

На правах рукописи

БЕРДИНОВ ФАРХАД БАХРАМДЖАНОВИЧ

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ С ТУБЕРОЗНЫМ
СКЛЕРОЗОМ**

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2026

Работа выполнена на кафедре нервных болезней и нейрохирургии им. проф. Ю. С. Мартынова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Научный руководитель

Чмутин Геннадий Егорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии им. проф. Ю. С. Мартынова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Официальные оппоненты:

Зувев Андрей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий нейрохирургическим отделением, центром нейрохирургии в Федеральном государственном учреждении «Национальный медико-хирургический Центр имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ

Суфианов Альберт Акрамович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач Федерального центра нейрохирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Тюмень)

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «19» октября 2026 года в «14:30» на заседании диссертационного совета ПДС 0300.013 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 и на сайте организации.

Автореферат разослан «18» сентября 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Призов Алексей Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Туберозный склероз (болезнь Бурневиля-Прингла) – полисистемное, наследственное заболевание аутосомно-доминантного типа с распространенностью от 1:5800 до 1:10 000 новорожденных (Osborne J.P. и др., 1991; O’Callaghan F.J. и др., 1998). При туберозном склерозе (ТС) образуются доброкачественные новообразования (туберы, гамартомы) во внутренних органах, включая головной мозг, кожу, глаза, сердце, печень и почки. В основе заболевания лежит 2 типа мутаций: у пациентов с *TSC* 1-го типа обнаруживаются мутации в хромосоме 9q34, кодирующей гамартин, у пациентов с *TSC* 2-го типа – мутации в хромосоме 16p13, кодирующей туберин (Европейский консорциум по ТС, 1993; Van Slegtenhorst M и др., 1997). Выявление патогенного варианта или делеции в *TSC1* и *TSC2* является достаточным для постановки диагноза *TSC*, независимо от клинических данных (Northrup H и др., 2021). Несмотря на это в 5–8% пациентов с ТС при наличии клинических диагностических критериев, не имеют патогенного варианта гена *TSC* или делеции, выявленных путем прямого секвенирования обоих генов или анализа секвенирования всего экзома (Specchio N и др., 2024).

Среди неврологических проявлений туберозного склероза эпилептические приступы занимают ведущее место, встречаясь у 75–90% пациентов с поражением ЦНС и выступая значимым фактором инвалидизации детей (Bombardieri R и др., 2010; Дорофеева М. Ю., 2017; Curatolo P и др., 2022; Бердинов Ф.Б., и др., 2024). Туберозный склероз можно рассматривать как модель генетически детерминированной, развивающейся и эпилептической энцефалопатии — группы тяжёлых форм эпилепсии, характеризующихся часто фармакорезистентным течением и энцефалопатией, связанной с двойным воздействием самих эпилептических приступов и основной этиологии (Scheffer I.E. и др., 2017; Specchio N. и др., 2021).

Хотя первоначально противоэпилептические препараты демонстрируют эффективность, у 63–75% больных в дальнейшем развивается фармакорезистентность, что делает актуальным рассмотрение хирургических подходов к лечению (Chu-Shore C.J. и др., 201; Curatolo P и др., 2015; Бердинов Ф.Б. и др., 2025;).

Степень разработанности темы

Согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги, дети с фармакорезистентной эпилепсией должны направляться на предхирургическое обследование при неэффективности терапии двумя противоэпилептическими препаратами (Kwan P. И др., 2010). Однако, несмотря на эти положения, значительная часть пациентов с эпилепсией, ассоциированной с туберозным склерозом, своевременно не проходит необходимую предхирургическую диагностику. Более того, даже детям, направленным на обследование, нередко отказывают в хирургическом лечении. Данный факт подтверждается и в современных клинических рекомендациях по лечению эпилепсии у детей с туберозным склерозом, где подчёркивается, что хирургическое лечение остаётся недостаточно используемым и недооценённым методом лечения при фармакорезистентном течении эпилепсии (Specchio N. И др., 2023). Основными причинами этого являются особенности течения эпилепсии при туберозном склерозе: наличие мультифокальных и двусторонних потенциально эпилептогенных структурных изменений, множественных типов приступов и разнообразных эпилептиформных аномалий на ЭЭГ. Эти факторы значительно осложняют предхирургическое обследование и

принятие решений о целесообразности хирургического вмешательства. Перечисленные проблемы подчёркивают актуальность и практическую значимость изучения вопросов хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей с туберозным склерозом.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения эпилепсии у детей с туберозным склерозом.

Задачи исследования

1. Оценить клинические и электрофизиологические проявления фармакорезистентной эпилепсии у детей с туберозным склерозом, а также структурные изменения головного мозга по данным нейровизуализации.
2. Оценить диагностическое значение результатов стерео-ЭЭГ мониторинга и его влияние на исход хирургического лечения.
3. Провести анализ эффективности различных хирургических тактик, выявить прогностически значимые факторы, ассоциированные с благоприятными и неблагоприятными исходами хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей с туберозным склерозом.
4. Проанализировать частоту рецидива эпилептических приступов и причины неудовлетворительных результатов хирургического лечения на основании ближайших и отдаленных результатов.

Научная новизна

1. Оценена значимость стерео-ЭЭГ в совершенствовании дифференцированного подхода к хирургическому лечению эпилепсии у детей с туберозным склерозом.
2. Выявлены прогностически значимые факторы, влияющие на исход хирургического лечения фармакорезистентных форм эпилепсии у детей с туберозным склерозом.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Определены критерии отбора пациентов на инвазивные методы исследований (субдуральная и стерео-ЭЭГ) на этапе предхирургического обследования у детей с фармакорезистентной эпилепсией при туберозном склерозе.
2. Установлено, что стерео-ЭЭГ расширяет показания к применению хирургического лечения эпилепсии у детей с туберозным склерозом и определяет противопоказания.
3. Выявлены прогностические факторы, причины неэффективности хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии при туберозном склерозе у детей.

Методология и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и хирургического лечения детей с фармакорезистентной эпилепсией при туберозном склерозе. Исследование выполнено в отделении нейрохирургии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». Анализировались клиничко-анамнестические данные, результаты нейровизуализационных, инвазивных и неинвазивных методов электроэнцефалографии, интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и электрокортикографии (ЭКоГ), объемы и методика оперативного лечения. Использовались методы статистического анализа данных. Все сравнения считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Степень достоверности результатов

Наличие репрезентативной выборки пациентов, отобранных в соответствии с целью и задачами исследования, а также использование статистических методов обработки данных, обусловили достоверность и обоснованность диссертационного исследования, проведенного в соответствии с принципами доказательной медицины. В настоящее время в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» накоплен обширный опыт хирургического лечения эпилепсии у детей, в частности детям с эпилепсией при туберозном склерозе. Использование методов инвазивной электроэнцефалографии позволили расширить показания к хирургическому лечению эпилепсии при туберозном склерозе. История болезни пациентов была детальной и доступной для анализа, что позволило изучить несколько общих клинических, рентгенологических и хирургических характеристик в соответствии с принципами доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Стереο-ЭЭГ мониторинг, включенный в предхирургическое обследование детей с множественными потенциальными эпилептогенными очагами, позволяет выявить и определить границы эпилептогенной зоны, что играет значимую роль в определении хирургической тактики.
2. В случаях выявления двух и более независимых эпилептогенных очагов в гомологичных регионах, а также сочетания фокальной и генерализованной форм эпилепсии хирургическое лечение носит паллиативный характер, при этом хирургическое вмешательство направлено на устранение ведущего (доминантного) эпилептогенного очага.

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования апробированы на международной научно-практической конференции "Междисциплинарный подход по вопросам головы и шеи" (Самарканд, 2021), IX Всероссийском съезде нейрохирургов (Москва, 2021), 8-й ежегодной международной конференции Эмиратского общества нейрохирургов (Дубай, 2022), XXII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2023), в I Конгрессе международного общества по хирургическому лечению эпилепсии (Дубай, 2024), 9-й ежегодной международной конференции Эмиратского общества нейрохирургов (Дубай, 2024), XXIV Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу нейрохирургического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и используются в педагогической работе на кафедре нервных болезней и нейрохирургии имени Ю. С. Мартынова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Личный вклад автора

Автору принадлежит выбор направления и разработка дизайна исследования. Он лично принимал участие в обследовании и хирургическом лечении 62 пациентов (100%). Исследовал архивные материалы, осуществлял контроль в динамике пациентов в соответствии разработанным протоколом, провел анализ полученных результатов, оценил степень значимости полученных различий с помощью программ статистической обработки, сформулировал выводы и практические рекомендации. Степень личного участия более 95%.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.10 «Нейрохирургия», а именно посвящена методам диагностики и лечения эпилепсии у детей с туберозным склерозом, что будет способствовать сохранению здоровья в детской популяции, сокращению продолжительности и улучшения качества лечения, улучшению социальной адаптации ребенка, повышению качества жизни ребенка и семьи. Области исследования: разработка и усовершенствование методов диагностики и хирургического лечения эпилепсии у детей с туберозным склерозом и их внедрение в клиническую практику.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (3 статьи – в журналах, индексируемых Scopus/ВАК, 1 статья – в журналах, индексируемых ВАК и рекомендованных РУДН им. Патриса Лумумбы), 6 работ в виде тезисов в материалах конференций.

Структура и объем работы

Настоящее диссертационное исследование представлено в виде 149-страничной рукописи, структура которой включает: введение, обзор литературы, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, библиографический список из 116 источников (15 отечественных и 101 зарубежных авторов), приложения, а также 40 рисунков и 27 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование проведено на базе отделения нейрохирургии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». В рамках данного исследования проведен ретроспективный анализ 62 детей с фармакорезистентной эпилепсией при туберозном склерозе, которым проведено обследование и хирургическое лечение в период с 01.2017г по 08.2024г. Исследование было одобрено комитетом по этике Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Критерии включения пациентов в исследование: верифицированный диагноз туберозного склероза в соответствии международными рекомендациями; наличие структурных изменений на МРТ головного мозга, характерных для туберозного склероза; верифицированный диагноз фармакорезистентной эпилепсии.

Критерии исключения: генерализованная эпилепсия, верифицированная на амбулаторном этапе; отсутствие катamnестических данных за период не менее 12 месяцев.

На амбулаторном этапе на основании клинико-анамнестических данных, результатов МРТ головного мозга и видео-ЭЭГ мониторинга пациенты отобраны на предхирургическую диагностику в рамках хирургического лечения эпилепсии. Отобранные пациенты подвергались предоперационному обследованию с использованием стандартного диагностического комплекса, включающего расширенный клинический осмотр (консультации невролога,

эпилептолога, нейропсихолога и нейрохирурга), методы нейровизуализации (МРТ головного мозга по эпилептологическому протоколу), а также неинвазивное нейрофизиологическое исследование в виде длительного видео-ЭЭГ-мониторинга. У части пациентов дополнительно выполнялись ПЭТ-КТ, а также инвазивные нейрофизиологические исследования (Рисунок 1).

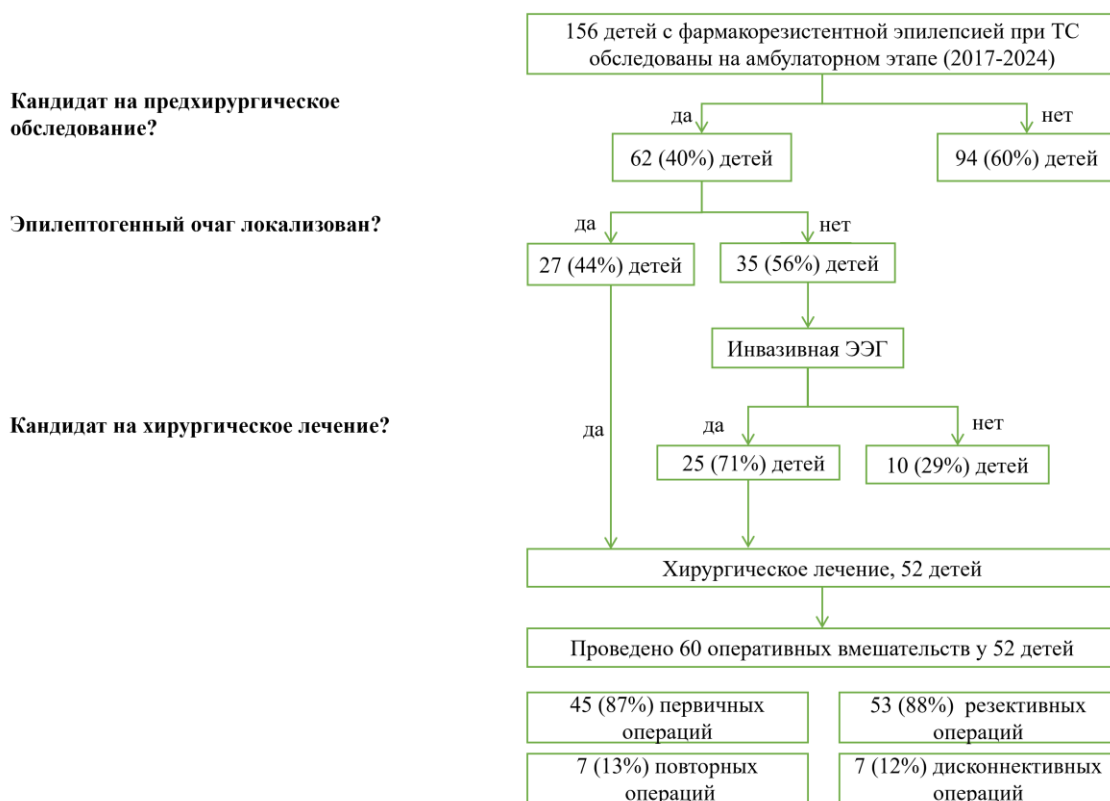


Рисунок 1 - Схема этапов отбора пациентов на диагностику с использованием инвазивной технологии и хирургическое лечение

Медиана периода послеоперационного наблюдения составила 37,5 мес [29; 56] (мин. 12 мес и макс. 102 мес). Оценка послеоперационных исходов выполнялась на контрольных точках: через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год после вмешательства, с последующим ежегодным мониторингом посредством телефонного интервьюирования.

Полученные результаты статистически обрабатывали в программе Jamovi 2.7.30. Нормальность распределения количественных признаков оценивали по критерию Шапиро–Уилка. В связи с ненормальным распределением количественные данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха — Ме [Q1; Q3], категориальные — абсолютных и относительных частот n (%). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применяли U-критерий Манна–Уитни, трех и более независимых групп — критерий Краскела–Уоллиса с последующим post-hoc анализом по критерию Данна и поправкой Холма. Различия между категориальными признаками оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона при ожидаемых частотах ≥ 5 в большинстве ячеек таблицы сопряженности, при малых ожидаемых частотах — точного теста Фишера. Для связанных категориальных признаков применяли критерий Мак-Немара. При однофакторном анализе для категориальных признаков рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. Корреляционные связи между количественными признаками оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

Факторы, статистически значимые при однофакторном анализе, дополнительно оценивали методом логистической регрессии с расчетом скорректированного отношения шансов (аОШ) и 95% ДИ. Для анализа исходов хирургического лечения применяли анализ выживаемости Каплана–Мейера с оценкой вероятности сохранения свободы от эпилептических приступов в период катамнестического наблюдения. Межгрупповые различия оценивали по лог-ранговому критерию. Независимые факторы, ассоциированные со временем до рецидива приступов, определяли с использованием многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса с расчетом HR и 95% ДИ. Пропорциональность рисков проверяли по остаткам Шенфельда. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Результаты представляли в виде таблиц, графиков, рисунков и периоперационного фотодокументирования.

Предхирургическое обследование

Все пациенты были осмотрены мультидисциплинарной командой, включавшей невролога-эпилептолога, нейрохирурга, нейрорадиолога, генетика и нейропсихолога. Оценивали анамнез заболевания, жизни, перинатальный и семейный анамнез, особенности семиотики и течения эпилепсии, включая возраст дебюта и длительность заболевания. Анализировали фармакологический анамнез, количество применявшихся и принимаемых на момент хирургического лечения противоэпилептических препаратов и эффективность терапии. Также учитывали результаты генетического исследования *TSC1/TSC2* и сведения о ранее выполненных операциях по поводу эпилепсии, их объеме и эффективности.

Отобранные пациенты на предхирургическую диагностику проходили МРТ головного мозга по эпилептологическому протоколу. В части случаев при расположении эпилептогенной зоны в или вблизи с моторной корой выполняли DTI-трактографию для визуализации пирамидного тракта по отношению к эпилептогенной зоне. В связи с недостаточно информативными результатами МРТ и ВЭЭГ с целью подтверждения гипотезы о локализации эпилептогенного очага проводили ПЭТ/КТ головного мозга с ^{18}F -дезоксиглюкозой.

Продолженный скальповый видео-ЭЭГ мониторинг выполнялся всем пациентам по международной системе наложения электродов «10-20». В среднем длительность записи составляла 45 часов, варьировалась от 10 часов до 168 часов.

Показаниями на инвазивную ЭЭГ являлись расхождение клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных данных; наличие более одной ЭЗ по результатам неинвазивных методов обследований; определение границ ЭЗ при обширных поражениях и/или расположении в/рядом с функционально значимой зоной головного мозга; предыдущие резекции в анамнезе при условии инициации эпилептических приступов из предыдущей зоны резекции. С целью инвазивной электроэнцефалографии применялись субдуральные (гриды или стрипы) и глубинные электроды. Детям, отобранным на стерео-ВЭЭГ мониторинг следующим этапом, выполняли продолженный скальповый видео-ЭЭГ мониторинг с применением международной системы наложения электродов «10-10». Длительность записи в среднем составляла 140 часов, варьировалась от 22 часов до 160 часов. На основании полученных результатов совместно с нейровизуализационными данными строилась карта имплантации глубинных электродов.

На каждом этапе включая обсуждение результатов неинвазивных, инвазивных методов исследований, в определении показаний и объема нейрохирургического вмешательства, противопоказаний к хирургическому лечению выполнялось мультидисциплинарной командой на эпилептологическом консилиуме. После выбора оптимальной хирургической тактики с

родителями пациента детально обсуждались соотношение пользы и рисков рекомендованного вида хирургического вмешательства, с определением прогноза оперативного лечения.

Методика хирургического лечения

В случае расположения эпилептогенной зоны непосредственно в или вблизи с функционально значимыми зонами головного мозга выполнялась селективная резекция тубера. Неотъемлемой частью при резекции тубера в моторной коре является использование нейрофизиологического мониторинга. Учитывая эпилептогенность перитуберальной мозговой ткани, резекция эпилептогенного субстрата производилась с окружающей мозговой тканью до 2-х см во вне функционально значимых зонах головного мозга. В случаях расположения туберов в виде комплекса, состоящий от двух до нескольких туберов, которые располагаются в рамках одной доли или же затрагивают две и более долей выполняли более расширенные резективные операции: лобэктомия, мультилобарная резекция, дисконнективные операции.

Оценка результатов хирургического лечения

Оценка послеоперационных исходов выполнялась на контрольных точках: через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год после вмешательства, с последующим ежегодным мониторингом посредством телефонного интервьюирования. Для оценки исходов хирургического лечения использовали классификацию ILAE рекомендуемая Международной противоэpileптической лиги (ILAE). Также анализировали изменения фармакотерапии после проведенной операции, результаты контрольной ВЭЭГ. Качество жизни ребенка оценивалась с помощью адаптированной русскоязычной версии опросника «Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ АНАЛИЗ

Результаты клинико-анамнестического обследования

Дебют эпилептических приступов чаще всего в возрасте до 6 месяцев включительно, что составило 85,4% (53n). Из них у 43% дебют в первый месяц жизни, в первые две недели жизни 28,3% (Рисунок 2). В предоперационном периоде подавляющее большинство пациентов (90,3%) демонстрировали ежедневные эпилептические приступы, в 9,7% пациентов частота приступов составляла 2–5 эпизодов в неделю (Рисунок 3).

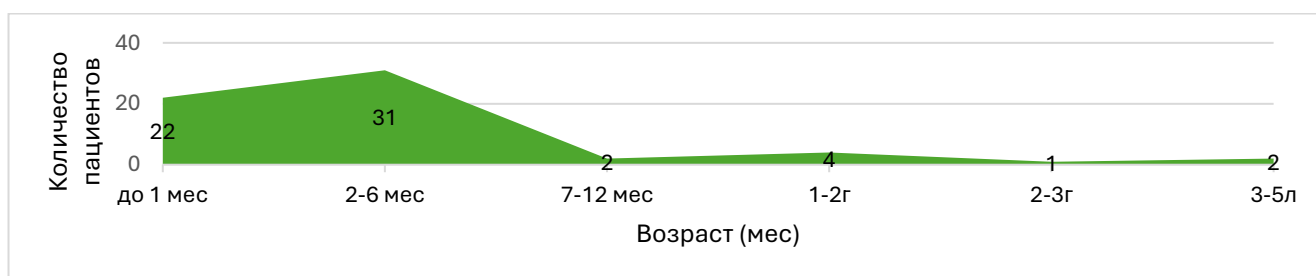


Рисунок 2 – Распределение пациентов в зависимости от возраста дебюта эпилептических приступов



Рисунок 3 – Распределение пациентов в зависимости от частоты эпилептических приступов

Медианная частота эпилептических приступов была больше у пациентов с дебютом заболевания в первый месяц жизни — 22,5 [10,0; 39,3] приступа в сутки (Рисунок 4), по сравнению с пациентами с дебютом в возрасте 2–6 месяцев — 6,0 [2,5; 12,5], 7–12 месяцев — 10,0 [5,5; 12,5] и старше 12 месяцев — 5,5 [2,25; 9,5] приступа в сутки; различия между группами были статистически значимыми ($\chi^2 = 15,0$; $df = 3$; $p = 0,002$).

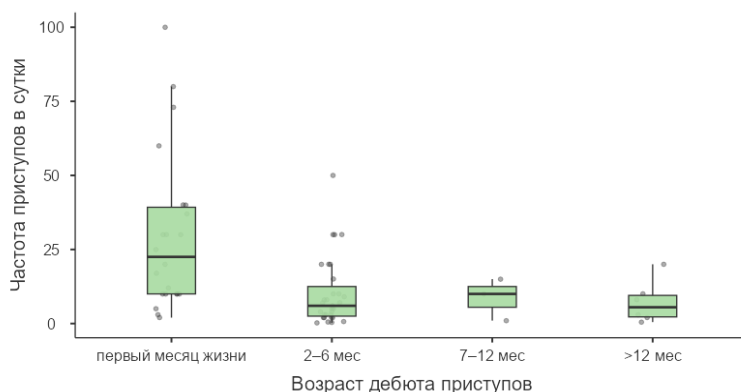


Рисунок 4 – Распределение пациентов по частоте эпилептических приступов в зависимости от возраста дебюта

Таблица 1 – Клинико-анамнестические данные пациентов

Характеристика	Все пациенты (N=62)
Пол	
Мальчики, n (%)	31 (50%)
Девочки, n (%)	31 (50%)
Дебют эпилепсии (мес), Me [Q ₁ ; Q ₃]	2 [1; 4]
Частота приступов в сутки, Me [Q ₁ ; Q ₃]	10 [5; 30]
Частота приступов в неделю, Me [Q ₁ ; Q ₃]	4 [2; 4]
Количество ПЭП суммарно, Me [Q ₁ ; Q ₃]	4 [3; 4]
Количество ПЭП на момент операции, Me [Q ₁ ; Q ₃]	3 [2; 3]
Длительность эпилепсии (мес), Me [Q ₁ ; Q ₃]	29 [12; 42,8]
Возраст на момент операции (мес), Me [Q ₁ ; Q ₃]	34 [15,4; 53]
Генетика	
TSC1, n (%)	8 (13%)
TSC2, n (%)	35 (56%)
нет мутаций, n (%)	5 (8%)
не выполняли, n (%)	14 (23%)
Предыдущие операции	
Резекции, n (%)	3 (4,8%)
Имплантация VNS, n (%)	1 (1,6%)
Тип эпилептических приступов	
Фокальные приступы, n (%)	61 (98,4%)
Генерализованные приступы, n (%)	1 (1,6%)

Генерализованные приступы отмечены в 1,6% случаев (1n), фокальные приступы с наблюдаемыми проявлениями - в 54,8% случаев (34n), фокальные приступы без наблюдаемых проявлений - в 37,1% случаев (23n). У 6,5% детей (4n) отмечалось сочетание фокальных приступов с наблюдаемыми проявлениями и без них. По семиотике у 56,5% пациентов убедительных латерализационных и локализационных признаков не выявлено (Таблица 2).

В 94% случаев пациенты за время течения эпилепсии принимали больше двух противоэпилептических препаратов (Рисунок 5). Медиана суммарного количества

применившихся ПЭП за время течения эпилепсии составила 4 [3;4], от двух до 8 препаратов. У пациентов, принимавших суммарно 2 ПЭП и направленных на предоперационную диагностику медиана длительности эпилепсии составила 7,5 мес [5,75; 14,8] ($\chi^2(3) = 10,42$; $p = 0,02$). При попарном сравнении статистически значимые различия были выявлены между группами 2 ПЭП и 5–8 ПЭП, а также между группами 3 ПЭП и 5–8 ПЭП ($p = 0,04$) (Рисунок 6).

Таблица 2 – Семиологические признаки эпилептических приступов

Пациентов всего=62 (%)	Латерализация	Локализация
35 (56,5%)	не убедительные данные	
13 (21%)	Правое полушарие	нет
9 (14,5%)	Левое полушарие	нет
1 (1,6%)	Правое полушарие	Лобный регион
1 (1,6%)	Правое полушарие	Лобно-теменной регион
2 (3,2%)	Левое полушарие	Лобный регион
1 (1,6%)	нет	Височная доля

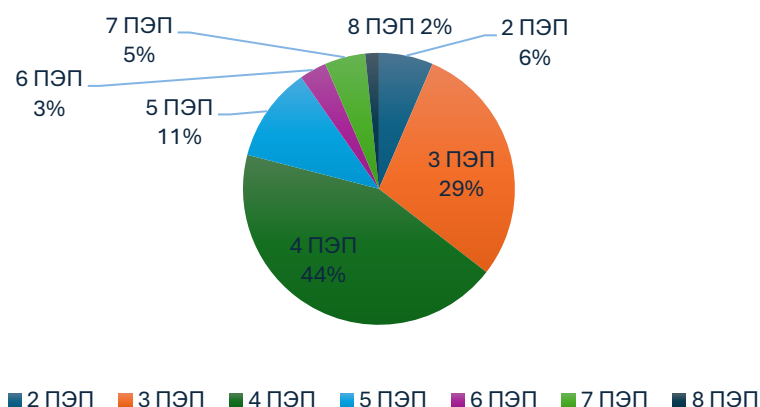


Рисунок 5 – Распределение пациентов по суммарному количеству применявшихся противоэпилептических препаратов за время течения эпилепсии

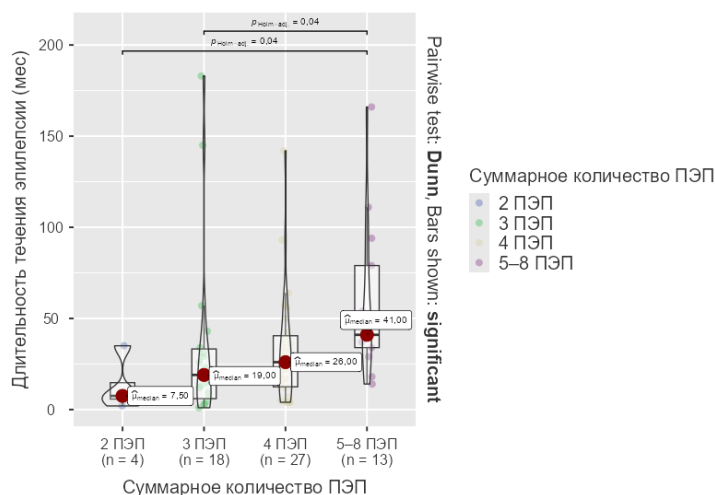


Рисунок 6 – Распределение пациентов в зависимости от количества суммарно применявшихся ПЭП и длительности течения эпилепсии

Результаты нейровизуализационного обследования

В одном из клинических случаев при ограниченной диагностической ценности данных МРТ и видео-ЭЭГ-мониторинга для уточнения локализации эпилептогенного очага было выполнено ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. МРТ-картина у пациентов характеризовалась типичными проявлениями туберозного склероза, включающими: множественные кортикальные и

субкортикальные туберы, трансмантийные изменения, субэпендимарные узлы, субэпендимарные гигантские астроцитомы (СЭГА) (Таблица 3).

Таблица 3 – Супра/инфратенториальные поражения головного мозга

Супратенториальные поражения головного мозга	n (%)
Туберы кортикальные/субкортикальные	62 (100%)
Субэпендимальные узлы	49 (79%)
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА)	11 (18%)
Агенезия/дисплазия мозолистого тела	3 (5%)
Гемимегалоэнцефалия	2 (3,2%)
Венозная ангиома	1 (1,6%)
Инфратенториальные поражения	5 (8%)
Агенезия/гипоплазия червя или полушария мозжечка	5 (8%)
Глиома таламуса, среднего мозга	1 (1,6%)

Результаты нейрофизиологического обследования

Таблица 4 – Результаты скальпового ВЭЭМ

Латерализация		Локализация		Пациенты	
Не убедительные данные за эпилептогенную зону				5 (8,1%)	
Диффузные иктальные паттерны с преобладанием акцента в одном из регионов				5 (8,1%)	
Правое полушарие	нет	21 (34%)	2 (3,2%)		
	Лобный регион		4 (6,5%)		
	Височный регион		1 (1,6%)		
	Лобно-височный регион		4 (6,5%)		
	Лобно-теменной регион		5 (8,1%)		
	Лобно-височно-теменной регион		2 (3,2%)		
	Височно-теменной регион		1 (1,6%)		
	Теменно-затылочно-височный регион		2 (3,2%)		
Левое полушарие	нет	21 (34%)	1 (1,6%)		
	Лобный регион		3 (4,8%)		
	Височный регион		2 (3,2%)		
	Теменной регион		2 (3,2%)		
	Лобно-височный регион		2 (3,2%)		
	Лобно-теменной регион		5 (8,1%)		
	Лобно-височно-теменной регион		1 (1,6%)		
	Височно-теменной регион		3 (4,8%)		
Теменно-затылочно-височный регион			2 (3,2%)		
Билатеральный характер				10 (16,1%)	
Левый теменной, правый лобно-теменной регионы				1 (1,6%)	
Бифронтальный регион				2 (3,2%)	
Биокципитальный регион				1 (1,6%)	
Правый лобно-височный, левый теменной регионы				1 (1,6%)	
Лобно-теменные регионы с двух сторон				1 (1,6%)	
Теменно-затылочно-височные регионы с двух сторон				1 (1,6%)	
Правый лобно-теменной, левый теменно-затылочный регионы				1 (1,6%)	
Левый лобно-височный, правый лобно-теменной регионы				1 (1,6%)	
Правый теменно-височно-затылочный, левый лобно-теменной регионы				1 (1,6%)	
Итого				62 (100%)	

Длительность скальпового ВЭМ составляла от 10 до 168 часов (Таблица 4). По результатам скальпового ВЭЭГ 3 (4,8%) детей отобраны на субдуральную ЭЭГ, 31 (50%) ребенок на стерео-ЭЭГ и одному (1,6%) ребенку выполнена поэтапная комбинация субдуральной и стерео-ЭЭГ в связи с сохранением приступов после первичной резекции. В таблице 5 и 6 представлены основные данные детей, подвергшиеся инвазивной ЭЭГ.

Таблица 5 – Характеристика пациентов, подвергшихся инвазивной ЭЭГ

Характеристика	Субдуральная ЭЭГ	Стерео-ЭЭГ	P value
Количество пациентов**	4 (6%)	32 (52%)	
Возраст на момент установки (мес), Ме	6,5 мес [3,5;12,3]	40 мес [28,5;63,5]	0.002*
мин-макс (мес)	2-22мес	17-112мес	
Длительность эпилепсии (мес), Ме	5,5 мес [3,5;10,8]	33 мес [25,5;56,3]	0.003*
Односторонняя установка	4 (100%)	2 (6,2%)	
Двухсторонняя установка		30 (93,8%)	
Длительность записи (дней), Ме	7,5 дней [6,5;8]	13,5 дней [11,8;17]	
Количество электродов, Ме	2,5 [2;3]	13,5 [12;16]	
Суммарное количество электродов	10	441	

Примечание. *Применялся тест Манна-Уитни; **Одному пациенту поэтапно выполнены субдуральная и стерео-ЭЭГ.

Таблица 6 – Результаты инвазивной ЭЭГ

Латерализация	Локализация	Пациенты
Субдуральная ЭЭГ		
Правое полушарие	Височная доля	1 (2,7%)
Левое полушарие	Височная доля	1 (2,7%)
	Лобная доля	1 (2,7%)
	Теменно-затылочно-височная область	1 (2,7%)
Стерео-ЭЭГ		
Левое полушарие	Лобная доля	3 (8,5%)
	Оперкулярные отделы лобной доли	2 (5,6%)
	Периrolандическая область	1 (2,7%)
	Медиальные отделы лобной доли, передние отделы поясной извилины, передние и средние отделы островковой доли	1 (2,7%)
	Теменная доля	3 (8,5%)
	Затылочная доля	1 (2,7%)
	Полус височной доли	1 (2,7%)
	Лобно-височная область	1 (2,7%)
	Лобно-теменная область	2 (5,6%)
	Теменно-затылочно-височная область	1 (2,7%)
Правое полушарие	Лобная доля	7 (20%)
	Периrolандическая область	1 (2,7%)
	Лобная доля и теменно-височная область	1 (2,7%)
	Теменно-затылочно-височная область в сочетании с диффузным иктальным паттерном независимо	1 (2,7%)
Билатеральный характер		
Теменно-затылочно-височные области с преобладанием справа		1 (2,7%)
Диффузные иктальные паттерны		5 (14%)
Итого		35 (100%)

По результатам стерео-ВЭЭГ 10 (16%) пациентов не прошли этап хирургического лечения (Таблица 7).

Таблица 7 – Причины не проведенного хирургического лечения пациентам в исследуемой группе после стерео-ЭЭГ мониторинга

Причины	Всего=35
Противопоказания	6/35 (17,1%)
Диффузные иктальные паттерны	5/35 (14,3%)
Наличие фокальных и диффузных паттернов	1/35 (2,9%)
Отказ родителей от операции	4/35 (11,4%)
Итого	10 (28,6%)

При сопоставлении семиотики приступов с данными скальповой ЭЭГ в группе пациентов, перенесших хирургическое лечение, наибольшая информативность семиотики отмечалась при региональном паттерне: локализация и латерализация эпилептогенной зоны были возможны в 7,7% (4n) случаев. При мультирегиональных и билатеральных паттернах семиотика, как правило, имела ограниченное, латерализационное значение либо не позволяла выявить локализационно-латерализационные признаки. Полное или частичное соответствие семиотики с результатами скальп-ЭЭГ имело 46% (24n) случаев (Таблица 8).

Таблица 8 – Сопоставление семиотики с данными скальповой ЭЭГ у оперированных пациентов

ВЭЭГ \ Семиотика	Локализация и латерализация	Латерализация	Не выявлены	Итого
Региональный паттерн	4 (7,7%)	8 (15,4%)	2 (3,8%)	14 (26,9%)
Мультирегиональный паттерн	1 (1,9%)	12 (23,1%)	9 (17,3%)	22 (42,3%)
Полушарный паттерн	—	2 (3,8%)	1 (1,9%)	3 (5,8%)
Билатеральный или два очага в одном полушарии	—	2 (3,8%)	8 (15,4%)	10 (19,2%)
Диффузный паттерн	—	1 (1,9%)	—	1 (1,9%)
Не выявлено	1 (1,9%)	—	1 (1,9%)	2 (3,8%)
Итого	6 (11,5%)	25 (48,1%)	21 (40,4%)	52 (100%)
Полное или частичное соответствие семиотики с результатами скальп-ЭЭГ				24 (46%)

Таблица 9 – Распределение результатов скальповой ЭЭГ и стерео-ЭЭГ у оперированных пациентов

Характеристика	Скальп-ЭЭГ, n=22	Стерео-ЭЭГ, n=22
Региональный паттерн	4 (18,2%)	16 (72,7%)
Мультирегиональный паттерн	7 (31,8%)	5 (22,7%)
Полушарный паттерн	2 (9,1%)	—
Билатеральный или два очага в одном полушарии	7 (31,8%)	1 (4,5%)
Диффузный паттерн	1 (4,5%)	—
Не выявлено	1 (4,5%)	—
Итого	22 (100%)	22 (100%)

Данные скальповой ЭЭГ полностью совпали с результатами стерео-ЭЭГ в 18,2% (4), частично совпали в 36,4% (8) и не совпали в 45,5% (10) случаев. По данным стерео-ЭЭГ мониторинга эпилептогенная зона локализована в пределах одного региона у 16 пациентов (72,7%), тогда как при скальповой ЭЭГ — у 4 пациентов (18,2%). Одновременно отмечалось

снижение частоты мультирегиональных, полушарных, билатеральных и диффузных паттернов, а также отсутствие неинформативных результатов при стерео-ЭЭГ (Таблица 9).

Результаты хирургического лечения

Виды операций и локализация эпилептогенной зоны

Медиана возраста на момент операции 29 месяцев [13,8; 42,5], от 2 до 113 месяцев. Медиана длительности течения заболевания от момента дебюта до оперативного вмешательства составила 22,5 месяцев [7,75; 36,3], от 1 до 111 месяцев. 52 пациентам с целью лечения выполнены 60 хирургических вмешательств, направленных на лечение эпилепсии. В 4 (7,6%) случаях использовали интраоперационную электрокортикографию. Среди оперативных вмешательств выполненных первично с незначительным преимуществом превалирует резекция тубера с окружающей мозговой тканью (Таблица 10). Доля нерадикально выполненной первичной операции составила 5,7% (3).

Таблица 10 – Объемы выполненных оперативных вмешательств, направленных на хирургическое лечение

Операции	Всего 60 (%)
Первичные оперативные вмешательства	
Селективная резекция тубера (ТЭ)	15 (25%)
Туберэктомия с перитуберальной тканью (ТЭ+)	17 (28,3%)
Лобэктомия	11 (18,3%)
Мультилобарная резекция	5 (8,3%)
Заднеквадрантная дисконнекция	2 (3,3%)
Функциональная гемисферотомия	2 (3,3%)
Повторные оперативные вмешательства	
Селективная резекция тубера (ТЭ)	1 (1,7%)
Расширение резекции с декортикацией инсулы	1 (1,7%)
Лобэктомия	3 (5%)
Заднеквадрантная дисконнекция	1 (1,7%)
Функциональная гемисферотомия	1 (1,7%)
Повторная функциональная гемисферотомия с декортикацией инсулы	1 (1,7%)

По локализации эпилептогенной зоны преобладали унилобарные формы - 36 пациентов из 52, что составило 69,2%. В структуре унилобарных локализаций наиболее часто эпилептогенная зона располагалась в лобной доле — 28 из 36 пациентов, что составило 77,8% (Рисунок 7).

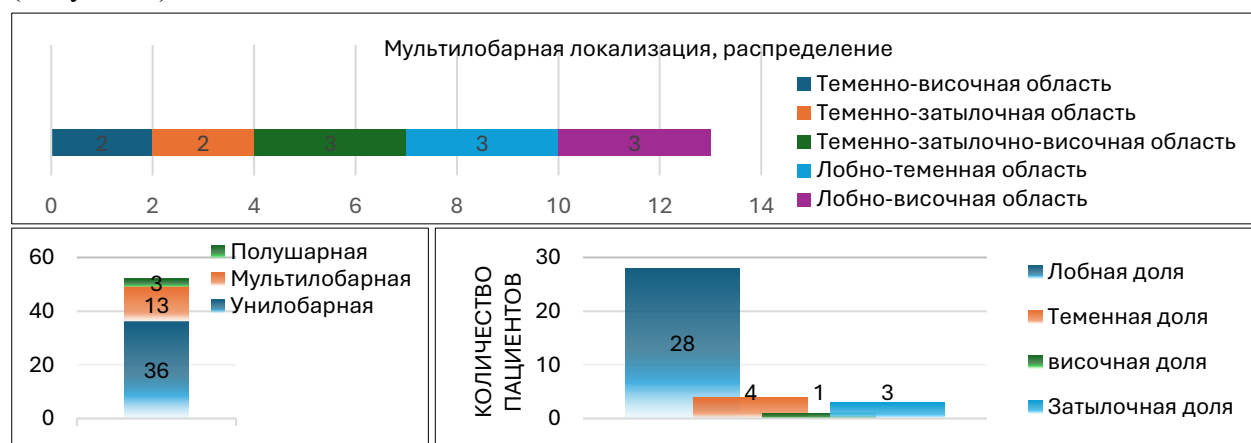


Рисунок 7 – Локализация эпилептогенной зоны

Причинами повторных оперативных вмешательств являлись наличие двух эпилептогенных очагов и запланированная двухэтапная резекция (2n), эволюция эпилепсии с формированием нового эпилептогенного очага (1n), более обширная эпилептогенная зона, чем предполагалось на этапе предоперационной подготовки (1n), а также нерадикальная первичная резекция (3n). В двух случаях это было обусловлено вовлечением моторной коры, в одном — зоны Брока. У двух пациентов с резекциями туберов в анамнезе причинами повторных резекций стали появление нового эпилептогенного очага и более обширная эпилептогенная зона.

Последствия и осложнения хирургического лечения

Непредвиденных периоперационных осложнений, непосредственно обусловленных хирургическим вмешательством и установкой электродов, выявлено не было. В послеоперационном периоде у 5 пациентов (9,6%) вследствие значительного объема резекции сформировалась сообщающаяся гидроцефалия, потребовавшая проведения ликворошунтирующей операции в сроки от 1 до 72 месяцев после вмешательства, медиана 5 месяцев [2;7]. В одном случае (2%) из-за наличия псевдоменингоцеле в послеоперационной области потребовалась установка наружного люмбального дренажа. У 9 пациентов (17,3%) отмечен стойкий, ожидаемый гемипарез и у одного пациента (2%) гемиплегия после операции ввиду расположения ЭЗ в границах двигательной коры. У 7 (13%) детей наблюдался транзиторный гемипарез. В данных случаях на дооперационном этапе с родителями обсуждался планируемый объем резекции, разъяснялся ожидаемый неврологический дефицит и получено согласие на оперативное лечение.

Оценка исходов

При оценке исходов хирургического лечения у 34 (65%) детей из 52 прооперированных достигнут исход ILAE I, у 12 (23%) пациентов исход ILAE IV, у пяти (10%) исход ILAE V, у одного (2%) исход ILAE VI (Таблица 11).

Таблица 11 – Исходы хирургического лечения и изменения в терапии ПЭП

Исходы	n (%)
ILAE I	34 (65%)
ILAE IV	12 (23%)
ILAE V	5 (10%)
ILAE VI	1 (2%)
Терапия ПЭП	
Отмена терапии	2 (3,8%)
Снижение количества ПЭП	14 (27%)
Увеличение количества ПЭП	4 (7,7%)
Терапия без изменений	32 (61,5%)
Итого	52 (100%)

На контрольной ВЭЭГ у пациентов с исходами ILAE IV–VI в 33,3% случаев имели диффузные паттерны, в 50% региональные паттерны или противополошарные, мультирегиональная эпилептическая активность в 11,1%, интериктальная активность без регистрации паттернов в 5,6% (Таблица 12).

Таблица 12 – Результаты скальп-ЭЭГ после операции у детей с исходами ILAE IV–VI

Исходы	Скальп-ЭЭГ после операции
ILAE 4 -23% (12n)	Диффузные иктальные паттерны – 4 Мультирегиональная эпилептическая активность – 2 Интериктальная эпилептическая активность – 1 Региональный иктальный паттерн из иного очага – 5
ILAE 5 – 10% (5n)	Диффузный иктальный паттерн – 1 Региональный иктальный паттерн – 1 Иктальные паттерны из противоположного полушария – 3
ILAE 6 – 2% (1n)	Диффузный иктальный паттерн – 1
Всего	Диффузные иктальные паттерны – 6 (33,3%) Региональный иктальный паттерн из иного очага – 6 (33,3%) Мультирегиональная эпилептическая активность – 2 (11,1%) Интериктальная эпилептическая активность – 1 (5,6%) Иктальные паттерны из противоположного полушария – 3 (16,7%)

Анализ результатов

Значимость инвазивной электроэнцефалографии

Таблица 13 – Сравнительная таблица пациентов без и с инвазивной ЭЭГ

Характеристика	Неинвазивная ЭЭГ (n=27)	Инвазивная ЭЭГ (n=25)	P value
Дебют эпилепсии (мес)	5 [2; 58]	4 [2; 57]	0,854 ¹
Частота приступов (сут)	10 [4; 20]	10 [5; 30]	0,938 ¹
Суммарное количество ПЭП	4 [3; 4]	4 [3; 4]	0,961 ¹
Длительность эпилепсии (мес)	13 [4,5; 29]	34 [22; 39]	0,010¹
Возраст на момент операции (мес)	16 [7; 36]	36 [22; 45]	0,045¹
TSC1	7,4% (2)	20% (5)	0,241 ²
TSC2	70,4% (19)	56% (14)	0,282 ³
Семиотика приступов			
Нет убедительных данных за ЭЗ	22,2 % (6)	60% (15)	0,006³
Латерализация	63 % (17)	32% (8)	0,026³
ЭЗ локализована	14,8 % (4)	8% (2)	0,670 ²
Соответствие данных скальп-ВЭЭГ и семиотики	66,7% (18)	24% (6)	0,002³
Кальцифицированный тубер в ЭЗ по МРТ	70,4% (19)	28% (7)	0,002³
Виды операции			
Туберэктомия	37% (10)	8% (2)	0,020²
Туберэктомия +	29,6% (8)	36% (9)	0,625 ³
Лобэктомия	18,5% (5)	32% (8)	0,262 ³
Мультилобарная резекция	–	20% (5)	0,020²
Дисконнективные операции	14,8% (4)	4% (1)	0,352 ²
Нерадикальная резекция	–	12% (3)	
Повторные операции	–	16% (4)	0,047²
Сторона операции			
Правое полушарие	63% (17)	32% (8)	0,026³
Левое полушарие	37% (10)	68% (17)	
ILAE I	70,4% (19)	60% (15)	0,432 ³

Примечание. 1-Манна-Уитни; 2-Точный тест Фишера; 3- χ^2 Пирсона; нр- не рассчитывалось.

При сравнении пациентов, которым хирургическое лечение выполнялось после неинвазивного предоперационного обследования, и пациентов, которым дополнительно проводилась инвазивная ЭЭГ, статистически значимые различия были выявлены по ряду характеристикам (Таблица 13). Пациенты группы инвазивной ЭЭГ имели более длительный анамнез эпилепсии: 34 [22; 39] мес против 13 [4,5; 29] мес в группе неинвазивной ЭЭГ, $p=0,010$. Также возраст на момент операции был выше в группе инвазивной ЭЭГ: 36 [22; 45] мес против 16 [7; 36] мес, $p=0,045$.

По данным семиологии приступов в группе инвазивной ЭЭГ значительно чаще отсутствовали убедительные данные для локализации эпилептогенной зоны: 60% против 22,2%, ОШ 5,25; 95% ДИ 1,57–17,6; $p=0,006$. Напротив, латерализующие признаки по семиологии чаще отмечались в группе неинвазивной ЭЭГ: 63% против 32%, ОШ 0,27; 95% ДИ 0,08–0,87; $p=0,026$. Кроме того, соответствие данных скальп-ВЭЭГ и семиологии достоверно чаще наблюдалось в группе неинвазивной ЭЭГ: 66,7% против 24%, ОШ 0,158; 95% ДИ 0,04–0,53; $p=0,002$.

По МРТ кальцифицированный тубер в эпилептогенной зоне значительно чаще выявлялся у пациентов, оперированных без инвазивной ЭЭГ: 70,4% против 28%, ОШ 0,16; 95% ДИ 0,04–0,54; $p=0,002$. Это указывает на то, что наличие выраженного структурного МРТ-субстрата облегчало определение границ эпилептогенной зоны без применения инвазивного мониторинга. Об этом свидетельствует, что туберэктомия достоверно чаще выполнялась в группе неинвазивной ЭЭГ: 37% против 8%, ОШ 0,14; 95% ДИ 0,02–0,76; $p=0,020$.

На основании результатов однофакторного анализа были отобраны клинически значимые факторы, потенциально связанные с проведением инвазивной ЭЭГ. В многофакторную модель бинарной логистической регрессии были включены: длительность эпилепсии, соответствие данных скальп-ВЭЭГ и семиотики приступов, а также наличие кальцифицированного тубера в предполагаемой эпилептогенной зоне по данным МРТ. Независимыми факторами, ассоциированными с меньшей вероятностью проведения инвазивной ЭЭГ, являлись соответствие данных скальп-ВЭЭГ и семиотики приступов: аОШ 0,188; 95% ДИ 0,049–0,717; $p=0,014$, а также наличие кальцифицированного тубера в предполагаемой эпилептогенной зоне по данным МРТ: аОШ 0,193; 95% ДИ 0,051–0,726; $p=0,015$ (Таблица 14).

Таблица 14 – Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с проведением инвазивной ЭЭГ

Характеристика	аОШ	95% ДИ	P value
Длительность эпилепсии	1,017	0,990–1,044	0,208
Соответствие данных скальп-ВЭЭГ и семиотики	0,188	0,049–0,717	0,014
Кальцифицированный тубер в ЭЗ по МРТ	0,193	0,051–0,726	0,015

Результаты многофакторного анализа показали, что основными независимыми факторами, снижающими вероятность проведения инвазивной ЭЭГ, являются согласованность клинико-электрофизиологических данных и наличие четкого структурного МРТ-субстрата в предполагаемой ЭЗ. Напротив, при отсутствии соответствия между семиологией приступов и данными скальп-ВЭЭГ, а также при отсутствии кальцифицированного тубера в предполагаемой эпилептогенной зоне возрастает необходимость применения инвазивного ЭЭГ-мониторинга для уточнения локализации эпилептогенной зоны и планирования объема хирургического вмешательства.

При парном сравнении результатов скальп-ЭЭГ и стерео-ЭЭГ региональный паттерн по данным скальп-ЭЭГ выявлялся у 4 из 22 пациентов (18,2%), тогда как по данным стерео-ЭЭГ - у 16 из 22 пациентов (72,7%). У 12 пациентов региональный паттерн был выявлен только при стерео-ЭЭГ, случаев выявления регионального паттерна только по данным скальп-ЭЭГ не отмечено. По критерию Мак-Немара различия были статистически значимыми: $\chi^2 = 10,1$; $p = 0,001$ (Таблица 15).

Таблица 15 – Парное сравнение результатов скальп-ЭЭГ и стерео-ЭЭГ

Скальп-ЭЭГ	Стерео-ЭЭГ: нет регионального паттерна	Стерео-ЭЭГ: есть региональный паттерн	Всего	Парное сравнение скальп-ЭЭГ и Стерео-ЭЭГ
Нет регионального паттерна	6 / 33,3%	12 / 66,7%	18 / 100%	Критерий Мак- Немара: $\chi^2 = 10,1$; $p = 0,001$
Есть региональный паттерн	-	4 / 100%	4 / 100%	
Всего	6 / 27,3%	16 / 72,7%	22 / 100%	

При анализе влияния инвазивной -ЭЭГ на исход хирургического лечения статистически значимой связи не выявлено ($p=0,432$). Однако при сравнении после инвазивной ЭЭГ у 15 (60%) пациентов отмечен исход ILAE I, у детей без инвазивной ЭЭГ в 19 случаях (70,4%). Вероятно, данные различия объясняются тем, что на инвазивную ЭЭГ направлялись пациенты с более сложным течением фармакорезистентной эпилепсии и менее однозначными результатами неинвазивного предоперационного обследования. В этой группе чаще отмечались распространенные паттерны эпилептиформной активности по данным скальповой ЭЭГ, включая билатеральные, полушарные и диффузные изменения (40%), что затрудняло точное определение эпилептогенной зоны на основании только неинвазивных методов. Кроме того, пациенты группы инвазивной ЭЭГ чаще требовали более расширенных хирургических вмешательств, включая мультилобарные резекции ($p=0,020$). Только в данной группе были зарегистрированы случаи нерадикальной резекции, необходимость в повторных операциях ($p=0,047$). Это подтверждает, что инвазивная ЭЭГ применялась преимущественно у пациентов с более сложной локализацией эпилептогенной зоны и необходимостью дополнительного уточнения объема хирургического вмешательства. В связи с этим отсутствие возможности проведения инвазивной ЭЭГ, в частности стерео-ЭЭГ, в таких случаях может ограничивать возможность хирургического лечения.

Анализ благоприятных и неблагоприятных факторов, влияющих на исход хирургического лечения

В однофакторном анализе факторами, ассоциированными с исходом ILAE $\geq$ II, являлись наличие фокальных приступов без наблюдаемых проявлений: они встречались у 55,6% пациентов с неблагоприятным исходом против 26,5% пациентов с ILAE I ($p=0,038$) (Таблица 16). Резекция в лобной доле статистически значимо чаще встречалась у пациентов с исходом ILAE I: 64,7% против 33,3% в группе ILAE $\geq$ II ($p=0,031$) (Таблица 17).

В многофакторной логистической регрессии независимым прогностически благоприятным фактором сохранилась резекция в лобной доле: аОШ 0,27; 95% ДИ 0,07–0,97; $p=0,046$ (Таблица 18). Наличие фокальных приступов без наблюдаемых проявлений

демонстрировало тенденцию к ассоциации с неблагоприятным исходом, однако статистической значимости в многофакторной модели не достигло: аОШ 3,03; 95% ДИ 0,965–12,0; $p=0,091$.

Таблица 16 – Сравнительная таблица пациентов с исходами ILAE I и ILAE $\geq$ II

Характеристика	ILAE I, 34n	ILAE $\geq$ II, 18n	P value
Возраст дебюта эпилепсии (мес), Ме	2 [1; 4]	1 [0; 3,75]	0,199 ¹
Частота приступов (сут), Ме	10 [4; 20]	20 [8,5; 30]	0,052 ¹
Суммарное количество ПЭП, Ме	4 [3; 4]	4 [3; 4]	0,223 ¹
Длительность эпилепсии (мес), Ме	27,5 [12,25; 38,25]	23,5 [6,25; 37]	0,290 ¹
Возраст на момент операции (мес), Ме	31,5 [15,25; 44]	25 [5; 38]	0,194 ¹
TSC1 ген	6 (17,6%)	1 (5,5%)	0,399 ²
TSC2 ген	19 (55,9%)	14 (77,8%)	0,119 ³
Резекции в анамнезе	1 (2,9%)	1 (5,6%)	1,000 ²
Фокальный приступ без наблюдаемых проявлений	9 (26,5%)	10 (55,6%)	0,038³
Фокальный приступ с наблюдаемыми проявлениями	20 (58,8%)	8 (44,4%)	0,322 ³
Два вида приступов	4 (11,8%)	–	0,285 ²
Соответствие скаल्प-ЭЭГ и семиотики приступов	16 (47,1%)	8 (44,4%)	0,857 ³
Кальцифицированный тубер в ЭЗ	17 (50,0%)	9 (50,0%)	1,000 ³
Комплекс туберов в ЭЗ	26 (76,4%)	12 (66,6%)	0,448 ³
Субэпендимарные узлы	29 (85,2%)	17 (94,4%)	0,326 ³
Инвазивная ЭЭГ, % (n)	15 (44,1%)	10 (55,6%)	0,432 ³
Стерео-ЭЭГ	12 (35,3%)	10 (55,6%)	0,159 ³
Полное или частичное совпадение данных скаल्प-ЭЭГ и стерео-ЭЭГ	6 (17,6%)	5 (27,8%)	0,395 ³

Примечание. 1-Манна-Уитни; 2-Точный тест Фишера; 3- χ^2 Пирсона;

Таблица 17 – Сравнительная таблица данных о видах операций и локализации у пациентов с исходами ILAE I и ILAE $\geq$ II

Характеристика	ILAE I, 34n	LAЕ $\geq$ II, 18n	P value
Операции			
Туберэктомия	9 (26,5%)	3 (16,7%)	0,507 ¹
Туберозэктомия (+)	13 (38,2%)	4 (22,2%)	0,354 ¹
Лобэктомия	8 (23,5%)	5 (27,8%)	0,736 ²
Мультилобарная резекция	2 (5,9%)	3 (16,7%)	0,327 ¹
Заднеквадрантная дисконнекция	2 (5,9%)	–	
Гемисферотомия	–	3 (16,7%)	
Повторная операция	3 (8,8%)	4 (22,2%)	0,218 ¹
Нерадикальная резекция	2 (5,9%)	1 (5,6%)	1,000 ¹
Локализация			
Височная доля	1 (2,9%)	–	
Затылочная доля	1 (2,9%)	2 (11,1%)	0,272 ¹
Лобная доля	22 (64,7%)	6 (33,3%)	0,031²
Теменная доля	1 (2,9%)	3 (16,7%)	0,114 ¹
Мультилобарная	9 (69,2%)	4 (30,8%)	1,000 ¹
Полушарная	–	3 (100%)	

Примечание. 1-Точный тест Фишера; 2- χ^2 Пирсона;

Для оценки ассоциации вида оперативного вмешательства с исходом хирургического лечения в многофакторную модель была включена туберэктомия (+) как наиболее распространённая и клинически значимая хирургическая тактика, что обеспечивало достаточное количество наблюдений для устойчивой оценки отношения шансов. После поправки на возраст дебюта эпилепсии и частоту приступов статистически значимой ассоциации между выполнением туберэктомии (+) и исходом хирургического лечения по сравнению с другими видами оперативных вмешательств не выявлено (аОШ 0,40; 95% ДИ 0,09–1,63; $p=0,202$) (Таблица 19).

Таблица 18 – Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с исходом хирургического лечения, с учётом локализации эпилептогенного очага

Характеристика	аОШ	95% ДИ	P value
Фокальный приступ без наблюдаемых проявлений	3,03	0,965–12	0,091
Резекция в лобной доле	0,27	0,07–0,97	0,046
Стерео-ЭЭГ	1,86	0,52–6,67	0,337

Таблица 19 – Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с исходом хирургического лечения, с учётом типа хирургического вмешательства

Характеристика	аОШ	95% ДИ	P value
Возраст дебюта эпилепсии	0,98	0,90–1,07	0,673
Частота приступов (сут)	1,02	0,99–1,06	0,091
Туберэктомия (+)	0,40	0,09–1,63	0,202

Ожидаемый бесприступный период

Из 52 пациентов у 34 (65%) сохранялась полная свобода от приступов при медиане послеоперационного наблюдения 37,5 мес [29; 56]. У 4 (7,6%) пациентов отмечен рецидив приступов при медиане катмнеза 12 мес [8,5; 13] (Таблица 20). У 14 (26,9%) пациентов приступы сохранялись или возобновились уже в раннем послеоперационном периоде, что соответствует исходам ILAE II и выше и обуславливает раннее снижение кривой Каплана–Мейера (Рисунок 8). В многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса резекция в лобной доле являлась независимым фактором, ассоциированным со снижением риска рецидива эпилептических приступов на 66% (HR = 0,34; 95% ДИ 0,13–0,92; $p = 0,0337$) (Рисунок 9).

Таблица 20 – Вероятность сохранения исхода ILAE I после операции

Время наблюдения, мес	Пациенты под наблюдением	Пациенты с рецидивом или сохранением приступов	ILAE I	95% ДИ
1	52	14	73,1%	62–86,2
5	38	1	71,20%	59,8–84,6
12	37	1	69,20%	57,8–83,0
14	32	2	64,90%	53–79,4
60	10	0	64,90%	53–79,4
100	1	0	64,90%	53–79,4

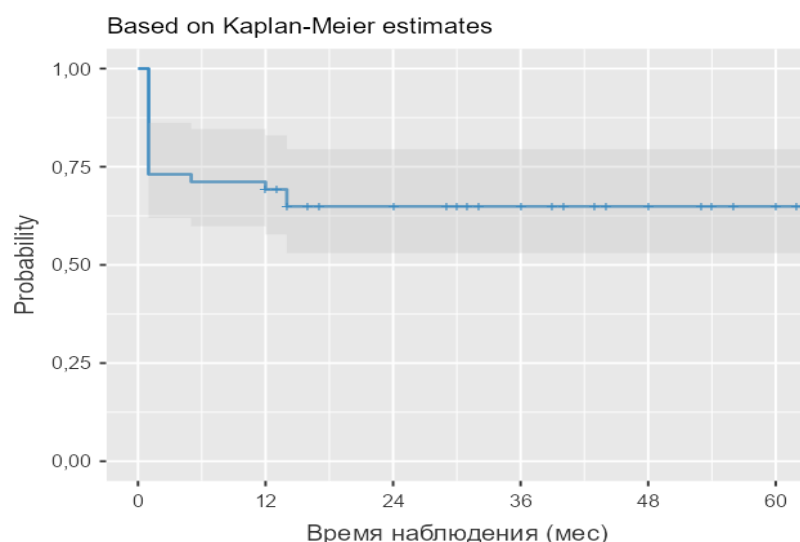


Рисунок 8 – Кривая демонстрирующая продолжительность бесприступного периода в катамнезе у всех пациентов

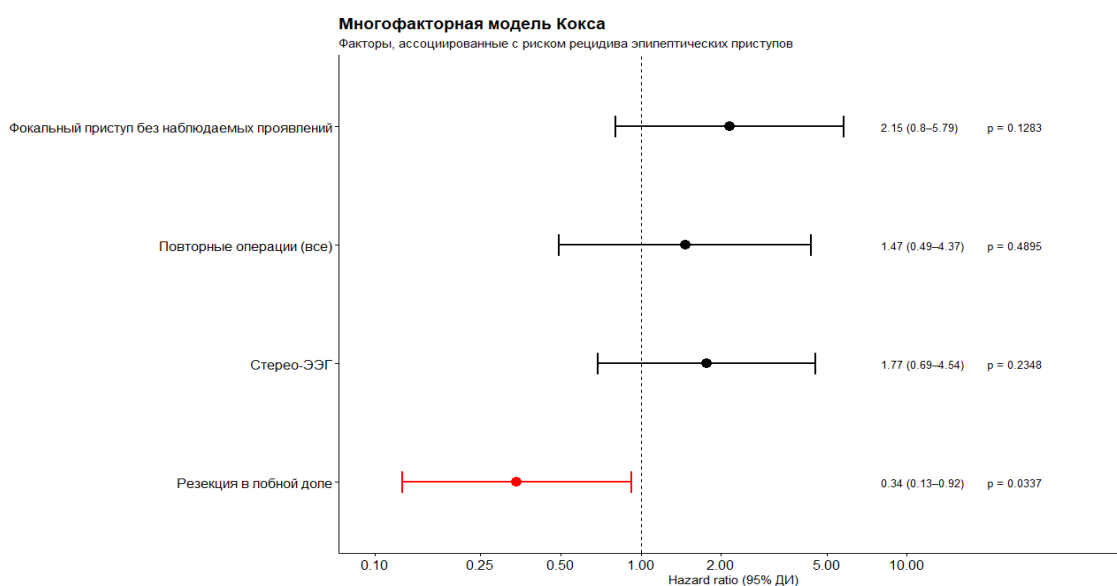


Рисунок 9 – Независимые прогностические факторы риска рецидива эпилептических приступов по данным многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса

Качество жизни

В выборке с исходами ILAE IV, V (17) оценивали качество жизни с помощью русскоязычной версии опросника «Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire» Sabaz M., 2000 (приложение Г). 6 (35,3%) пациентов не прошли оценку из-за возрастного критерия (<4 лет), 4 (23,5%) в связи с отказом со стороны родителей. Из прошедших оценку 7 пациентов в 6 (85,7%) случаях родители отметили улучшение качества жизни ребёнка, в одном случае (14,3%) изменений в качестве жизни нет.

ВЫВОДЫ

1. В проведенном исследовании в 85,4% случаев дебют эпилепсии в возрасте до 6 месяцев жизни. Медиана числа приступов у детей с дебютом заболевания в первый месяц жизни составила 22,5 [10,0; 39,3] приступа в сутки, что было статистически значимо выше, чем медиана числа приступов в период с 2 до 12 месяцев ($\chi^2 = 15,0$; $df = 3$; $p = 0,002$). Несмотря на преобладание фокальных форм эпилепсии (98,4%), в 56,5% не позволяло выявить локализационных и латерализационных знаков за эпилептогенную зону по семиотике приступов. Результаты

скальповой ЭЭГ в 73,1% случаев имеет мультирегиональный, полушарный, билатеральный, диффузные иктальные паттерны, что подтверждает мультифокальный и распространенный характер epileptogenesis при туберозном склерозе. Полное или частичное соответствие семиотики с результатами скальп-ЭЭГ имело в 46% случаев. В 50% случаев epileptogenic зона включала в себя кальцифицированный тубер по данным МРТ.

2. Стерео-ЭЭГ локализовала epileptogenic зону в рамках одного региона чаще по сравнению со скальп-ЭЭГ – в 72,7% случаев против 18,2% ($\chi^2 = 10,1$; $p = 0,001$). В 17,1% случаев выявил противопоказания к хирургическому лечению. Расхождение данных семиотики epileptических приступов с результатами скальповой ВЭЭГ ($p=0,014$), а также отсутствие четко отграниченного МРТ-субстрата в виде кальцифицированного тубера ($p=0,015$), соответствующего предполагаемой epileptogenic зоне были ассоциированы с высокой вероятностью проведения инвазивной ЭЭГ. Шансы благоприятного исхода хирургического лечения (ILAE I) при проведении стерео-ЭЭГ были ниже в 1,86 раз, но эта разница не была статистически значимой (95% ДИ 0,52–6,67, $p=0,337$). Данные различия обусловлены тем, что в группе инвазивной ЭЭГ распространенные паттерны epileptiformной активности по данным скальповой ЭЭГ отмечались в 40% случаев. Кроме того, пациенты данной группы достоверно чаще нуждались в мультилобарных резекциях ($p=0,020$), при этом только в этой группе отмечались случаи нерадикальной резекции и повторных операций ($p=0,047$). В связи с этим отсутствие возможности проведения инвазивной ЭЭГ, в частности стерео-ЭЭГ, в таких случаях может ограничивать возможность хирургического лечения.

3. У 34 (65%) детей в результате хирургического лечения был достигнут исход ILAE I, у 12 (23%) – ILAE IV. У 7 пациентов (14%) было выполнено более одного хирургического вмешательства. Ни один из выполненных видов оперативного вмешательства самостоятельно не влиял на шансы достижения благоприятного исхода. На основе проведенного анализа независимым благоприятным фактором выявлена резекция epileptogenic очага в лобной доле, доля благоприятного исхода (ILAE I) составил 64,7% (aОШ 0,27; 95% ДИ 0,07–0,97; $p=0,046$). Неблагоприятных факторов, влияющих на исход хирургического лечения не выявлено.

4. В 26,9% случаев epileptические приступы сохранились или возобновились в раннем послеоперационном периоде, в 7,6% случаев отмечен рецидив epileptических приступов при медиане катамнеза 12 мес [8,5; 13]. При многофакторном регрессионном анализе Кокса у пациентов с проведенным стерео-ЭЭГ мониторингом риск развития рецидива был в 1,77 раз выше по сравнению с пациентами без стерео-ЭЭГ, но эта разница не была статистически значимой (95% ДИ 0,69–4,54, $p=0,234$). У пациентов с резекцией epileptogenic очага в лобной доле риск развития рецидива был в 0,34 раз ниже, данная разница была статистически значимой (95% ДИ 0,13–0,92, $p=0,0337$). Основными причинами, определявшими недостаточную эффективность хирургического лечения, являлись эволюция epileptического процесса с сохранением или формированием новых epileptических очагов (61,1%), появлением генерализованной формы epilepsии (33,3%). Осложнения отмечены у 17,3% пациентов, преимущественно в виде стойкого, ожидаемого гемипареза; у 2% детей развилась гемиплегия, а у 13% - транзиторный гемипарез. Сообщающаяся гидроцефалия, потребовавшая проведения ликворошунтирующей операции, выявлена у 9,6% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предоперационный этап обследования в обязательном порядке включает выполнение магнитно-резонансной томографии головного мозга по epileptологическому

протоколу с использованием томографов с напряжённостью магнитного поля 1,5 или 3 Тесла. Кроме того, необходимо проведение длительного видео-ЭЭГ-мониторинга с применением поверхностных электродов продолжительностью не менее 24 часов, с обязательной регистрацией эпилептических приступов в видеоформате.

2. В случаях расхождения клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных данных, а также при выявлении более одного эпилептогенного очага по результатам неинвазивных исследований, для определения границ эпилептогенной зоны при обширных поражениях или локализации в/или вблизи функционально значимых зон головного мозга, а также при наличии в анамнезе хирургических вмешательств с инициацией эпилептических приступов из зоны предыдущей резекции, показано проведение длительной инвазивной стерео-видео-электроэнцефалографии.

3. У детей младших возрастов, не развитой костной тканью (толщина кости черепа менее 2 мм), с обширной, поверхностно расположенной эпилептогенной зоной рекомендуется рассмотреть проведение инвазивной электроэнцефалографии с использованием субдуральных (кортикальных) электродов и/или интраоперационной электрокортикографии.

4. При выявлении двух и более эпилептогенных зон в гомологичных областях обоих полушарий, а также при сочетании фокальной и генерализованной эпилепсии, хирургическое лечение имеет паллиативную цель, направленную на улучшение качества жизни ребенка.

5. При отсутствии вовлеченности функционально значимых зон головного мозга и анатомической дозволенности рекомендуется придерживаться тактики резекции тубера или комплекса туберов с прилегающей мозговой тканью. В случаях вовлечения трех и более долей в эпилептогенную зону следует рассмотреть возможность проведения дисконнективных оперативных вмешательств.

6. При планировании оперативного вмешательства в области или вблизи моторной коры рекомендуется проведение МР-трактографии на дооперационном этапе, а также тщательное обсуждение с родителями пациента о возможных неврологических последствиях хирургического лечения. Интраоперационно обязательным является использование нейрофизиологического мониторинга моторной зоны, а также интраоперационной нейронавигации, которая способствует определению границ функционально значимых зон головного мозга. Кроме того, интраоперационная нейронавигация, независимо от вовлеченности функционально значимых зон, повышает вероятность радикального выполнения запланированного объема оперативного вмешательства.

7. В послеоперационном периоде рекомендуется продолжать прием противосудорожных препаратов, скальповый видео-ЭЭГ мониторинг продолжительностью не менее 24 часов и МРТ головного мозга, проводить через 3 и 12 месяцев. В дальнейшем частота контрольного обследования и коррекция противосудорожной терапии определяются эпилептологом на основании полученных результатов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бердинов Ф.Б., Кузнецова А. А., Левов А.В., Соловьев В. Б., Русскин В.О., Щедеркина И.О., Лившиц М. И., Чмутин Г.Е. Хирургическое лечение эпилепсии у детей с туберозным склерозом: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Нейрохирургия*. 2024;26(3):112-125. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-3-112-125>. МБЦ
2. Бердинов Фархад Бахрамджанович, Левов Александр Вячеславович, Соловьев Владимир Борисович, Щедеркина Инна Олеговна, Кузнецова Александра Андреевна, Русскин Вадим

- Олегович, Умеренков Виктор Николаевич, Лившиц Матвей Игоревич, Чмутин Геннадий Егорович, Стереозлектроэнцефалография и хирургическое лечение эпилепсии у детей с туберозным склерозом: предварительные результаты. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2024;3. **ВАК**
3. Бердинов Ф.Б., Левов А.В., Соловьев В. Б., Кузнецова А. А., Дорофеева М. Ю., Кисляков А. Н., Умеренков В.Н., Лившиц М. И., Чмутин Г.Е. Хирургическое лечение эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом, у детей: одноцентровое ретроспективное исследование. *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко*. 2025;89(3):17–27. <https://doi.org/10.17116/neiro20258903117>. **МБЦ**
 4. Рускин В.О., Кузнецова А. А., Соловьев В. Б., Левов А.В., Бердинов Ф.Б., Лившиц М.И., Сандриков В.А. Электрическая стимуляция с использованием электродов для стереозлектроэнцефалографии. *Нейрохирургия*. 2024;26(3):144-155, <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2024-26-3-144-155>. **МБЦ**
 5. Бердинов Ф.Б. Результаты хирургического лечения эпилепсии при туберозном склерозе у детей/ Левов А.В., Копачев Д.Н., Соловьев В.Б.[и др.]. // IX Всероссийский съезд нейрохирургов. – 2021. – С. 62–62. **Тезис**
 6. Бердинов Ф.Б. Стере-ЭЭГ в рамках предхирургического обследования детей с фармакорезистентной эпилепсией / Зохидов З.У., Левов А.В. [и др.]. // IX Всероссийский съезд нейрохирургов. – 2021. – С. 61–61. **Тезис**
 7. Бердинов Ф.Б. Резективная хирургия в лечении эпилепсии у детей с туберозным склерозом / Левов А.В., Соловьев В.Б., Щедеркина И.О. // XXI Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения»: сборник тезисов: - Санкт-Петербург: 2022. - 250 с. ISSN 2071–2693. **Тезис**
 8. Бердинов Ф.Б. Результаты хирургического лечения эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом в детском возрасте / Левов А.В., Соловьев В.Б., Щедеркина И.О. // XXII Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения»: сборник тезисов: - Санкт-Петербург: 2023. - 344 с. ISSN 2071–2693. **Тезис**
 9. Бердинов Ф.Б. Многоэтапный хирургический подход в лечении эпилепсии у детей с туберозным склерозом/ Левов А.В., Соловьев В.Б., Рускин В.О. // XXIII Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения»: сборник тезисов: - Санкт-Петербург: 2024. - 328 с. ISSN 2071–2693. **Тезис**
 10. Бердинов Ф.Б. Современные подходы к хирургическому лечению эпилепсии у детей с туберозным склерозом: эффективность, риски и перспективы/ Левов А.В., Соловьев В.Б., Рускин В.О. // Петербургский международный конгресс по нейронаукам: сборник материалов: - Санкт-Петербург: 2025. - 364 с. ISSN 2071–2693. **Тезис**

Бердинов Фархад Бахрамджанович**Хирургическое лечение эпилепсии у детей с туберозным склерозом**

Наличие мультифокальных и двусторонних потенциально эпилептогенных структурных изменений, множественных типов приступов и разнообразных эпилептиформных паттернов на ЭЭГ существенно затрудняет предхирургическое обследование и принятие решений о целесообразности хирургического лечения эпилепсии у детей с туберозным склерозом. Эти особенности определяют высокую актуальность и практическую значимость изучения хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии при туберозном склерозе. В исследование включены 62 ребенка с эпилепсией, ассоциированной с туберозным склерозом, которым были выполнены предоперационное обследование, хирургическое лечение.

Проведен анализ эффективности хирургического лечения эпилепсии у детей с туберозным склерозом, выявлен прогностически значимый фактор, влияющий на исход лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей с туберозным склерозом, а также оценена роль стерео-ЭЭГ в совершенствовании дифференцированного подхода к хирургическому лечению.

Berdinov Farkhad Bakhramdzhanovich**Surgical treatment of epilepsy in children with tuberous sclerosis complex**

The presence of multifocal and bilateral potentially epileptogenic structural abnormalities, multiple seizure types, and diverse epileptiform EEG patterns substantially complicates presurgical evaluation and decision-making regarding the feasibility of epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex. These challenges underscore the high clinical relevance and practical importance of investigating surgical treatment strategies for drug-resistant epilepsy associated with tuberous sclerosis complex. This study included a retrospective analysis of 62 children with epilepsy associated with tuberous sclerosis complex who underwent presurgical evaluation and surgical treatment.

An analysis of the efficacy of surgical treatment for epilepsy in children with tuberous sclerosis has been conducted, a prognostically significant factor influencing the outcome of treatment for drug-resistant epilepsy in children with tuberous sclerosis has been identified, and the role of stereo-EEG in improving a differentiated approach to surgical treatment has been evaluated.