

Нейрофизиологические фенотипы височной фармакорезистентной эпилепсии

М. В. Александров, Е. В. Марченко

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова (филиал Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова), Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

При определенных показаниях пациентам с фармакорезистентной формой течения эпилепсии возможно проведение нейрохирургического лечения в виде деструкции или разобщения эпилептического очага. При дискордантности результатов клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований локализация эпилептогенной зоны выполняется по результатам длительного инвазивного мониторинга биоэлектрической активности коры и глубоких структур головного мозга. Целью работы был ретроспективный анализ результатов инвазивного мониторинга биоэлектрической активности головного мозга для уточнения механизмов формирования паттернов интериктальной активности при структурной эпилепсии. В исследование были включены 35 пациентов (18 мужчин, 17 женщин) с диагнозом височная фармакорезистентная эпилепсия, проходивших лечение в клинике РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. Нейрофизиологическое обследование включало видео-ЭЭГ-мониторинг, длительный инвазивный мониторинг БЭА коры и глубоких структур мозга. Пациенты разделены на две группы по виду хирургического лечения: 1) микрохирургическая резекция эпилептического очага, включая зону структурных изменений (24 пациента); 2) стереотаксическая деструкция амигдало-гиппокампального комплекса (6 пациентов). Катамнез исходов хирургического лечения составил 2–3 года. В зависимости от результатов хирургического лечения больные были разделены на две группы: 1) пациенты с благоприятным исходом (Engel 1–2) — 15 пациентов и 2) пациенты с отсутствием положительной динамики и относительно неблагоприятным исходом (Engel 3–4) — 15 пациентов. Полученные результаты показали, что паттерны интериктальной и иктальной активности в своей совокупности определяют нейрофизиологический фенотип височной эпилепсии, отражающий интерференцию патогенетических и саногенетических механизмов. Локализация эпилептогенной зоны должна строиться на совокупной оценке интериктальной и иктальной активности. Наличие более одного очага интериктальной активности, вторичное распространение эпилептиформной активности из первичного очага являются прогностически неблагоприятными факторами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, клиническая нейрофизиология, биоэлектрическая активность головного мозга, эпилептогенная зона, эпилептическая система, инвазивный мониторинг, электрокортикография, интериктальная активность, иктальная активность.

Neurophysiological phenotypes of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy

M. V. Aleksandrov, Y. V. Marchenko

Russian Polenov Neurosurgical Institute (a branch of the Almazov National Medical Research Center) St. Petersburg, Russian Federation

SUMMARY

Patients with a drug-resistant form of epilepsy can be treated by neurosurgery through the destruction or separation of the epileptic focus. If the results of clinical, neuro-imaging and neurophysiological methods are discordant, then the localization of the epileptogenic zone is performed based on the results of long-term invasive monitoring of the bioelectrical activity of the cortex and deep structures of the brain. The aim of this work was the retrospective analysis of the results of invasive monitoring of the bioelectrical activity of the brain to clarify the mechanisms of the formation of patterns of interictal and ictal activity in structural epilepsy. The study included 35 patients (18 men, 17 women) with drug-resistant temporal lobe epilepsy, who were treated at the Polenov Neurosurgical Institute. The examination included video-EEG monitoring, long-term invasive monitoring of bioelectrical activity of the cortex, and deep brain structures. The patients were divided into two groups according to the type of surgical treatment: 1) micro-surgical resection of the epileptic focus, including the zone of structural changes (24 patients); 2) stereotactic destruction of the amygdala-hippocampal complex (6 patients). The follow-up of the outcomes of the surgical treatment took place over 2-3 years. Depending on the results of the surgical treatment, the patients were divided into two groups: 1) patients with a favorable outcome (Engel 1–2) — 15 patients and 2) patients with no positive dynamics and a relatively poor outcome (Engel 3–4) — 15 patients. The results obtained showed that the patterns of interictal and ictal activity in their totality determine the neurophysiology, i.e. the phenotype of temporal lobe epilepsy, reflecting the interference of pathogenetic and sanogenetic mechanisms. The localization of the epileptogenic zone should be based on the cumulative assessment of interictal and ictal activity. The presence of more than one focus of interictal activity, the secondary spread of epileptiform activity from the primary focus, are prognostically unfavorable factors.

KEYWORDS: Epilepsy, clinical neurophysiology, brain bioelectrical activity, epileptogenic zone, epileptic system, invasive monitoring, electrocortigraphy, interictal activity, ictal activity.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на очевидные успехи фармакотерапии эпилепсии, около 25–30% случаев заболевания принимают устойчивое фармакорезистентное течение. В ряде случаев таким больным показано нейрохирургическое лечение: деструкция или разобщение эпилептического очага. В современной хирургической эпилептологии доминирующей теорией патогенеза является фокальная теория [1, 2]. Считается, что система эпилептического очага включает несколько зон, определяющих патогенез эпилепсии, и, в свою очередь, совокупность клинических и клинико-инструментальных проявлений заболевания. В структурно-функциональной организации эпилептического очага выделяют зону эпилептогенного структурного поражения, зону ирритации, зону начала приступа, симптоматогенную зону, зону постприступного функционального дефицита [3].

Кроме перечисленных зон, которые могут быть определены современными клиническими, нейровизуализационными и нейрофизиологическими методами исследования, выделяют так называемую эпилептогенную зону — зону, удаление которой приводит к избавлению от приступов [1]. Современные методы клинико-инструментальных исследований не позволяют локализовать собственно эпилептогенную зону. Считается, что наибольшую сопряженность эпилептогенная зона имеет с зонами ирритации и зоной начала иктального паттерна, которые выявляются при нейрофизиологическом исследовании. Хирургическое лечение эпилепсии, планируемое на основе нейрофизиологических исследований, проводится с начала 1940-х годов [1, 4]. Накопленный опыт показывает, что успешность деструктивных методов лечения не превышает 80%. Одной из ведущих причин является

гипотетичность представлений о механизмах формирования суммарной интериктальной и иктальной активности при различных видах эпилептического процесса. Во многом это обусловлено тем, что скальповая электроэнцефалография (ЭЭГ) имеет ряд методических ограничений, обусловленных особенностями проведения электрического сигнала через кости черепа и покровные ткани, диагностическая эффективность даже мониторинговых исследований не всегда позволяет инвариантно локализовать эпилептический очаг [5]. При отсутствии конкордантности результатов клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований при наличии показаний выполняется длительный инвазивный мониторинг биоэлектрической активности (БЭА) коры и глубоких структур головного мозга [6]. Данный методический подход позволяет рассмотреть механизмы генерации иктальной и интериктальной активности без тех неопределенностей, которые неизбежно возникают при регистрации скальповой ЭЭГ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: на основе ретроспективного анализа результатов инвазивного мониторинга биоэлектрической активности головного мозга при различных исходах хирургического лечения больных с височной фармакорезистентной эпилепсией уточнить механизмы, определяющие формирование паттернов интериктальной активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Работа выполнена на базе Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова (филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова») в период с 2015 по 2018 годы.

В исследование были включены 35 пациентов (18 мужчин, 17 женщин) с диагнозом височная фармакорезистентная эпилепсия. Средний возраст пациентов составил $30,5 \pm 5,5$ лет, средняя длительность заболевания $19,8 \pm 7,2$ года. Критериями включения пациентов в исследования были: 1) височная эпилепсия; 2) фармакорезистентное течение эпилепсии; 3) выполнение экстраоперационного инвазивного мониторинга БЭА на этапе пре-хирургического обследования для локализации эпилептического очага; 4) нейрохирургическое удаление эпилептического очага; 5) возможность сбора катамнеза в период 2–3 лет после проведения хирургического лечения.

Нейрофизиологическое обследование включало видео-ЭЭГ-мониторинг, длительный инвазивный мониторинг БЭА. Выполнялась экстраоперационная электрокортикография (ЭКоГ), электросубкортикография (ЭСубКоГ) с одновременным видеомониторингом для регистрации иктального события. Регистрация БЭА проводилась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-202-1» (ООО «Мицар», Россия). Полоса пропускания: фильтр нижних частот 1,6 Гц, фильтр высоких частот 35 Гц.

Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился на фоне депривации ночного сна. Биоэлектрическая активность головного мозга регистрировалась и анализировалась в стандартных отведениях по Международной системе «10–20». Длительность видео-ЭЭГ-мониторинга составляла от 3 до 24 ч.

Экстраоперационная регистрация ЭКоГ выполнялась восьми-контактными (2x4) электродными сетками, четырехконтактными электродами-полосками (AdTech, США). ЭСубКоГ выполнялись с использованием глубоких четырехконтактных электродов типа Spenser (AdTech, США).

У 23 пациентов выполнена регистрация БЭА коры головного мозга, у 12 пациентов — БЭА коры головного мозга и амигда-

ло-гиппокампального комплекса. Общее количество электродных треков составляло от 16 до 84. Длительность инвазивных мониторингов БЭА составляла от 12 до 72 часов.

В зависимости от вида хирургического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии больные были разделены на две группы. В первой группе (24 пациента) выполнялась резекция эпилептического очага, включая зону структурных изменений. Во второй группе (6 пациентов) выполнялась стереотаксическая деструкция гиппокампа или амигдало-гиппокампального комплекса. Хирургическое лечение больных проводилось в клинике РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в 2015–2018 годах.

Проведен ретроспективный анализ историй болезней. Собран катамнез через 2–3 года после хирургического лечения при повторной госпитализации пациентов, а также дистанционно посредством телефонного опроса. Оценка исходов хирургического лечения эпилепсии была проведена по модифицированной шкале j. Engel (1993). В зависимости от результатов хирургического лечения больные были разделены на две группы: 1) пациенты с благоприятным исходом (Engel 1–2), 2) пациенты с отсутствием положительной динамики и относительно неблагоприятным исходом (Engel 3–4).

Характеристика распределения данных проводилась с использованием теста χ^2 для двух независимых выборок. Сравнение распределения. Для оценки взаимосвязи параметров рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты длительного видео-ЭЭГ-мониторинга с одновременной видеофиксацией иктальных событий не позволили инвариантно локализовать эпилептический очаг и определить показания к хирургическому лечению фармакорезистентной височной эпилепсии. У 32 пациентов были зарегистрированы несколько очагов без явных признаков детерминирования эпилептической системы, в 3 случаях устойчивая фокальная эпилептиформная активность не была зарегистрирована. Дискордантность клинической картины, данных нейровизуализации и результаты видео-ЭЭГ-мониторинга явились показанием для выполнения продолженного экстраоперационного инвазивного мониторинга БЭА для локализации эпилептического очага.

Результаты инвазивного мониторинга интериктальной и иктальной активности показали гетерогенность нейрофизиологических моделей эпилептической системы (табл. 1). По результатам инвазивного мониторинга пациенты были разделены на группы в зависимости от сочетания таких параметров эпилептической системы, как количество эпилептиформных фокусов и характер вторичного распространения интериктальной активности: 1) единственный фокус эпилептиформной активности; 2) фокус с унилатеральным распространением эпилептиформной активности; 3) фокус с билатеральным распространением эпилептиформной активности; 4) полифокусная (многоочаговая) эпилептическая система: а) битемпоральные независимые фокусы, но с устойчивой латерализацией эпилептиформной активности; б) битемпоральные независимые фокусы без явного доминирования (со сменой латерализации эпилептиформной активности); в) система независимых битемпоральных и лобного фокусов; г) битемпоральные фокусы эпилептиформной активности с диффузным распространением; д) многоочаговая эпилептиформная актив-

Таблица 1

Варианты нейрофизиологических моделей эпилептической системы при фармакорезистентной височной эпилепсии: результаты экстраоперационного инвазивного мониторинга биоэлектрической активности головного мозга (количество пациентов / из них: количество пациентов с иктальным событием)

Исход / вид операции	Вид эпилептической системы								
	Монофокусная система			Система битемпоральных независимых фокусов (многоочаговая система)					
	Одиночный фокус	Фокус с вторичным унилатеральным распространением активности	Фокус с вторичным билатеральным распространением активности	Латерализация активности	Вторичное фронтальное распространение активности	Вторичное диффузное распространение активности	Бездоминантное чередование активности	Многоочаговая система с неясной локализацией зон	
Engel 1-2	Резекция очага	1/1	2/1	1/0	3/0	3/2	2/0	—	—
	САГТ	—	1/1	—	1/1	1/0	0	—	—
Engel 3-4	Резекция очага	—	1/0	2/0	3/0	2/1	3/1	—	1/1
	САГТ	—	0	2/1	1/0	—	—	—	—
Резекционные виды хирургического лечения не показаны		—	—	—	—	—	—	1/0	4/0

Примечание: * — САГТ — стереотаксическая деструкция гиппокампа или амигдало-гиппокампального комплекса.

ность с неясной локализацией зон. Исходя из канонов классической ЭЭГ [7], регистрация интериктальной эпилептиформной активности непосредственно с коры и/или с глубоких отделов головного мозга («древней коры» гиппокампа) позволяет определить скомпрометированные зоны как эпилептический фокус, а не очаг эпилептиформной активности [8].

У всех больных согласно критериям включения в исследование был собран катамнез в течение 2–3 лет после перенесенной операции. В группу с благоприятными исходами вошли 15 пациентов без эпилептических приступов от 2 и более лет после проведенного хирургического лечения. Группа больных с относительно неблагоприятными исходами также включила в себя 15 пациентов (табл. 1).

Предложенные варианты интериктальных паттернов БЭА коры и гиппокампа могут рассматриваться как нейрофизиологические фенотипы височной эпилепсии. Их систематизация отражает усложнение эпилептической системы и, следовательно, утяжеление эпилептического поражения головного мозга. При достижении некоего предельного состояния сложность эпилептической системы не позволяет рассчитывать на успешность современных методов резективной функциональной нейрохирургии височной эпилепсии. В обследованной когорте по этой причине на специализированном консилиуме в пяти случаях было принято решение о том, что резективные методы хирургического лечения больным не показаны. Из 5 пациентов, которым по результатам экстраоперационного нейрофизиологического мониторинга хирургическое лечение не было показано, у 4 пациентов диагностирована многоочаговая эпилептиформная активность с неясной локализацией фокусов, у одного пациента — битемпоральные независимые фокусы без явного доминирования в результате спонтанной смены латерализации эпилептиформной активности.

В предложенной систематизации нейрофизиологических фенотипов височной эпилепсии в ряду «единичный фокус — система независимых фокусов» просматривается последовательное усложнение эпилептической системы. В этой связи представляется логичным предположить, что в целом предложенная классификация отражает «утяжеление» эпилептического поражения мозга. Однако сравнительный анализ соотношений благоприятных и неблагоприятных исходов хирургического лечения при

одной и той же нейрофизиологической модели показывает, что линейной зависимости между результатом хирургической деструкции эпилептического очага и сложностью эпилептической системы не наблюдается. Это подтверждается результатами непараметрического корреляционного анализа. Между параметрами «ранг в классификации фенотипов» и «исход хирургического лечения по шкале Engel» коэффициент корреляции составил 0,36, то есть отражал положительную, но относительно слабую корреляционную связь. Сравнение результатов хирургического лечения в группах больных с разными нейрофизиологическими фенотипами не выявило достоверности различий (χ^2 эмпирический = 0,025).

Полученные результаты позволяют сформулировать положение о нейрофизиологическом фенотипе височной эпилепсии как о совокупности нейрофизиологических параметров, возникающих в результате сочетания индивидуальных факторов патогенеза и клинического течения эпилепсии: механизм эпилептогенного повреждения, длительность заболевания, тяжесть клинического течения, действие противоэпилептических препаратов, активность механизмов саногенеза и др. Понятие нейрофизиологического фенотипа позволяет различать патогенетические механизмы, лежащие в основе височной эпилепсии, от формирующегося при их реализации ЭЭГ-паттернов интериктальной и иктальной активности.

Безусловно, нейрофизиологический фенотип формируется в результате действия патогенетических механизмов, лежащих в основе эпилепсии, но не фенотип является «контрастным отражением» механизмов патогенеза. Основными причинами «искажения» механизмов в нейрофизиологических паттернах, на наш взгляд, являются следующие. Во-первых, на механизмы генерации БЭА действуют не только патогенетические факторы, но и механизмы саногенеза. В результате суммарная активность отражает интерференцию разнонаправленных механизмов. Во-вторых, одним из базовых механизмов функционирования центральной нервной системы (ЦНС) является формирование типовых патологических процессов. Набор патологических изменений БЭА, в том числе и при эпилепсии, не может быть бесконечным. Результатом выступает феномен, который можно описать как «фенотипическая конвергенция» — формирование сходных

изменений БЭА при различном сочетании патогенетических и саногенетических механизмов. Конвергенции нейрофизиологических фенотипов способствуют особенности проведения БЭА как электрического сигнала в объемном проводнике, которыми является мозг, и особенности проведения сигнала на поверхность скальпа. Не вдаваясь в подробное рассмотрение этой проблемы, можно лишь отметить, что эпилептический разряд должен быть достаточной мощности, чтобы он был зарегистрирован даже с поверхности коры. Но даже зарегистрированный разряд не позволяет судить о «глубине залегания» источника этого разряда. К сожалению, это противоречие не способна преодолеть полностью даже методика стереоЭЭГ, в основе которой — установка многочисленных глубинных электродов.

Концепция нейрофизиологических фенотипов височной эпилепсии рассматривает формирование БЭА как результат интерференции механизмов эпилептогенеза и активности противоэпилептической системы. Явное преобладание по силе патологических механизмов над саногенетическими (противоэпилептическими) является причиной клинической манифестации эпилепсии. Преобладание может быть абсолютным при «мощном» эпилептическом процессе, но может быть и относительным при «слабости» механизмов противоэпилептической системы. Активность, «сила» противоэпилептической системы, как нам кажется, находит свое отражение в характере вторичного распространения интериктальной и иктальной активности. При достаточной силе механизмов противоэпилептической защиты «возмущение», возникающее в эпилептическом очаге, подавляется и вторичного распространения не наблюдается. Этим можно объяснить, что наличие феномена вторичного распространения эпилептиформной активности является неблагоприятным фактором прогноза исхода хирургического лечения эпилепсии: деструкция детерминантного фокуса не приводит к дезактивации эпилептической системы.

Фенотипическая конвергенция обуславливает сходство патологических изменений БЭА при различном сочетании механизмов эпилептогенеза. Например, регистрация устойчивого единичного фокуса может отражать наличие единичного эпилептического очага. Но аналогичный паттерн БЭА формируется при наличии двух очагов, один из которых либо латентный, то есть подавлен антиэпилептической системой, либо расположен столь глубоко, что его активность не достигает регистрирующих электродов. Таким образом, наличие в паттерне БЭА устойчивого фокуса эпилептической активности может иметь в своей основе

не менее трех вариантов патологической системы: одиночный очаг; два активных очага; сочетание активного и латентного очагов. Исходя из этих рассуждений, могут быть объяснены полученные результаты: слабое сопряжение результатов нейрофизиологического мониторинга и исходов хирургического лечения фокальной эпилепсии. Тем не менее можно сделать вывод, что наличие более одного очага интериктальной активности, а также вторичное распространение эпилептиформной активности является прогностически неблагоприятным фактором.

Выводы

При структурной эпилепсии паттерны интериктальной и иктальной активности в своей совокупности определяют нейрофизиологический фенотип, отражающий интерференцию патогенетических и саногенетических механизмов. Различные состояния механизмов БЭА могут формировать семиотически сходные паттерны, что обуславливает феномен конвергенции нейрофизиологических фенотипов структурной эпилепсии.

Нейрофизиологическим коррелятом дисфункции противоэпилептической системы является вторичное распространение эпилептиформной активности.

Неблагоприятными нейрофизиологическими признаками для оценки прогноза хирургического лечения фармакорезистентной височной эпилепсии являются наличие системы независимых очагов, вторичное билатеральное распространение интериктальной активности при монофокальной эпилептической системе.

Список литературы

1. Крылов В. В. Хирургия эпилепсии. М.: ИД АБВ-пресс. 2019: 12–18.
2. Rolston J. D., Englot D. J., Comes S., Chang E. F. Major and minor complications in extraoperative electrocorticography: A review of a national database. *Epilepsy Res.* 2016;(122):6–9.
3. Александров М. В., Улитин А. Ю., Берснев В. П. и др. Структурно-функциональная организация эпилептического очага. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова.* 2017; (Т. 9. № 2): 5–9.
4. Josephson C. B., Dykeman J., Fiest K. M. et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology.* 2013;(80):1669–76.
5. Александров М. В., Иванов А. Б., Лытаев С. А. и др. Электронцефалография: руководство. 3-е изд. СПб: СпецЛит. 2020: 220.
6. DiLorenzo D. J., Mangubat E. Z., Rossi M. A., Byrne R. W. Chronic unlimited recording electrocorticography-guided resective epilepsy surgery: technology-enabled enhanced fidelity in seizure focus localization with improved surgical efficacy. *J Neurosurg.* 2014;(120):1402–1414.
7. Зенков Л. Р. Клиническая электронцефалография с элементами эпилептологии. М.: МЕДпресс-информ. 2012: 264.
8. Aghakhani Y, Liu X, Jette N, Wiebe S. Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures: a systematic review. *Epilepsia.* 2014;(55):1892–1901.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Статья поступила / Received 16.04.21
Поступила после рецензирования / Revised 17.04.21
Принята в печать / Accepted 18.04.21

Информация об авторах

Михаил Всеволодович Александров, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической нейрофизиологии, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9935-3249>

Елена Владимировна Марченко, врач функциональной диагностики отделения клинической нейрофизиологии

РНХИ им. проф. А. Л. Поленова (филиал, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова») Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Михаил Всеволодович Александров, mdoktor@yandex.ru

Information about authors

M. V. Aleksandrov, MD, Professor.— Head of the Clinical Neurophysiology Department, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9935-3249>

Y. V. Marchenko, neurophysiologist, Clinical Neurophysiology Department

Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the V. A. Almazov National Medical Research Centre

Contact information: M. V. Aleksandrov, mdoktor@yandex.ru

Для цитирования: Александров М. В., Марченко Е. В. Нейрофизиологические фенотипы височной фармакорезистентной эпилепсии. *Медицинский алфавит.* 2021;(15):9–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-15-9-12>

For citation: Aleksandrov M. V., Marchenko Y. V. Neurophysiological phenotypes of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Medical alphabet.* 2021;(15):9–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-15-9-12>

