атрофические и глиозные изменения, чем очаговые изменения по сравнению с группой больных с меньшей длительностью заболевания. Это косвенно свидетельствует о том, что распространенные изменения в большей степени являются результатом прогрессирования эпилепсии, а локальные изменения чаще являются первоисточниками развития пароксизмов.

Также устанавливается взаимосвязь между длительностью заболевания и клинико-электроэнцефалографическими проявлениями эпилепсии: с увеличением длительности патологического процесса отмечено увеличение полиморфизма ($p<0.05$), частоты ($p<0.005$) припадков и выраженность психопатологической симптоматики. При непродолжительном течении эпилепсии несколько чаще устанавливаются мономорфные простые парциальные пароксизмы (56.2%), чем полиморфные и вторично-генерализованные припадки (43.8%).

При большой длительности заболевания (больше 5 лет), также, реже выявляется стойкая, локальная эпилептическая активность на скальповой ЭЭГ (в 37.4% наблюдений), чем при небольшой ее продолжительности (62.6%). С увеличением длительности заболевания эпилептическая активность на ЭЭГ более распространенная, чаще билатеральная или диффузная (в 52.4% случаев) по сравнению с картиной биопотенциалов мозга при длительности заболевания до 5 лет (47.6%). Подобная зависимость клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных показателей от протяженности заболевания подтверждает

ране высказанные предположения ряда авторов, утверждающие, что при неконтролируемой эпилепсии при увеличении длительности заболевания происходит усложнение эпилептической системы в основе которой лежат структурные изменения мозга, в виде нарастающего глиоза, изменений белого вещества, деформация желудочковой системы и субарахноидальных полостей (Степанова Т.С., 1994; Хачатрян В.А., 1986; Майковски Е., 1993; Гайкова О.Н, 2001; Хачатрян В.А., 2006; Берснев В.П., 2004; Шершевер А.С., 2004; Шершевер А.С. 2005; Касумов Р.Д., 2006).

Следовательно, запоздалое хирургическое лечение больных эпилепсией со структурным поражением мозга осложняет выбор алгоритмов манипуляций, делает операцию травматичной и ухудшает прогноз лечения.

Предоперационная диагностика структурного поражения мозга сводилась к использованию методов нейровизуализации. При этом некоторые из них с той или иной точностью определяли локализацию, размеры и некоторые гистобиологические особенности структурного поражения мозга. Речь идет о СКТ, высокопольной МРТ, МРТ-ангиографии и СКТ-ангиографии. Применение этих высокоразрешающих методов нейровизуализации позволяло более точно характеризовать особенности структурных изменений мозга (в 93.3% наблюдений). СКТ-перфузия, ПЭТ с глюкозой и ОФЭКТ, проведенных в иктальном и интериктальном периодах, позволяли выделять зоны, которые существенно отличались интенсивностью метаболизма и параметрами мозговой перфузии (в 69% наблюдений). Эти методы были информативны при определении локализации эпилептического очага и причастности морфологического субстрата к эпилептической системе. Особенности гистобиологической природы структурных изменений мозга уточнялись по данным ПЭТ с метионином, МРТ и СКТ с контрастным усиливанием и МРТ-спектроскопии (в 69.4% наблюдений). Функциональная МРТ и МРТ-трактография уточняли локализацию функционально-значимых зон и трактов белого вещества и их соотношение со структурным поражением мозга, что способствовало правильному выбору хирургической тактики.

По нашему материалу данные высокопольной МРТ и СКТ (с 3D реконструкцией) показывали тяжесть поражения мозга и давали косвенную информацию о гистобиологической природе патологического процесса (в 70.3% наблюдений). При этом, как и следовало ожидать, СКТ оказалась более информативным при определении костных изменений, состояние жидкость-содержащих полостей и ликворной системы и внемозговых процессов. МРТ оказалась более информативным при оценке внутримозговых процессов (нейроглиальные опухоли, кортикальные дисплазии). МРТ-ангиография, СКТ-ангиография, ТКДГ оказались информативными при оценки сосудистых мальформаций. Эти данные также оказались очень важными при определении хирургической тактики.

Как показали наши данные, что хорошо согласуется с литературными, функциональная МРТ и МРТ-трактография наряду с функциональными пробами (тест Wada) оказались очень полезными для оценки травматичности, следовательно, и целесообразности планируемой операции, следовательно, и для выбора алгоритмов хирургического лечения (Sabsevitz D.S., 2001; Cohen-Gadol A.A., 2004; Barkovich A.J., 2007).

ПЭТ с глюкозой, ОФЭКТ, СКТ-перфузия, МРТ-перфузия и сопоставление этих данных в иктальном и интериктальном периоде позволяли существенно уточнять локализацию эпилептического очага и отношение структурного поражения мозга к эпилептическому очагу. В этом отношении наши результаты хорошо согласуются с литературными (Spenser S., 1994; Liegeois F., 2006; Коэрр M.J., 2005; Patil S., 2007). Следует, однако, уточнить, что подобное разделение диагностической значимости методов нейровизуализации оказалась в некоторой степени относительным. Выявление структурного субстрата в зонах с низким порогом эпилептизации мозга косвенно свидетельствуют о причастности этих изменений к эпилептическому очагу. Выявление структурных изменений, которые часто сочетаются с эпилепсией и эпилептическим очагом (например, нейроглиальные опухоли, ФКД II типа) с высокой вероятностью свидетельствуют о локализации эпилептического очага в этих зонах. Выявление локализации

функциональных зон, определяемых при фМРТ и МРТ-трактографии указывают на локализацию эпилептического очага, если гиперфункция или депрессия этих функций акцентируются в структуре эпилептического припадка в качестве предвестника, ауры, послеприпадочных выпадений. В то же время, в 1/3 наблюдениях данные ПЭТ с глюкозой, ОфЭКТ, МРТ-спектроскопии и СКТ-перфузии оказались противоречивыми, неотчетливыми и, поэтому, невозможно было их использовать как решающий аргумент при определении структурно-функциональной организации эпилептической системы и определении иерархического состояния внутри системы.

Таким образом, иерархия диагностической значимости различных методов нейровизуализации хотя и существует, однако, она не абсолютна и может меняться в зависимости от конкретной ситуации.

По-видимому, диагностическую значимость различных предоперационных методов можно адекватно оценить, сопоставляя их с данными интраоперационных ЭКоГ, гистологических исследований и динамики проявлений эпилепсии после удаления предполагаемого эпилептического очага. Считается адекватным определение эпилептического очага, если при интраоперационной ЭКоГ выявляется локальная эпилептическая активность, гистологические находки оказываются свойственными для локализации фокуса там и после удаления очага проявления эпилепсии регressируют (Depositario-Cabacar D.T., 2008; Guerrini R., 2006; Engel J.Jr., 2013).

По нашему материалу при совпадении данных о локализации очага по структуре пароксизмов, по данным ЭЭГ и результатов нейровизуализации интраоперационное подтверждение очага высокое и результат лечения гораздо чаще положительный, чем, когда эти данные расходятся. Диагностическая ценность этих трех групп данных, подтверждающих локализацию эпилептического очага, разнятся. Наиболее информативными, все же, являются клинические данные относительно ЭЭГ и нейровизуализационных. Среди нейровизуализационных методов для определения эпилептического очага наиболее информативными, все же, являлись данные высокопольной МРТ, ПЭТ с глюкозой, СКТ-перфузии, МРТ-

спектроскопии. Эти утверждения хорошо согласуются с литературными (Jackson G.D., 2008; Barkovich A.J., 2007; Kuzniecky R.I., 2005).

Инвазивная ЭЭГ в 69.5% наблюдениях позволяла адекватно определить латерализацию эпилептического очага в тех случаях, когда данные клинические (структура припадков, психопатологические проявления) и данные нейровизуализации (высокопольная МРТ, ПЭТ с глюкозой, ОфЭКТ, СКТ-перфузия, МРТ-спектроскопия) разнялись. В 1/4 случаях данные инвазивной ЭЭГ не подавались однозначной интерпретации, в 1/5 наблюдениях не подтвердились.

Таким образом, алгоритмы выбора хирургической тактики лечения больных с симптоматической прогредиентной эпилепсией осложняются, когда данные о локализации эпилептического очага и иерархической организации эпилептической системы разнятся. В этих случаях, на наш взгляд, при наличии надежных данных о структуре припадков и психопатологических проявлений следует в каждом конкретном случае определять адекватность и информативность результатов ЭЭГ и нейровизуализационных исследований. В ряде случаев можно получить дополнительные данные с учетом особенностей очаговых признаков поражения нервной системы. На нашем материале такими оказались гемипарез, гиперкинезы, дистония при гемипарез-эпилепсии, при синдроме Расмуссена и синдроме Стурдж-Вебера, афатические расстройства, глубина которых меняется в иктальном и интериктальном периодах.

Использование этого алгоритма в поздних этапах исследования позволило улучшить результаты хирургического лечения и расширить показания к операции.

Морфологические признаки поражения мозга встречаются у большинства больных (93.3%), и определение их особенностей устанавливается посредством современных методов нейровизуализации. Структурные изменения, при этом, у больных эпилепсией могут присутствовать первоначально, являясь относительно стационарными, содержать высокий риск развития эпилепсии, и эпилептические припадки, психопатологические изменения, пароксизмальная ЭЭГ-активность тогда окажутся их основным проявлением (первая группа структурных изменений). Морфологические изменения могут присутствовать у больных

эпилепсией, являясь самостоятельными прогрессирующими патологическими процессами, одним из проявлений которых будут эпилептические приступы (вторая группа структурных изменений). Также у больных эпилепсией могут выявляться структурные изменения, которые не имеют прогрессирующий характер, и про которых нельзя с уверенностью сказать являются ли они причиной или последствием развития эпилептических приступов (третья группа структурных изменений).

К первой группе структурных изменений, по-видимому, следует относить фокальные кортикальные дисплазии, нейроглиальные опухоли, склероз гиппокампа, энцефалит Расмуссена, туберозный склероз, болезнь Стурдж-Вебера, гамартома гипоталамуса.

К второй группе морфологических изменений следует относить сосудистые мальформации и доброкачественные глиальные опухоли, арахноидальные кисты.

К третьей группы структурных изменений нами были отнесены глиоз, рубцово-пролиферативные изменения оболочек и ткани мозга, атрофия мозгового вещества, рубцовая деформация желудочков мозга, явления васкулита, тромбофлебита и варикоза вен, мелкие кровоизлияния в веществе мозга, мелкие кисты и некробиотические изменения, и др.

При этом признаки третьей группы изменений могут присутствовать и у больных с изменениями первой и второй групп и являться, в том числе и результатом развития пароксизmalного синдрома.

Диагностика и лечение больных эпилепсией во многом зависит от особенностей структурного поражения мозга. При структурных изменениях первого типа оптимальная диагностика подразумевает уточнение локализации и распространенности (границы) структурного изменения мозга. Лечение этих больных сводится к удалению патологического образования, так как эпилепсия является основным их проявлением.

При структурных поражениях второго типа оптимальная диагностика подразумевает уточнение локализации и гистобиологической природы патологического процесса. Учет особенностей проявлений эпилепсии является

дополнительным показанием для проведения операции и уточнения особенностей хирургической тактики, в том числе и установление зон ирритации мозга и необходимости их устраниния.

В диагностике и лечении больных эпилепсией, у которых структурные изменения являются результатом развития пароксизмов или сочетаются с ними (третий тип изменений), учет особенностей структурных изменений используется как дополнительные факторы при выборе алгоритмов хирургической тактики. Они необходимы для уточнения особенностей хирургической тактики: выбора типа операции (удаление или разрушение эпилептического очага, разрушение эпилептической системы, подавление активности эпилептической системы), зоны и объема вмешательства, прогноз лечения и особенностей послеоперационного ведения.

В диагностике первой и второй групп морфологических изменений информативными являются методы нейровизуализации направленные на определение морфометрии (локализация, размеры) и гистобиологической природы патологического процесса. К ним относят: высокопольная МРТ, СКТ, СКТ-ангиография, МРТ-ангиография, МРТ-трактография, МРТ-спектроскопия, ПЭТ с метионином.

Диагностика третьей группы изменений направлена, в том числе, и на определение значения и причастности структурных изменений к структурно-функциональной организации эпилептической системы (локализация очагов ирритации, их взаимосвязь, иерархическое состояние между эпилептическими очагами) и их значение в поддержании активности эпилептической системы. К этим методам относятся: ПЭТ с глюкозой, ОфЭКТ, СКТ-перфузия.

Некоторые из методов нейровизуализации значимы при определении особенностей самой операции. К ним относятся МРТ-трактография, функциональная МРТ. Они, в частности, совместно с другими данными, позволяют определить оптимальный (минимально достаточный) объем резекции, риск возникновения неврологического дефицита и целесообразность обширной резекции.

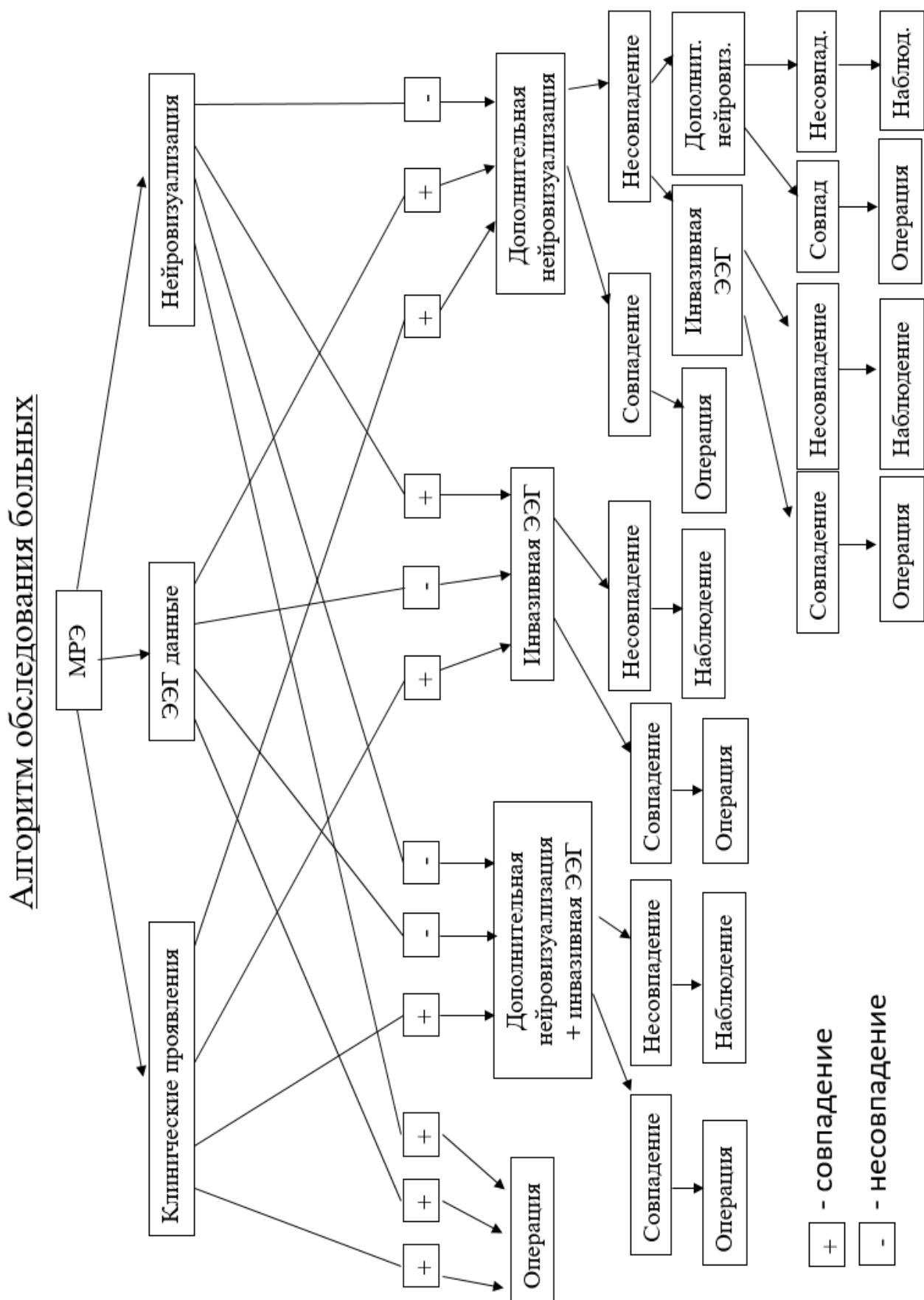
Различные методы нейровизуализации способствуют решению этих диагностических проблем. В частности, ПЭТ с метионином, МРТ-спектроскопия могут оказаться информативными при определении гистобиологической природы патологического процесса. Функциональная МРТ, МРТ-трактография и высокопольная МРТ могут указать на локализацию эпилептического очага при пароксизмах, в структуре которых имеются нарушения речи, чувствительные или двигательные нарушения, а также на локализацию кортикальной дисплазии, которые часто наблюдаются при эпилепсии (27.1%).

При морфологических изменениях первого и второго типа алгоритм хирургического лечения выглядит таким образом: выбирая хирургическую тактику, учитываются особенности клинических и ЭЭГ проявлений эпилепсии. В случаях стойкого локализованного эпилептического очага и сохранении локальной стойкой эпилептической активности на ЭКоГ требуется дополнительная локализация зоны ирритации (эпилептического очага).

При изменениях третьего типа выбор тактики лечения требует комплексной оценки клинических, ЭЭГ, морфологических проявлений заболевания, которая схематически представлена на рисунке 48.

Применение предоперационного интракраниального ЭЭГ-мониторинга, несмотря на то, что это инвазивная, нередко травматичная манипуляция, однако, все же, надо относить ее к группе диагностических методов. Подобная диагностика в ряде случаев может оказаться завершающей и в 2/3 наблюдениях позволяла принимать решение в определении параметров хирургической тактики, однако в 1/3 наблюдениях эти больные не оперировались, так как полученные данные или оказывались противоречащими, или недостаточно убедительными.

Рисунок 48. Схема - Алгоритм обследования детей с МРЭ



Очевидно, что в ряде случаев все же сформулировать алгоритм хирургического лечения больных с симптоматической медикаментозно-резистентной прогредиентной эпилепсией в пределах существующей концепции хирургии эпилепсии и в рамках существующих диагностических возможностей не удается. Поэтому довольно многочисленная группа больных не оперируются, а наблюдаются. Этим тоже, по-видимому, объясняется низкий удельный вес больных с медикаментозно-резистентной прогредиентной эпилепсией подвергающихся хирургическому лечению.

Таким образом, больные с симптоматической прогредиентной эпилепсией являются кандидатами на хирургическое лечение. Хирургическое лечение направлено на удаление эпилептического очага, разрушение эпилептической системы или подавление активности эпилептической системы.

Предоперационная диагностика МРЭ должна быть направлена на выявление эпилептического очага, определение структурно-функциональной организации и активности эпилепсии с учетом их клинических, электроэнцефалографических и морфологических проявлений.

Структурное поражение мозга при эпилепсии может вызывать, в том числе и ирритацию отдаленных зон мозга. Эпилепсия в таких случаях является одним из проявлений заболевания и хирургическое лечение в первую очередь направлена на удаление структурного поражения мозга. Структурное поражение мозга, также, может являться одним из проявлений эпилепсии, возникать и развиваться на фоне эпилепсии. Тогда учет этих изменений имеет значение в диагностике эпилепсии, а лечение направлено на разрушение эпилептического очага, эпилептической системы или подавление ее активности.

ВЫВОДЫ

1. Для детей, страдающих симптоматической медикаментозно-резистентной эпилепсией, характерно выраженность клинических и электроэнцефалографических проявлений эпилепсии, прогредиентность течения заболевания, раннее ее начало, выраженность и разнообразие морфологического поражения мозга. С увеличением длительности заболевания увеличивается полиморфизм ($p<0.005$) и частота пароксизмов ($p<0.005$). При этом, те или иные структурные изменения головного мозга в этой группе больных были установлены в 93.3% случаев.

2. Морфологические изменения мозга у детей с прогредиентной медикаментозно-резистентной эпилепсией, подвергшихся хирургическому лечению, были разнообразны по гистобиологической природе. В частности, среди них выявлялись опухоли различной гистоструктуры (22.4%), мальформации кортикального развития (27.1%), сосудистые мальформации (19.5%), глиоз и рубцовая деформация мозга и оболочек (11.4%), склероз гиппокампа (7.1%), арахноидальные кисты (11.9%), и другие изменения (9.5%).

3. Выявленные у детей с медикаментозно-резистентной эпилепсией структурные изменения, с точки зрения их причастности к патогенезу развития пароксизмального синдрома, могут быть разделены на следующие группы: морфологические изменения, принимающие непосредственное участие в развитии эпилепсии; морфологические изменения, способствующие проявлению пароксизмального синдрома и морфологические изменения, непосредственно не связанные с формированием эпилептического очага.

4. Учет особенностей эволюции проявлений эпилепсии, структуры эпилептических припадков, неинвазивной ЭЭГ и результатов современных методов нейровизуализации в большинстве случаев позволяет на дооперационном этапе решить основные вопросы, связанные с определением структурно-функциональной организацией эпилептической системы, локализацией эпилептического очага, и лишь в 1/5 наблюдениях, для уточнения выбора тактики хирургического лечения, в прехирургическом этапе возникает необходимость в

использовании инвазивного мониторинга биоэлектрической активности мозга посредством имплантации субдуральных электродов.

5. По информативности решения диагностических задач у больных с медикаментозно-резистентной эпилепсией нейровизуализационные исследования могут быть разделены на 3 группы: методы, информативные для определения структурного поражения вообще (скрининговые методы), методы, определяющие структурные изменения в качестве эпилептического очага и методы, уточняющие гистобиологическую природу структурных изменений.

6. Результаты хирургического лечения зависят от особенностей клинических проявлений заболевания и от характера и выраженности структурного поражения мозга. У детей с медикаментозно-резистентной эпилепсией со структурным поражением мозга результаты по Engel-I были достигнуты в 65.6% случаев. После удаления морфологического субстрата результат Engel-I достигнут в 61.7% случаев. Удаления структурного поражения и резекции эпилептического очага результаты оказалось эффективным в 84.8% случаев. При резекции только эпилептического очага исход Engel-I достигнут в 60% случаев. После применения паллиативных методов лечения результат Engel-I достигнут в 31.8% случаев.

7. Мальформации кортикального развития являлись часто выявляемым структурным поражением у детей с симптоматической эпилепсией (27.1%). При этом, ФКД II типа, чаще (69.2%) ассоциировалась с предполагаемым эпилептическим очагом, определяемым по клиническим проявлениям (структуре эпилептических приступов), данным ЭЭГ (электрографический очаг) и функциональной нейровизуализации по сравнению с ФКД I типа (25%) ($p<0.01$).

8. У детей с симптоматической эпилепсией показанием к хирургическому лечению является не только медикаментозно-резистентное течение заболевания, но также наличие прогрессирующих, потенциально эпилептогенных структурных поражений головного мозга (нейроглиальные опухоли, кортикальные дисплазии, сосудистые мальформации, локальное хроническое воспаление, и др.).

9. Установление распространенности, локализации и гистобиологической природы структурного поражения мозга имеет важное значение в хирургическом

лечении эпилепсии и должно входить в комплекс предоперационной и интраоперационной диагностики эпилепсии и учитываться при определении хирургической тактики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокопольная МРТ является методом выбора при структурной нейровизуализации МРЭ. Проведение рентгеновской компьютерной томографии показано при наличии дополнительных показаний (при диагностике кальцификатов, кист, костных изменений, и др.).
2. У больных с МРЭ при расхождении данных о локализации эпилептического очага полученных при учете структуры эпилептических припадков, психопатологической симптоматики и ЭЭГ, рекомендуется применение способов функциональной нейровизуализации (ПЭТ с глюкозой, ОфЭКТ, СКТ-перфузии, и др.).
3. При прогредиентных формах МРЭ с парциальными пароксизмами и диффузной или билатеральной эпилептической активностью на ЭЭГ, а также при вторично-генерализованных или полиморфных пароксизмах при наличии локального структурного поражения мозга с нестойкой локализацией эпилептической активности на ЭЭГ целесообразно проводить инвазивный ЭЭГ-мониторинг.
4. У больных с прогредиентной МРЭ и диффузными структурными поражениями мозга, полиморфными пароксизмами и нестабильными очаговыми изменениями на ЭЭГ рекомендуется применение паллиативных операций (VNS-терапия, каллозотомия).
5. Наличие у больных с прогредиентной МРЭ локальных структурных изменений являлось как дополнительное показание к оперативному лечению, что увеличивало вероятность успешного хирургического лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадалян, Л.О. Детская неврология / Л.О. Бадалян. – М., 1984. – 575 с.
2. Берснев, В.П. Клинико–нейрофизиологические аспекты хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии / В.П. Берснев, Т.С. Степанова, Ю.В. Зотов и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2004. – Т.104, № 4. – С. 11–18.
3. Бехтерева, Н.П. Устойчивое патологическое состояние при болезнях головного мозга / Н.П. Бехтерева, Д.К. Камбарова, В.К. Поздеев. – Л.: Наука, 1978. – 240 с.
4. Бехтерева, Н.П. Физиология и патофизиология глубоких структур мозга человека / Н.П. Бехтерева, А.Н. Бондарчук, В.М. Смирнов и соавт. – Л., 1967. – 259 с.
5. Гайкова, О.Н. Изменения белого вещества головного мозга при височной эпилепсии: Атореф. дис. ... д–ра мед. наук / О.Н. Гайкова. – СПб., 2001. – 32 с.
6. Гармашов, Ю.А. Концепция формирования эпилептического очага при симптоматической эпилепсии / Ю.А. Гармашов // Нейрохир. и неврол. детского возраста. – 2004. – № 1. – С. 53–58.
7. Гусев, Е.И. Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты / Е.И. Гусев, А.Б. Гехт. – М.АПКИППРО, 2013. – 874 с.
8. Жирмунская, Е.А. Клиническая электроэнцефалография / Е.А. Жирмунская. – М.: Мейби, 1991. – 216 с.
9. Жирмунская, Е.А. Системы описания и классификации электроэнцефалограммы человека / Е.А. Жирмунская, В.С. Лосев. – М.: Наука, 1984. – 80 с.
10. Земская, А.Г. Фокальная эпилепсия в детском возрасте / А.Г. Земская. – Л.: Медицина, 1971. – 264 с.
11. Зенков, Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) / Л.Р. Зенков. – Таганрог, 1996. – 408 с.
12. Зотов, Ю.В. Хирургическое лечение очаговой эпилепсии у взрослых: Дис. ... д–ра мед. наук / Ю.В. Зотов – Л., 1971. – 345 с.

13. Иова, А.С. Клиника, диагностика и хирургическое лечение эпилепсии с агрессивными расстройствами поведения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Иова– Л., 1986. – 26 с.
14. Карлов, В.А. Эпилепсия у детей, взрослых мужчин и женщин / В.А. Карлов. – М.: Медицина, 2010. – 720 с.
15. Касумов, Р.Д. Особенности диагностики и хирургического лечения любой эпилепсии / Р.Д. Касумов, Т.С. Степанова, А.М. Мержоев // Поленовские чтения: Материалы Всеросс. науч–практ. конф. – СПб., 2006. – С. 305–306.
16. Корниенко, В.Н. Диагностическая нейрорадиология: в 3 т. – 2–е изд. / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. – М., 2008. – Т. 2. – 355 с.
17. Майковски, Е. Патогенез эпилептического очага у человека / Е. Майковски // Актуальные вопросы стереонейрохирургии: Материалы науч. конф. – СПб., 1993. – С. 74–82.
18. Майорчик, В.Е. Клиническая электрокортикография / В.Е. Майорчик. – Л.: Медицина, 1964. – 228 с.
19. Окуджава, В.М. Основные нейрофизиологические механизмы эпилептической активности / В.М. Окуджава. – Тбилиси: Ганатлеба, 1969. – 226 с.
20. Пенфилд, В. Эпилепсия и мозговая локализация / В. Пенфилд, Т. Эриксон. – Медгиз, 1949. – 452 с.
21. Повереннова, И.Е. Клиника и вопросы патогенеза эпилептических припадков при опухолях полушарий большого мозга: Автореф. дис. ... д–ра мед. наук / И.Е. Повереннова. – Л., 1991. – 22 с.
22. Поленов, А.Л. Основы практической нейрохирургии / А.Л. Поленов, И.С. Бабчин. – Л., 1954. – 676 с.
23. Рябуха, Н.П. Многоочаговая эпилепсия: этиопатогенез, клиника, диагностика и хирургическое лечение / Н.П. Рябуха, В.П. Берснев. – СПб., 2008. – 216 с.
24. Рябуха, Н.П. Особенности клиники и диагностики многоочаговой эпилепсии: дис. ... д–ра мед. наук / Н.П. Рябуха. – Л., 1986. – 399 с.

25. Савченко, Ю.Н. Эпилепсия: Нейрохирургическая коррекция в комплексном лечении заболевания / Ю.Н. Савченко, А.Ю. Савченко. – Омск, 2007. – 427 с.
26. Сандригайло, Л.И. Вспомогательные методы диагностики и невропатологии и нейрохирургии / Л.И. Сандригайло. – Минск, 1986. – 271 с.
27. Сараджишвили, П.М. Эпилепсия / П.М. Сараджишвили, Т.Ш. Геладзе. – М.: Медицина, 1977. – 304 с.
28. Соловых, Н.Н. Стереотаксические операции в лечении эпилепсии: автореф. дис. ... д–ра мед. наук / Н.Н. Соловых. – Л., 1982. – 30 с.
29. Степанова, Т.С. Нейрофизиологические основы генерализованной и фокальной эпилепсии в аспекте функциональной нейрохирургии / Т.С. Степанова, А.Г. Земская, В.П. Берснев // Диагностика и хирургическое лечение эпилепсии: Сб. науч. тр. Лен. ГИДУВа. – Л., 1984. – С. 96–112.
30. Степанова, Т.С. Нейрофизиологические особенности эпилепсии детского возраста: Метод. рекомендации / Т.С. Степанова, Д.А. Виноградова, С.Л. Яцук. – СПб., 1994. – 16 с.
31. Угрюмов, В.М. Эпилепсия: принципы диагностики и обоснования хирургического лечения / В.М. Угрюмов // Клиника и хирургическое лечение эпилепсии: Тр. объед. конф. нейрохир. и междунар. симп. – Л., 1965. – С. 5–12.
32. Хачатрян, В.А. Диагностика и лечение прогредиентных форм эпилепсии / В.А. Хачатрян, В.П. Берснев, А.С. Шершевер и соавт. // СПб: Десятка, 2008. – 264 с.
33. Хачатрян, В.А. Комплексное лечение прогредиентных форм эпилепсии: дис. ... канд. мед. наук / В.А. Хачатрян. – Л., 1986. – 284 с.
34. Чхенкели, С.А. Нейрофизиологические основы и результаты стереотаксического комбинированного хирургического лечения сложных форм эпилептических припадков / С.А. Чхенкели // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1982. – №6. – С. 891–901.
35. Чхенкели, С.А. Эпилепсия и ее хирургическое лечение / С.А. Чхенкели, М. Шрамка. – Братислава: Веда, 1990. – 276 с.

36. Шершевер, А.С. Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике при хирургическом лечении эпилепсии / А.С. Шершевер // Нейрохир. и неврол. детского возраста. – 2004. – №1. – С. 46–52.
37. Шершевер, А.С. Пути оптимизации хирургического лечения фармако–резистентной эпилепсии: Автореф. дис. ... д–ра мед. наук / А.С. Шершевер. – СПб., 2004. – 39 с.
38. Шершевер, А.С. Хирургическое лечение эпилепсии / А.С. Шершевер. – Екатеринбург, 2005. – 164 с.
39. Abou-Khalil, B. An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the Wada test and newer noninvasive alternatives / B. Abou-Khalil // Epilepsia. – 2007. – Vol. 48 (3). – P. 442–455.
40. Albright, A.L. Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery – 2 nd ed. / A.L. Albright, I.F. Pollack, P.D. Adelson. – Thieme, 2008. – 1286 p.
41. Althausen, A. Long–term outcome of hemispheric surgery at different ages in 61 epilepsy patients / A. Althausen, U. Gleissner, C. Hoppe // J neurol neurosur ps. – 2013. – Vol. 84. – P. 529–536.
42. Aronica, E. Glioneuronal tumors and medically intractable epilepsy: a clinical study with long–term follow–up of seizure outcome after surgery / E. Aronica, S. Leenstra, C.V. van Veelen et al. // Epilepsy res. – 2001. – Vol. 43(3). – P. 179–191.
43. Arzimanoglou, A.A. Sturge–Weber syndrome: indications and results of surgery in 20 patients / A.A. Arzimanoglou, F. Andermann, J. Aicardi et al. // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 1472–1479.
44. Awad, I. Cerebral cavernous malformations and epilepsy / I. Award, P. Jabbour // Neurosurg focus. – 2006. – Vol. 21(1). –P. e7.
45. Babb, T.L. Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in the epileptic human hippocampal formation / T.L. Babb, J.P. Lieb, W.J. Brown et al. // Epilepsia. – 1984. – Vol. 25. – P. 721–728.
46. Bancaud, J. «Generalized» epileptic seizures elicited by electrical stimulation of the frontal lobe in man / J. Bancaud, J. Talairach, P. Morel et al. // Electroencephalogr clin neurophysiol. – 1974. – Vol. 37. – P. 275–282.

47. Barkocich, A.J. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development / A.J. Barkovich, R.I. Kuzniecky, G.D. Jackson et al. // Neurology. – 2005. – Vol. 65(12). – P. 1873–1887.
48. Barkovich, A.J. A classification scheme for malformations of cortical development / A.J. Barkovich, R.I. Kuzniecky, W.B. Dobyns et al. // Neuropediatrics. – 1996. – Vol. 27. – P. 59–63.
49. Barkovich, A.J. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012 / A.J. Barkovich, R. Guerrini, R.I. Kuzniecky et al. // Brain. – 2012. – Vol. 135. – P. 1348–1369.
50. Barkovich, A.J. Diagnostic Imaging Pediatric Neuroradiology / A.J. Barkovich. – Amirsys Inc, 2007. – 1058 p.
51. Bartolomei, F. Disturbed functional connectivity in brain tumour patients: evaluation by graph analysis of synchronization matrices / F. Bartolomei, I. Bosma, M. Klein et al. // ClinNeurophysiol. – 2006. – Vol. 117. – P. 2039–2049.
52. Bartolomei, F. How do brain tumors alter functional connectivity? A magnetoencephalography study / F. Bartolomei, I. Bosma, M. Klein et al. // Ann neurol. – 2006. – Vol. 59. – P. 128–138.
53. Baumann, C.R. Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better, when surrounding hemosiderinstained brain also is removed / C.R. Baumann, B. Schuknecht, G. Lo Russo et al. // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47(3). – P. 563–566.
54. Berg, A.T. Defining intractability: comparisons among published definitions / A.T. Berg, M.M. Kelly // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47. – P. 431–436.
55. Berg, A.T. Defining intractable epilepsy / A.T. Berg // Adv neurol. – 2006. – Vol. 97. – P. 5–10.
56. Berger, M.S. Low-grade gliomas associated with intractable epilepsy: seizure outcome utilizing electrocorticography during tumor resection / M.S. Berger, S. Ghatan, M.M. Haglund et al. // J neurosurg. – 1993. – Vol. 79 (1). – P. 62–69.
57. Berger, M.S. Minimalism through intraoperative functional mapping / M.S. Berger // Clin neurosurg. – 1996. – Vol. 43. – P. 324–337.

58. Bien, C.G. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis / C.G. Bien, U. Gleissner, R. Sassen // Neurology. – 2004. – Vol. 62. – P. 2106–2109.
59. Bien, C.G. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement / C.G. Bien, T. Granata, C. Antozzi // Brain. – 2005. – Vol. 128. – P. 454–471.
60. Bien, C.G. The natural history of Rasmussen's encephalitis / C.G. Bien, G. Widman, H. Urbach // Brain. – 2002. – Vol. 125. – P. 1751–1759.
61. Bien, C.G. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: promising prospects and a dilemma / C.G. Bien, J. Schramm // Epilepsy res. – 2009. – Vol. 86. – P. 101–112.
62. Bills, D. Intracranial arteriovenous malformations in childhood: presentation, management and outcome / D. Bills, J.V. Rosenfeld, E.M. Phelan et al. // J clin neurosci: J Neurosurg Soc Australas. – 1996. – Vol. 3(3). – P. 220–228.
63. Binder, J.R. Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing / J.R. Binder // Epilepsy Behav. – 2011. – Vol. 20 (2). – P. 214–222.
64. Bingaman, W.E. Surgery for focal cortical dysplasia / W.E. Bingaman // Neurology. – 2004. – Vol. 62. – P. S30–S34.
65. Blount, J.P. Advances in intracranial monitoring / J.P. Blount, J. Cormier, H. Kim et al. // Neurosurg focus. – 2008. – Vol. 25(3). – P. E18.
66. Blumcke, I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review / I. Blumcke // Epilepsy Behav. – 2009. – Vol. 15(1). – P.34–39.
67. Blumcke, I. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc ask force of the ILAE Diagnostic Methods Commission / I. Blumcke, M. Thom, E. Aronica et al. // Epilepsia. – 2011. – Vol. 52 (1). – P. 158–174.
68. Blume, W.T. Anatomic correlates of the ten-twenty electrod placement system in infants / W.T. Blume, R.C. Buza, H. Okazaki // Electroencephalogr clin neurophysiol. – 1974. – Vol. 36(3). – P. 303–307.

69. Booth, T.N. Pre- and postnatal MR imaging of hypothalamic hamartomas associated with arachnoid cysts / T.N. Booth, C.T. Timmons, K. Shapiro et al. // AJNR. – 2004. – Vol. 25(7). – P. 1283–1285.
70. Bourgeois, M. Surgical treatment of epilepsy in Sturge–Weber syndrome in children / M. Bourgeois, D.W. Crimmins, R.S. de Oliveira // J neurosurg: Pediatrics 2007. – Vol. 1061, suppl. – P. 20–28.
71. Bourneville, D. Sclerose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: idiotie et épilepsie hemiplegique / D.Bourneville // Arch neurol. – 1880. – Vol. 1. – P. 81–91.
72. Buckingham, M.J. Management of cerebral cavernous angiomas in children presenting with seizures / M.J. Buckingham, K.R. Crone, W.S. Ball et al. // Childs nerv syst: J Int Soc Pediatr Neurosurg. – 1989. – Vol. 5(6). – P. 347–349.
73. Camfield, C.S. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985 / C.S. Camfield, P.R. Camfield, K. Gordon et al. // Epilepsia. – 1996. – Vol. 37. – P. 19–23.
74. Carlson, C. Bilateral invasive electroencephalography in patients with tuberous sclerosis complex: a path to surgery? / C. Carlson, F. Teutonico, R.E. Elliott et al. // J neurosurg pediatr. – 2011. – Vol. 7(4). – P. 421–430.
75. Cascino, G.D. Epilepsy and brain tumors: implications for treatment / G.D. Cascino // Epilepsia. – 1990. – Vol. 31, suppl. 3. – S37–S44.
76. Cascino, G.D. Operative strategy in patients with MRI-identified dual pathology and temporal lobe epilepsy / G.D. Cascino, C.R. Jr. Jack, J.E. Parisi // Epilepsy res. – 1993. – Vol. 14(2). – P. 175–182.
77. Cataltepe, O. Pediatric Epilepsy Surgery: Preoperative Assessment and Surgical Treatment / O. Cataltepe, G.I. Jallo. – Thieme, 2010. – 378 p.
78. Cataltepe, O. Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children / O. Cataltepe, G. Turanli, D. Yalnizoglu et al. // J neurosurg. – 2005. – Vol. 102, suppl. 3. – P. 280–287.
79. Chang, E.F. Magnetic source imaging for the surgical evaluation of electroencephalography-confirmed secondary bilateral synchrony in intractable epilepsy

/ E.F. Chang, S.S. Nagarajan, M. Mantle et al. // J neurosurg. – 2009. – Vol. 111(6). – P. 1248–1256

80. Chang, E.F. Seizure characteristics and control after microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernous malformations / E.F. Chang, R.A. Gabriel, M.B. Potts et al. // Neurosurgery. – 2009. – Vol. 65(1). – P. 31–37.

81. Chang, E.F. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas / E.F. Chang, M.B. Potts, G.E. Keles et al. // J neurosurg. – 2008. – Vol. 108 (2). – P. 227–235.

82. Chang, E.F. Seizure control outcomes after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in 50 patients / E.F. Chang, C. Christie, J.E. Sullivan et al. // J neurosurg pediatr. – 2010. – Vol. 5(1). – P. 123–130.

83. Chassoux, F. Intralesional recordings and epileptogenic zone in focal polymicrogyria / F. Chassoux, E. Landre, S. Rodrigo et al. // Epilepsia. – 2008. – Vol. 49. – P. 51–64.

84. Chassoux, F. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex / F. Chassoux, B. Devaux, E. Landre et al. // Brain. – 2000. – Vol. 123, pt 8. – P. 1733–1751.

85. Chepuri, N. Diffusion Anisotropy in the Corpus Callosum / N. Chepuri, Yen Yi-Fen, J. Burdette // AJNR. – 2002. – Vol. 3. – P. 803–808.

86. Chevrie, J.J. Secondary bilateral synchrony in unilateral pial angiogenesis: successful surgical treatment / J.J. Chevrie, N. Specola, J. Aicardi J neurol neurosur ps. – 1988. – Vol. 51. – P. 663–670.

87. Choi, H. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis / H. Choi, R.L. Sell, L. Lenert et al. // J Am med assoc. – 2008. – Vol. 300(21). – P. 2497–2505.

88. Cohen, M.S. Functional magnetic resonance imaging in Epilepsy: A Comprehensive Textbook. / M.S. Cohen, S.Y. Bookheimer; Ed. by J.Jr Engel, T.A. Pedley. – 2nd ed. – Philadelphia: LWW, 2008. – P. 989–998.

89. Cohen-Gadol, A.A. Intracarotid Amytal memory test and hippocampal magnetic resonance imaging volumetry: validity of the Wada test as an indicator of

hippocampal integrity among candidates for epilepsy surgery / A.A. Cohen-Gadol, M. Westerveld, J. Alvares-Carilles et al. // *J neurosurg.* – 2004. – Vol. 101(6). – P. 926–931.

90. Colombo, N. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy / N. Colombo, L. Tassi, C. Galli et al. // *Am j neuroradiol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 724–33.

91. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures // *Epilepsia.* – 1981. – Vol. 22. – P. 268–278.

92. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes // *Epilepsia.* – 1989– Vol. 30. – P. 389–399.

93. Cramer, J.A. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: The QOLIE-10 / J.A. Cramer, K. Perrine, O. Devinsky et al. // *Epilepsia.* – 1996. – Vol. 37 (6). – P. 577–582.

94. Cramer, J.A. Development of the quality of life in epilepsy inventory for adolescents: The QOLIE-48 / J.A. Cramer, L.E Westbrook, O. Devinsky et al. // *Epilepsia.* – 1999. – Vol. 40 (8). – P. 1114–1121.

95. Crandall, P.H. Clinical applications of studies on stereotactically implanted electrodes in temporal lobe epilepsy / P.H. Crandall, R.D. Walter, R.W. Rand // *J neurosurg.* – 1963. – Vol. 20. – P. 827–840.

96. Crawford, P.M. Cerebral arteriovenous malformations and epilepsy: factors in the development of epilepsy / P.M. Crawford, C.R. West, M.D. Shaw et al. // *Epilepsia.* – 1986. – Vol. 27(3). – P. 270–275.

97. Crino, P.B. The tuberous sclerosis complex / P.B. Crino, K.L. Nathanson, E.P. Henske // *New engl j med.* – 2006. – Vol. 355 (13). – P. 1345–1356.

98. Cross, J.H. ILAE, Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery / J.H. Cross, P. Jayakar, D. Nordli // *Epilepsia.* – 2006. – Vol. 47(6). – P. 952–959.

99. Cusmai, R. Topographic comparative study of magnetic resonance imaging and electroencephalography in 34 children with tuberous sclerosis / R. Cusmai, C. Chiron, P. Curatolo et al. // Epilepsia. – 1990. – Vol. 31(6). – P. 747–755.
100. Davies, K.G. Hemispherectomy for intractable seizures: long-term results in 17 patients followed for up to 38 years / K.G. Davies, R.E. Maxwell, L.A. French // J neurosurg. – Vol. 78. – P. 733–740.
101. De Lanerolle, N.C. Histopathology of human epilepsy / N.C. De Lanerolle, T.S. Lee, D.D. Spencer // Jasper's basic mechanisms of the epilepsies / Ed by J.L. Noebels, M. Avoli, M.A. Rogawski et al. – 4th ed. – Bethesda, 2012. – P. 387-404.
102. Delalande, O. Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification / O. Delalande, M. Fohlen // Neurol med chir (Tokyo). – 2003– Vol. 43. – P. 61–68.
103. Delalande, O. Hemispherotomy: a new procedure for central disconnection / O. Delalande, J.M. Pinard, C. Basevant et al. // Epilepsia. – 1992. – Vol. 33. – P. 99–100.
104. Depositario-Cabacar, D.T. Present status of surgical intervention for children with intractable seizures / D.T. Depositario-Cabacar, J.J. Riviello, M. Takeoka // Curr neurol neurosci rep. – 2008. – Vol. 8(2). – P. 123–129.
105. Devlin, A.M. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence / A.M. Devlin, J.H. Cross, W. Harkness et al. // Brain. – 2003. – Vol. 126. – P. 556–566.
106. Drake, J. Surgical management of children with temporal lobe epilepsy and mass lesions / J. Drake, H.J. Hoffman, J. Kobayashi et al. // Neurosurgery. – 1987. – Vol. 21(6). – P. 792–797.
107. Duchowny, M. Aberrant neural circuits in malformations of cortical development and focal epilepsy / M. Duchowny, P. Jayakar, B. Levin // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 423–428.
108. Eisenschenk, S. The effect of LINAC stereotactic radiosurgery on epilepsy associated with arteriovenous malformations / S. Eisenschenk, R.L. Gilmore, W.A. Friedman et al. // Stereotact funct neurosurg. – 1998. – Vol. 71(2). – P. 51–61.

109. Engel, J.Jr. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial / J.Jr. Engel, M.P. McDermott, S. Wiebe et al. // J am med assoc. – 2012. – Vol. 307. – P. 922–930.
110. Engel, J.Jr. Outcome with respect to epileptic seizures / J.Jr. Engel, P.C. Van Ness, T.B. Rasmussen et al. / Ed. by J.Jr. Engel // Surgical Treatment Epilepsies.– 2 nd ed. – New York: Raven Press, 1993. – P. 609–622.
111. Engel, J.Jr. Seizures and Epilepsy / J.Jr. Engel. – Oxford University Press, 2013. – 736 p.
112. Engel, J.Jr. Surgery for seizures / J.Jr. Engel // New engl j med. – 1996. – Vol. 334 (10). – P. 647–652.
113. Engel, J.Jr. Surgical treatment for epilepsy: too little, too late? / J.Jr. Engel // J am med assoc. – 2008. – Vol. 300 (21). – P. 2548–2550.
114. Engel, J.Jr. Surgical treatment of the epilepsies. – 2nd ed. / J.Jr. Engel. –New York, Raven Press. – 1993. – 786 p.
115. Englot, D.J. Chang EE (2014) Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. Neurosurg Rev, published online 05 February 2014. DOI 10.1007/s10143–014–0527–9.
116. Englot, D.J. Consciousness and epilepsy: why are complex–partial seizures complex? / D.J. Englot, H. Blumenfeld // Prog brain res. – 2009. – Vol. 177. – P. 147–170.
117. Englot, D.J. Impaired consciousness in temporal lobe seizures: role of cortical slow activity / D.J. Englot, L. Yang, H. Hamid et al. // Brain j neurol. – 2010. – Vol. 133, pt 12. – P. 3764–3777.
118. Englot, D.J. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review / D.J. Englot, M.S. Berger, N.M. Barbaro et al. // J neurosurg. – 2011. – Vol. 115(2). – P. 240–244.
119. Englot, D.J. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations / D.J. Englot, S.J. Han, M.T. Lawton et al. // Neurosurgery. – 2011. – Vol. 115(6). – P. 1169–1174.

120. Englot, D.J. Seizure predictors and control after microsurgical resection of supratentorial arteriovenous malformations in 440 patients / D.J. Englot, W.L. Young, S.J. Han et al. // Neurosurgery. – 2012. – Vol. 7, № 1 (3). – P. 572–580.
121. Evans, L.T. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a review / L.T. Evans, R. Morse, D.W. Roberts // Neurosurg focus. – 2012. – Vol. 32 (3). – E5.
122. Falconer, M.A. Discussion on the surgery of temporal lobe epilepsy: Surgical nad pathological aspects / M.A. Falconer // Proc r soc med. – 1953. – Vol. 46. – P. 971–974.
123. Falconer, M.A. Treatment of encephalotrigeminal angiomas (Sturge–Weber disease) by hemispherectomy / M.A. Falconer, R.G. Rushworth // Arch dis child. – 1960. – Vol. 35. – P. 433–447.
124. Fallah, A. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing respective epilepsy surgery: an individual participant data meta-analysis / A. Fallah, G.H. Guyatt, O.C. Snead et al. // PloS One. – 2013. – Vol. 8(2). – e53565.
125. Fauser, S. Epileptogenicity of cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: an electrophysiological study with invasive recordings / S. Fauser, A. Schulze–Bonhage // Brain. – 2006. – Vol. 129. – P. 82–95.
126. Fish, D.R. Clinical correlations: MRI and EEG / D.R. Fish, S.S. Spencer // Magn reson imag. – 1995. – Vol. 13(8). – P. 1113–1117.
127. Francione, S. Intra–lesional stereo–EEG activity in Taylor’s focal cortical dysplasia / S. Francione, L. Nobili, F. Cardinale et al. // Epileptic dis. – 2003. – Vol. 5, suppl. 2. – S105–S114.
128. Francione, S. Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical–clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients / S. Francione, P. Vigliano, L. Tassi et al. // J neurol neurosur ps. – 2003. – Vol. 74. – P. 1493–1501.
129. Frattali, C.M. Cognitive deficits in children with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma / C.M. Frattali, K. Liow, G.H. Craig // Neurology. – 2001. – Vol. 57(1). – P. 43–46.

130. Freeman, J.L. MR imaging and spectroscopic study of epileptogenic hypothalamic hamartomas: analysis of 72 cases / J.L. Freeman, L.T. Coleman, R.M. Wellard // AJNR. – 2004. – Vol. 25(3). – P. 450–462.
131. French, J.A. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination / J.A. French, P.D. Williamson, V.M. Thadani et al. // Ann neurol. – 1993. – Vol. 34(6). – P. 774–780.
132. Fried, I. Limbic and neocortical gliomas associated with intractable seizures: a distinct clinicopathological group / I. Fried, J.H. Kim, D.D. Spencer // Neurosurgery. – 1994. – Vol. 34(5). – P. 815–823.
133. Fullerton, H.J. Long-term hemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations / H.J. Fullerton, A.S. Achrol, S.C. Johnston et al. // Stroke. – 2005. – Vol. 36(10). – P. 2099–2104.
134. Gambardella, A. Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy / A. Gambardella, A. Palmini, F. Andermann et al. // Electroencephalogr clin neurophysiol. – 1996. – Vol. 98. – P. 243–249.
135. Gastaut, H. Triggering mechanisms in epilepsy. The electroclinical point of view / H. Gastaut, C.A. Tassinari // Epilepsia. – 1966. – Vol. 7(2). – P. 85–138.
136. Gerszten, P.C. Seizure outcome in children treated for arteriovenous malformations using gamma knife radiosurgery / P.C. Gerszten, P.D. Adelson, D. Kondziolka et al. // Pediatr neurosurg. – 1996. – Vol. 24(3). – P. 139–144.
137. Gil–Nagel, A. Electroencephalography and video–electroencephalography / A. Gil–Nagel, B. Abou–Khalil // Handb clin neurol. – 2012. – Vol. 107. – P. 323–345.
138. Giulioni, M. Lesionectomy in epileptogenic gangliogliomas: seizure outcome and surgical results / M. Giulioni, E. Gardella, G. Rubboli et al. // J clin neurosci: J Neurosurg Soc Australas. – 2006. – Vol. 13 (5). – P. 529–535.
139. Giulioni, M. Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated with temporomedial glioneuronal tumors: lesionectomy compared with tailored resection / M. Giulioni, G. Rubboli, G. Marucci et al. // J neurosurg. – 2009. – Vol. 111 (6). – P. 1275–1282.

140. Giulioni, M. Seizure outcome of lesionectomy in glioneuronal tumors associated with epilepsy in children / M. Giulioni, E. Galassi, M. Zucchelli et al. // J neurosurg. – 2005. – Vol. 102, suppl. 3. – P. 288–293.
141. Glantz, M. Epilepsy in the cancer patient / M. Glantz, L.D. Recht // Handbook of clinical neurology / Ed. by P.J. Vinken, G.W. Bruyn. – Elsevier Health Sciences, Amsterdam, 1997. – P. 9–18.
142. Goncalves–Ferreira, A. Amygdalohippocampotomy: surgical technique and clinical results / A. Goncalves–Ferreira, A.R. Campos, M. Herculano–Carvalho et al. // J neurosurg. – 2013. – Vol. 118(5). – P. 1107–1113.
143. Goodman, M. Cortical tuber count: a biomarker indicating neurologic severity of tuberous sclerosis complex / M. Goodman, S.H. Lamm, A. Engel et al. // J child neurol. – 1997. – Vol. 12(2). – P. 85–90.
144. Granata, T. Rasmussen's encephalitis: early characteristics allow diagnosis / T. Granata, G. Gobbi, R. Spreafico et al. // Neurology. – 2003. – Vol. 60. – P. 422–425.
145. Gray, F. Chronic localised encephalitis (Rasmussen's) in an adult with epilepsia partialis continua / F. Gray, M. Serdar, H. Baron // J neurol neurosur ps. – 1987. – Vol. 50. – P. 747–51.
146. Guerrini, R. Epilepsy in children / R. Guerrini // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 499–524.
147. Hammen, T. Prediction of postoperative outcome with special respect to removal of hemosiderin fringe: a study in patients with cavernous haemangiomas associated with symptomatic epilepsy / T. Hammen, J. Romstock, A. Dorfler et al. // Seizure: J Brit epilepsy assoc. – 2007. – Vol. 16 (3). – P. 248–253.
148. Hart, Y.M. Chronic encephalitis and epilepsy in adults and adolescents: a variant of Rasmussen's syndrome? / Y.M. Hart, F. Andermann, D.R. Fish // Neurology. – 1997. – Vol. 48. – P. 418–24.
149. Harvey, A.S. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients / A.S. Harvey, J.H. Cross, S. Shinnar et al. // Epilepsia. – 2008. – Vol. 49. – P. 146–155.

150. Hauser, W.A. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984 / W.A. Hauser, J.F. Annegers, L.T. Kurland // Epilepsia. – 1993. – Vol. 34. – P. 453–468.
151. Hauser, W.A. Prevalence of epilepsy in Rochester / W.A. Hauser, J.F. Annegers, L.T. Kurland // Epilepsia. – 1991. – Vol. 32. – P. 429–445.
152. Heikkinen, E.R. Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations / E.R. Heikkinen, B. Konnov, L. Melnikov et al. // Stereotact funct neurosurg. – 1989. – Vol. 53(3). – P. 157–166.
153. Helmers, S.L. Descriptive epidemiology of epilepsy in the U.S. population: A different approach / S.L. Helmers, D.J. Thurman, T.L. Durgin et al. // Epilepsia. – 2015. – Vol. 56 (6). – P. 942–948.
154. Helmstaedter, C. Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy / C. Helmstaedter, E. Kockelmann // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47, suppl 2. – P. 96–98.
155. Herman, S.T. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis / S.T. Herman // Neurology. – 2002. – Vol. 59. – S21–S26.
156. Heros, R.C. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results / R.C. Heros, K. Korosue, P.M. Diebold // Neurosurgery. – 1990. – Vol. 26(4). – P. 570–577.
157. Hoffman, H.J. Hemispherectomy for Sturge–Weber syndrome / H.J. Hoffman, E.B. Hendrick, M. Dennis et al. // Childs brain. – 1979. – Vol. 5. – P. 233–248.
158. Hogan, R.E. The «dreamy state»: John Hughlings–Jackson’s ideas of epilepsy and consciousness / R.E. Hogan, K. Kaiboriboon // Am j psychiatry. – 2003. – Vol. 160(10). – P. 1740–1747.
159. Hoh, B.L. Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures: factors associated with seizure incidence and seizure outcomes / B.L. Hoh, P.H. Chapman, J.S. Loeffler et al. // Neurosurgery. – 2002. – Vol. 51(2). – P. 303–309.

160. Holman, B.L. Single photon emission computed tomography (SPECT). Applications and potential / B.L. Holman, S.B. Tumeh // JAMA. – 1990. – Vol. 263. – P. 561–564.
161. Hori, T. Subtemporal amygdalohippocampectomy for treating medially intractable temporal lobe epilepsy / T. Hori, S. Tabuchi, M. Kurosaki // Neurosurgery. – 1993. – Vol. 33. – P. 50–56.
162. Horsley, V. Remarks on ten consecutive cases of operations upon the brain and cranial cavity to illustrate the details and safety of the method employed / V. Horsley // Brit med j. – 1887. – Vol. 1. – P. 863–865.
163. Hughlings-Jackson, J. Epileptic attacks with a warning of a crude sensation of smell and with the intellectual aura (dreamy state) in a patient who had symptoms pointing to gross organic disease of the right temporo-sphenoidal lobe / J. Hughlings-Jackson, J. Stewart // Brain j neurol. – 1899. – Vol. 22. – P. 534–543.
164. Huppertz, H.J. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis / H.J. Huppertz, C. Grimm, S. Fauser et al. // Epilepsy res. – 2005. – Vol. 67. – P. 35–50.
165. Ito, M. Sturge–Weber disease: operative indications and surgical results / M. Ito, K. Sato, A. Ohnuki et al. // Brain dev. – 1990. – Vol. 12. – P. 473–477.
166. Jackson, G.D. Selecting patients for epilepsy surgery: identifying a structural lesion / G.D. Jackson, R.A. Badawy // Epilepsy Behav. – 2011. – Vol. 20(2). – P. 182–189.
167. Jackson, G.D. Structural neuroimaging in Epilepsy: A Comprehensive Textbook. – 2 nd ed. / G.D. Jackson, R.I. Kuzniecky; Ed. by Jr. Engel, T.A. Pedley. – Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2008. – P. 917–944.
168. Jansen, F.E. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review / F.E. Jansen, A.C. van Huffelen, A. Algra et al. // Epilepsia. – 2007. – Vol. 48(8). – P. 1477–1484.
169. Jansen, F.E. Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis: a comparison of high-resolution EEGandMEG / F.E. Jansen, G. Huiskamp, A.C. van Huffelen et al. // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47(1). – P. 108–114.

170. Josephson, C.B. Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations (SAIVMs) Steering Committee and Collaborators. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study / C.B. Josephson, J.P. Leach, R. Duncan et al. // Neurology. – 2011. – Vol. 76(18). – P. 1548–1554.
171. King, D.W. Techniques and applications of sphenoidal recording / D.W. King, E.L. So, R. Marius et al. // J clin neurophysiol. – 1986. – Vol. 3. – P. 51–65.
172. Kloss, S. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome / S. Kloss, T. Pieper, H. Pannek et al. // Neuropediatrics. – 2002. – Vol. 33. – P. 21–26.
173. Koepp, M.J. Imaging structure and function in intractable focal epilepsy / M.J. Koepp, F.G. Woermann // Lancet neurol. – 2005. – Vol. 4(1). – P. 42–53.
174. Kondziolka, D. Arteriovenous malformations of the brain in children: a forty year experience / D. Kondziolka, R.P. Humphreys, H.J. Hoffman et al. // Can j neurol sci. – 1992. – Vol. 19(1). – P. 40–45.
175. Kondziolka, D. The natural history of cerebral cavernous malformations / D. Kondziolka, L.D. Lunsford, J.R. Kestle // J neurosurg. – 1995– Vol. 83(5). – P. 820–824.
176. Kossoff, E.H. Outcomes of 32 hemispherectomies for Sturge–Weber syndrome worldwide / E.H. Kossoff, C. Buck, J.M. Freeman // Neurology. – 2002. – Vol. 59. – P. 1735–1738.
177. Kraemer, D.L. Vascular malformations and epilepsy: clinical considerations and basic mechanisms / D.L. Kraemer, I.A. Awad // Epilepsia. – 1994. – Vol. 35, suppl 6. – S30–43.
178. Krsek, P. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II / P. Krsek, T. Pieper, A. Karlmeier et al. // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50. – P.125–137.
179. Krynauw, R.A. Infantile hemiplegia treated by removing one cerebral hemisphere / R.A. Krynauw // J neurol neurosur ps. – 1950. – Vol. 13 (4). – P. 243–267.
180. Kuzniecky, R.I. Magnetic Resonance in Epilepsy (Neuroimaging techniques). – 2nd ed. / R.I. Kuzniecky, G.D Jackson. – Elsevier, 2005. – 442 p.

181. Kwan, P. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. Kwan, A. Arzimanoglou, A.T. Berg et al. // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51. – P. 1069–1077.
182. Kwan, P. Early identification of refractory epilepsy / P. Kwan, M.J. Brodie // New engl j med. – 2000. – Vol. 342(5). – P. 314–19.
183. Langfitt, J.T. Cost-effectiveness of anteriomedial lobectomy in medically intractable complex partial epilepsy / J.T. Langfitt // Epilepsia. –1997. – Vol. 38. – P. 154–163.
184. Lawson, J.A. Distinct clinicopathologic subtypes of cortical dysplasia of Taylor / J.A. Lawson, S. Birchansky, E. Pacheco et al. // Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 55–61.
185. Leblanc, R. Epilepsy from cerebral arteriovenous malformations / R. Leblanc, W. Feindel, R. Ethier // Can j neurol sci. – 1983. – Vol. 10(2). – P. 91–95.
186. Li, L.M. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology / L.M. Li, F. Cendes, F. Andermann // Brain. – 1999. – Vol. 122, pt 5. – P. 799–805.
187. Liegeois, F. Role of fMRI in the dicision-making process: epilepsy surgery for children / F. Liegeois, J.H. Cross, D.G. Gadian et al. // J magn reson imag. – 2006. – Vol. 23(6). – P. 933–940.
188. Lieu, A.S. Intracranialmeningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors / A.S. Lieu, S.L. Howng // Epilepsy res. – 2000. – Vol. 38. – P. 45–52.
189. Liigant, A. Seizure disorders in patients with brain tumors / A. Liigant, S. Haldre, A. Oun et al. // EurNeurol. – 2001. – Vol. 45. – P. 46–51.
190. Longaretti, F. Evolution of the EEG in children with Rasmussen's syndrome / F. Longaretti, C. Dunkley, S. Varadkar // Epilepsia. – 2012. – Vol. 53. – P. 1539–1545.
191. Luders, H. Textbook of Epilepsy Surgery / H. Luders. – Informa Healthcare, 2008. – 1582 p.
192. Lynam, L.M. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review / L.M. Lynam, M.K. Lyons, J.F. Drazkowski et al. // Clin neurol neurosurg. – 2007. – Vol. 109. – P. 634–638.

193. Machado, H.R. Cortical dysplasia in children / H.R. Machado, J. Gonzalez–Martinez // *Childs nerv syst.* – 2014. – Vol. 30. – P. 1803–1804.
194. Marcotte, L. The neurobiology of the tuberous sclerosis complex / L. Marcotte, P.B. Crino // *Neuromol med.* – 2006. – Vol. 8(4). – P. 531–546.
195. Mavor, H. Nasopharyngeal electrode recording / H. Mavor, M.K. Hellen // *Am j EEG technol.* – 1964 (4). – P. 43–50.
196. Mc Kenzie, KG. The present status of a patient who had the right cerebral hemisphere removed / K.G. Mc Kenzie // *J am med assoc.* – 1938. – Vol. 111. – P. 168–183.
197. Mencke, H.J. Migration disturbances in epilepsy / H.J. Mencke, G. Veith // *Molecular Neurobiology of Epilepsy* / Ed by J. Engel, C. Wasterlain, E.A. Cavalheiro et al. – Amsterdam: Elsevier, 1992. – P. 31–40.
198. Mischel, P.S. Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system / P.S. Mischel, L.P. Nguyen, H.V. Vinters // *J neuropathol exp neurol.* – 1995. – Vol. 54. – P. 137–153.
199. Molyneux, P.D. Successful treatment of intractable epilepsia partialis continua with multiple subpial transections / P.D. Molyneux, R.A. Barker et al. // *J neurol neurosur ps.* – 1998. – Vol. 65 (1). – P. 137–138.
200. Moran, N.F. Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series / N.F. Moran, D.R. Fish, N. Kitchen et al. // *J neurol neurosur ps.* – 1999. – Vol. 66(5). – P. 561–568.
201. Morrell, F. A new surgical technique for the treatment of focal cortical epilepsy / F. Morrell, W. Hanbery // *Electroencephalogr clin neurophysiol.* – 1969. – Vol. 26. – P. 120.
202. Morrell, F. Landau–Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transsection / F. Morrell, W.W. Whisler, M.C. Smith // *Brain.* – 1995. – Vol. 118 (6). – P. 1529–1546.
203. Morris, H.H. Gangliogliomas and intractable epilepsy: clinical and neurophysiologic features and predictors of outcome after surgery / H.H. Morris, Z. Matkovic, M.L. Estes // *Epilepsia.* – 1998. – Vol. 39 (3). – P. 307–313.

204. Nagata, S. Retrospective analysis of the surgically treated temporal lobe arteriovenous malformations with focus on the visual field defects and epilepsy / S. Nagata, T. Morioka, K. Matsukado et al. // Surg neurol. – 2006. – Vol. 66 (1). – P. 50–55.
205. Nakaji, P. Indications for surgical treatment of arteriovenous malformations / P. Nakaji, R.F. Spetzler // Neurosurg clin new Am. – 2005. – Vol. 16(2). – P.365–366.
206. Nakken, K.O. Epilepsia partialis continua (Kojevnikov's syndrome) / K.O. Nakken, A.S. Eriksson, H. Kostov // Tidsskr nor legeforen. – 2005. – Vol. 125 (6). – P. 746–749.
207. Ng, Y.T. Endoscopic resection of hypothalamic hamartomas for refractory symptomatic epilepsy / Y.T. Ng, H.L. Rekate, E.C. Prenger et al. // Neurology. – 2008. – Vol. 70. – P. 1543–1548.
208. Nguyen, D. Hypothalamic hamartomas: seven cases and review of the literature / D. Nguyen, S. Singh, M. Zaatreh // Epilepsy behave. – 2003. – Vol. 4(3). – P. 246–258.
209. Niedermeyer, E. Compendium of epilepsies / E. Niedermeyer, C. Thomas. – New York, 1974. – 334 p.
210. Niedermeyer, E. Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields / E. Niedermeyer, F.L. da Silva. – 5th ed. – LWW, 2005. – 1309 p.
211. Niemeyer, P. The transventricular amygdalo–hippocampectomy in temporal lobe epilepsy / P. Niemeyer // Temporal Lobe Epilepsy / Ed. by M. Baldwin, P. Bailey. – Springfield, IL: CC Thomas; 1958. – P. 461–482.
212. Nussbaum, E.S. Brainmetastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival / E.S. Nussbaum, H.R. Djalilian, K.H. Cho et al. // Cancer. – 1996. – Vol. 78. – P. 1781–1788.
213. Obeso, J.A. The spectrum of cortical myoclonus. From focal reflex jerks to spontaneous motor epilepsy / J.A. Obeso, J.C. Rothwell, C.D. Marsden // Brain. – 1985. – Vol. 108. – P. 193–224.

214. Oguni, H. The natural history of the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy: a study of the MNI series of forty-eight cases / H. Oguni, F. Andermann, T.B. Rasmussen // Chronic encephalitis and epilepsy—Rasmussen's syndrome / Ed. by F. Andermann. – Boston: Butterworth—Heinemann, 1991. – P.7–35.
215. Ogunmeken, A.O. Sturge—Weber—Dimitri disease: role of hemispherectomy in prognosis / A.O. Ogunmeken, P.A. Hwang, H.J. Hoffman // Can j neurol sci. – 1989. – Vol. 16. – P. 78–80.
216. Ojemann, R.G. Microsurgical treatment of supratentorial cavernous malformations / R.G. Ojemann, C.S. Ogilvy // Neurosurg clin new Am. – 1999. – Vol. 10(3). – P. 433–440.
217. Olafsson, E. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study / E. Olafsson, P. Ludvigsson, G. Gudmundsson et al. // Lancet neurol. – 2005. – Vol. 4. – P. 627–634.
218. Olivier, A. Techniques in Epilepsy Surgery: The MNI Approach / A. Olivier, W.W. Boling, T. Tanriverdi. – Cambridge University Press, 2012. – 288 p.
219. Olson, H.E. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis / H.E. Olson, M. Lechpammer, S.P. Prabhu // Epilepsia. – 2013. – Vol. 54. – P. 1753–1760.
220. Ondra, S.L. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment / S.L. Ondra, H. Troupp, E.D. George et al. // J neurosurg. – 1990. – Vol. 73(3). – P. 387–391.
221. Otsubo, H. Detection and management of gangliogliomas in children / H. Otsubo, H.J. Hoffman, R.P. Humphreys // Surg neurol. – 1992. – Vol. 38(5). – P. 371–378.
222. Otsubo, H. Malignant rolandic—sylvian epilepsy in children: diagnosis, treatment and outcomes / H. Otsubo, S. Chitoku, A. Ochi // Neurology. – 2001. – Vol. 57 (4). – P. 590–596.
223. Paillas, J.E. Hamarthome de l'hypothalamus / J.E. Paillas, J. Roger, M. Toga // Rev neurol. – 1969. – Vol. 120. – P. 177–194.

224. Palmini, A. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: results of surgical treatment / A. Palmini, F. Andermann, A. Olivier et al. // Ann neurol. – 1991. – Vol. 30. – P. 750–757.
225. Palmini, A. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results / A. Palmini, A. Gambardella, F. Andermann et al. // Ann neurol. – 1995. – Vol. 37. – P. 476–87.
226. Palmini, A. Terminology and classification of the cortical dysplasias / A. Palmini, I. Najm, G. Avanzini et al. // Neurology. – 2004. – Vol. 62. – S2–S8.
227. Park, T.S. Factors contributing to resectability and seizure outcomes in 44 patients with ganglioglioma / T.S. Park, F.S. Kim, K.W. Shim et al. // Clin neurol neurosurg. – 2008. – Vol. 110 (7). – P. 667–673.
228. Park, T.S. Subtemporal transparahippocampal amygdalohippocampectomy for surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. Technical note / T.S. Park, B.F. Bourgeois, D.L. Silbergeld et al. // J neurosurg. – 1996. – Vol. 86 (6). – P. 1172–1176.
229. Pasquier, B. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year experience with a series of 327 consecutive resections / B. Pasquier, M. Peoc'H, B. Fabre-Bocquentin // Epileptic dis. – 2002. – Vol. 4(2). – P. 99–119.
230. Patil, S. Nuclear medicine in pediatric neurology and neurosurgery: epilepsy and brain tumors / S. Patil, L. Biassoni, L. Borgwardt // Semin nucl med. – 2007. – Vol. 37(5). – P. 357–381.
231. Peacock, W.J. Hemispherectomy for intractable seizures in children: a report of 58 cases / W.J. Peacock, M.C. Wehby-Grant, W.D. Shields et al. // Childs nerv syst. – 1996. – Vol. 12. – P. 376–384.
232. Penfield, W. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain / W. Penfield, H. Jasper. – Little, Brown, and Co., Boston. 1954. – 453 p.
233. Penfield, W. The epilepsies: with a note on radical therapy / W. Penfield // New eng j med. – 1939. – Vol. 221. – P. 209–218.
234. Penry, J.K. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results / J.K. Penry, J.C. Dean // Epilepsia. – 1990. – Vol. 31, suppl. 2. – S40–S43.

235. Phelps, M.E. Positron Emission Tomography (PET) / M.E. Phelps // Clinical Brain Imaging: Principles and Application / Ed. by J.C. Mazziota, S. Gilman. – Philadelphia: F.A. Davis Company, 1992. – P. 71–117.
236. Piepgras, D.G. Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations / D.G. Piepgras, T.M. Jr. Sundt, A.T. Ragoowansi et al. // J neurosurg. – 1993. – Vol. 78(1). – P. 5–11.
237. Quiske, A. Cognitive functions in juvenile and adult patients with gelastic epilepsy because of hypothalamic hamartoma / A. Quiske, L. Frings, K. Wagner et al. // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47(1). – P. 153–158.
238. Rasmussen, T. Hemispherectomy for seizures revisited / T. Rasmussen // Can j neurol sci. – 1983. – Vol. 10. – P. 71–78.
239. Raybaud, C. Imaging surgical epilepsy in children / C. Raybaud, M. Shroff, J.T. Rutka et al. // Child nerv syst. – 2006. – Vol. 22(8). – P. 768–809.
240. Raymond, A.A. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients / A.A. Raymond, D.R. Fish, S.M. Sisodiya et al. // Brain 1995. – Vol. 118, pt 3. – P. 629–660.
241. Regis, J. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas / J. Regis, M. Hayashi, L.P. Eupierre // Acta neurochir (Wien). – 2004.– Vol. 91, suppl. – P. 33–50.
242. Ritaccio, A. Proceedings of the Third International Workshop on Advances in Electrocorticography / A. Ritaccio, M. Beauchamp, C. Bosman et al. // Epilepsy behav. – 2012. – Vol. 25(4). – P. 605–613.
243. Riva, M. Brain tumoral epilepsy: a review / M. Riva // Neurol sci. – 2005. – Vol. 26, suppl 1. – S40–S42.
244. Robinson, J.R.Jr. Pathological heterogeneity of angiographically occult vascular malformations of the brain / J.R. Jr. Robinson, I.A. Awad, T.J. Masaryk et al. // Neurosurgery. – 1993. – Vol. 33(4). – P. 547–554.

245. Romanelli, P. Bilateral resective epilepsy surgery in a child with tuberous sclerosis: case report / P. Romanelli, H.L. Weiner, S. Najjar et al. // Neurosurgery. – 2001. – Vol. 49(3). – P. 732–734.
246. Roper, S.N. Surgical treatment of the extratemporal epilepsies / S.N. Roper // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50, suppl 8. – P. 69–74.
247. Rosati, A. Epilepsy in glioblastoma multiforme: correlation with glutamine synthetase levels / A. Rosati, S. Marconi, B. Pollo et al. // J neurooncol. – 2009. – Vol. 93(3). – P. 319–324.
248. Rovit, R.L. Sphenoidal electrodes in the electrographic study of patients with temporal lobe epilepsy: An evaluation / R.L. Rovit, P. Gloor, T. Rasmussen // J neurosurg. – 1961. – Vol. 18. – P. 151–158.
249. Ryvlin, P. Interictal cerebral metabolism and epilepsy in cavernous angiomas / P. Ryvlin, F. Mauguire, M. Sindou et al. // Brain: J neurol. – 1995. – Vol. 118, pt 3. – P. 677–687.
250. Sabsevitz, D.S. Memory outcome after left anterior temporal lobectomy in patients with expected and reversed Wada memory asymmetry scores / D.S. Sabsevitz, S.J. Swanson, G.L. Morris et al. // Epilepsia. – 2001. – Vol. 42(11). – P. 1408–1415.
251. Sachs, E. The subpial resection of the cortex in the treatment of Jacksonian epilepsy (Horsley operation) with observations on areas 4 and 6 / E. Sachs // Brain. – 1935. – Vol. 58. – P. 492–503.
252. Sarnat, H.B. Molecular genetic classification of central nervous system malformations / H.B. Sarnat // J child neurol. – 2000. – Vol. 15. – P. 675–687.
253. Schramm, J. Hemispherical deafferentation: an alternative to functional hemispherectomy / J. Schramm, F. Behrens, W. Entzian // Neurosurgery. – 1995. – Vol. 3 (3). – P. 509–516.
254. Shorvon, S.D. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies / S.D. Shorvon, D.M. Goodridge // Brain. – 2013, Sep 24.

255. Siegel, A.M. Adult-onset epilepsy in focal cortical dysplasia of Taylor type A.M. Siegel, G.D. Cascino, C.E. Elger et al. // Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 1771–1774.
256. Sisodiya, S.M. Focal cortical dysplasia type II: biological features and clinical perspectives / S.M. Sisodiya, S. Fauser, J.H. Cross et al. // Lancet neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 830–843.
257. Sisodiya, S.M. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy / S.M. Sisodiya // Lancet neurol. – 2004. – Vol. 3. – P. 29–38.
258. Southwell, D.G. Long-term seizure control outcomes after resection of gangliogliomas / D.G. Southwell, P.A. Garcia, M.S. Berger et al. // Neurosurgery. – 2012. – Vol. 70(6). – P. 1406–1413.
259. Spencer, D.D. Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy / D.D. Spencer, S.S. Spenser, R.H. Mattson et al. // Neurosurgery. – 1984. – Vol. 15(5). – P. 667–671.
260. Spencer, S. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children / S. Spencer, L. Huh // Lancet neurol. – 2008. – Vol. 7(6). – P. 525–537.
261. Spencer, S. The relative contributions of MRI, SPECT and PET imaging in epilepsy / S. Spencer // Epilepsia. – 1994. Vol. 35. – P. 72–89.
262. Stavrou, I. Long-term seizure control after resection of supratentorial cavernomas: a retrospective single-center study in 53 patients / I. Stavrou, C. Baumgartner, J.M. Frischer et al. // Neurosurgery. – 2008. – Vol. 63(5). – P. 888–896.
263. Sugimoto, T. Outcome of epilepsy surgery in the first three years of life / T. Sugimoto, H. Otsubo, P.A. Hwang et al. // Epilepsia. – 1995. – Vol. 40. – P. 560–565.
264. Sujansky, E. Sturge–Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children / E. Sujansky, S. Conradi // J child neurol. – 1972. – Vol. 10. – P. 49–58.
265. Syversten, M. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county – A population based study / M. Syversten, K.O. Nakken, A. Edland et al. // Epilepsia. – 2015. – Vol. 56 (5). – P. 699–706.

266. Takahashi, Y. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood / Y. Takahashi, E. Yamazaki, J. Mine // Brain devel. – 2013. – Vol. 35. – P. 778–785.
267. Talairach, J. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie: méthodologie stereotaxique et résultats thérapeutiques / J. Talairach, J. Bancaud, G. Szilka et al. // Neurochirurgie. – 1974. – Vol. 20, suppl 1. – P. 27-42.
268. Tallman, B. Location of port-wine stains and the likelihood of ophthalmologic and/or central nervous system complications / B. Tallman, O.T. Tan, J.G. Morelli et al. // Pediatrics. – 1991. – Vol. 87. – P. 323–327.
269. Tassi, L. Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD / L. Tassi, R. Garbelli, N. Colombo et al. // Epileptic dis. – 2012. – Vol. 14. – P. 257–266.
270. Tassi, L. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome / L. Tassi, N. Colombo, R. Garbelli et al. // Brain. – 2002. – Vol. 125. – P. 1719–1732.
271. Tassi, L. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology / L. Tassi, R. Garbelli, N. Colombo et al. // Epileptic dis. – 2010. – Vol. 12. – P. 181–191.
272. Tassinari, C.A. Gelastic seizures / C.A. Tassinari // Current problems in Epilepsy / Ed. by I. Tuxhorn, H. Holthousen, H. Boenigk. – London, UK: John Libbey, 1994. – P. 429–446.
273. Taylor, D.C. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy / D.C. Taylor, M.A. Falconer, C.J. Bruton et al. // J neurol neurosurg ps. – 1971. – Vol. 34. – P. 369–387.
274. Theodore, W.H. Epilepsy in North America: a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization / W.H. Theodore, S.S. Spencer, S. Wiebe et al. // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47. – P. 1700–1722.
275. Thilo, B. A case of Rasmussen encephalitis treated with rituximab / B. Thilo, R. Stengele, K. Knudsen // Nat rev neurol. – 2009. – Vol. 5. – P. 458–462.

276. Thom, M. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer / M. Thom // Brain pathol. – 2009. – Vol. 19(4). – P. 565–572.
277. Thomas, J.E. Epilepsia partialis continua. A review of 32 cases / J.E. Thomas, T.J. Reagan, D.W. Klass // Arch Neurol. – 1977. – Vol. 34. – P. 266–275.
278. Thorpe, M.L. Postoperative seizure outcome in a series of 114 patients with supratentorial arteriovenous malformations / M.L. Thorpe, D.J. Cordato, M.K. Morgan et al. // J clin neurosci: J Neurosurg Soc Australas 2000. – Vol. 7(2). –P. 107–111.
279. Van Breemen, M.S. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management / M.S. Van Breemen, E.B. Wilms, C.J. Vecht // Lancet neurol. – 2007. – Vol. 6. – P. 421–430.
280. Van Breemen, M.S. Optimal seizure management in brain tumor patients / M.S. Van Breemen, C.J. Vecht // Curr neurol neurosci rep. – 2005. – Vol. 5. – P. 207–213.
281. Van Wagenen, W. Surgical Division of commissural pathways and the corpus callosum: relation to spread of an epileptic attack / W. Van Wagenen, R. Herren // Arch neurol psychiatry. – 1940. – Vol. 44. – P. 740–759.
282. Verity, C.M. Long-term follow-up after cerebral hemispherectomy: neurophysiologic, radiologic, and psychological findings / C.M. Verity, E.H. Strauss, P.D. Moyes et al. // Neurology. – 1982. – Vol. 32. – P. 629–639.
283. Villani, F. Adult-onset Rasmussen's encephalitis: anatomical-electrographic-clinical features of 7 Italian cases / F. Villani, A. Pincherle, C. Antozzi // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47, suppl 5. – P. 41–46.
284. Villemure, J.G. Epilepsy in patients with central nervous system tumors / J.G. Villemure, N. de Tribolet // Curr opin neurol. – 1996. – Vol. 9. – P. 424–428.
285. Villemure, J.G. Peri-insular hemispherotomy: surgical principles and anatomy / J.G. Vollemure // Neurosurgery. – 1995. – Vol. 37(5). – P. 975–981.
286. Vining, E. Why Would You Remove Half a Brain? The Outcome of 58 Children after Hemispherectomy – The Johns Hopkins Experience 1968 to 1996 / E. Vining, J. Freeman // Pediatrics. – 1997. – Vol. 100. – P. 163–171.

287. Von Essen, C. High levels of glycine and serine as a cause of the seizure symptoms of cavernous angiomas. / C. Von Essen, B. Rydenhag, B. Nystrom et al. // J neurochem. – 1996. – Vol. 67(1). – P. 260–264.
288. Vora, N. Epilepsy Surgery in Rasmussen Syndrome / N. Vora, J.H. Cross, R. Robinson // Epilepsy curr. – 2012. – Vol. 12. – P. 296.
289. Wagner, J. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II / J. Wagner, B. Weber // Brain. – 2011. – Vol. 134. – P. 2844–2854.
290. Wait, S.D. Surgical approaches to hypothalamic hamartomas / S.D. Wait, A.A. Abla, B.D. Killory // Neurosurg focus. – 2011. – Vol. 30 (2). – P. E2.
291. Walker, A.E. Temporal lobectomy / A.E. Walker // J neurosurg. – 1964. – Vol. 26 (6). – P. 642–649.
292. Wang, W.Y. Focal cortical dysplasia: a review of pathological features, genetics, and surgical outcome / W.Y. Wang, E.F. Chang, N.M. Barbaro // Neurosurg focus. – 2006. – Vol. 20(1). – P. E7.
293. Washington, C.W. Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation / C.W. Washington, K.E. McCoy, G.J. Zipfel // Neurosurg focus. – 2010. – Vol. 29(3). – P. E7.
294. Weissenberger, A.A. Aggression and psychiatric comorbidity in children with hypothalamic hamartomas and their unaffected siblings / A.A. Weissenberger, M.L. Dell, K. Liow // J am acad child adolesc psych. – 2001. – Vol. 40(6). – P. 696–703.
295. Westmoreland, B. The electroencephalogram in tuberous sclerosis / B. Westmoreland // Tuberous sclerosis complex: developmental perspectives in psychiatry / Ed by M. Rodriguez-Gomez, J. Sampson, V. Whittemore. – 3 rd ed. – Oxford University Press, New York, 1999. – P. 63–73.
296. White, J.C. Focal epilepsy: a statistical study of its causes and the results of surgical treatment. I. Epilepsy secondary to intracranial tumors / J.C. White, C.T. Liu, W.J. Mixter // New engl j med. – 1948. – Vol. 438. – P. 891–899.
297. White, R. Selective alterations in glutamate and GABA receptor subunit mRNA expression in dysplastic neurons and giant cells of cortical tubers / R. White, Y. Hua, B. Scheithauer et al. // Ann neurol. – 2001. – Vol. 49(1). – P. 67–78.

298. Widdess-Walsh, P. Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes / P. Widdess-Walsh, C. Kellinghaus, L. Jeha et al. // Epilepsy res. – 2005. – Vol. 67. – P. 25–33.
299. Wiebe, S. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy / S. Wiebe, W.T. Blume, J.P. Girvin et al. // N Engl J Med. - 2001. – Vol. 345. – P. 311–318.
300. Wieser, H.G. Selective amygdalohippocampectomy: Indications, investigative technique and results / H.G. Wieser // Adv tech stand neurosurg. – 1986. – Vol. 13. – P. 39–133.
301. Wilkins, R.H. Natural history of intracranial vascular malformations: a review / R.H. Wilkins // Neurosurgery. – 1985. – Vol. 16(3). – P. 421–430.
302. Williamson, A. Physiology of human cortical neurons adjacent to cavernous malformations and tumors / A. Williamson, P.R. Patrylo, S. Lee et al. // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44(11). – P. 1413–1419.
303. Willson, D.H. Division of corpus callosum for uncontrollable epilepsy / D.H. Willson, A. Reeves, M. Gazzanica // Neurology. – 1978. – Vol. 28. – P. 649–653.
304. Wolf, H.K. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies / H.K. Wolf, D. Roos, I. Blumcke et al. // Acta neuropathol. – 1996. – Vol. 91. – P. 376–384.
305. Wong, M. Impaired glial glutamate transport in a mouse tuberous sclerosis epilepsy model / M. Wong, K.C. Ess, E.J. Uhlmann et al. / Ann neurol. – 2003. – Vol. 54(2). – P. 251–256.
306. Yang, I. Early surgical intervention in adult patients with ganglioglioma is associated with improved clinical seizure outcomes / I. Yang, E.F. Chang, S.J. Han et al. // J clin neurosci: J Neurosurg Soc Australas. – 2011. – Vol. 18 (1). – P. 29–33.
307. Yasargil, M.G. Selective amygdalohippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique / M.G. Yasargil, P.J. Teddy, R. Roth // Adv tech stand neurosurg. – 1985. – Vol. 12. – P.93–123.
308. Yeh, H.S. Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations / H.S. Yeh, J.M. Tew, et al. // J neurosurg. – 1993. Vol. 78(1). – P. 12–18.

309. Yeon, J.Y. Supratentorial cavernous angiomas presenting with seizures: surgical outcomes in 60 consecutive patients / J.Y. Yeon, J.S. Kim, S.J. Choi et al. // Seizure: J brit epilepsy assoc. – 2009. – Vol. 18(1). – P. 14–20.
310. Yuan, J. Intracranial electrodes in the presurgical evaluation of epilepsy / J. Yuan, Y. Chen, E. Hirsch // Neurol sci. – 2012. – Vol. 33(4). – P. 723–729.
311. Zevgaridis, D. Seizure control following surgery in supratentorial cavernous malformations: a retrospective study in 77 patients / D. Zevgaridis, V. van Velthoven, U. Ebeling et al. // Acta neurochir (Wien). – 1996. – Vol. 138(6). – P. 672–677.

ПРИЛОЖЕНИЕ

СПИСОК ПАЦИЕНТОВ

№	Ф.И.О.	№ и/б
1.	А-ри З-ин	2850-07
2.	А-ев К-ир	2103-09
3.	А-ов Г-б	2704-11
4.	А-ва И-на	1972-09
5.	А-ва А-т	1648-13
6.	А-в А-м	1238-10
7.	А-ов М-д	726-12
8.	А-ва Э-на	2679-07
9.	А-ва А-т	3238-13
10.	А-ков А-н	499-11
11.	А-ов Э-к	3114-08
12.	А-ва Е-а	1662-07
13.	А-ев А-й	2004-06
14.	А-ев С-й	1466-07
15.	А-ев С-й	2204-06
16.	А-ев Н-а	1760-13
17.	А-ев Н-а	2527-06
18.	А-ев Н-а	826-10
19.	А-ян Г-ий	2229-04
20.	А-ко С-на	1105-11
21.	А-ва К-а	2374-10
22.	А-ва К-а	2171-11
23.	А-ов Р-н	59-07
24.	А-ев Н-н	1094-10
25.	А-на Д-я	869-11
26.	А-ов А-к	689-09
27.	А-ов Г-б	169-14
28.	Б-ев Р-н	727-12
29.	Б-ев Г-ий	2704-13
30.	Б-ов В-м	2673-08
31.	Б-ов С-й	2449-07
32.	Б-яр П-л	3313-09
33.	Б-ов И-р	1788-09
34.	В-ва Д-я	307-07
35.	В-ев И-н	870-11
36.	В-ва А-я	2092-08
37.	В-ов Д-й	499-04
38.	В-ва Е-я	1312-05

№	Ф.И.О.	№ и/б
39.	В-ко Д-с	3399-09
40.	В-ин Д-й	1659-12
41.	В-ов И-я	2260-12
42.	В-ов И-я	2018-11
43.	В-в Ю-й	493-10
44.	Г-ев Р-н	573-06
45.	Г-я А-й	1881-13
46.	Г-ин С-й	1822-04
47.	Г-бъ И-а	426-07
48.	Г-ко Н-а	940-12
49.	Г-ва Ю-я	169-13
50.	Г-на О-я	409-11
51.	Г-ев Г-б	1925-08
52.	Г-ль К-н	1412-13
53.	Г-ин Д-й	735-09
54.	Д-ов Е-й	1813-11
55.	Д-ов М-д	1864-14
56.	Д-ко Ф-р	2115-13
57.	Д-ыш А-а	1441-10
58.	Д-ко А-р	49-06
59.	Д-на Е-а	703-12
60.	Д-ов К-н	266-11
61.	Д-ва А-я	131-14
62.	Е-ов М-л	1235-14
63.	Е-ва А-а	1590-08
64.	Е-ов Д-л	2193-12
65.	Е-ов Р-н	710-09
66.	Ж-ев З-м	1970-11
67.	Ж-ов Н-а	2731-06
68.	Ж-ва К-я	2249-11
69.	Ж-ов М-м	2814-12
70.	З-ич М-я	853-13
71.	З-ин Д-л	1596-14
72.	З-ов Е-й	1982-10
73.	И-ов М-д	420-10
74.	И-ин М-й	377-14
75.	И-ва В-я	102-14
76.	И-ва Е-а	2538-13

№	Ф.И.О.	№ и/б
77.	И-ва М-я	852-13
78.	И-ов А-р	2889-09
79.	И-ов М-д	2747-09
80.	И-ов Н-а	1791-13
81.	И-ов В-р	427-13
82.	И-ов В-р	1873-13
83.	И-ов Ш-н	2355-08
84.	К-ов Е-й	399-06
85.	К-ва А-е	2855-09
86.	К-их Е-а	1497-10
87.	К-ая К-я	2116-09
88.	К-зе Г-ий	3697-08
89.	К-ва Т-а	155-11
90.	К-ев М-к	3287-13
91.	К-ий А-м	2583-08
92.	К-ов А-й	1302-04
93.	К-ев Р-н	8-13
94.	К-на М-я	2819-13
95.	К-ин А-й	324-05
96.	К-ра М-й	1434-04
97.	К-ва Д-а	622-09
98.	К-ов Д-с	1859-06
99.	К-ва М-а	3090-05
100.	К-ин Н-а	1252-06
101.	К-ва А-а	2643-11
102.	К-ва А-а	52-08
103.	К-ка И-я	29553-10
104.	К-ин М-м	2167-04
105.	К-ов М-д	3595-08
106.	К-ва Д-я	2293-08
107.	Л-а Е-а	1754-11
108.	Л-ва Т-а	674-12
109.	Л-р М-м	465-07
110.	Л-ва А-а	1863-06
111.	Л-ко Д-с	2458-11
112.	Л-ов Н-й	1643-04
113.	Л-ов Д-й	805-11
114.	М-ов И-м	2877-11
115.	М-ев С-л	2177-12
116.	М-х Ю-я	1064-12
117.	М-ов З-р	2797-07
118.	М-ин Ю-й	1242-05

№	Ф.И.О.	№ и/б
119.	М-ич В-я	1710-14
120.	М-ин Д-л	1002-09
121.	М-ин Д-л	2052-10
122.	М-ва Р-а	3327-10
123.	М-ва Р-а	827-11
124.	М-ян М-р	1787-13
125.	М-ая Е-а	3187-10
126.	М-ва А-а	2229-13
127.	М-ва А-а	793-14
128.	М-ян А-а	2550-13
129.	М-ко З-р	2735-04
130.	М-уш А-ш	2123-12
131.	М-ов Т-р	3011-10
132.	М-ва Т-а	1121-11
133.	М-ов М-м	1153-10
134.	М-ва Г-н	981-10
135.	Н-ая Е-а	259-08
136.	Н-ов В-р	1677-08
137.	Н-ов О-н	1720-08
138.	Н-ов А-й	1544-08
139.	Н-ко Е-й	2463-08
140.	Н-на К-я	2269-08
141.	Н-ко М-м	1359-09
142.	Н-ов А-н	887-07
143.	О-ов Б-н	1537-14
144.	О-ов К-ль	861-12
145.	О-ов А-й	1828-10
146.	О-ов А-й	2641-13
147.	О-ва Е-а	1738-14
148.	П-на В-а	614-04
149.	П-на Е-а	911-12
150.	П-ва А-а	2480-04
151.	П-ва Л-вь	433-08
152.	П-ка М-я	1755-04
153.	П-ва Ю-я	3102-07
154.	П-ов А-р	1752-10
155.	П-ов В-м	2344-06
156.	П-ов В-в	1188-11
157.	П-ов С-н	3059-09
158.	П-их Е-й	793-07
159.	П-ая Е-а	61-05
160.	П-ов А-м	319-05

№	Ф.И.О.	№ и/б
161.	П-ов Ф-р	1116-10
162.	П-ва Е-а	1200-04
163.	П-ин А-м	3205-10
164.	П-ов Н-й	2586-05
165.	П-на О-а	1790-11
166.	П-ов В-в	867-06
167.	П-ов Д-л	2248-12
168.	Р-ов А-а	2658-13
169.	Р-ва М-м	1111-14
170.	Р-ут С-а	2021-05
171.	Р-ва С-а	664-05
172.	Р-но А-а	3102-09
173.	Р-ва М-а	838-14
174.	С-ва Т-а	1318-08
175.	С-ва А-я	1364-14
176.	С-ев М-л	784-12
177.	С-ев М-л	12-13
178.	С-ев М-л	99-14
179.	С-юх М-л	2331-13
180.	С-ва Н-а	648-12
181.	С-ва Л-а	3033-13
182.	С-ов Д-й	562-10
183.	С-ов А-й	650-13
184.	С-ов А-р	2225-07
185.	С-ов С-й	2447-06
186.	С-з М-м	326-10
187.	С-ва О-я	168-12
188.	С-ва Е-а	1653-14
189.	С-ва С-я	3194-09
190.	С-го В-я	772-09
191.	С-на Н-а	1724-06
192.	С-ва Н-а	714-05
193.	С-ва Н-а	2197-07
194.	Т-ев М-м	2283-13
195.	Т-на М-я	789-10
196.	Т-ев А-р	258-10
197.	Т-ов А-й	2014-10
198.	Т-ев А-й	343-07
199.	Т-ов В-р	146-05
200.	Т-ва Д-а	2733-13

№	Ф.И.О.	№ и/б
201.	Т-ий А-й	385-08
202.	Т-ва А-а	731-11
203.	Т-ва А-а	2171-12
204.	Т-ва В-а	1622-05
205.	Т-ва Н-а	1067-09
206.	У-ев С-р	2209-08
207.	У-ев С-р	1523-10
208.	У-ов М-д	3097-04
209.	У-ан А-й	1129-04
210.	У-ев А-н	3244-08
211.	Ф-ов М-м	894-13
212.	Ф-ик Е-й	480-05
213.	Х-ва П-т	2195-05
214.	Х-ев М-м	2595-08
215.	Х-ев М-м	1779-12
216.	Х-ов Д-с	2762-11
217.	С-на Ю-я	225-04
218.	Ч-ва Е-а	1182-13
219.	Ч-ва Ю-я	1890-12
220.	Ч-ва К-я	2649-12
221.	Ч-ов А-р	1209-12
222.	Ч-ва З-я	1110-09
223.	Ч-ва А-а	900-14
224.	Ч-ин А-й	1542-08
225.	Ш-ов Я-н	1237-06
226.	Ш-ов М-м	1943-06
227.	Ш-ов М-м	3496-08
228.	Ш-ов Д-й	742-11
229.	Ш-ов С-в	2962-07
230.	Ш-ва А-я	1835-10
231.	Щ-ов Д-л	32-13
232.	Э-ва З-а	283-04
233.	Э-ев И-рь	2644-04
234.	Ю-ко А-р	3066-05
235.	Ю-ва Е-а	72-07
236.	Я-р М-л	2561-13
237.	Я-ий П-л	2258-08
238.	Я-ло Ф-т	732-12
239.	Я-ан В-я	2429-07