

На правах рукописи

Симфукве Кейт

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ
ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ
ЭПИЛЕПСИИ, ВЫЗВАННОЙ ФОКАЛЬНОЙ КОРТИКАЛЬНОЙ
ДИСПЛАЗИЕЙ (ФКД)**

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва, 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре нейрохирургии.

Научный руководитель

Суфианов Альберт Акрамович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Заведующий кафедрой нейрохирургии Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова. Институт профессионального образования. Главный врач «Федерального центра нейрохирургии» ФГБУ (г. Тюмень).

Официальные оппоненты:

Шершевер Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Маматханов Магомед Рамазанович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ нейрохирургии детского возраста Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России)».

Защита состоится «22» мая 2023 года в «14:00» на заседании диссертационного совета ПДС 0300.013 на базе ФГАОУ ВО РУДН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в ФГАОУ ВО РУДН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 и на сайте организации.

Автореферат разослан « » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

**Призов
Алексей Петрович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения, эпилепсия является заболеванием головного мозга (ГМ), которым страдают около 70 млн человек во всем мире (Abramovici и др. 2016; Sultana, Panzini и др. 2021). Это состояние характеризуется рецидивирующими припадками, которые представляют собой короткие периоды произвольных движений части тела (фокальные) или всего тела (генерализованные), которые иногда сопровождаются потерей сознания и контроля над функциями кишечника или мочевого пузыря (Шершевер А. С. и др., 2004; Fisher и др., 2014; Engel и др., 2019, Falco-Walter и др. 2020; Мухин К. Ю и др. 2020).

Несмотря на то, что терапия противоэпилептическими препаратами (ПЭП) эффективна в большинстве случаев эпилепсии, у некоторых пациентов с эпилепсией не достигается адекватный контроль над эпилептическими приступами (ЭП). Согласно исследованиям, от 60 % до 70 % пациентов с эпилепсией реагируют на ПЭП, в то время как у 30–40 % пациентов развивается резистентность к терапии даже с несколькими ПЭП (Зуев А. А. и др., 2020; Kalilani и др., 2018; Yildiz и др., 2018; Xue-Ping и др., 2019 ; Гусев, Е. И. и др. 2021).

Одним из хорошо известных этиологических факторов резистентности к ПЭП является фокальная корковая дисплазия (ФКД), подтип порока развития коры головного мозга, который считается второй–третьей по значимости причиной неизлечимых припадков у взрослых и наиболее распространенной причиной с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ) у детей (Лебедев К.Э. и др., 2016.; Lee и др., 2013; Algethami и др., 2021). У 50–70 % пациентов с ФКД после операции прекращаются ЭП, что делает хирургическое вмешательство приемлемым вариантом лечения для этих пациентов (Суфианов А. А. и др., 2021.; Зуев А. А. и др., 2020.; Bast и др., 2006.; Vossler и соавт., 2022). Раннее направление на хирургическое лечение эпилепсии (ХЛЭ) может обеспечить стабильную ремиссию ЭП, а также улучшить качество жизни и адаптацию в обществе у этих пациентов (Крылов В. В. и др., 2019.; Crino и др., 2015; Chaturvedi и др., 2018).

Невозможно представить современную нейрохирургическую операцию, в которой не было бы микроскопа с системой дополненной реальности, совмещенной с современной нейронавизуализация (НВ) системой, команды нейрофизиологов, психологов и логопедов для проведения операции с

нейрофизиологическим контролем и интраоперационным пробуждением пациента при картировании функционально значимых зон головного мозга. Всё вышперечисленное сводится к минимизации хирургических осложнений и к достижению положительного результата. Добиться этих целей позволяют методы предоперационной и интраоперационной диагностики (Иова А. С. и др 2017 ; Карлов В. А. и др., 2020). По этой причине НВ необходима не только для того чтобы отличить патологическую ткань от нормальной, но и для определения размеров пораженной ткани, а также для визуализации сосудов, прилежащих к месту ФКД. Следовательно, НВ способствует безопасной и эффективной резекции ФКД (Kasper и др., 2018; Carai и др., 2021; Mathon и др., 2021; Шершевер А. С. и др., 2005; Лебедев К. Э. и др., 2016; Иова А.С., и др 2022).

Без адекватной НВ могут произойти два негативных результата как в совокупности, так и по отдельности: (1) нормальная ткань ГМ резецируется без необходимости, что приводит к неврологическому дефициту; (2) пораженная ткань ГМ удаляется не полностью, в связи с этим ЭП сохраняются после операции (Мухин К. Ю. и др., 2020 ; Иова А.С., и др 2017).

Степень разработанности темы диссертации

Несмотря на значительные достижения в НВ структур ГМ с помощью магнитно-резонансных томографов (МРТ) и методов сканирования нового поколения (например, функциональной визуализации), интраоперационная диагностика ФКД, по-прежнему, остается сложной задачей по целому ряду причин. К ним относятся высокая стоимость такой технологии и расходы на персонал; продление операции для получения изображений с помощью медленного метода визуализации, такого как МРТ; неточности, вызванные анатомическим смещением, которые часто происходят между моментом завершения МРТ и началом фактической резекции (Белоусова Е. Д. и др., 2017; Simfukwe К. и др., 2022; Суфианов А. А. и др., 2022). Такое смещение также происходит при вскрытии твердой мозговой оболочки (ТМО) ГМ и резекции очага. Таким образом, отсутствие точной интраоперационной НВ в режиме реального времени может привести к плохим клиническим результатам и/или неполной резекции, что часто требует повторных вмешательств (Ситовская Д. А. и др., 2020; Мухин К. Ю. и др., 2020).

Интраоперационное ультразвуковое исследование (иУЗИ) — это метод визуализации, который, по мнению Суфианова А.А. и соавт. (2022), эффективно решает эту проблему. Его многочисленные преимущества заключаются в следующем: 1) иУЗИ работает в режиме реального времени, а не в статике; 2)

иУЗИ можно выполнять повторно, по мере необходимости, на протяжении всей операции; 3) иУЗИ может приспосабливаться к изменяющейся анатомии; 4) выполнение иУЗИ намного быстрее, чем другие методы НВ, такие как МРТ или функциональная МРТ; 5) это значительно экономичнее, чем другие передовые методы визуализации (Суфианов А.А и др. 2022.; Simfukwe К. и др., 2022.; Зуев А. А. и др., 2020). Указанные обстоятельства обусловили актуальность исследования, посвященного поиску в отношении оптимальных методов нейронавигации при хирургическом лечении фармакорезистентной эпилепсии, причиной которой является фокальная кортикальная дисплазия.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, вызванной фокальной кортикальной дисплазией, при помощи использования интраоперационного ультразвукового исследования.

Задачи исследования

1. Проанализировать влияние интраоперационного ультразвукового исследования на послеоперационный исход у пациентов, страдающих структурной эпилепсией, оперированных по поводу фокальной кортикальной дисплазии, в сравнении с другими видами нейронавигации (интраоперационная магнитно-резонансная томография).

2. Исследовать особенности анатомии проводящих путей белого вещества головного мозга, которые могут вовлекаться в патологический процесс при фокальной кортикальной дисплазии.

3. Провести сравнительную оценку методов нейровизуализационного исследования с результатами изображений интраоперационного ультразвукового исследования у пациентов с фокальной кортикальной дисплазией.

4. Изучить возможности интраоперационного ультразвукового исследования при хирургии фокальной кортикальной дисплазии у пациентов, страдающих структурной эпилепсией.

Научная новизна

1. На основании анализа полученного клинического материала выявлена эффективность интраоперационного ультразвукового исследования при хирургическом лечении фармакорезистентной эпилепсии у пациентов с фокальной кортикальной эпилепсией.

2. Выработан алгоритм использования интраоперационного ультразвукового исследования, позволяющий проводить визуализацию фокальной кортикальной дисплазии и прилежащих анатомических структур.

3. Определены основные проводящие пути белого вещества головного мозга, которые могут вовлекаться в патологический процесс при фокальной кортикальной дисплазии.

4. Впервые в России определена возможность применения интраоперационного УЗИ во время операций по поводу ФКД при отсутствии других видов нейровизуализации, что влияет на длительность операции.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение интраоперационного ультразвукового исследования позволяет с высокой точностью установить наличие, локализацию, размер, а также объём фокальной кортикальной дисплазии в режиме реального времени у пациентов со структурной эпилепсией.

2. Увеличение радикальности удаления фокальной кортикальной дисплазии при хирургическом лечении эпилепсии позволяет значительно уменьшить частоту повторения эпилептических приступов.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Предлагаемый алгоритм применения интраоперационного ультразвукового исследования при резекции фокальной кортикальной дисплазии позволяет точно локализовать поражённый участок мозга и уменьшить интраоперационную травму. При наличии трансмантальной дисплазии можно визуализировать патологический участок в толще белого вещества до субэпендимальных слоёв ГМ.

2. Доказана высокая информативность в визуализации прилежащих анатомических структур при использовании интраоперационного УЗИ во время хирургического лечения фокальной кортикальной дисплазии.

3. Подтверждена эффективность, безопасность и экономичность использования методики интраоперационного ультразвукового исследования.

4. Возможно неоднократное применение интраоперационного ультразвукового исследования во время оперативного вмешательства при удалении ФКД.

Методология и методы диссертационного исследования

Чтобы оценить потенциальное влияние применения иУЗИ на послеоперационные результаты, мы использовали ретроспективное нерандомизированное исследование.

Нами применены тесты зависимых выборок для сравнения средних размеров поражения и среднего размера пострезекционной полости между методами МРТ и иУЗИ.

Проведена сравнительная оценка методов МРТ и иУЗИ в определении остаточной части ФКД после ее частичной резекции. Равенство пропорций двух зависимых выборок было проверено с помощью критерия Макнемара (р-значение).

Нами использована ретроспективная оценка общей продолжительности операции (в минутах) при проведении операции по удалению ФКД с иУЗИ. Сравнили их с результатами операций, при проведении которых использовали МРТ. Данные были получены нами из литературы.

Изучили анатомию белого вещества ГМ на кадаверном материале, используя технику препарирования волокон с помощью экзоскопа (Karl Storz 4K 3D VITOM exoscope) и микроскопа (Carl Zeiss OPMI Vario S8 Microscope).

Чтобы оценить отношение нейрохирургов к использованию иУЗИ, провели 5-минутный опрос, оценивающий опыт нейрохирургов в использовании иУЗИ. Нами была использована Google forms для разработки опроса, ссылку на которую мы распространили через различные социальные сети.

Степень достоверности

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, подтверждается достаточным количеством наблюдений (130 пациентов), комплексного обследования с использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Выводы и практические рекомендации аргументированы фактическим материалом и логически вытекают из анализа полученных данных.

Статистический анализ данных проводили в электронных таблицах пакета с помощью Microsoft® Excel® 2016, а затем импортировали в статистическое программное обеспечение Stata® версии 16.1, MP Edition для статистического анализа.

Апробация работы

Основные положения доложены на следующих съездах, конгрессах, конференциях:

– World Neurosurgery Webinar Conference Impact Of Intraoperative Ultrasound On Outcomes In Patients Undergoing Seizure Surgery For Focal Cortical Dysplasia 2020 (WNWC-2020);

– Международной конференции по актуальным вопросам детской нейрохирургии ФЦН. Intraoperative ultrasound in pediatric neurosurgery (г. Тюмень, 2022 г.);

– V Научной школе-конференции Uzbekstan III neurosurgery conference. Intraoperative ultrasound during the surgical management of Focal cortical dysplasia (FCD) patients (Samarkand, Uzbekistan 2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику базы ФГБУ ФЦН Минздрава России (г. Тюмень).

Личный вклад автора

Автором сформулированы основные положения, разработан дизайн исследования, осуществлен поиск материалов по вопросам ХЛ пациентов с ФРЭ, вызванной ФКД, при помощи иУЗИ. Автор лично принимал участие в топографо-анатомических исследованиях, ХЛ пациентов, их обследовании на до- и послеоперационном этапах, наборе клинического материала. Автор провел анализ и научную интерпретацию полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 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, 2 статьи – в журналах рекомендованных ВАК/РУДН).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 рисунками, 17 таблицами. Состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, списка литературы, включающего 203 источника, из них 28 публикаций отечественных авторов и 175 — зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование с использованием иУЗИ при ХЛЭ ФКД включало два раздела — анатомический и клинический.

Анатомический раздел

Изучение анатомии трактов, связанных с ФКД на кадаверном материале

Подготовка и диссекция кадаверного материала

Кадаверный материал (головной мозг) предварительно зафиксирован погружением в 10–15 % раствор формалина на минимальный период (4 недели) с использованием методики Килнджерса. После удаления арахноидальной оболочки и сосудов мозг замораживался на 2 недели. Затем мы изучили белое вещество на кадаверном материале, используя технику препарирования волокон с помощью экзоскопа (Karl Storz 4K 3D VITOM exoscope) и микроскопа (Carl Zeiss OPMI Vario S8 Microscope).

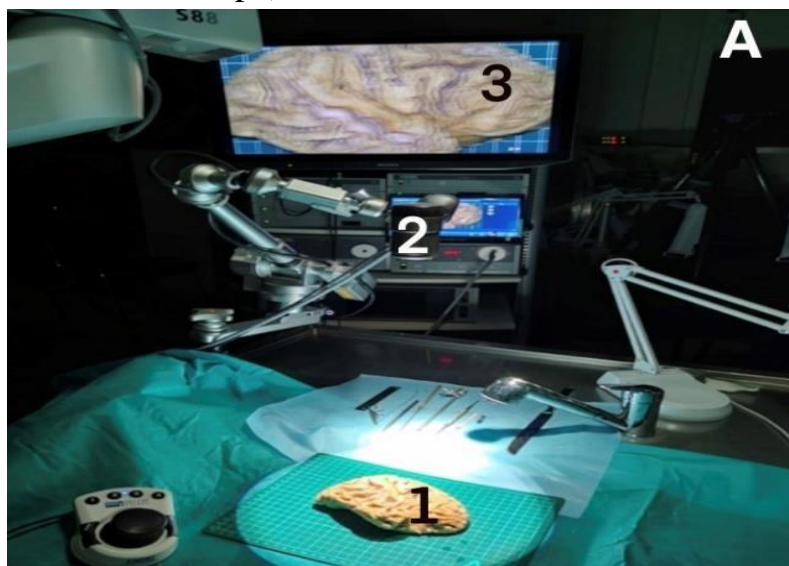


Рисунок 1. Оснащение кадаверной лаборатории: 1 — кадаверный материал; 2 — экзоскоп (Karl Storz 4K 3D VITOM exoscope); 3 — 3D-монитор.

Клинический раздел

В клиническом разделе в исследование было включено 130 пациентов, которым проводилось оперативное лечение в ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» МЗ РФ (г. Тюмень) с диагнозом ФРЭ, вызванной ФКД, с 26.07.2013 г. по 30.12.2021 г. с минимальным послеоперационным периодом наблюдения 6 месяцев.

Анатомический раздел включал изучение анатомии трактов, связанных с ФКД, на кадаверном материале.

Методика удаления фокальной кортикальной дисплазии с интраоперационным использованием ультразвукового исследования

Проведение иУЗИ и оценка его результатов у всех пациентов выполнялись нейрохирургом совместно с врачом ультразвуковой диагностики. Подобный тандем качественно дополнял друг друга, что позволяло оценить все параметры ФКД.

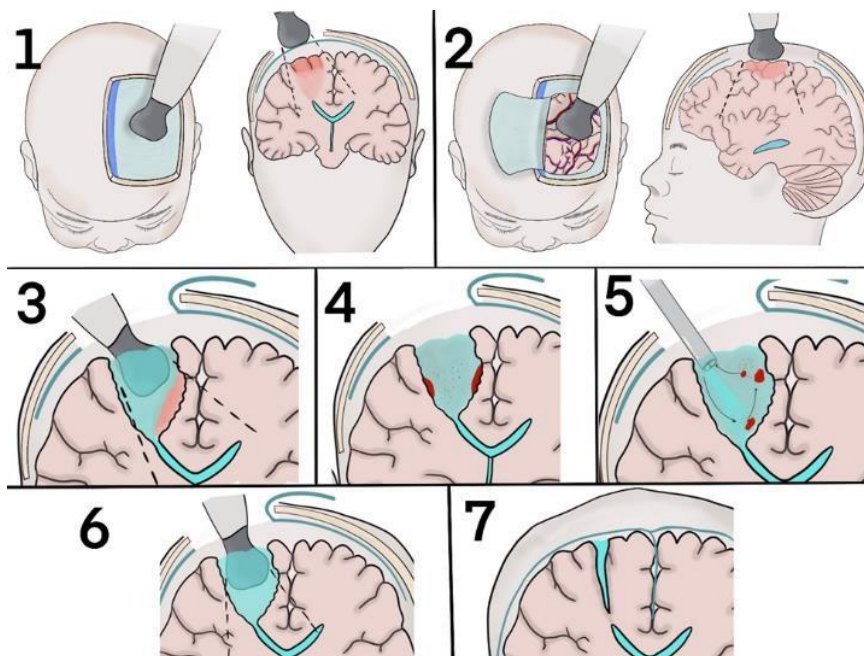


Рисунок 2 — Этапы использования иУЗИ при удалении ФКД: 1 — выполнение иУЗИ через ТМО в двух взаимно перпендикулярных плоскостях с целью определения локализации ФКД; 2 — повторное контрольное выполнение иУЗИ непосредственно на коре головного мозга в двух взаимно перпендикулярных плоскостях; 3 — визуализация остаточной части ФКД во время удаления; 4, 5 — гемостаз, вымывание сгустков крови; 6 — контрольное иУЗИ; 7 — послеоперационное МРТ.

иУЗИ делалось на нескольких этапах оперативного вмешательства:

1 — до вскрытия ТМО ГМ;

2 — после вскрытия ТМО ГМ;

3 — контрольное исследование для оценки тотальности удаления ФКД (Рисунок 2, 3).

иУЗИ выполняли в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (коронарная, сагиттальная, аксиальная) и дополнялись в зависимости от локализаций ФКД косыми проекциями для удобства ее визуализации и оценки.

Участки ФКД представлены в виде гиперэхогенных образований, идущих от коры головного мозга к желудочкам, либо участками утолщения серого вещества с нечёткостью границы между серым и белым веществом (Рисунок 3).

иУЗИ выполнялось в двух взаимно перпендикулярных плоскостях, измерялась глубина и ширина зоны ФКД, определялись борозды и извилины с ФКД и отношение ФКД к желудочкам мозга. У всех пациентов определялась разная степень выраженности морфологических изменений, но всегда четко визуализировалась изменённая ткань.

Полученная информация позволяла очень точно определить наиболее благоприятный угол атаки и необходимый объём удаления поражённой ткани, ориентируясь на данные, полученные инструментальным путём.

После удаления участка ФКД производили контрольное исследование. Предварительно из операционной полости удаляли все инородные предметы и сгустки крови. Во время контрольного иУЗИ в полость наливался стерильный физиологический раствор хлорида натрия, способствуя вымыванию содержимого, увеличению объёма полости. Если определялась остаточная диспластичная ткань, то её удаление продолжалось. Участок ткани с ФКД отдавался на гистологическое исследование.

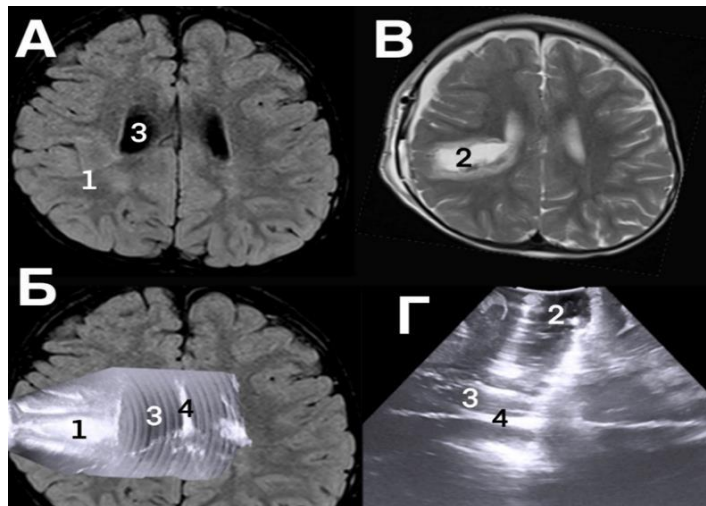


Рисунок 3 — МРТ и иУЗИ картинка. Пациентка П., 19 лет с диагнозом структурная фокальная эпилепсия. Частые фокальные моторные приступы без нарушения осознанности, редкие билатеральные гегерализованные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом. Фармакорезистентность. А — ФКД IIb типа в лобно-теменной доле (МРТ T2 FLAIR); — А — ФКД IIb типа в лобно-теменной доле (МРТ T2 FLAIR); Б — точная визуализация гиперэхогенный ФКД IIb типа в правой лобно-теменной доле с помощью иУЗИ (сопоставление иУЗИ с МРТ); В — послеоперационное МРТ; Г — иУЗИ после удаления ФКД; 1 — ФКД; 2 — полость после удаления ФКД; 3 — гиперэхогенный боковой желудочек; 4 — прозрачная перегородка.

Потенциальное влияние интраоперационного УЗИ на хирургию эпилепсии при фокальной кортикальной дисплазии и послеоперационный исход.

Чтобы оценить потенциальное влияние применения иУЗИ на саму операцию и на послеоперационный исход, мы провели ретроспективное нерандомизированное исследование.

Критерии включения: 1) подтвержденный диагноз ФРЭ; 2) зафиксированные ЭП, которые имели фокальное начало, с помощью скальповой или инвазивной (субдуральные или глубинные электроды) ЭЭГ; 3) визуализация структурной патологии в виде ФКД на МРТ головного мозга с использованием разработанного протокола для определения ФКД; 4) катамнез в течение ≥ 12 месяцев. Предоперационные, демографические и другие клинические переменные, представляющие интерес, включали возраст пациентов на момент начала приступа, возраст пациентов на момент операции, продолжительность приступов, пол, дооперационный неврологический дефицит (да/нет), дооперационную частоту приступов в течение месяца до операции (1-2/сут., >2 /сут.), латерализацию приступов (справа, слева, билатерально), локализацию приступов (лобная, височная, теменная, затылочная и др.) и вовлечение (да/нет) функционально значимых зон коры головного мозга, ориентируясь на данные МРТ головного мозга.

Критерии невключения: 1) первично генерализованные формы эпилепсии; 2) пациенты с подтвержденным диагнозом ФРЭ, вызванным другими известными патологиями (травма, декомпенсированная гидроцефалия); 3) наличие острых инфекционных, дегенеративных и неопластических процессов.

Критерии исключения: 1) выявление в период обследования любого из состояний, входящих в критерии невключения в исследование; 2) отказ пациента от оперативного вмешательства; 3) неудовлетворительность качеством объективных данных.

Анализ данных. Данные исследования были проанализированы с помощью Microsoft® Excel® 2016, а затем импортированы в статистическое программное обеспечение Stata® версии 16.1, MP Edition для статистического анализа.

Наглядная статистика. Использовали частоту встречаемости и процентное соотношение для описания категориальных переменных. Общее количество случаев и процентное соотношение были рассчитаны и сведены в таблицу для иУЗИ как основного предиктора. Затем рассчитали и составили таблицу случаев и их процентного соотношения для других категориальных переменных по отношению к двум категориям основного прогноза. Поскольку возраст был непрерывной переменной, которая не соответствовала нормальному

распределению, мы использовали медиану и межквартильный диапазон, чтобы суммировать его по отношению к двум категориям основного предиктора.

Выведенная статистика. Все тесты, которые нами проведены, предполагали уровень допустимой погрешности 5%. Учитывая, что результатом, представляющим интерес в этом исследовании, была порядковая переменная, шкала Энгеля, выбрали модель упорядоченной логистической регрессии в качестве наиболее подходящей модели анализа.

Соответствие предоперационной и послеоперационной картины МРТ с изображениями, полученными с помощью иУЗИ до и после резекции ФКД

Статистический анализ тест-зависимых выборок. При определении подходящего теста для сравнения размеров поражения и пострезекционной полости мы учитывали типы переменных, распределение данных и то, были ли данные независимыми или нет.

Оценка остатков ФКД после резекции. Были ретроспективно проанализированы медицинские записи и протоколы МРТ головного мозга 37 пациентов, перенесших операцию по поводу трудноизлечимой эпилепсии из-за ФКД. Собранные данные включали послеоперационные МРТ-снимки и пострезекционные снимки иУЗИ. Основной задачей было найти остатки ФКД на любом из перечисленных методов исследования в послеоперационном периоде. Равенство пропорций двух зависимых выборок было проверено с помощью критерия Макнемара.

Сравнительная оценка общей продолжительности операции удаление ФКД. Нами проведены оценка общей продолжительности операции (в минутах) при проведении операции по удалению ФКД с использованием иУЗИ и сравнение их с результатами операций, на которых использовали иМРТ. Продолжительность операции, зафиксированная в нашем центре, учитывалась как время от разреза кожи до ее ушивания.

Взгляды нейрохирургов на применение интраоперационного УЗИ.

Чтобы оценить отношение нейрохирургов к использованию иУЗИ, провели 5-минутный опрос, оценивающий опыт нейрохирургов в использовании иУЗИ.

Для изучения независимого мнения опрос проводился не только в нашем центре, но и по всему миру с помощью онлайн-средств. Использовали Google forms для разработки опроса и распространили ссылку на него через различные нейрохирургические социальные платформы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика пациентов и полученных результатов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, оперированных по поводу эпилепсии, обусловленной ФКД, с применением интраоперационного ультразвука или без него. Потенциальное влияние применения интраоперационного УЗИ в хирургии эпилепсии при ФКД и послеоперационный исход.

Характеристика	С использованием иУЗИ (n=50)		Без использования иУЗИ (ИМРТ ЭКоГ) (n=52)	
	Частота	%	Частота	%
Послеоперационный исход операций при эпилепсии. Шкала Энгеля:				
Класс I	40	80,0	43	82,7
Класс II	5	10,0	5	9,62
Класс III	0	0	3	5,77
Класс IV	5	10,0	1	1,92
Пол				
Мужской	26	52,0	28	53,9
Женский	24	48,0	24	46,2
Тип фокальной корковой дисплазии (ФКД)				
1a	7	14,0	8	15,4
1b	5	10,0	4	7,69
1c	1	2,0	0	0
2a	9	18,0	19	36,5
2b	21	42,0	15	28,9
3a	5	10,0	1	1,92
3b	2	4,0	3	5,77
3c	0	0	1	1,92
3d	0	0	1	1,92
Частота приступов				
=< 1 в день	15	30,0	5	9,62
> 1 в день	35	70,0	30	57,7
Отсутствующие данные	0	0	17	32,7
Возраст				
Максимальный возраст	27		44	
Средний возраст	10,5		13,5	
Минимальный возраст	0,3		1	
Средний возраст	10,6		15,4	
Стандартное отклонение	6,52		10,2	

Примечание: OR = отношение шансов; * = очень большое значение.

Таблица 2 — Результаты одномерной и многомерной упорядоченной логистической регрессии

Условия	Не варибельный OR (95% CI)	P-значение	Выверенный OR (95% CI)	P-значение
иУЗИ				
Не использовалось	Ref	n/a	Ref	n/a
Использовалось	1,25 (0,465., 3,38)	0,656	1,78 (0,459., 6,93)	0,404
Возраст	0,997 (0,942.,1,06)	0,917	1,04 (0,958.,1,13)	0,352
Тип ФКД				
Тип 1a	Ref	n/a	Ref	n/a
Тип 1b	1,89 (0,3., 11,9)	0,498	3,2 (0,37.,27,7)	0,629
Тип 1c	6,36 (0,281.,144)	0,245	3,42 (0,107,108)	0,486
Тип 2a	0,700 (0,136.,3.62)	0,671	0,655 (0,0854.,5,02)	0,684
Тип 2b	0,645 (0.134,3.10)	0,583	0,482 (0,0658.,3,52)	0,472
Тип 3a	$7,79 \times 10^{-7}$ (0,*)	0,988	$9,24 \times 10^{-8}$ (0,*)	0,994
Тип 3b	4,62 (0.626,34.1)	0,133	5,57 (0.575,53.9)	0,138
Тип 3c	$7,79 \times 10^{-7}$ (0,*)	0,995	$9,15 \times 10^{-8}$ (0,*)	0,998
Тип 3d	$7,79 \times 10^{-7}$ (0,*)	0,995	$3,10 \times 10^{-8}$ (0,*)	0,998
Пол				
Женский	Ref	n/a	Ref	n/a
Мужской	0,619 (0,227,1.69)	0,348	0,417 (0,119.,1,46)	0,171
Частота приступов				
≤1/день	Ref	n/a	Ref	n/a
> 1/день	1,33 (0,337.,5,21)	0,687	1,18 (0,245.,5,66)	0,838

Мы отметили, что после применения метода упорядоченной логистической регрессии на 5 %-ом уровне значимости полная модель (модель со всеми независимыми переменными) не была статистически значимой (p-значение = 0,404).

Соответствие предоперационной и послеоперационной МРТ с изображениями и иУЗИ до и после резекции ФКД

При определении подходящего теста для сравнения размеров поражения и сформированной пострезекционной полости рассмотрели типы переменных, распределение данных и то, были ли данные независимыми или нет. Во-первых, поскольку переменные являются непрерывными, уместным было сравнение средних значений из разных моментов времени — предоперационных или послеоперационных. Во-вторых, мы смогли показать, используя гистограммы, что четыре непрерывные переменные были приблизительно нормально распределены, т. е. размеры МРТ до операции, размеры иУЗИ до резекции,

размеры МРТ послеоперационные и размеры иУЗИ пострезекционные следуют примерно нормальному распределению (Рисунок 4).

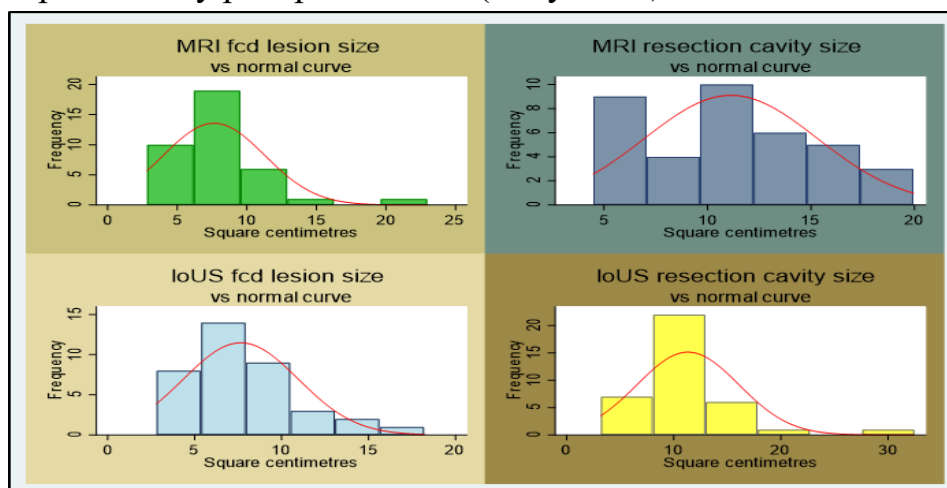


Рисунок 4 — Нормальное распределение для размера поражения и размера сформированной полостей. Это оправдывает применение t-критерия зависимых выборок для сравнения средних размеров

Результаты УЗИ были сопоставлены с результатами МРТ, касающимися размера и формы поражений. Разница в средних размерах поражения ФКД до операции, измеренных с помощью МРТ ($7,6 \pm 0,12 \text{ см}^2$) и иУЗИ ($7,7 \pm 0,22 \text{ см}^2$), не была статистически значимой (p-значение = 0,97).

Оценка остатков ФКД после резекции

Равенство пропорций двух зависимых выборок можно проверить с помощью критерия Макнемара. Этот тест подходит для зависимых выборок (в отличие от z-критерия, который можно использовать для независимых выборок). Как объяснялось в предыдущих тестах, данные являются зависимыми, поскольку они представляют собой повторные измерения, взятые у одних и тех же людей. Поскольку некоторые из ожидаемых значений меньше 5, мы будем сообщать о точной вероятности значимости Макнемара (p-значение) (Рисунок 5, Таблица 3).

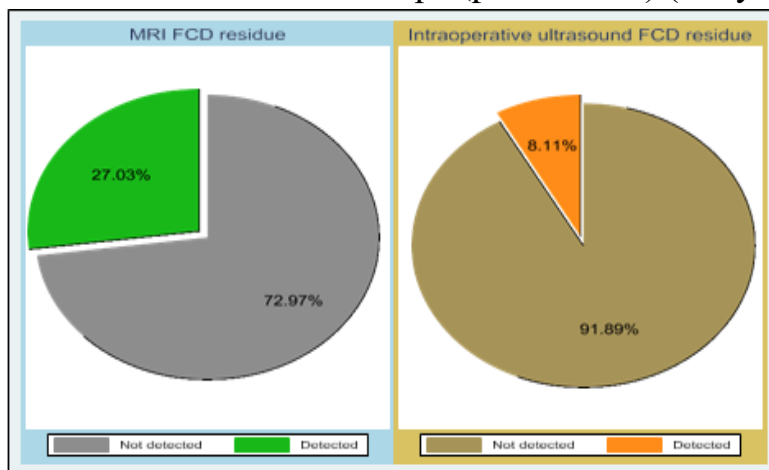


Рисунок 5 — Процент определения оставшейся части

Таблица 3 — Подсчет и пропорции

Метод исследования	Оставшаяся часть ФКД определялась		Оставшаяся часть ФКД не определялась	
	Количество	%	Количество	%
иУЗИ	3	8,11	34	91,89
МРТ	10	27,03	27	72,97
Итого	13	17,57	61	82,43

Наши данные показали (Рисунок 5, Таблица 3), что большинство паренхиматозных ФКД II и ФКД III типов гиперэхогенны на иУЗИ. иУЗИ может правильно локализовать поверхность, что, как мы обнаружили, особенно ценно при удалении опухоли. По сравнению с послеоперационной МРТ, при оценке площади иссечения наблюдалось соответствие с результатами иУЗИ у этих пациентов. Возможно, будет невозможно идентифицировать микроскопическую миграцию опухолевых клеток в окружающую паренхиму, поэтому целью интраоперационного руководства по визуализации будет достижение наилучшего возможного объема резекции с учетом этого ограничения. Ультразвук полезен только в тех случаях, когда можно установить четкую границу.

Сравнительная оценка общей продолжительности операции ФКД

Использование навигации иУЗИ во время операции на ФКД в нашем исследовании имело общую среднюю продолжительность времени около 211,78 мин. (Рисунок 6).

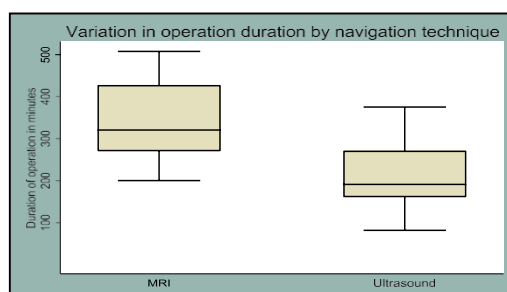


Рисунок 6 — Изменение продолжительности операции в зависимости от техники навигации

Взгляды нейрохирургов на применение интраоперационного иУЗИ

Мы получили мнение 52 нейрохирургов из 22 различных стран мира. Представление нейрохирургов об использовании иУЗИ, преимуществах и недостатках позволило провести обоснованную оценку целесообразности как таковой в качестве кардинального фактора в его применении с точки зрения удобства использования и финансовой нагрузки в его приобретении для нейрохирургических центров. 75% нейрохирургов отметили, что УЗИ является более доступным инструментом нейровизуализации. Более 63% отметили, что потребовалось много времени, чтобы с уверенностью могли интерпретировать иУЗИ. Только 34,6% имели иМРТ в своих медицинских учреждениях. 63,5%

наблюдали смещение границы патологического очага во время операции. Более 71% отметили, что с помощью иУЗИ при хирургии эпилепсий увеличивался объем резекции патологического очага (EOR).

Применимость. В ходе проведенного опроса можно сделать вывод, что в целом в большинстве нейрохирургических центров по всему миру существует доступность применения иУЗИ. Кроме того, имеется общее мнение о том, что применение иУЗИ в нейрохирургии может обеспечить быструю и точную обратную связь, не нарушая интраоперационный рабочий процесс. В нашем центре (ФЦН) с момента начала использования иУЗИ с высоким разрешением мы обнаружили, что это удобный способ интраоперационной идентификации, локализации и характеристики нейрохирургических поражений.

К числу плюсов иУЗИ относятся:

- возможность проводить исследование очага поражения в реальном времени;
- существенное сокращение времени операции по сравнению с другими режимами интраоперационных навигационных устройств, таких как МРТ, компьютерная томография;
- экономическая эффективность при приобретении аппарата иУЗИ;
- неинвазивность делает его безопасным для пациента.

ВЫВОДЫ

1. Послеоперационные результаты, полученные при использовании интраоперационного ультразвукового исследования в хирургическом лечении фармакорезистентной эпилепсии, вызванной фокальной кортикальной дисплазией, не отличаются от интраоперационной МРТ. Отличие послеоперационных исходов (снижение частоты эпилептических припадков) при использовании интраоперационного ультразвукового исследования или интраоперационной магнитно-резонансная томография, не является статистически значимым (p -значение = 0,404).

2. В вовлечении проводящих путей в очаги поражения ФКД происходит развитие микроструктурных изменений в виде уменьшения объема белого вещества (P - значение = 0,504) и появления эктопических нейронов (P -значение = 0,502). оказывает влияние на нейрональную проводимость и способствует распространению эпилептиформной активности.

3. Размеры патологического очага, полученные с помощью магнитно-резонансной томографии до и после операции (p -значение = 0,97), и размеры патологического очага, выявленные с помощью интраоперационного ультразвукового исследования до и после резекции (p -значение = 0,75), не отличаются. Однако, интраоперационная магнитно-резонансная томография, по

сравнению с интраоперационным ультразвуковым исследованием, обладает большей чувствительностью при обнаружении остаточной диспластичной ткани в послеоперационной полости головного мозга (p -значение = 0,016). Интраоперационное ультразвуковое исследование позволяет уменьшить общую продолжительность операции в 1,5 раза, в сравнении с применением других методов нейронавигации (p -значение = 0,0001).

4. В хирургии фармакорезистентной эпилепсии, вызванной фокальной кортикальной дисплазией, использование интраоперационного ультразвукового исследования помогает локализовать очаг поражения, дифференцировать границу между здоровой мозговой тканью и участком дисплазии и выполнить тотальную резекцию эпилептогенного очага.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Во время хирургии фармакорезистентной эпилепсии, вызванной фокальной кортикальной дисплазией, рекомендуется использование интраоперационного ультразвукового исследования с применением микроконвексного датчика высокого пространственного разрешения с хорошей проникаемостью ультразвука (глубина 6-15 см) высокочастотного аппарата (6-22МГц).

2. С целью уменьшения повреждения нормальных структур головного мозга, определения границы между здоровой мозговой тканью и очагом фокальной кортикальной дисплазии целесообразно использовать интраоперационное ультразвуковое исследование в В-режиме. Для визуализации сосудов - интраоперационное ультразвуковое исследование в В-режиме, совмещенное с доплерографией и с контрастным усилением.

3. Во время нейрохирургического вмешательства смещение головного мозга может быть нивелировано совмещением интраоперационного ультразвукового исследования с нейронавигационной системой Brain-Lab (программное обеспечение для цифровой интеграции). Данный способ помогает получать обновленные данные, накладывая результаты интраоперационного ультразвукового исследования, полученные в реальном времени, на снимки предоперационной магнитно-резонансной томографии.

4. У пациентов, имеющих магнитно-резонансные негативные формы фокальной кортикальной дисплазии, рекомендуется использовать интраоперационное ультразвуковое исследование в В-режиме для того, чтобы идентифицировать сонографические показатели, такие как: выраженная гиперэхогенность коры и ее утолщение, размытая и гиперэхогенная граница между серым и белым веществом, неоднородное увеличение эхогенности белого вещества головного мозга.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Simfukwe K.**, Iakimov I., Sufianov R., Borba L., Mastronardi L. and Shumadalova A. Application of Intraoperative Ultrasound Navigation in Neurosurgery. // Front. Surg. – 2022. – Vol. 9. – P. 900986. – Doi: 10.3389/fsurg.2022.900986 (SCOPUS).
2. **Симфукве К.**, Суфианов А. А. Оптимизация интраоперационной ультразвуковой навигации при оперативном лечении очаговой кортикальной дисплазии: клинический случай // Сеченовский вестник. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 12–19. – <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.2.12-19>(ВАК).
3. Суфианов А. А., Суфианова Г. З., Шапкин А. Г., Шелягин И. С., Аль Захрани А. А. Х., Рустамов Р. Р., Стефанов С. Ж., Хайретдинов А. М., Суфианов Р. А., **Симфукве К.** Оценка эффективности эндоскопической вентрикулоцистерностомии дна третьего желудочка с использованием полуригидного игольчатого эндоскопа у детей с гидроцефалией и сопутствующей фармакорезистентной эпилепсией: результаты компьютерной томографической перфузии головного мозга и частотно-временного анализа электроэнцефалограммы. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – Т. 4, № 13. – С. 349–358. – <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.105> (SCOPUS).
4. Суфианов А. А., Шелягин И. С., **Симфукве К.** [и др.] Проводящие пути белого вещества височной доли: клиничко-анатомическое исследование применительно к хирургии фармакорезистентной структурной фокальной эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2022. – Т. 3, № 14. – С. 242–253. – <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.126>(SCOPUS).
5. Чмутин Г. Е., Лившиц М. И., Левов А. М., Олейников Б. И., Колчева М. А., Майер А. Р., Муминжонова М. М., **Симфукве К.**, Соловьев В. Б. Метаанализ методов хирургического вмешательства при фармакорезистентной височной эпилепсии // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 9. – С. 70–76. – Doi:10.33920/med-01-2009-06 (ВАК).

Симфукве Кейт

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ
ЛЕЧЕНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ,
ВЫЗВАННОЙ ФОКАЛЬНОЙ КОРТИКАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Фокальная кортикальная дисплазия является одной из причин развития фармакорезистентной эпилепсии, которая требует хирургического лечения. По причине внешнего сходства кортикальной дисплазии и здоровой мозговой ткани, перед нейрохирургом возникают трудности с радикальным удалением патологической очага.

Это исследование посвящено изучению применения интраоперационного ультразвукового исследования в качестве альтернативного нейронавигационного инструмента в хирургии фармакорезистентной эпилепсии, которая обусловлена фокальной кортикальной дисплазией. В нашей работе мы сравниваем метод интраоперационного ультразвукового исследования с другими нейронавигационными инструментами, используя ряд критериев (исход Энгеля, общее время операции, личное мнение нейрохирургов).

Simfukwe Keith

APPLICATION OF INTRAOPERATIVE ULTRASOUND EVALUATION
DURING THE INTRAOPERATIVE MANAGEMENT OF
PHARMACORESISTANT EPILEPSY,
SECONDARY TO FOCAL CORTICAL DYPLASIA.

Focal cortical dysplasia is the major cause of drug resistant seizures leading to epilepsy surgery. Due to the intrinsic nature of focal cortical dysplasia lesions, neurosurgeons face challenges with radical removal of pathological tissue, which looks indifferent from normal brain tissue.

This study is devoted to investigating the application of intraoperative ultrasound as a alternative neuro-navigational tool during epilepsy surgery secondary to focal cortical dysplasia. Here in, we compare the use of intraoperative ultrasound (Engel outcome, overall surgical time, concordance, and neurosurgeon's opinion) to other neuro-navigational devices.