

ВАСИНА
СОФИЯ ЭДУАРДОВНА

ВИСОЧНАЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ:
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВОВЛЕЧЕНИЯ
ГИППОКАМПАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА В ПАТОЛОГИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ

3.1.24. Неврология

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2026

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

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор РАН
Самочерных Константин Александрович

доктор медицинских наук, профессор
Александров Михаил Всеволодович

Официальные оппоненты: Скоромец Александр Анисимович
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой неврологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени
академика И. П. Павлова» Минздрава России

Зорин Роман Александрович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО
«Рязанский государственный медицинский уни-
верситет имени академика И. П. Павлова»
Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учрежде-
ние науки Институт мозга человека им. Н.П.
Бехтеревой Российской академии наук

Защита состоится «___» _____ 2026г. в «___» час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12).

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

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Височная эпилепсия (ВЭ) относится к фокальным формам эпилепсии и составляет около 65% всех фокальных эпилепсий. (World Health Organization, 2021). По данным International League Against Epilepsy (ILAE), эпилепсией страдают от 50 до 65 млн. человек (Beghi E. et al., 2020). Распространенность заболевания в Российской Федерации составляет 3-4 на 1000 человек (Казаковцев Б. А. и др., 2020; Карлов В.А. и др., 2021).

Несмотря на широкий выбор противоэпилептических средств (Карлов В.А. и др., 2023; Perucca S.E. et al., 2023), существует проблема лекарственной резистентности, что обуславливает потребность в иных способах лечения, в том числе хирургических (Крылов В.В. и др., 2021; Хачатрян В.А. и др., 2024; You L. et al., 2025). Для пациентов с фармакорезистентной МВЭ принципиальной задачей прехирургического этапа является определение эпилептогенной зоны (Крылов В.В. и др., 2023; Lüders H. et al., 1993). На практике эта задача нередко осложняется выраженной дискордантностью клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических данных. В случаях дискордантности клинической, нейрофизиологической и нейровизуализационных картин, применяют инвазивный мониторинг БЭА коры и глубоких структур мозга для уточнения локализации эпилептического очага (Agudelo Valencia P. et al., 2024). При этом сами принципы построения нейрофизиологического алгоритма остаются недостаточно четко определенными и унифицированными. Одним из лимитирующих факторов является отсутствие инвариантных критериев для выявления патологической активности ГК, специфичной для фармакорезистентной МВЭ (Александров М.В. и др., 2023; Delgado-García G. et al., 2022; Jean S. et al., 2025). Сопоставление БЭА и структурных изменений в ГК позволят уточнить его роль в эпилептогенезе.

Таким образом, исследование электрофизиологических коррелятов структурных изменений в ГК сможет обосновать более точные алгоритмы предоперационной диагностики, что существенно повысит эффективность резекционных или деструктивных методов хирургического лечения фармакорезистентной МВЭ.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о роли структурных изменений ГК в патогенезе фармакорезистентной МВЭ (Негрий, Т. Н. 2021). Методы

нейровизуализации не всегда могут исчерпывающе оценить степень вовлечения гиппокампально-энториального комплекса в эпилептическую систему (Masaki H. et al., 2020; Muhlhofer W. et al., 2021). Клиническая картина также обладает ограниченной локализационной ценностью: особенности семиологии и распределение приступных проявлений могут быть неспецифичными и не обеспечивают устойчивой и воспроизводимой верификации источника эпилептической активности. С развитием инвазивной нейрофизиологической диагностики методика регистрации БЭА медиобазальных отделов височной доли была усовершенствована за счет внедрения специализированных многоконтактных глубинных электродов для регистрации активности глубоких структур мозга, включая ГК. Однако, несмотря на длительное применение глубинной и субдуральной ЭкоГ, накопленные сведения не позволяют сформировать инвариантные критерии локализации эпилептогенной зоны в ГК. Одним из методологических подходов для решения данной задачи может стать оценка реактивных изменений БЭА при ингаляционной анестезии, которая также может рассматриваться как функциональная проба.

Цель исследования

Улучшение качества и повышение точности диагностики при оказании помощи пациентам с фармакорезистентной височной эпилепсией при структурном поражении гиппокампального комплекса.

Задачи исследования

1. Определить особенности клинической картины, характерные для структурного поражения гиппокампа при фармакорезистентной мезиальной височной эпилепсии.
2. Провести сопоставление параметров биоэлектрической активности головного мозга при различных структурных изменениях гиппокампального комплекса у больных с мезиальной височной эпилепсией.
3. Оценить влияние ингаляционного анестетика севофлурана на параметры биоэлектрической активности гиппокампального комплекса у пациентов с фармакорезистентной мезиальной височной эпилепсией.
4. Разработать и обосновать расширенный алгоритм нейрофизиологического обследования пациентов с фармакорезистентной мезиальной височной эпилепсией, позволяющего определить степень вовлеченности гиппокампального комплекса в эпилептическую систему и повысить точность локализации эпилептогенной зоны.

Научная новизна исследования

Установлено, что доминирующей формой приступов у пациентов с мезиальной височной эпилепсией являются приступы с фокальным началом и дальнейшей трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы. Для пациентов со структурными изменениями гиппокампального комплекса характерными являются сложные двигательные феномены, а именно ороалиментарные автоматизмы, которые сопровождают фокальные приступы ($\chi^2 = 6,525$, $p < 0.05$).

Доказано, что односторонние структурные изменения гиппокампального комплекса статистически значимо чаще сопровождаются появлением на скальповой ЭЭГ двусторонней эпилептиформной активности (билатеральная синхронизация, феномен «зеркальных очагов»). При этом признаки билатеральной системы по данным предоперационной ЭЭГ не связаны с увеличением риска неблагоприятного исхода резективного хирургического лечения ($p < 0.05$).

На большом массиве нейрофизиологических данных систематизирована БЭА гиппокампального комплекса у пациентов с мезиальной височной эпилепсией в состоянии функционального покоя. Выделены нейрофизиологические фенотипы, характеризующие БЭА гиппокампального комплекса при различных вариантах структурных изменений: «эпилептизированный» (регулярные разряды на фоне выраженной дельта-активности) и «выгоревший» (низкоамплитудная полиморфная активность, редкие разряды, вероятно, вторичного распространения, из височной коры). «Эпилептизированный» гиппокамп является детерминантным генератором, «выгоревший», скорее всего, принимает участие в пассивном распространении разрядной активности, генерируемой в височной коре. Выделенные фенотипы отражают различные патогенетические механизмы: «эпилептизированный» гиппокамп является детерминантным генератором, «выгоревший», скорее всего, принимает участие в пассивном распространении разрядной активности, генерируемой в височной коре.

Показано, что в гиппокампальных комплексах без структурных изменений при пассивном бодрствовании фоновая активность представлена, главным образом, активностью альфа-диапазона. Ингаляционный анестетик севофлуран, вызывает дозозависимое замедление БЭА интактного гиппокампального комплекса. При вовлечении гиппокампа в эпилептическую систему формируется измененная реактивность: на фоне воздействия севофлурана в эффективных дозах регистрируется состояние «дизритмии» (бездоминантное сочетание неритмизированной активности различных диапазонов частот).

Теоретическая и практическая значимость

Для мезиальной височной эпилепсии со структурным поражением гиппокампального комплекса характерны сложные двигательные проявления, прежде всего ороалиментарные автоматизмы, что может служить ориентиром для более точной диагностики, особенно при минимальных или отсутствующих нейровизуализационных изменениях (МР-негативная эпилепсия).

Выделены фенотипы биоэлектрической активности гиппокампального комплекса, отражающие различную степень его вовлеченности в эпилептическую систему. В ходе исследования показано, что действие севофлурана в эффективной дозе может рассматриваться как функциональная проба, уточняющая степень компрометации ГК. Гиппокампальный комплекс, который не вовлечен в эпилептическую систему, под влиянием севофлурана демонстрирует дозозависимое замедление фоновой активности. При скомпрометированном гиппокампе отмечается смешанная неритмизированная активность в разных частотных диапазонах без доминирующего основного ритма.

Предложен расширенный алгоритм обследования пациентов с МВЭ, у которых нет возможности точно локализовать иктальный паттерн по данным скальповой ЭЭГ, который основан на сравнительном анализе данных экстраоперационного и интраоперационного мониторинга биоэлектрической активности гиппокампального комплекса.

Методология и методы исследования

Методология исследования базировалась на комбинированном использовании общенаучных и специализированных подходов. Исследование проводилось в формате как проспективного, так и ретроспективного когортного клинического исследования. В процессе работы был осуществлен анализ литературы по теме исследования, разработана научная гипотеза, сформулированы цели и задачи. Основу работы составили результаты клинических и клинико-инструментальных нейрофизиологических исследований, выполненных в группе пациентов с фармакорезистентной мезиальной височной эпилепсией. Был выполнен сравнительный анализ клинической картины и параметров БЭА гиппокампальных комплексов с различными вариантами структурных изменений при мезиальной височной эпилепсии.

Положения, выносимые на защиту

1. При структурных изменениях гиппокампального комплекса особенностями клинической картины мезиальной височной эпилепсии наиболее часто

представлены сочетанием фокальных приступов с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы, которые могут сопровождаться ороалиментарными автоматизмами.

2. При одностороннем структурном поражении гиппокампального комплекса при мезиальной височной эпилепсии одним из типичных вариантов ЭЭГ является регистрация системы двух независимых очагов эпилептической активности, что, в основном, обусловлено интактностью гиппокампальных комиссуральных связей и зависит от прогрессивного течения эпилепсии. Формирование билатеральной системы на ЭЭГ в дооперационном периоде не определяет вероятность неблагоприятного исхода резективного хирургического лечения.

3. По данным электросубкортикаграфии вовлечение гиппокампального комплекса в эпилептическую систему отражается паттерном «замедления» спонтанной биоэлектрической активности в состоянии спокойного бодрствования и измененной реактивностью при действии ингаляционного анестетика севофлурана. Интегральная оценка клинической картины, результатов нейровизуализации и параметров скальповой ЭЭГ не позволяет инвариантно определить роль гиппокампа в организации эпилептической системы мезиальной височной эпилепсии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность научных положений и выводов подтверждается репрезентативностью клинических выборок и применением современных статистических методов исследования. Апробация результатов исследования проведена на научно-практических конференциях «Всероссийская конференция молодых нейрохирургов» (2020), «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (2020), 6-й конгресс Европейской ассоциации неврологов (6th EAN virtual congress online, 2021), «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург 2020, 2021, 2022, 2023, 2025), «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику нейрохирургических отделений Российского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова (филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»). Полученные результаты внедрены в учебные программы кафедры нормальной физиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Полученные результаты внедрены в клиническую практику отделения №1 СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница».

Личный вклад автора в исследование

Вклад автора состоит в выполнении клинико-инструментальных методов, в участии на всех этапах работы с пациентами: в сборе анамнеза, проведении клинического обследования и оценке динамики неврологического состояния, а также в анализе медицинской документации, проведение вне- и интраоперационных нейрофизиологических исследований. Результаты исследования получены автором самостоятельно. Личный вклад автора в разработку дизайна исследования составил 85%, создание базы данных - 95%, обработку статистических данных - 70%, обобщение результатов - 95%, написание текста диссертации - 95% и подготовку публикаций по теме составляет 95%. В целом, личный вклад автора в научную работу превышает 90%.

Результаты работы внедрены в клиническую практику нейрохирургических отделений Российского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова (филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»). Полученные результаты внедрены в учебные программы кафедры нормальной физиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Полученные результаты внедрены в клиническую практику отделения №1 СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница».

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 159 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 27 рисунками. Диссертация состоит из таких разделов, как введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственного исследования, обсуждение результатов, заключение, перспективы дальнейшей разработки темы, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 44 отечественных и 144 зарубежных источников.

Диссертационная работа выполнена в рамках темы государственного задания по науке «Сопряжение нейрофизиологических и патоморфологических механизмов формирования патологической системы при структурной эпилепсии» (Рег. № АААА-А19-119070490032-0) ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 112 пациентов, проходивших обследование и хирургическое лечение в РНХИ им. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им В.А. Алмазова) в 2017–2023 гг (Таблица 1). Основную группу составили 95 больных с мезиальной

височной эпилепсией, ассоциированной со склерозом гиппокампа (МВЭ). По результатам нейровизуализационных исследований (МРТ, ПЭТ-КТ) пациенты были разделены на две подгруппы: 1) пациенты, у которых отмечались структурные изменения (n=66), 2) пациенты, у которых структурные изменения не установлены (n=29).

Таблица 1 – Общая количественная характеристика выполненных исследований

N	Обследованные группы	Кол-во больных	Кол-во выполненных исследований		
			Клинические	Нейрофизиологические	
				Экстра-операционн.	Интра-операционн.
1	Пациенты с мезиальной височной эпилепсией, ассоциированной со склерозом гиппокампа	95	285	229	389
1.1	Наличие структурных изменений гиппокампа	66	198	159	258
1.2	Отсутствие структурных изменений гиппокампа	29	87	70	131
2	Пациенты с опухоль-ассоциированной эпилепсией	17	51	34	85
Всего		112	336	737	

Критерии включения больных в исследование: подтвержденный диагноз фармакорезистентной фокальной эпилепсии по критериям ILAE (2024), наличие показаний к высокотехнологичному нейрохирургическому лечению, проведение комплексного нейрофизиологического предоперационного обследования, проведение высокотехнологичной нейрохирургической операции, которая включала выполнение полимодального нейрофизиологического мониторинга. Критерии невключения: клиническая картина, не соответствующая фокальной эпилепсии; противопоказания к хирургическому лечению.

Дополнительную группу составили 17 пациентов с опухоль-ассоциированной эпилепсией при опухолях височной доли, у которых интраоперационно регистрировалась БЭА гиппокампа.

Все пациенты (n=112) прошли всестороннее клиничко-неврологическое обследование, которое включало: подробный анамнез заболевания, фармакологи-

ческий анамнез, характеристика эпилептических приступов (тип, частота, кинетика приступа, описание сенсорных, моторных, вегетативных и психических компонентов, продолжительность и особенности постиктального периода). Неврологический статус каждого пациента анализировался в динамике по анамнестическим данным медицинской документации, при включении в исследуемую группу и в дальнейшем проспективно на всех этапах хирургического лечения. Результаты хирургического лечения оценивались по критериям ILAE (2001). Катамнез собран у пациентов через 1, 2 и 3 года после операции.

Принятие решения о характере и объеме хирургического вмешательства осуществлялось мультидисциплинарным консилиумом, в составе невролога-эпилептолога, нейрохирурга, специалиста по лучевой диагностике, клинического нейрофизиолога (врач функциональной диагностики), нейропсихолога.

На предоперационном этапе выполнялся видео-ЭЭГ-мониторинг, по показаниям многосуточный инвазивный экстраоперационный мониторинг БЭА головного мозга. Высокотехнологичное оперативное лечение включало проведение полимодального нейрофизиологического мониторинга. Всего выполнено 737 экстраоперационных и интраоперационных нейрофизиологических исследований.

Видео-ЭЭГ мониторинг проводился всем пациентам (n=112). ЭЭГ регистрировалась в стандартных отведениях по международной системе «10-20», одновременно проводилась видео регистрация состояния больного. Визуально-логической анализ ЭЭГ проводился по шкале оценки паттернов: 1 - отсутствие эпилептиформной активности; 2 - единичный, четко локализованный очаг эпилептиформной активности; 3 - очаг с унилатеральным распространением эпилептиформной активности; 4 - очаг с билатеральным распространением эпилептиформной активности; 5 - битемпоральные зависимые очаги со сменой латерализации эпилептиформной активности; 6 - система независимых битемпоральных очагов эпилептиформной активности (Марченко Е.В. и др. 2021).

Экстраоперационный инвазивный мониторинг БЭА головного мозга выполнен у 39 пациентов, из них у 24 пациентов выполнялся мониторинг БЭА коры и ГК. У 8 пациентов БЭА гиппокампального комплекса осуществлялась регистрация с двух сторон. В результате в анализ взяты 128 треков 32 БЭА гиппокампальных комплексов.

Интраоперационный полимодальный нейрофизиологический мониторинг включал: ЭЭГ, ЭКоГ и при необходимости ЭСубКоГ, ЭКГ. Для регистрации БЭА ГК использовались глубинные электроды типа Spencer, коры - сетчатые электродные системы (grids).

Нейрофизиологические исследования были проведены на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-202-1» (ООО «Мицар», Россия). Полоса пропускания: 0,5 - 70 Гц. Математический анализ БЭА выполнялся с помощью программного обеспечения Data Studio (ООО «Мицар»). Методом спектрального анализа на основе быстрого преобразования Фурье рассчитывались мощности в стандартных диапазонах частот (дельта 0,5-4,0 Гц, тета 4,1-8,0 Гц, альфа 8,1-13,1 Гц, бета 13,1-30,0 Гц). Индекс эпилептиформной активности (Iepi) определялся как относительная (%) длительность эпизодов эпилептиформной активности при эпохе анализа 5 мин.

Статистический анализ проводился с помощью программного комплекса STATISTICA 13. Для статистической оценки распределения полученных данных был применен критерий Колмогорова-Смирнова. Непараметрические данные представлены в формате: Me [Q₁; Q₃], параметрические - M±SD. Для парного сравнения выборок использовался критерий Манна-Уитни (U) с учетом множественных сравнений, значимым считался уровень $p < 0,05$. Достоверность различий между эмпирическим и теоретическим (равномерным) распределениями признаков в изучаемых группах анализировалась с использованием критерия согласия χ^2 Пирсона с поправкой по Йетцу. Корреляционный анализ выполнен путем расчета ранговой корреляции Спирмена (Rs), корреляции признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Логит-регрессионный анализ проводился с тестированием модели алгоритма на основе показателей чувствительности и специфичности, а также с использованием ROC-анализа.

Результаты исследования

Основная группа пациентов (n=95) на основании данных нейровизуализационного исследования разделена на две подгруппы: пациенты со структурными изменениями ГК (n=66), пациенты без структурных изменений ГК (n=29) (Таблица 2).

Средний стаж заболевания составил 22 [14; 27,5] года. Достоверных различий между длительностью течения заболевания в подгруппах при наличии и отсутствии структурных изменений ГК не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов с синдромом мезиальной височной эпилепсии, ассоциированной со склерозом гиппокампа

Обследованные пациенты		кол-во больных, пол (М/Ж)	Возраст, лет Ме [Q1; Q3]	Стаж, лет Ме [Q1; Q3]	Дебют, лет Ме [Q1; Q3]	Структурные нарушения гиппокампального комплекса		
						мрт +	пэт +	мрт - пэт -
1.	Пациенты с мезиальной височной эпилепсией	95 (52/43)	31 (26,5-38)	22 (14 -27,5)	9 (5-16)	52	8	29
1.1	Наличие структурных изменений	66 (37/29)	32 (26-38)	23 (17-27)	-	52	8	-
1.2	Отсутствие структурных изменений	29 (15/14)	31 (28-35)	20 (12 - 28)	-	-	-	29

В 80% наблюдений фокальные приступы обладали следующими дескрипторами: сенсорными, когнитивными, а также вегетативными и аффективными (эмоциональными) феноменами. Наиболее часто встречались вегетативные феномены (ощущение жара, холода, «восходящей волны» из брюшной полости), реже — когнитивные (*déjà vu*, чувство страха), и сенсорные (обонятельные, слуховые и зрительные типы). В клинической картине приступов могло встречаться сразу несколько различных феноменов: 45 пациентов отмечался один тип феноменов, у 9 — сочетание двух, у 4 — сочетание трех. У пациентов со структурными изменениями ГК чаще наблюдалось сочетание вегетативного и абдоминального типов ($p < 0,05$).

Выделены три типа приступов: 1) фокальные приступы без нарушения сознания, 2) фокальные приступы с нарушением сознания и 3) фокальные приступы с последующей вторичной генерализацией в билатеральные тонико-клонические судороги. Анализ показал, что наличие трёх типов приступов наблюдалось исключительно у пациентов со структурными изменениями ГК ($p=0,028$), что позволяет предположить тесную связь между тяжестью клинической картины и выраженностью морфологических нарушений (Таблица 3).

Таблица 3 – Варианты сочетания типов приступов у пациентов с синдромом мезиальной височной эпилепсии, ассоциированной со склерозом гиппокампа

Подгруппы пациентов	Количество типов приступов, представленные у одного пациента		
	один	два	три
Пациенты со структурным поражением гиппокампа (n=66)	16 (16,7%)	37 (39%)	13 (13,7%)
Пациенты без структурного поражения гиппокампа (n=29)	11 (11,6%)	18 (19%)	-
Всего: 95	27 (28,4%)	55 (57,9%)	13 (13,7%)
Примечание: $\chi^2=7.166$, p-уровень p=0,028			

В структуре фокальных приступов наблюдались сложные двигательные феномены, а именно автоматизмы, которые присутствовали в 44 (58%) наблюдениях. В 38 случаях за весь анамнез заболевания наблюдался один тип автоматизмов. Они представлены следующими типами: жестовые, ороалиментарные и речевые. Как представлено в таблице 4, в подгруппе больных со структурными изменениями ГК достоверно чаще встречаются ороалиментарные автоматизмы ($\chi^2=6,525$; p=0,039).

Таблица 4 – Типы автоматизмов у пациентов с синдромом мезиальной височной эпилепсии, ассоциированной со склерозом гиппокампа

Подгруппы пациентов	Тип автоматизмов в клинической картине приступа		
	ороалиментарные	моторные	речевые
Пациенты со структурным поражением гиппокампа (n=18)	13	4	1
Пациенты без структурного поражения гиппокампа (n=20)	15	3	2
Всего n=38	28	7	3
Примечание: $\chi^2=6,525$, p=0,039			

Таким образом, анализ клинической картины эпилептических приступов у больных обследованной группы выявил три основных типа: фокальные приступы с сохраненным сознанием, с нарушенным сознанием и переходом в билатеральные тонико-клонические приступы. Большинство пациентов имели сочетание двух типов приступов. Сложные двигательные феномены наблюдались у 80% пациентов, с

наибольшей частотой ороалиментарных автоматизмов. У 45% пациентов с автоматизмами были выявлены структурные изменения гиппокампа. Однако клиническая картина часто не конкордантна данным нейровизуализации: есть МР-негативная форма, что обуславливает необходимость использования дополнительных нейрофизиологических методик для уточнения локализации эпилептогенной зоны.

На следующем этапе проводился анализ результатов нейрофизиологических клиничко-инструментальных методов обследования. Распределение вариантов формирования патологических паттернов ЭЭГ (Таблица 5) показал, что у пациентов со структурно измененным ГК достоверно чаще формируется вторичный очаг. Это определило низкую конкордантность ЭЭГ и клинической картины: 48% наблюдений.

Таблица 5 – Варианты патологической активности на скальповой ЭЭГ у пациентов с мезиальной височной эпилепсией

Подгруппы пациентов	Распределение пациентов по вариантам скальповой ЭЭГ					
	1	2	3	4	5	6
С признаками структурных изменений гиппокампа (n=66)	4	13	16	23	3	7
Без признаков структурных изменений (n=29)	2	4	7	7	8	1
Примечание: $\chi^2=11,610$, $p < 0.05$						

Для анализа БЭА ГК в исследование включены 8 пациентов с МВЭ; у 4 установлены глубинные электроды билатерально, у 4 — односторонне со стороны выраженных изменений ГК. В результате в анализ взяты 36 треков БЭА, зарегистрированных в 12 ГК: 4 интактных, 8 со структурным поражением. Особенностью БЭА ГК при наличии структурных изменений является доминирование медленноволновой активности дельта-диапазона, которая сопределяла 26-48 % общей спектральной мощности (Таблица 6). По параметрам БЭА ГК не были однородны. Выделены следующие подгруппы: «эпилептизированные», «выгоревшие» и условно сохранные ГК. Отличительными характеристиками «эпилептизированного» ГК были высокая амплитуда медленно-волновой активности и высокий индекс эпилептиформной активности. Для «выгоревшего» ГК характерна крайне низкая амплитуда фоновой медленной активности и низкий индекс эпилептиформной активности.

Таблица 6 – Параметры биоэлектрической активности гиппокампальных комплексов у больных с фармакорезистентной височной эпилепсией

Параметры БЭА		МРТ: склероз (-)		МРТ:склероз (+)	
		Интактный	«Эпилептизированный»	«Эпилептизированный»	«Выгоревший»
Амплитуда		230±25* [◇]	215±20* [†]	260±20* [†]	48± 15 ^{◇†}
Спектральный состав, %	Δ	19,9±7,3* [◇]	23,2±9* [†]	22,1±12,3* [†]	47,2±9 ^{◇†}
	Θ	22,9±8,8* [◇]	29,7±2,9* [†]	28,3±3,4* [†]	14,3±4,7 ^{◇†}
	α	32,7±14,5* [◇]	22,1±3,2* [†]	21,8±5,7* [†]	13,8±6,6 ^{◇†}
	β	10,7±6,4* [◇]	11,7±4,3* [†]	10,3±7,3* [†]	10,3±7,3 ^{◇†}
Iері, %		22,2±5,1* [◇]	47,9±15* [†]	44, 4±14,3* [†]	26,5±4,9 ^{◇†}
Примечание: различия достоверны (p < 0,05) при сравнении параметров следующих групп: * - интактного и «эпилептизированного» ГК; ◇ - интактного и «выгоревшего» ГК; † - «выгоревшего» «эпилептизированного» ГК					

Сформулирована гипотеза о функциональной неоднородности ГК: «эпилептизированный» гиппокамп, вероятно, является патологической детерминантой в эпилептической системе, а «выгоревший» гиппокамп в силу структурных изменений может только пассивно проводить эпилептическую активность. Для проверки выдвинутой гипотезы были проанализированы исходы селективной амигдалогиппокампэктомии, поскольку во время этой операции избирательно разрушается ГК и остаются интактными латеральные структуры височной доли. Оценка исходов после селективной амигдалогиппокампотомии показала, что удаление «выгоревшего» ГК не приводит к положительным результатам, при удалении «эпилептизированного» ГК исходы по шкале ILAE соответствуют 1-4 баллам (Таблица 7).

Стратификация пациентов по результатам МРТ не выявила признаков, способных служить надежным маркером степени функционального участия гиппокампа в эпилептической системе. В подгруппе с верифицированным склерозом наблюдалась лишь тенденция к более высокой доле пациентов с тремя типами приступов при «эпилептизированном» паттерне по сравнению с «выгоревшим», тогда как при отсутствии МР-признаков распределение было обратным, однако эти различия не достигали статистической значимости.

Таблица 7 – Распределение пациентов по исходам селективной амигдалогиппокампотомии (через 2 года)

Паттерн активности гиппокампа	Исход амигдалогиппокампотомии по ILAE, кол-во наблюдения		χ^2	p-уровень
	1-3	4-5		
«Эпилептизированный»	3	1	3.938	P=0.048
«Выгоревший»	-	3		

Сопоставление выделенных нейрофизиологических фенотипов ГК с клиническими данными показало, что различия в характере БЭА не находят прямого отражения в семиологии приступов (Таблица 8).

Таблица 8 – Количество типов приступов при различных нейрофизиологических вариантах вовлечения гиппокампального комплекса в эпилептическую систему (с учетом МР-данных)

Степень вовлечения гиппокампа в эпилептическую систему	Количество типов приступов		
	1	2	3
«Выгоревший» гиппокамп	2	9	1
«Эпилептизированный» гиппокамп	1	9	2
Всего n=24	3	18	3
Примечание: $\chi^2=0,667$, $p>0.05$ ($p=0.717$)			

Результаты видео-ЭЭГ-мониторинга также не отражали функциональной роли ГК: распределение вариантов ЭЭГ-паттернов в обеих подгруппах не отличалось от равномерного теоретического распределения ($\chi^2=NaN$, $p>>0,05$).

Таким образом, совокупный анализ клинических проявлений, результатов МРТ и данных видео- ЭЭГ-мониторинга демонстрирует, что ни один из этих методов не позволяет достоверно дифференцировать функциональные типы ГК, что обуславливает необходимость применения инвазивного мониторинга БЭА ГК.

При хирургическом лечении фармакорезистентной МВЭ предоставляется возможность оценить реактивность БЭА ГК на действие ингаляционных анестетиков, что позволяет найти дополнительные параметры оценки роли ГК в эпилептической системе (Рисунок 1).

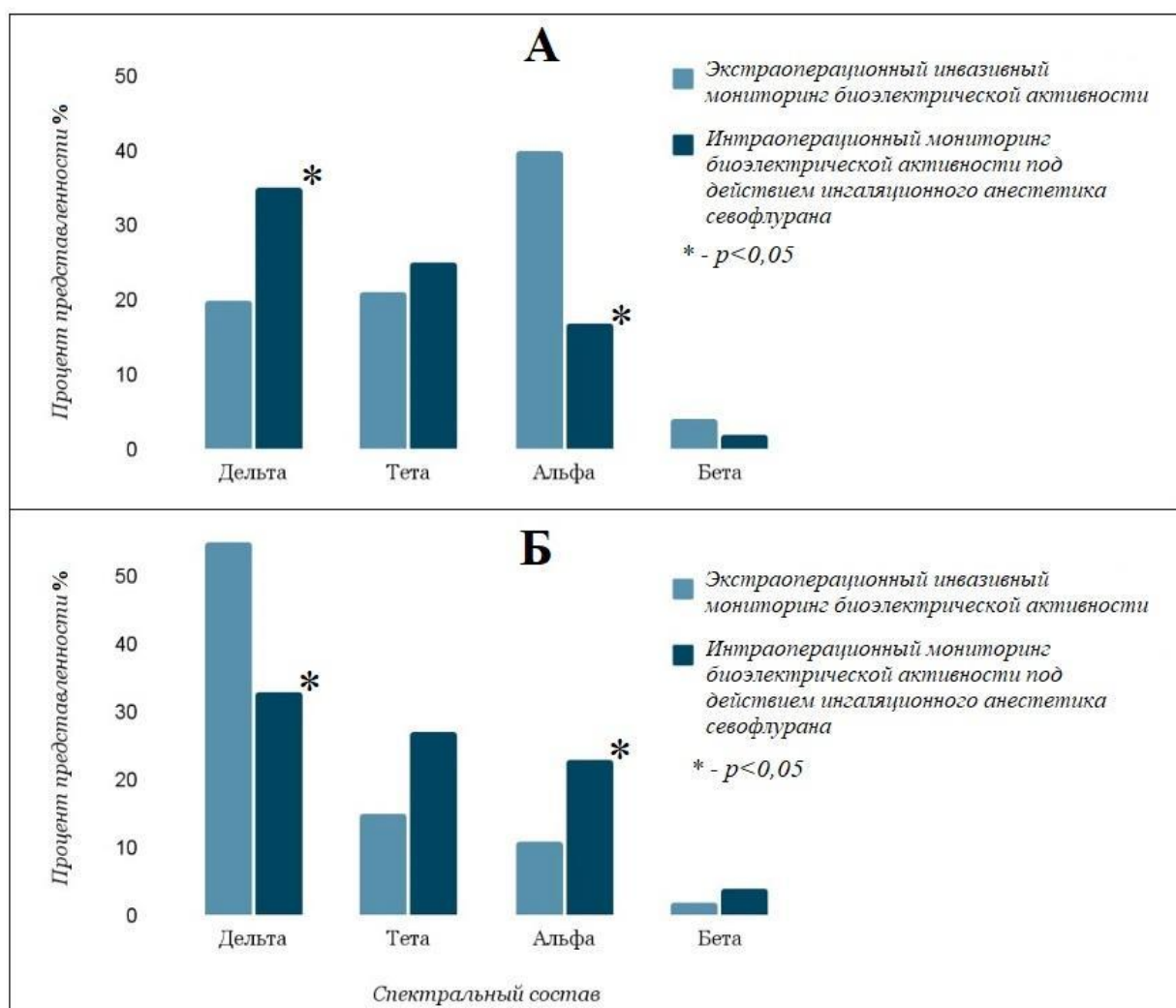


Рисунок 1 – Изменение спектрального состава биоэлектрической активности интактного гиппокампального комплекса (А) и гиппокампального комплекса со структурными изменениями (Б) по данным МРТ

ГК без признаков структурных поражений в состоянии пассивного бодрствования формируют фоновый паттерн преимущественно за счет неритмизированной активности тета и альфа диапазонов частот (рисунок 1). Ингаляционный анестетик севофлуран вызывает дозозависимое угнетение БЭА: снижение доли альфа-диапазона и закономерное повышение представленности активности дельта и тета диапазонов. При структурных поражениях ГК в состоянии пассивного бодрствования паттерн БЭА формировался активностью дельта-диапазона. Под влиянием ингаляционного анестетика севофлурана дельта-активность редуцировалась, увеличивалась доля альфа- и тета- диапазонов в мощностном спектре, формировался паттерн «дизритмии» ($\chi^2=8.4$ при критическом значении $\chi^2 = 6.6$, $p = 0.004$).

Для подтверждения сформулированной гипотезы о неоднородности ГК и, как следствие, различной роли в эпилептической системе было выполнено

дополнительное исследование параметров БЭА ГК у пациентов с опухолями височной доли, ассоциированной со структурной эпилепсией (n=17). Результаты подтвердили выдвинутую гипотезу: интактный гиппокампальный комплекс при воздействии ингаляционного анестетика севофлурана демонстрирует высокоамплитудную медленноволновую активность дельта диапазона.

Таким образом, полученные результаты позволили обосновать расширенный алгоритм нейрофизиологического обследования больных с фармакорезистентной МВЭ (Рисунок 2).

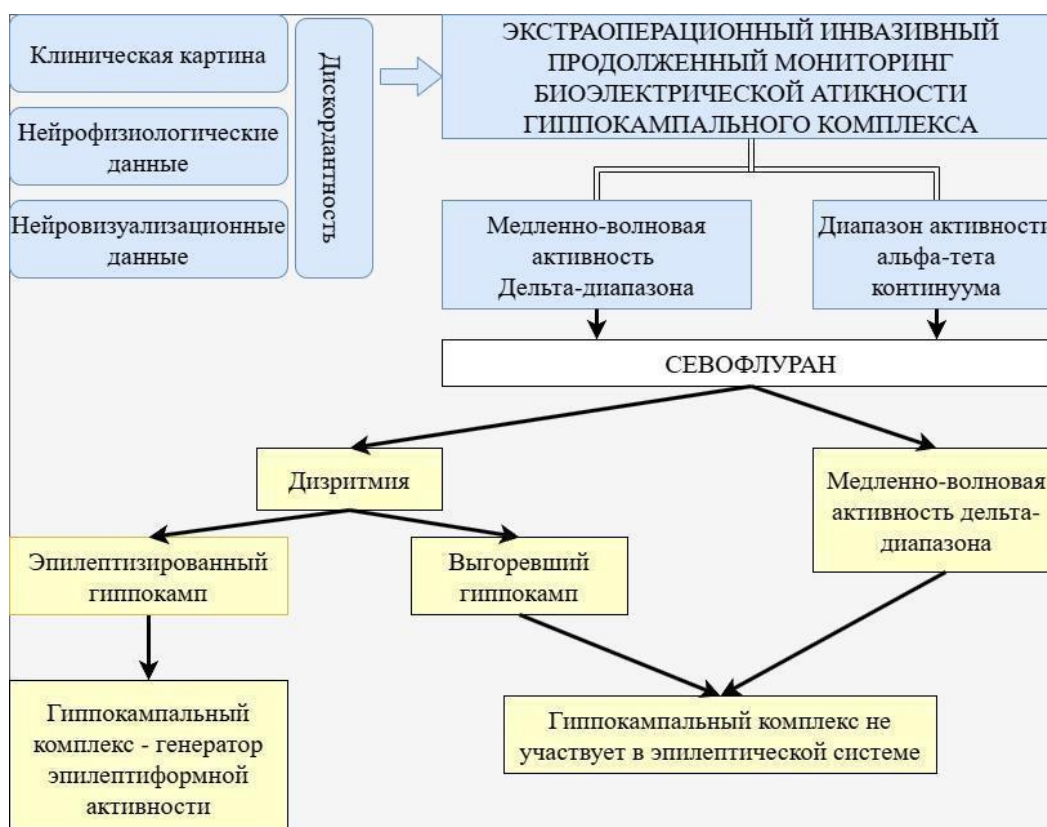


Рисунок 2 – Алгоритм прехирургического обследования пациентов с мезиальной эпилепсией фармакорезистентного течения с дискордантностью картин

При дискордантности клинической, нейровизуализационной и нейрофизиологической картин, а также при невозможности инвариантной локализации иктального паттерна по данным видео-ЭЭГ мониторинга показан продолженный инвазивный мониторинг с регистрацией ЭСубКоГ с обеих сторон не только в состоянии спокойного бодрствования, но и в условиях ингаляционной анестезии. При регистрации в состоянии спокойного бодрствования паттерна, сформированного низкоамплитудной полиморфной активности с низким индексом эпилептиформной стигматов (паттерн «выгоревшего» гиппокампа) ГК не является

детерминантой эпилептической системы. Если при действии севофлурана наблюдается состояние «дизритмии», то данный ГК определяется как «эпилептизированный» и рекомендуется к включению в зону резекции.

Для определения специфичности и чувствительности предлагаемого алгоритма была построена модель мультиномиальной логистической регрессии, включающей спектральные составы БЭА ГК, зарегистрированные экстраоперационно и интраоперационно. Лучший результат продемонстрировал индекс соотношения мощности в альфа и дельта диапазоне частот ($Ind=\alpha/\Delta$). При проверке модели методом кросс-валидации чувствительность составила 69%, специфичность – 68%, площадь под кривой ошибок – 0,75 (Рисунок 3).

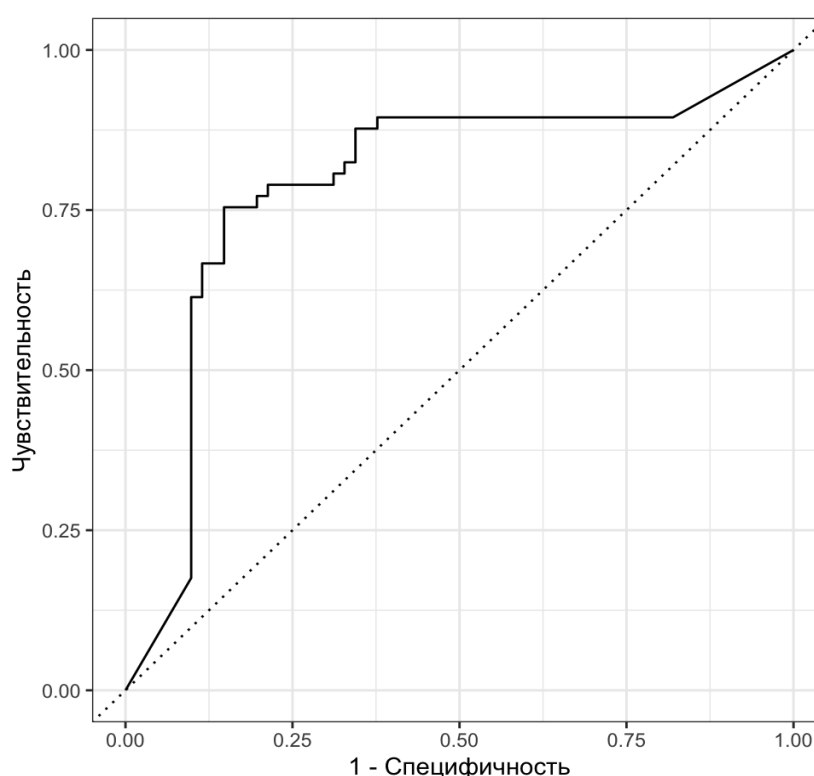


Рисунок 3 – Статистическая модель алгоритма оценки параметров активности гиппокампального комплекса

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью работы было выявление взаимосвязи клинических проявлений фармакорезистентной МВЭ с параметрами БЭА ГК при его различных вариантах структурных изменений. Анализ клинической картины показал, что для МВЭ характерны ороалиментарные автоматизмы, которые достоверно чаще встречались у пациентов с билатеральной эпилептической системой по данным ЭЭГ (билатеральная синхронизация, зеркальные очаги). Установлено, что наличие МРТ-признаков склероза не является обязательным условием формирования эпилептиформной

активности в ГК. Отмечалась дискордантность между клинической картиной, результатами нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований, что обосновывало проведение инвазивного мониторинга БЭА ГК. В 45–47% случаев при отсутствии структурных изменений по данным МРТ регистрировался паттерн «замедления» БЭА. Сравнительный анализ экстра- и интраоперационной регистрации БЭА показал, что реактивность ГК при ингаляционной анестезии севофлураном определяется степенью его поражения: в относительно сохранных структурах отмечалось дозозависимое замедление активности, тогда как в «эпилептизированных» — формирование дизритмии и эпилептиформной активности. Севофлуран может рассматриваться как «фармакологический зонд» для выявления скрытой вовлеченности ГК в эпилептическую систему. Выявление признаков эпилептизации ГК служит основанием для включения его в зону резекции, тогда как регистрация паттерна «выгорания» свидетельствует о том, что ГК, вероятно, не является детерминантным генератором в эпилептической системе.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с мезиальной височной эпилепсией со структурными изменениями гиппокампального комплекса в клинической картине фокальных приступов значимо чаще встречаются сложные двигательные феномены, а именно ороалиментарные автоматизмы (71% наблюдений, $p < 0.05$).

2. Одностороннее структурное изменение гиппокампального комплекса достоверно чаще формирует на скальповой ЭЭГ билатеральную эпилептиформную активность (билатеральная синхронизация, система «зеркальных очагов») ($\chi^2 = 4.568$, $p < 0.05$). Наличие билатеральной системы по данным предоперационной ЭЭГ не ассоциируется с повышением риска неблагоприятного исхода резективного хирургического лечения ($p < 0.05$).

3. При структурных изменениях в гиппокампальном комплексе интериктальная активность гиппокампа может быть представлена двумя нейрофизиологическими фенотипами: «эпилептизированный» паттерн, с регулярной эпилептиформной активностью на фоне высокоамплитудной дельта активности (55% наблюдений) и паттерном «выгорания», сформированным полиморфной активностью низкой амплитуды, редкая эпилептиформная активность вторично распространяется из височной коры (45% наблюдений). Выделенные фенотипы отражают различные патогенетические механизмы: «эпилептизированный» гиппокамп является детерминантным генератором, «выгоревший», скорее всего, принимает участие в

пассивном распространении разрядной активности, генерируемой в височной коре.

4. Анализ реактивных изменений биоэлектрической активности гиппокампального комплекса при ингаляционной анестезии севофлураном позволяет уточнить роль гиппокампа в структурно-функциональной организации эпилептической системы: модель мультиномиальной логистической регрессии обладает чувствительностью 69%, специфичность 68%, ($p=0.044$).

5. Алгоритм нейрофизиологического обеспечения резективных видов хирургического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии, который строится на результатах совокупного анализа данных экстраоперационного и интраоперационного мониторинга биоэлектрической активности коры и гиппокампального комплекса, увеличивает точность верификации эпилептогенной зоны, повышает долю благоприятных исходов лечения ($p=0.048$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анализ биоэлектрической активности гиппокампального комплекса, зарегистрированной при инвазивном экстраоперационном нейрофизиологическом мониторинге, следует проводить на эпохах, соответствующих спокойному бодрствования при закрытых глазах.

2. Для верификации эпилептического очага при структурно-функциональных изменениях гиппокампа комплексная оценка биоэлектрической активности гиппокампального комплекса должна включать расчет спектрального состава в покое и при действии ингаляционных анестетиков. Критериями включения гиппокампа в эпилептическую систему является большая доля активности дельта-диапазона в состоянии спокойного бодрствования, состояние “дизритмии” с большой долей тета- и альфа- диапазонов при ингаляционной анестезии севофлураном.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Оценка взаимосвязи отдаленных (свыше 5 лет) исходов хирургического лечения с параметрами БЭА гиппокампального комплекса, зарегистрированными на этапе прехирургического обследования и при нейрофизиологическом интраоперационном мониторинге.

2. Определение взаимосвязи патогистологического типа поражения гиппокампального комплекса с параметрами его биоэлектрической активности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Фармакорезистентная височная эпилепсия: взаимоотношение эпилептиформной активности и структурных изменений в гиппокампе / **С. Э. Васина (Черенкова)**, Е. В. Марченко, А. М. Александров [и др.] // **Трансляционная медицина.** – 2020. – Т. 7, № 6. – С. 46–54.
2. Hippocampal sclerosis is not always accompanied by the generation of epileptiform activity in it / **S.E. Vasina (Cherenkova)**, A.M. Aleksandrov, M.E. Pavlovskaya, M.V. Aleksandrov // Abstracts of the 6th Congress of the European Academy of Neurology, Virtual 2020 // *European Journal of Neurology.* – 2020. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 823.
3. **Васина (Черенкова), С.Э.** Фармакорезистентная височная эпилепсия: формирование эпилептиформной активности в гиппокампе не имеет линейной связи с его структурными изменениями / **С.Э. Васина (Черенкова)**, А.М. Александров, Е.А. Кожевникова // *Нейрохирургия.* – 2020. – Т. 22, № 3. – Приложение: Материалы II Всероссийской конференции молодых нейрохирургов – 2020. – С. 18.
4. Механизмы генерации биоэлектрической активности в гиппокампальном комплексе при фармакорезистентной височной эпилепсии / **С.Э. Васина (Черенкова)**, Е.А. Астахова, А.М. Александров [и др.] // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* – 2020. – № 71, прил. 3. – С. 157–158.
5. **Васина (Черенкова), С.Э.** Дискордантность эпилептиформной активности и структурных изменений в гиппокампе при фармакорезистентной височной эпилепсии / **С.Э. Васина (Черенкова)**, А.М. Александров, Е.А. Кожевникова // *Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2020: сборник тезисов LXXXI научно-практической конференции с международным участием.* – СПб., 2020. – С. 129.
6. Сопряжение структурных изменений гиппокампа и эпилептиформной активности / **С.Э. Васина (Черенкова)**, А.М. Александров, Е.А. Кожевникова, М.В. Александров // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова.* – 2020. – Т. 12. – Специальный выпуск. – С. 105–106.
7. Биоэлектрическая активность структурно измененного гиппокампа / **С.Э. Васина (Черенкова)**, Е.А. Астахова, А.М. Александров [и др.] // *Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация – 2020: материалы конференции* / – СПб., 2020. – С. 140–141.
8. Взаимоотношение биоэлектрической активности и структурных изменений в гиппокампе при височной фармакорезистентной эпилепсии / **С. Э.**

Васина (Черенкова), Е. А. Астахова, Е. В. Марченко [и др.] // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 5–13.

9. Генерация биоэлектрической активности в гиппокампальном комплексе у больных с фармакорезистентной височной эпилепсией / **С.Э. Васина (Черенкова), Е.А. Астахова, А.М. Александров [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2021. – Т. 13. – Специальный выпуск. – С. 105.**

10. Мониторинг биоэлектрической активности гиппокампального комплекса: действие ингаляционных анестетиков как функциональная проба / **С.Э. Васина (Черенкова), М. М. Тастанбеков, Р. В. Назаров, М. В. Александров // Медицинский алфавит. – 2021. – № 28. – С. 16–22.**

11. **Васина (Черенкова), С.Э.** Системность и специфичность периодических паттернов интраоперационной электрокортикограммы при вовлечении глубоких структур височной доли в эпилептическую систему / **С.Э. Васина (Черенкова), И.А. Костенко, М.В. Александров // Актуальные вопросы функциональной и ультразвуковой диагностики: сборник тезисов V Всероссийской научно-практической конференции, 2021. – С. 12–13.**

12. Влияние ингаляционной анестезии на генерацию биоэлектрической активности гиппокампального комплекса / **С. Э. Васина (Черенкова), А. М. Александров, М. М. Тастанбеков, М. В. Александров // Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация : материалы конференции. – 2022. – С. 36–38.**

13. Epileptic Focus in Drug-Resistant Epilepsy: Structure, Organization, and Pathophysiology / **S. E. Vasina (Cherenkova), Y. M. Zbrodskaya, O. N. Gaykova [et al.] // Epilepsy – Seizures without Triggers. – London : IntechOpen, 2023. – P. 100–123.**

14. Паттерн «выгорания» активности в гиппокампальном комплексе: прогностическое значение / **С.Э. Васина, М.М. Тастанбеков, А.М. Александров, М.В. Александров // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2023. – Т. XV. – С. 304.**

15. Характеристика биоэлектрической активности гиппокампального комплекса при фармакорезистентной мезиальной эпилепсии / **С. Э. Васина, М. М. Тастанбеков, А. М. Александров [и др.] // Медицинский алфавит. – 2023. – Т. 15, № 1. – С. 18–23.**

16. Исходы хирургического лечения фокальной фармакорезистентной эпилепсии / **С. Э. Васина, К. А. Самочерных, Г. В. Одинцова, М. В. Александров // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2025. – Т. 17, № 2. – С. 103–110.**

17. **Васина, С. Э.** Синдром мезиальной височной эпилепсии, ассоциированной со склерозом гиппокампа: клинико-электрофизиологическая характеристика / **С. Э. Васина, К. А. Самочерных, М. В. Александров** // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова.** – 2025. – Т. 17, № 3. – С. 20-26.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЭА – биоэлектрическая активность

Видео-ЭЭГ мониторинг – видео электроэнцефалографический мониторинг

ВЭ – височная эпилепсия

ГК – гиппокампальный комплекс

МВЭ – мезиальная височная эпилепсия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

ЭКГ – электрокардиография

ЭКоГ – электрокортикография

ЭСубКоГ – электросубкортикография

ЭЭГ – электроэнцефалография

Ind – индекс соотношения мощности в альфа и дельта диапазоне частот