

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
Державна установа
«Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БУНЯКІН В'ЯЧЕСЛАВ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК: 616.853-07-089.12

ДИСЕРТАЦІЯ

ДІАГНОСТИКА ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ
МУЛЬТИФОКАЛЬНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

222 «Медицина»

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 222 «Медицина».

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

В.М. Бунякін

Науковий керівник: Костюк Костянтин Романович, д-р. мед. наук.

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Бунякін В.М. Діагностика та хірургічне лікування мультифокальної епілепсії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 222 «Медицина». - Національна Академія Медичних Наук України, Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, 2023.

Епілепсія – це хвороба, яка характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними і соціальними наслідками цього стану. У свою чергу епілептичний напад — це тимчасова поява ознак та/або симптомів через аномальну надмірну або синхронну активність нейронів головного мозку. Близько 30% хворих на епілепсію залишаються фармакорезистентними, незважаючи на використання сучасних протиепілептичних препаратів (ПЕП).

Нерідко причиною епілепсії є дифузне ураження різного генезу, яке може поширюватися на декілька часток однієї чи обох півкуль головного мозку. Саме у таких випадках найчастіше розвиваються мультифокальні форми епілепсії, які практично не піддаються медикаментозній терапії. Мультифокальна епілепсія потребує використання поглибленого, комплексного, індивідуалізованого підходу до діагностики та лікування. При цьому можливі технології хірургічних втручань суттєво відрізняються від тих, які застосовуються при уніфокальних епілепсіях, є складнішими та більш проблемними.

Мета дослідження: Покращити результати лікування мультифокальної епілепсії шляхом диференційованого підходу до вибору нейрохірургічного втручання.

Наукова новизна одержаних результатів.

Визначені особливості клінічних проявів та структурно-функціональних змін головного мозку у хворих на мультифокальну епілепсію, що обґрунтовує оптимальний підхід до стандартизації діагностики та лікування.

На основі аналізу власного матеріалу наукового дослідження запропоновано шкалу оцінки ефективності медикаментозного лікування протиепілептичними препаратами хворих на епілепсію.

Оптимізовано підхід до визначення показів до диференційованих хірургічних втручань в лікуванні мультифокальної епілепсії.

Практичне значення одержаних результатів.

Удосконалено диференційовані методи хірургічних втручань при різних формах епілепсії, залежно від локалізації епілептичного фокусу, його розповсюдження та шляхів поширення епілептичної активності.

Проведено порівняльний аналіз ефективності різних нейрохірургічних втручань у хворих з мультифокальною епілепсією; розроблено алгоритм диференційованого хірургічного лікування.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції з рентгеноопераційною Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

У дослідження було включено 86 хворих на мультифокальну фармакорезистентну епілепсію, які з 2006 до 2023 років перебували на лікуванні у відділенні функціональної нейрохірургії та нейромодуляції ДУ «Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Пацієнти розподілені на основну (57 осіб) та контрольну (29 осіб) групи.

Дослідження ґрунтується на результатах лікування 57 хворих основної групи, віком від 1,5 до 42 років (у середньому – 12,7 років), із них було 47 (82,5 %) дітей та 10 (17,5 %) дорослих.

Критеріями включення у дослідження були наступні: наявність у хворих епілепсії із множинними або дифузними проявами епілептиформної пароксизмальної активності, наявність структурного ураження головного мозку різної етіології, відсутність соматичних протипоказань до проведення хірургічного втручання. Визначені показання до проведення хірургічного втручання визначено: мультифокальна епілепсія, яка характеризувалася поліморфними епілептичними нападами, резистентними до протиепілептичної терапії, прогресуючим неврологічним дефіцитом, прогресуючими когнітивними та психоемоційними розладами.

Провідним клінічним проявом захворювання були епілептичні напади, які розділялися на фокальні, генералізовані та напади з невідомим початком.

Причинами структурних змін мозку з розвитком мультифокальної епілепсії можуть бути гострі чи поступово прогресуючі захворювання. Перші включають: перинатальні гіпоксично-ішемічні ураження, наслідки внутрішньомозкового крововиливу, черепно-мозкові травми. Серед генетично-детермінованих та повільно прогресуючих захворювань: вади кортикального розвитку (фокальні кортикальні дисплазії, гемімегалоенцефалія, ліссенцефалія), синдром Штурге-Вебера, енцефаліт Расмуссена. Іншими захворюваннями, при яких може виникати мультифокальна епілепсія, можуть бути пухлини головного мозку та інфекційні менінгоенцефаліти.

Всім хворим проводилось передопераційне обстеження, яке передбачало огляд невролога, нейрохірурга та психіатра. Хворим проведені інструментальні методи обстеження (ЕЕГ, відео-ЕЕГ-моніторинг, МРТ головного мозку (1,5 – 3,0) Тл у режимі «Епілепсія», функціональне МРТ, ОФЕКТ, SISCOM, ПЕТ. У деяких випадках проводилася інвазивна електрокортикографія. За допомогою комплексу діагностичних методик

вдалося локалізувати ЕФ у всіх хворих основної групи (57 хворих). У 31 спостереженнях (54,4 %) множинні епілептичні фокуси та дифузні структурні, електрофізіологічні зміни були виявлені в межах однієї півкулі, у 22 випадках (38,6 %) структурні структурні ураження головного мозку були двобічні, у 4 хворих (7,0 %) діагностували МРТ структурно-негативну епілепсію (відсутні зміни на МРТ) з двобічною епілептиформною активністю.

Метод хірургічного втручання обрався на основі отриманих даних, щодо типу епілептичних нападів, локалізації та кількості ЕФ, шляхів поширення епілептогенної активності, поширеності ураження головного мозку, наявного функціонального дефіциту або ризику його появи після операції. Проведені функціональні дисконекції: СК – у 14 (24,6 %) випадках, МК – у 21 (36,8 %) випадку, резекційні хірургічні втручання - МЛР (6,0 – 10,5) %, та комбіновані нейрохірургічні операції – ФГ (16 – 28,1%).

Оцінка результатів хірургічного лікування проводилася за шкалою Engel починаючи з шостого місяця після проведеного втручання. Загальна кількість хворих, у яких припинилися напади (Engel I) – 22 (38,6 %). Поодинокі фокальні чи нічні напади (Engel II) відмічались у 10 (17,5 %) пацієнтів, зменшення кількості нападів (Engel III) – у 16 (28,1 %), відсутність позитивної динаміки після операції чи погіршення (Engel IV) мало місце у 8 (14,0 %) випадках. Ефективного контролю над епілептичними нападами (що передбачає оцінку за шкалою Engel I-II) досягнуто у 32 (56,1 %) пацієнтів. Найкращі результати отримали після ФГ (Engel I у 14 з 16 хворих) і МЛР (Engel I у 4 з 6 хворих). У всіх пацієнтів з результатом операції Engel I-II зареєстровано значний регрес психоемоційних та когнітивних розладів.

Визначені фактори, які визначають тяжкість та прогноз перебігу мультифокальної епілепсії. До несприятливих факторів відносяться ранній дебют епілепсії, наявність двобічної епілептичної активності, дифузне або двобічне структурне ураження головного мозку внаслідок перинатального ішемічно-гіпоксичного ураження мозку, внутрішньомозкового крововиливу, вірусного менінгоенцефаліту, енцефаліту Расмуссена.

Встановлено, що найкращі результати хірургічного лікування мультифокальної епілепсії спостерігаються у випадку локалізації епілептичних фокусів або дифузного епілептичного фокусу в межах однієї півкулі. В таких випадках, ізольовані мультилобарні резекції або в комбінації з функціональними дисконекціями, призводять до повного припинення епілептичних нападів у переважній більшості хворих. Встановлено, що припинення епілептичних нападів та покращення психоемоційної сфери після хірургічного лікування відбувається за рахунок блокування епілептогенезу, запобігання вторинного ураження мозку та усунення тривалої, безперервної інтеріктальної пароксизмальної активності нейронів головного мозку.

Ключові слова: Фармакорезистентна епілепсія, мультифокальна епілепсія, хірургія епілепсії, гемісферотомія, мультилобарна резекція, каллозотомія, енцефаліт Расмуссена, кортикальна дисплазія.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Костюк К.Р., Бунякін В.М., Чебурахін В.В. Гемісферотомія у лікуванні тяжких форм симптоматичної епілепсії // Український нейрохірургічний журнал. – 2019 – Том 25, №3. – с.35-42.

2. Костюк К.Р., Бунякін В.М., Чебурахін В.В., Шевельов М.М., Медведєв Ю.М., Попов А.О., Тевзадзе Д.А., Дічко С.М., Мусулевська В.В., Канайкін О.М. Хірургічне лікування мультифокальної епілепсії // Запорізький медичний журнал. – Том 24, №1 (130), січень-лютий 2022, с.70-78.

3. Бунякін В.М. Алгоритм дохірургічної діагностики епілепсії та його практичне значення // Український нейрохірургічний журнал. – 2023. - Том. 29, № 1. – с. 20-29.

4. Дубенко А.Є., Костюк К.Р., Набока М.В., Бунякін В.М. Аналіз хірургічного лікування фармакорезистентної епілепсії в Україні за період

2014-2020 роки // УКРАЇНСЬКИЙ ВІСНИК ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ. 2023. Том 31, випуск 3 (116) – стор. 21-24.

5. Костюк К.Р., Бунякін В.М. Наш досвід хірургічного лікування дитячої епілепсії // Український нейрохірургічний журнал. – 2023. -Том 29, № 3. – с. 34-42.

ABSTRACT

Buniakin V. Diagnosis and Surgical Treatment of Multifocal Epilepsy. – Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Doctor of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in the specialty 222 "Medicine." - National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine," Kyiv, 2023.

Epilepsy is a condition characterized by a persistent predisposition to experience epileptic seizures, along with neurobiological, cognitive, psychological, and social consequences of this condition. In turn, an epileptic seizure is a temporary occurrence of signs and/or symptoms due to abnormal excessive or synchronous activity of neurons in the brain. Approximately 30% of individuals with epilepsy remain pharmacoresistant, despite the use of modern antiepileptic drugs.

Frequently, the cause of epilepsy is a diffuse lesion of various origins that may spread to multiple areas of one or both hemispheres of the brain. In such cases, multifocal forms of epilepsy often develop, which are practically resistant to medical therapy. Multifocal epilepsy requires a deep, comprehensive, and individualized approach to diagnosis and treatment. Surgical interventions for multifocal epilepsy significantly differ from those applied in focal epilepsies, being more complex and challenging.

Objective: To improve the outcomes of multifocal epilepsy treatment through a differentiated approach to the selection of neurosurgical interventions.

Scientific Novelty of the Obtained Results:

Identified features of clinical manifestations and structural-functional changes in patients with multifocal epilepsy, justifying an optimal approach to standardizing the diagnosis of patients with pharmacoresistant multifocal epilepsy.

Proposed a scale (based on the analysis of the study's own material) for assessing the effectiveness of pharmacological treatment with antiepileptic drugs in patients with multifocal epilepsy.

Optimized the process of determining indications for differentiated surgical interventions in the treatment of multifocal pharmaco-resistant epilepsy.

Practical Significance of the Obtained Results:

Improved differentiated surgical methods for various forms of epilepsy, depending on the localization of the epileptic focus, its spread, and pathways of epileptic activity propagation.

Conducted a comparative analysis of the effectiveness of various neurosurgical interventions in patients with multifocal epilepsy; developed an algorithm for differentiated surgical treatment.

The study included 86 patients with pharmaco-resistant multifocal epilepsy, who were treated in the Department of Functional Neurosurgery and Neuromodulation of the State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" from 2006 to 2023. Patients were divided into the main group (57 individuals) and the control group (29 individuals).

The research is based on the treatment results of 57 patients in the main group, aged from 1,5 to 42 years (average age – 12,7 years), including 47 (82,5 %) children and 10 (17,5 %) adults.

Inclusion criteria: the presence of epilepsy in patients with multiple or diffuse manifestations of epileptiform paroxysmal activity, the presence of structural brain lesions of various etiologies, and the absence of somatic contraindications to surgical intervention. Indications for surgical intervention were determined as follows: multifocal epilepsy characterized by polymorphic epileptic seizures resistant to antiepileptic therapy, progressive neurological deficit, and progressive cognitive and psychoemotional disorders.

The predominant clinical manifestation of the disease was epileptic seizures, which were categorized as focal, generalized, and seizures with an unknown onset.

Causes of structural brain changes leading to the development of multifocal epilepsy may include acute or gradually progressing diseases. The former includes perinatal hypoxic-ischemic injuries, consequences of intracranial hemorrhage, and traumatic brain injuries. Among genetically determined and slowly progressing diseases are cortical development anomalies (focal cortical dysplasia, hemimegalencephaly, lissencephaly), Sturge-Weber syndrome, and Rasmussen's encephalitis. Other conditions that may lead to multifocal epilepsy include brain tumors and infectious meningoencephalitis.

All patients underwent preoperative examination, including neurological, neurosurgical, and psychiatric evaluations. Instrumental diagnostic methods were employed, such as EEG, video-EEG monitoring, brain MRI (1.5 – 3.0 T) in "Epilepsy" mode, functional MRI, SISCOM, and PET. In some cases, invasive electrocorticography was performed. Using a complex of diagnostic methods, it was possible to localize epileptogenic foci in all patients in the main group (57 patients). In 31 observations (54,4 %), multiple epileptic foci and diffuse structural and electrophysiological changes were detected within one hemisphere, in 22 cases (38,6 %) structural brain lesions were bilateral, and in 4 patients (7,0 %), MRI diagnosed structurally negative epilepsy (no changes on MRI) with bilateral epileptiform activity.

The choice of the surgical intervention was based on the obtained data regarding the type of epileptic seizures, localization and number of epileptogenic foci, pathways of epileptogenic activity propagation, the extent of brain involvement, the presence of functional deficit, or the risk of its occurrence after the operation. Functional disconnections were performed: corpus callosotomy in 14 cases (24,6 %), microsurgical callosotomy in 21 cases (36,8 %), resection surgeries - multilobar resection (6 – 10,5 %), and combined neurosurgical operations – functional hemispherotomy (16 – 28,1 %).

The evaluation of surgical treatment results was conducted using the Engel scale starting from the sixth month after the intervention. The total number of patients with seizure cessation (Engel I) was 22 (38,6 %). Isolated focal or nocturnal seizures (Engel II) were noted in 10 patients (17,5 %), a reduction in the number of seizures (Engel III) in 16 patients (28,1 %), and no positive dynamics or deterioration after surgery (Engel IV) occurred in 8 cases (14,0 %). Effective control over epileptic seizures (corresponding to Engel I-II) was achieved in 32 patients (56,1 %).

Factors determining the severity and prognosis of multifocal epilepsy were identified. Unfavorable factors included early onset of epilepsy, the presence of bilateral epileptic activity, diffuse or bilateral structural brain damage due to perinatal ischemic-hypoxic brain damage, intracranial hemorrhage, viral meningoencephalitis, and Rasmussen's encephalitis.

It was established that the best results of surgical treatment for multifocal epilepsy are observed when epileptic foci or diffuse epileptic focus are localized within one hemisphere. In such cases, isolated multilobar resections or in combination with functional disconnections lead to complete cessation of epileptic seizures in the majority of patients. It was also found that seizure cessation and improvement in the psychoemotional sphere after surgical treatment occur by blocking epileptogenesis, preventing secondary brain damage, and eliminating prolonged, continuous interictal paroxysmal brain neurons activity.

Keywords: Pharmacoresistant epilepsy, multifocal epilepsy, epilepsy surgery, hemispherotomy, multilobar resection, callosotomy, Rasmussen's encephalitis, cortical dysplasia.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА АБРЕВІАТУР	13
ВСТУП	14
РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ СУЧАСНОЇ ПРОБЛЕМАТИКИ ЕПІЛЕПСІЇ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	24
1.1. Сучасні погляди на епілепсію, визначення мультифокальної епілепсії	24
1.2. Особливості клінічних проявів та комплексна діагностика епілепсії	30
1.3. Методи хірургічного лікування хворих на мультифокальну епілепсію	38
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ	52
2.1. Загальна характеристика хворих	52
2.2. Клініко-інструментальні обстеження	55
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ	71
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА СТРУКТУРНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИФОКАЛЬНУ ЕПІЛЕПСІЄЮ	81
4.1. Особливості змін біоелектричної активності головного мозку у хворих на мультифокальну епілепсію	81
4.2. Особливості структурних уражень головного мозку	89
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МУЛЬТИФОКАЛЬНУ ЕПІЛЕПСІЄЮ	98
РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	115
ВИСНОВКИ	125
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	127
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	129
ДОДАТКИ	151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА АБРЕВІАТУР

DBS - deep brain stimulation

ILAE - International League Against Epilepsy

SANTE - stimulation of the anterior nucleus of the thalamus in epilepsy

SDE - subdural electrode recording

SEEG - stereoelectroencephalography

SUDEP - Sudden Unexpected Death in Epilepsy

VNS - vagus nerve stimulation

АГ - анатомічна гемісферектомія

ЕЕГ - електроенцефалографія

ЕЗ - епілептогенна зона

ЕН - епілептичний напад

ЕФ - епілептогенний фокус

ЛІТТ - лазерна інтерстиціальна термічна терапія

МК - мікрохірургічна каллозотомія

МЛР - мультилобарна резекція

МРТ - магнітно-резонансна томографія

ОФЕКТ - однофотонна емісійна комп'ютерна томографія

ПЕП - протиепілептичні препарати

ПЕТ - позитронно-емісійна томографія

ПСЛ - передня скронева лобектомія

САГ - селективна амігдалогіпокампектомія

СК - стереотаксична каллозотомія

ФГ - функціональна гемісферотомія

фМРТ - функціональна МРТ

ВСТУП

Актуальність. Епілепсія – це хвороба, яка характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними і соціальними наслідками цього стану.

Епілепсія – одне з найпоширеніших захворювань центральної нервової системи (ЦНС), що інвалідизує пацієнтів. За даними епідеміологічних досліджень захворюваність на епілепсію становить майже 61 нових випадків на 100 000 населення за рік (95 % СІ 50,7–74,4) [1]. У понад одного % населення планети діагностовано цю недугу, у 75 % випадків епілепсія розвивається в дитячому віці. Захворюваність на епілепсію є вищою у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, ніж у країнах з високим рівнем доходу, 139,0 (95 % СІ 69,4–278,2) проти 48,9 (95 % СІ 39,0–61,1). Це можна пояснити різною структурою груп ризику і більшою схильністю до перинатальних факторів ризику, більш високою частотою інфекцій ЦНС і черепно-мозковою травмою (ЧМТ) у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. У країнах із високим рівнем доходу захворюваність на епілепсію вища серед нижчих соціально-економічних класів в межах однієї популяції у людей різного етнічного походження [2]. Відмінності також можна пояснити методологічними проблемами, такими як суворіша перевірка випадків та виключення ізольованих та гострих симптоматичних нападів у деяких дослідженнях.

В Україні на початку 2018 р. було зареєстровано 52 482 хворих на епілепсію (0,12 % від загальної кількості населення), що відповідає рівню захворюваності 123,7 на 100 000 осіб (згідно даних центру громадського здоров'я МОЗ України). Проте, станом на 2020 рік, вказується показник у 100 000 хворих. Враховуючи статистичні показники поширення епілепсії у LMIC, можна припустити, що в Україні на епілепсію хворіє біля 300 тисяч людей.

Близько 30 % хворих на епілепсію залишаються фармакорезистентними, незважаючи на використання сучасних протиепілептичних препаратів (ПЕП) у якості моно- або політерпії [16–18]. За визначенням Американської академії

неврології та інших північноамериканських і міжнародних організацій, резистентними до медикаментозного лікування є хворі, в яких не вдається позбутися нападів при використанні двох або більше ПЕП, при відсутності порушень використання та правильно підібраних відповідних дозах препаратів [19–21]. Призначення додаткових ПЕП може бути недоцільним через надзвичайно низьку ефективність політерапії епілепсії (4 – 14) % та високу ймовірність розвитку побічних реакцій [22–24]. Хворі на епілепсію з низькою ефективністю лікування на тлі монотерапії або політерапії ПЕП потребують поглибленого додаткового обстеження, з обов'язковим оглядом невролога, нейрофізіолога, нейропсихолога, нейрорадіолога та нейрохірурга. На сьогоднішній день діагноз епілепсії є довічним і не знімається навіть у випадках багаторічної відсутності нападів та фоні відміни медикаментозних засобів. Відсутність нападів при встановленому діагнозі епілепсії має назву «свободи від нападів» [25]. Регрес кількості та вираженості нападів або їх повна відсутність є єдиною об'єктивною оцінкою ефективності лікування епілепсії.

Хворі на епілепсію мають підвищений ризик смерті, у порівнянні з загальною популяцією [3]. Серед смертей, пов'язаних з судомами, важливою безпосередньою причиною є синдром раптової смерті у хворих на епілепсію (Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)), ненавмисні травми та самогубство. У країнах з високим рівнем доходу стандартизований коефіцієнт смертності (визначається як відношення спостережуваних чисел смертей у досліджуваній популяції (з епілепсією) до очікуваної кількості смертей, оціненою стандартизацією до контрольної популяції (без епілепсії)) коливається від 1,6 до 3,0 [3]. У країнах з низьким або середнім рівнем доходу щорічний рівень смертності становить 19,8 (95% СІ 9,7-45,1) випадків на 1000 хворих на епілепсію [4]. Стандартизований коефіцієнт смертності дещо вищий у хворих на епілепсію чоловіків, ніж у жінок, а також у дітей та підлітків, у хворих на епілепсією зі встановленою етіологією, а також у фармакорезистентних хворих [3-4].

Частота SUDEP серед людей з епілепсією становить 1,2 на 1000 випадків (95% CI 0,9-1,5) і коливається від 1,1 (95% CI 0,5-2,3) у дітей віком до 16 років до 1,3 (95% CI 0,9-1,8.) у дорослих у віці після 50 років [5]. Основні фактори ризику включають генералізовані тоніко-клонічні судоми, нічні судоми та серійні судоми. Відсутність нападів, особливо генералізованих тоніко-клонічних та ретельне нічне спостереження за пацієнтами значно знижує ризику SUDEP [6].

За даними літератури, за допомогою ПЕП повного контролю над епілептичними нападами вдається досягти у 60–80 % [7–9]. В інших хворих розвивається тяжка, фармакорезистентна епілепсія, що характеризується складним перебігом, частими епілептичними травматичними нападами, повторними епілептичними статусами, розвитком та прогресуванням когнітивних і психоемоційних розладів [10, 11]. Резистентну до медикаментозної терапії епілепсію діагностують у 25–30% хворих [12]. У більшості хворих, особливо дітей, має місце затримка психомоторного розвитку, що призводить до порушення соціальної адаптації та глибокої інвалідизації. Незважаючи на появу великої кількості протиепілептичних препаратів (ПЕП) протягом останніх 20 років, частка фармакорезистентних хворих залишається практично незмінною [13]. Ці пацієнти можуть бути потенційними кандидатами для хірургічного лікування, проте менше одного % останніх направляється на детальне дообстеження у спеціалізовані медичні установи [13, 14].

Сучасні електрофізіологічні та нейровізуалізаційні методики надають можливість виявити електричні та структурні зміни головного мозку та визначити їх роль у патогенезі епілепсії. Вказані вище зміни називаються епілептичним фокусом (ЕФ), а сукупність нейронів, які генерують епілептичну активність і входять у склад ЕФ називаються епілептогенною зоною (ЕЗ). Інколи вдається діагностувати декілька ЕФ в одній, чи навіть в обох півкулях головного мозку. Саме у таких випадках найчастіше

розвиваються мультифокальні форми епілепсії, які практично не піддаються медикаментозній терапії та потребують хірургічного лікування.

Хірургічне лікування може бути показане у випадках прогресування епілепсії, наростання частоти та вираженості епілептичних нападів, прогресування психоемоційних, неврологічних розладів та низької ефективності протиепілептичної терапії.

Аналіз літератури надав можливість звернути увагу на постійне удосконалення класичних хірургічних втручань спрямованих на пошук найбільш ефективних варіантів операцій [166-171]. Нейрохірургічні втручання, які використовуються для лікування епілепсії, мають забезпечувати достатній об'єм резекції та/чи повної дисконекції ЕФ за умови забезпечення мінімального ризику розвитку ускладнень, які можуть призвести до появи неврологічного дефіциту. До загальновідомих хірургічних втручань спрямованих на лікування епілепсії відносяться: резекція ЕФ - топектомія, лобарні та мультилобарні резекції, функціональна гемісферотомія, субпіальні трансекції, лазерна інтерстиційна термальна терапія, каллозотомії, стереотаксичні та радіохірургічні втручання, а також нейростимулюючі операції, що включають стимуляцію блукаючого нерву та глибинну мозкову стимуляцію. Виконання таких видів втручань можливе лише у високоспеціалізованих центрах, в яких запроваджена робота злагодженої команди неврологів, епілептологів, психологів, нейрофізіологів, радіологів та нейрохірургів. Мультидисциплінарний підхід дозволяє визначити локалізацію епілептогенного вогнища та шляхи поширення епілептичної активності, підібрати оптимальну медикаментозну терапію, встановити показання до проведення певного виду хірургічних втручань. Також на базі таких центрів з лікування епілепсії проводяться не тільки практична робота, а й наукові дослідження.

Відомо, що раннє проведення хірургічного втручання, спрямованого на видалення вогнища епілептичної активності або блокування поширення

пароксизмальної епілептичної активності може призвести до стійкого контролю за епілептичними нападами, запобіганню розвитку психічних порушень а відтак - значному покращенню якості життя хворих [15].

Впровадження сучасних диференційованих нейрохірургічних втручань надає можливість припинити епілептичні напади або значно зменшити їх частоту, що буде сприяти покращенню якості життя хворих та поліпшенню їх соціальної, побутової та трудової адаптації.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. «Розробити диференційовані методи хірургічного лікування важких форм фармакорезистентної епілепсії» (номер держреєстрації 0105U000910), «Розробити диференційовані методи хірургічного лікування симптоматичної епілепсії з вогнищевим ураженням головного мозку» (номер держреєстрації 0107U012144).

Мета дослідження: Покращити результати лікування мультифокальної епілепсії шляхом диференційованого підходу до вибору нейрохірургічного втручання.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічних проявів та перебігу мультифокальної епілепсії залежно від поширеності та виду вогнищевого ураження головного мозку.
2. Проаналізувати фактори, які обумовлюють розвиток мультифокальність епілепсії та тяжкість її перебігу.
3. Вивчити особливості когнітивних та психоемоційних розладів у хворих на мультифокальну епілепсію, оцінити їх динаміку перебігу після нейрохірургічних втручань.
4. Розробити алгоритм клініко-діагностичних заходів для вибору технології хірургічного втручання та досягнення оптимального

клінічного результату.

5. Провести порівняльний аналіз ефективності різних нейрохірургічних втручань у хворих з мультифокальною епілепсією.
6. Визначити покази до застосування хірургічних втручань при різних формах мультифокальної епілепсії.
7. Оцінити результати хірургічного лікування хворих на мультифокальну епілепсію.

Об'єкт дослідження: мультифокальна епілепсія

Предмет дослідження: клінічні прояви мультифокальної епілепсії, епілептичні напади, психоемоційні розлади, структурно-функціональні зміни головного мозку, нейрохірургічні втручання.

Матеріал і методи. Для вирішення поставленої мети та завдань у дослідження було включено 86 хворих на мультифокальну фармакорезистентну епілепсію, які з 2006 до 2023 років перебували на лікуванні у відділенні функціональної нейрохірургії та нейромодуляції ДУ «Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Дослідження базується на результатах лікування 57 хворих основної групи та порівнюється з групою порівняння (29 осіб).

У ході виконання наукової роботи використані такі методи:

1. Клініко-анамнестичне дослідження: вивчення сімейного анамнезу, протікання вагітності матері, перебігу пологів, реакції хворого на щеплення та наявності в анамнезі фебрильних нападів. Виявлення даних про можливе перенесення пологової черепно-мозкової травми та неонатальної нейровірусної інфекції. Дослідження особливостей дебюту хвороби, характеру епілептичних нападів, ефективності

лікування АЕП, зміни характеру, частоти та вираженості нападів під впливом протиепілептичної терапії.

2. Клініко-психоневрологічне дослідження: оцінка неврологічного і психічного статусу, яка включала дослідження неврологічних розладів, інтелектуально-мнестичної, емоційної та характерологічної функцій.
3. Електрофізіологічний: електроенцефалографія (ЕЕГ) та відео-ЕЕГ для визначення локальних і дифузних змін електричної активності, шляхів поширення епілептичної активності.
4. Нейровізуалізаційний: комп'ютерна томографія (КТ), за наявності показань: однофотонна емісійна КТ – ОФЕКТ (SPECT - Single-photon emission computed tomography), магнітно-резонансна (МРТ) та SPECT комбінована з МРТ (SISCOM – Subtraction Ictal Coregistered to MRI), позитронна емісійна томографія (ПЕТ).
5. Хірургічний: проведення різних діагностичних та лікувальних втручань, а саме: інвазивна кортикографія, топектомія, мультилобарні резекції, функціональна гемісферотомія, каллозотомія, стереотаксична каллозотомія.
6. Статистичний: методи параметричного та непараметричного аналізу, середнє арифметичне значення, похибку середнього арифметичного значення, середньоквадратичне відхилення, метод кутового п

е При виконанні дисертаційного дослідження дотримані принципи біоетики та біомедицини.

е

т

Наукова новизна одержаних результатів.

Визначені особливості клінічних проявів та структурно-функціональних змін головного мозку у хворих на мультифокальну епілепсію, що обґрунтовує оптимальний підхід до стандартизації діагностики та лікування.

н

н

На основі аналізу власного матеріалу наукового дослідження запропоновано шкалу оцінки ефективності медикаментозного лікування протиепілептичними препаратами хворих на епілепсію.

Оптимізовано підхід до визначення показів до диференційованих хірургічних втручань в лікуванні мультифокальної епілепсії.

Практичне значення одержаних результатів.

Удосконалено диференційовані методи хірургічних втручань при різних формах епілепсії, залежно від локалізації епілептичного фокусу, його розповсюдження та шляхів поширення епілептичної активності.

Проведено порівняльний аналіз ефективності різних нейрохірургічних втручань у хворих з мультифокальною епілепсією; розроблено алгоритм диференційованого хірургічного лікування.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції з рентгеноопераційною Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Разом з науковим керівником дисертант сформулював мету, основні завдання та дизайн дослідження, обговорив результати та узгодив висновки. Автор брав участь в обстеженні хворих, проведенні хірургічних втручань, спостереженні за хворими у ранній та пізній післяопераційний період. Дисертант самостійно провів аналіз наукової літератури та патентно-інформаційний пошук за темою дисертаційної роботи, виконав обробку первинної медичної документації, проаналізував результати клініко-інструментального обстеження 86 хворих на мультифокальну епілепсію, здійснив статистичну обробку та узагальнив отримані результати,

оформив ілюстративний матеріал, написав усі розділи дисертації. Автор разом з науковим керівником сформулював практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційної роботи оприлюднено на:

XXVI конференція УПЕЛ з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в епілептології». 20-22 жовтня 2022. Костюк К.: «Наш досвід хірургічного лікування дитячої епілепсії»; Бунякін В. «Вплив сучасних методів передопераційного обстеження на результати хірургічного лікування фармакорезистентної епілепсії».

Kostiuk K.R., Buniakin V.M., Cheburakhin V.V., Shevelev M.M., Medvedev Yu.M., Kostiuk M.R., Popov A.O., Musulevska V.V., Bandrivskiy M.B. Surgical treatment of multifocal extratemporal epilepsy. 14th European Epilepsy Congress Geneva, Switzerland & Online 9–13 July 2022. <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/15281167/2022/63/>

Костюк К.Р., Чебурахін В.В., Медведєв Ю.М., Шевельов М.М., Попов А.О., Дічко С.М., Бунякін В.М., Тевзадзе Д.А., Мусулевська В.В., Канайкін О.М. Функціональна гемісферотомія у лікуванні тяжких форм дитячої епілепсії, Туреччина, 2021.

K. Kostiuk, V. Cheburakhin, M. Shevelov, Y. Medvedev, A. Popov, S. Dichko, O. Kanaykin, V. Buniakin, D. Tevzadze. Surgery for Multifocal Epilepsy (ESSFN Marsell).

К. Костюк, В. Чебурахін, Ю. Медведєв, М. Шевельов, А. Попов, О. Канайкін, С. Дічко, В. Бунякін, Д. Тевзадзе (Київ) Наш досвід функціональних операцій у лікуванні мультифокальної епілепсії (Одеса 2020).

К. Костюк, Ю. Медведєв, В. Чебурахін, М. Шевельов, А. Попов, О. Канайкін, С. Дічко, В. Бунякін, Д. Тевзадзе (Київ) Значення мініінвазивних нейрохірургічних втручань при лікуванні тяжких форм епілепсії (Одеса 2020).

Костюк К.Р., Чебурахін В.В., Медведєв Ю.М., Шевельов М.М., Попов А.О., Канайкін О.М., Дічко С.М., Васи́лів Н.С., Бунякін В.М. Хірургічне

лікування мультифокальної епілепсії // Тези доп. Науково-практичної конф. Нейрохірургів: Високі технології у підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих. 23-25 жовтня 2019, Київ, С.111.

Kostiuk K.R., Buniakin V.M., Cheburakhin V.V., Shevelev M.M., Medvedev Yu.M., Popov A.O., Vasulyv N.S., Kanajkin O.M., Dichko S.M., Tevzadze D. Surgical treatment of multifocal epilepsy // Abstract V-th Ukrainian Winter Neurosurgical Skiing Meeting, February, 27-29, 2020, Polyanutsia, Ukraine. P.44.

Костюк К.Р., Чебурахін В.В., Медведєв Ю.М., Шевельов М.М., Попов А.О., Дічко С.М., Василів Н.С. Наш досвід функціональної гемісферотомії у лікуванні тяжких форм симптоматичної епілепсії // Abstracts of Annual Conference of the Ukrainian Association of Neurosurgeons “The ways to improve the functional results of treatment in neurosurgery”, March 13-15, 2019, Bukovel, Ukraine. - P:24.

Медведовська Ю.В., Робак О.П., Костюк К.Р., Чебурахін В.В., Бунякін В.М. Радіологічні ознаки енцефаліту Расмуссена // Радіологічний вісник. – 2019. – 1-2 (70-71). – с.103.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них 5 статей, у тому числі 5 статей у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у виданнях, які цитуються у міжнародних наукометричних базах, 6 – тези доповідей на з’їздах.

Структура та обсяг роботи. Дисертацію викладено на 160 сторінках друкованого тексту шрифтом кегель – мітел (14 типографських пунктів), проілюстровано 37 рисунками та 11 таблицями. Вона містить вступ, огляд літератури, 6 розділів власних досліджень, узагальнення, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, додатки. Список використаних літературних джерел містить 176 посилань, з них 172 – латиною, 4 - кирилицею.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОЇ ПРОБЛЕМАТИКИ ЕПІЛЕПСІЇ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні погляди на епілепсію, визначення мультифокальної епілепсії

Епілепсія, за визначенням Міжнародної протиепілептичної ліги (International League Against Epilepsy - ILAE) трактується як хвороба головного мозку, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними і соціальними наслідками цього стану. У свою чергу епілептичний напад — це тимчасова поява ознак та/або симптомів через аномальну надмірну або синхронну активність нейронів головного мозку. Отже напад – це подія, тоді як епілепсія – це захворювання, котре супроводжується повторними неспровокованими нападами.

Вищезазначене визначення епілепсії вважається вірним і носить назву так званого практичного (клінічного) визначення епілепсії, що цілком справедливо визнана не як «розлад», а як «хвороба» нервової системи (нозологічна одиниця), оскільки термін «розлад» вказує на функціональні порушення, до того ж необов'язково тривалі, тоді як термін «хвороба» передбачає (хоча і не завжди) довготривале порушення функції [172]. Крім того, термін «розлад» вважається недостатньо зрозумілим для загальної когорти громадян та зменшує уявлення про тяжкість епілепсії. Розробка практичного визначення поняття епілепсії тривала з 2005 і була остаточно прийнята комісією ILAE лише у 2014 році [172].

Отже, епілепсія — це хвороба мозку, яка визначається наявністю будь-якого з таких станів, а саме:

1) Наявність не менше двох неспровокованих (або рефлексорних) нападів, які відбуваються з інтервалом більш ніж 24 годин;

2) Наявність одного неспровокованого (або рефлекторний) нападу та ймовірність його повторення подібно до загального ризику рецидиву (не менше 60 %) після двох неспровокованих нападів протягом подальших 10 років;

3) Діагноз синдрому епілепсії.

Класифікація епілепсії та нападів з роками зазнавала суттєвих змін. В історичному контексті класифікація епілепсії є відображенням знань про сутність згаданого захворювання на кожному етапі його вивчення. Найперші описи епілептичних нападів (ЕН) з'явилися понад 3 тис. років тому. Класифікувати епілепсію намагався ще 1870 року Х. Джексон. Лише через 100 років, у 1970 році ІЛАЕ після тривалих дискусій на підставі характеристики різних типів нападів та їхньої кореляції з електроенцефалографічними (ЕЕГ) даними ухвалила першу класифікацію ЕН [173]. Метою комісії з класифікації та термінології ІЛАЕ була розробка класифікації епілепсії та ЕН зрозумілішими для всіх сторін, а саме для хворих та їх сімей, медичних працівників, дослідників, епідеміологів, викладачів медичних навчальних закладів, учасників клінічних досліджень, страхових компаній, регулюючих органів, правозахисних груп і журналістів видань у галузі медицини. Друга мета розробки уніфікованої класифікації епілепсії полягала в наданні можливості її застосування, щодо хворих усіх вікових категорій, зокрема й новонароджених. Згадані класифікації з моменту їх опублікування в журналі *Epilepsia* (2017; 58(4): 512–521) набули чинності й вважаються затвердженими до впровадження в практичну діяльність [174, 175].

З 2017 року класифікація включає три рівні, починаючи з типу нападів (напади з фокальним початком, генералізованим початком та невідомим початком) [26]. Часто хворі на епілепсію страждають від декількох видів нападів. Після діагностики типу нападів наступним кроком є встановлення типу епілепсії (фокальна, генералізована, комбінована генералізована та фокальна епілепсія або епілепсія неуточної етіології) [27]. Третій рівень полягає у визначенні специфічного епілептичного синдрому (сукупності

ознак, що включають типи ЕН, даних електроенцефалографічних та нейровізуалізаційних методів дослідження. Як правило, це віко залежні синдроми, такі як дитяча абсансна епілепсія, синдром Веста, синдром Драве та ін. Нині комісія з класифікації і термінології ІЛАЕ продовжує працювати над оновленим переліком синдромів. Таке різноманіття клінічної картини, складність розуміння причин виникнення та факторів провокування загалом створюють велику проблему у вирішенні підходів до лікування епілепсії.

Особливої уваги потребує дитяча епілепсія, що має певні відмінності від епілепсії у дорослих. Передусім це стосується різної етіології захворювання, насамперед перинатальної патології, наявності структурних уражень головного мозку, високої частоти патології з дифузним гемісферним ураженням (енцефаліт Расмуссена, синдром Штурге–Вебера), високої частоти фармакорезистентності та високої частоти розвитку психічних порушень. Кумулятивний ефект частих ЕН у дітей може мати катастрофічні наслідки, призводити до дисфункції кори головного мозку, розвитку вторинного епілептогенезу, а також розвитку когнітивних і поведінкових порушень, насамперед агресії, гіперактивності, порушень уваги, розвитку епілептичної енцефалопатії та виникненні психосоціальних проблем [31,32].

Епілептична енцефалопатія визначається як сукупність різноманітних розладів, які характеризуються епілептичними нападами та важкими порушеннями функцій мозку. Епілептична енцефалопатія вказує на те, що епілептичні напади спричинюють прогресуючі порушення розвитку та функціонуванні мозку [176]. Епілептичні енцефалопатії виникають у хворих із раннім дебютом епілепсії, в більшості випадках у дітей віком до одного року, і характеризуються високою частотою епілептичних нападів, розвитком неврологічного дефіциту, високою резистентністю до протиепілептичної терапії, погіршенням когнітивних та рухових навичок, а також порушеннями поведінки. Прогноз перебігу епілепсії у таких дітей може бути різним і залежить від кожного конкретного випадку.

Залежно від локалізації епілептичного вогнища можна виділити скроневі та позаскроневі форми епілепсії (лобові, тім'яні, потиличні, дієнцефальні та стовбурові). За даними сучасної літератури після хірургічних втручань повного припинення судомних нападів вдається досягти у 70-90% хворих із локалізованими ЕФ у скроневій частці, в той час як для пацієнтів із позаскроневою епілепсією такого позитивного результату вдається досягти лише у 40 – 60 % випадків [28-30]. Варто відмітити, що вказані результати хірургічного лікування при даних формах епілепсії характерні лише для уніфокальних (чітко локалізованих, одиничних епілептичних фокусів (ЕФ) з доведеною характерною відповідністю електроенцефалографічним, нейровізуалізаційним та морфологічним даним). Однак, у близько 30,0 % хворих існує декілька ЕФ, які можуть локалізуватися у різних частках або в різних півкулях головного мозку. Нерідко причиною епілепсії є дифузне ураження мозку, яке може поширюватися на декілька часток, одну чи обидві півкулі головного мозку. Саме у таких випадках найчастіше розвиваються мультифокальні форми епілепсії, які характеризуються тяжким, прогресуючим перебігом і практично не піддаються медикаментозній терапії. Мультифокальні форми епілепсії потребують більш глибокого, комплексного, індивідуалізованого підходу до діагностики та лікування. При цьому існуючі варіанти хірургічних втручань суттєво відрізняються від тих, які застосовуються при уніфокальних епілепсіях, а самі операції є більш складнішими та проблемними.

Основною метою будь-якого методу лікування епілепсії, зокрема нейрохірургічного, є позбавлення хворого від епілептичних нападів та усунення параксизмальної епілептичної активності головного мозку. У разі мультифокальної фармакорезистентної епілепсії метою хірургічного лікування може бути блокування поширення епілептичної активності, що можна досягти шляхом комбінації резекційних хірургічних втручань і функціональних дисконекцій [33–36]. Найефективніші хірургічні втручання – резекційні операції, яким обов'язково мають передувати сучасні електрофізіологічні та

нейровізуалізаційні дослідження, спрямовані на визначення локалізації та поширення ЕФ, шляхів поширення епілептичної активності, а також визначення співвідношення епілептичного вогнища та функціонально важливих ділянок головного мозку. Ці дослідження можна здійснити використовуючи сучасні електрофізіологічні та нейровізуалізаційні діагностичні технології. Останнім часом набувають популярності комбіновані операції, що поєднують резекційні втручання та малоінвазивні нейрохірургічні технології, зокрема нейростимулюючі операції та абляції різних видів (радіочастотна, радіохірургічна, лазерна, ультразвукова) [37–40].

На сьогоднішній день багатьма дослідженнями доведена можливість покращення функціонального та психоемоційного стану хворих на епілепсію, котрим вчасно було проведене нейрохірургічне лікування [46, 47]. Такий результат пов'язаний не тільки з припиненням чи зниженням кількості інвалідизуючих нападів, а й з явищем нейропластичності.

Нейропластичність — властивість людського мозку, яка полягає у можливості змінюватися під дією досвіду, а також відновлювати втрачені зв'язки після ушкодження або в якості відповіді на зовнішні впливи. Ця властивість описана відносно недавно, але зараз вже ведуться активні дослідження у цьому напрямку. На сьогодні відомо, що можливості нейропластичності людського мозку найбільш виражені при дебюті епілепсії у дитячому віці (до 7-ми років, умовно) та за умови повільного розвитку захворювання у вже сформованих функціональних центрах головного мозку до вказаного вище віку [40-44].

Стверджують, що вік до 7 років є найбільш сприйнятливим до можливих функціональних змін у головному мозку. За умови відносно повільно прогресуючого розвитку захворювання (енцефаліт Расмусена, с-м Штурге-Вебера, інші енцефаліти, вади кортикального розвитку та ін.) у домінуючій півкулі з уже сформованими центрами мови та рухів існує ймовірність, що нейрони іншої півкулі зможуть перелаштуватися та перейняти на себе функції, які можуть бути втрачені в ураженій гемісфері. Вказаний процес називається

транслокацією або міграцією функціональних центрів та підтверджується нейробіологічними дослідженнями, даними функціональної МРТ (фМРТ) та Вада тестуванням. Цікавими для спостереження та вивчення цієї проблеми є результати виконаних функціональної гемісферотомії (ФГ) на доміантній півкулі дітей, котрі у післяопераційному періоді можуть мати значне покращення функцій мовлення та рухів.

Також, можливе формування та транслокація функціональних центрів у нетипові ділянки кори головного мозку. Найчастіше подібне спостерігається у випадках, коли центри (наприклад – мовний) з типовою анатомічною локалізацією ще не сформувалися остаточно і зазнали впливу хвороби. Транслокація функціонально значимих центрів у такому випадку можлива у сусідні ділянки головного мозку ураженої гемісфери чи у іншу півкулю головного мозку.

1.2. Особливості клінічних проявів епілепсій та комплексна діагностика епілепсії

Основним клінічним проявом епілепсії є напади. У свою чергу останні мають багато ознак, які допомагають чітко локалізувати ЕФ. Так, наприклад, фокальні моторні міоклонічні напади у лівій руці можуть свідчити про можливу наявність ЕФ у правій передцентральної звивині, а епізоди завмирання, рухових автоматизмів, вегето-вісцеральних нападів можуть свідчити про ураження скроневої частки. У випадку мультифокальних форм епілепсії клінічний перебіг хвороби часто має різнобарвний характер, може включати симптоми характерні для уражень декількох ділянок головного мозку чи включати складні, комплексні епілептичні синдроми. Для хворих з мультифокальною епілепсією характерні фокальні моторні напади зі вторинною генералізацією та порушенням усвідомлення. Напади майже завжди мають тяжкий, серійний перебіг з розвитком повторних епілептичних статусів. У дитячому віці має місце розвиток складних епілептичних синдромів, таких як: синдром Леннокса-Гасто, Драве, атипові абсанси, міоклонічно-астатичні напади, синдром Веста та ін. [45]. Враховуючи попереднє твердження – мультифокальні форми епілепсії найчастіше розвиваються у дитячому віці, що призводить до значної затримки моторного, психічного та когнітивного розвитку пацієнтів. Структурні ураження головного мозку можуть супроводжуватися тяжким неврологічним дефіцитом у вигляді парезів, порушень мови, пам'яті. Розвиток епілептичної енцефалопатії має місце у значній кількості хворих та прямо пропорційно корелює з рівнем контролю за судомними нападами [46, 47]. Особливої уваги заслуговує синдром раптової смерті у хворих на епілепсію. SUDEP — це раптова, несподівана смерть хворого на епілепсію, який не мав інших захворювань чи розладів, у тому числі гострих [48]. До SUDEP відносять випадки раптової смерті не пов'язані з травмою голови, утопленням, епілептичним статусом, бронхіальною аспірацією або задухою і супроводжуються відсутністю будь-яких анатомічних або токсичних причин,

які обґрунтовують смерть під час патологоанатомічного дослідження. SUDEP є причиною смерті 30% хворих на епілепсію (Sillanpaa, Shinnar, 2010). До факторів ризику розвитку SUDEP відносять велику тривалість епілепсії (більше 10 років) та резистентність до протиепілептичної терапії. Це основна причина смерті людей з неконтрольованими судомами. Щороку більш ніж один хворий з 1000 хворих на епілепсією помирає від SUDEP [49].

Сучасні технологічні досягнення як у діагностичних, так і в лікувальних втручаннях при епілепсії збільшили кількість хворих, які можуть бути кандидатами для хірургічного лікування, що може поліпшити якість їхнього життя. Стрімкий розвиток сучасних технологій потребує постійного оновлення алгоритмів діагностики епілепсії. Основна стратегія поглибленої доопераційної діагностики структурної епілепсії передбачає використання неінвазивних методів обстеження, а за потреби – застосування інвазивних діагностичних технологій [50]. Такий підхід надає змогу ефективно виконувати резекційні втручання, функціональні дисконекції та нейромодуючі операції. Проте, незважаючи на впровадження нових видів нейрохірургічних втручань, фахівці стикаються з труднощами при виборі індивідуальної діагностичної та лікувальної стратегії.

Першим кроком обстеження хворого є визначення типу епілепсії, локалізації ЕФ, шляхів поширення епілептогенної активності та можливості ефективного хірургічного лікування хворого. Це досягається шляхом встановлення повного анамнезу хвороби, оцінки неврологічного, психічного і соматичного статусів пацієнта, детального вивчення семіології нападів та особливостей перебігу епілепсії [51]. На цьому етапі обов'язково проводять визначення трьох рівнів епілепсії згідно із сучасною класифікацією епілепсій ІЛАЕ: тип нападів, форма епілепсії, епілептичний синдром [52, 55] (табл.1.1).

Таблиця 1.1.

Схема класифікації епілепсії ІЛАЕ

Коморбідність	Тип нападів			Етіологія	
	Вогнищеві	Генералізовані	З невідомим початком	Структурна	
				Генетична	
	Тип епілепсії			Інфекційна	
	Вогнищева	Генералізована	Комбінована генералізована і вогнищева	Невідома	Метаболічна
					Імунна
Епілептичні синдроми			Невідома		

Визначаються також всі типи епілептичних нападів [53, 56] (табл. 1.2). Комплексна нейропсихологічна оцінка дає змогу локалізувати симптомогенну зону та оцінити параметри нейропсихологічної діяльності, на які можуть вплинути певні хірургічні втручання [54].

Таблиця 1.2.

Базова версія робочої класифікації типів нападів ІЛАЕ (2017)

Класифікація типів епілептичних нападів			
Вогнищевий початок		Генералізований початок	Невідомий початок
Зі збереженим усвідомленням	Усвідомлення порушене	Моторні: Тоніко-клонічні Інші моторні	Моторні: Тоніко-клонічні Інші моторні Немоторні (абсанс)
Моторний початок		Немоторні (абсанс)	Некласифіковані
Немоторний початок			
Від вогнищевих до білатеральних тоніко-клонічних			

Основними нейрофізіологічними методами дослідження є електроенцефалографія (ЕЕГ) і тривалий відео-ЕЕГ моніторинг, які дають змогу виявити епілептичну активність головного мозку та уточнити локалізацію ЕФ [57].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є важливим нейровізуалізуючим методом діагностики, оскільки анатомічна ідентифікація вогнищевих уражень, що відповідає локалізації пароксизмальної епілептичної активності, значно підвищує ймовірність успішного хірургічного лікування [58, 59]. Використання сучасних високопольних 3 Тл та більше МРТ апаратів за спеціально розробленими протоколами дослідження підвищують частоту виявлення анатомічного ураження головного мозку [59, 60] (рис.1.1)

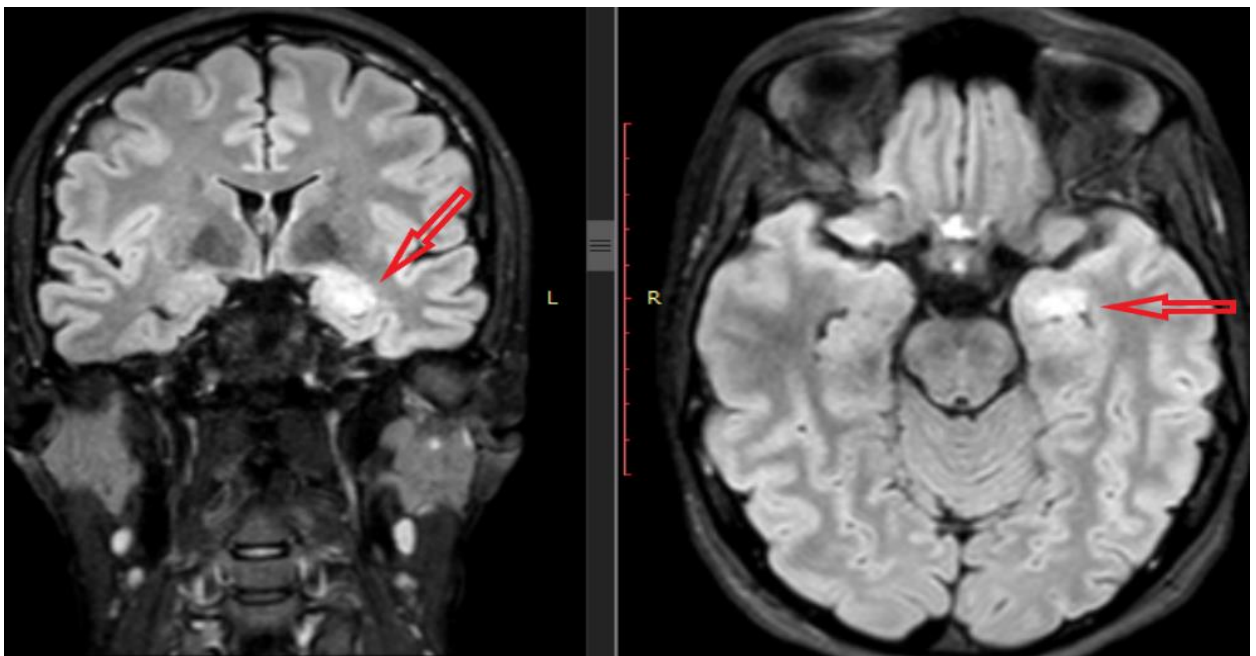


Рис. 1.1. МРТ (3 Тл) головного мозку за протоколом «Епілепсія» (зрізи по анатомічній вісі гіпокампів) хворого С. (№1117/22). Мезіальний скроневий склероз зліва

Важливу роль у підготовці до хірургічного втручання при епілепсії відіграє МРТ-трактографія, яка дає змогу не лише визначити провідні шляхи функціонально значущих ділянок головного мозку, а й спланувати площину

функціональної дисконекції ураженої епілептогенної ділянки, оцінити завершеність попередньої дисконекції (рис.1.2).

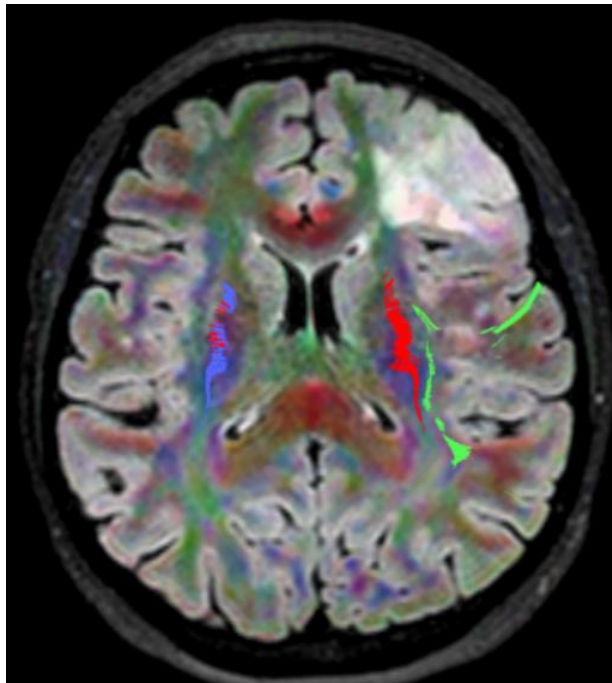


Рис. 1.2. МРТ-трактографія хворого С. (№3214/21). Внутрішньомозкова пухлина лівої лобової частки (гістологічно – дифузна гліома 3 ступеня анаплазії). Зелений колір – дугоподібний пучок (fasciculus arcuatus, пучок Рейля), червоний – кортико-спінальний тракт

Інтеріктальна магнітоенцефалографія (MEG) може бути корисним інструментом для локалізації епілептогенної спайкової активності, що відповідає зоні подразнення, яка також може містити ЕФ [61, 137].

Однак інтерпретація даних магнітоенцефалографія може бути неможливою в осіб, які мають рідкі напади. В одному дослідженні зміни оцінено у близько 78 % із 132 пацієнтів. Вони відповідали передбачуваному ЕФ у двох третин цих осіб [135]. Крім того, магнітоенцефалографія та функціональна МРТ (фМРТ) можуть бути корисними для неінвазивної локалізації функціонально важливих ділянок мозку, зокрема центру мови, що є важливим під час планування хірургічного втручання і прогнозування ризиків операції [62].

фМРТ також використовують для латералізації вербальної та візуально-просторової пам'яті в деяких клініках, однак необхідність багаторазового повторення завдань робить визначення локалізації центрів пам'яті більш складним, ніж визначення функціональних мовних чи сенсомоторних зон [62]. Використання інвазивного Вада-тесту, дає можливість визначити латералізацію центрів пам'яті та мови [63].

Міжіктальна позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) є цінною діагностичною процедурою, оскільки фокальна ділянка гіпометаболізму може допомогти підтвердити локалізацію ЕФ та спрогнозувати сприятливий результат операції [64, 65].

ПЕТ надає можливість дослідити метаболізм нейротрансмітерних систем головного мозку, насамперед глюкози та гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Доведено зниження метаболізму глюкози та ГАМК в ЕФ в міжнападному періоді. В той час, як під час нападу (іктальний період) метаболізм вищевказаних нейротрансмітерів значно посилюється.

Наприклад, гіпометаболізм передньомедіальної скроневої частки часто може спостерігатися при нормальній МРТ, але ця зміна на ПЕТ може чітко відповідати ЕФ. Скронева лобектомія з амігдалогіпокампектомією може позбавити цих пацієнтів від нападів, найчастішою причиною яких є вади кортикального розвитку чи мезіальний скроневий склероз [66]. У випадках, коли за даними МРТ виникає підозра на двобічний мезіальний скроневий склероз, ПЕТ є однією з основних методів для визначення латералізації епіактивного мезіального комплексу скроневих часток (рис.1.7).

До додаткових нейровізуалізаційних методів дослідження відноситься однофотонна емісійна комп'ютерна томографія однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) (загальноживаний англійський термін - single-photon emission computed tomography) може бути корисною для ідентифікації ділянки гіпоперфузії, що відповідає ЕФ. Поєднання іктального ОФЕКТ із МРТ зображеннями – технологія Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI (SISCOM) має високу діагностичну цінність, щодо

визначення локалізації ЕФ, подібно до ПЕТ дослідження, оскільки під час нападу можна зафіксувати виражену гіперперфузію в зоні ЕФ [67, 68, 136].

У випадках, коли даних неінвазивних методів діагностики недостатньо для максимально точної локалізації ЕФ, варіантом подальшого обстеження є проведення інвазивного ЕЕГ-моніторингу, метою якого є отримання іктальних та інтеріктальних електрографічних даних. Процедура передбачає хірургічний етап (імплантація електродів) і проведення ЕЕГ-моніторингу протягом декількох днів у спеціалізованому відділенні. Нині використовують два основних методи інвазивної ЕЕГ: імплантацію субдуральних електродів (subdural electrode recording (SDE)) та глибинних стерео-ЕЕГ електродів (stereoelectroencephalography (SEEG)). Методика SDE передбачає проведення широкої краніотомії та розміщення на поверхні кори головного мозку субдуральних електродів у вигляді сіток чи смужок. Натомість процедура SEEG проводиться без краніотомії за допомогою стереотаксичних технологій і спеціальних глибинних електродів. Оскільки кожний електрод може реєструвати електричну активність обмеженої навколишньої ділянки мозку, велика увага надається плануванню зони інвазивного дослідження з урахуванням даних, отриманих під час попередніх електрофізіологічних досліджень. В окремих випадках, для уточнення локалізації ЕФ застосовується поєднання SEEG та SDE. Також SDE може бути проведена під час остаточного хірургічного втручання для точнішого визначення локалізації епілептогенної зони (ЕЗ), шляхів поширення епілептиформної активності та локалізації функціонально значущих центрів кори головного мозку.

SEEG являє собою мінімально інвазивну технологію, яка полягає в імплантації електродів у глибинні відділи мозку, під час якої використовують класичну стереотаксичну рамку, безрамкову нейронавігацію, стереотаксичного робота або індивідуальну одноразову рамку, надруковану на 3D-принтері [69–72]. Загальна методика розроблена у Франції в 1950-х роках [73], а набула поширення в Європі та за її межами лише в останні десятиріччя. Основна перевага SEEG полягає у здатності картувати у тривимірному

просторі глибоко розміщені ЕЗ і шляхи поширення епілептогенної активності [73]. Якщо зони, що становлять найбільший інтерес, мають глибоку локалізацію (перивентрикулярні чи ділянки острівця), то SEEG забезпечить максимальну інформативність. Однак покриття глибинними електродами поверхневих відділів головного мозку є обмеженішим у порівнянні з SDE [74]. За даними літератури, SEEG асоціюється зі зменшенням виразності періопераційного болю, швидшою реабілітацією пацієнтів та низькою частотою серйозних ускладнень (1,3%) [75] порівняно із SDE (3,4%) [76]. Додаткова перевага SEEG полягає у тому, що процедура видалення глибинних електродів є простою і не потребує виконання повторного повноцінного нейрохірургічного втручання як при SDE.

Якщо випадок потребує ретельного окреслення меж ЕЗ у неокортикальній ділянці, наприклад, у кортикальних ділянках, які охоплюють центри мови або прилягають до них, поєднання краніотомії з кортикографією чи тривала імплантація SDE можуть бути кращими варіантами. Використання таких технологій надає можливість охопити велику площу кортикальної поверхні, що сприятиме точнішому визначенню локалізацію ЕЗ, меж та шляхів поширення епілептиформної активності.

За допомогою SDE, можна провести картування центрів мови за допомогою прямої кортикальної стимуляції під час моніторингу чи операції. Однак слід ураховувати, що SDE не дає змогу проводити картування глибинних структур головного мозку на відміну від SEEG. Якщо результати SEEG свідчать про розташування ЕЗ у можливій неокортикальній ділянці, але перед остаточним лікуванням потрібне детальніше картування кори, то можна розглянути другу процедуру моніторингу з краніотомією для цільового розміщення SDE. І навпаки, після нерезультативної процедури SDE можливе виконання SEEG цільових структур [77].

1.3. Методи хірургічного лікування хворих на мультифокальну епілепсію

За останні роки хірургія епілепсії зазнала численних змін, що вимагало необхідності постійного оновлення алгоритмів лікування цього захворювання. Бурхливий розвиток технологічного прогресу як у діагностиці, так і в хірургічному лікуванні відкрив шлях до нових тактик та методів лікування епілепсії. З часом деякі діагностичні методики удосконалилися, а хірургічні можливості тепер виходять за межі резекційних втручань [78]. Ці зміни в першу чергу пов'язані з розвитком функціональних дисконекцій, абляційних стереотаксичних втручань, а також неруйнівних методів - нейростимуляції. Нові процедури абляції включають лазерну інтерстиціальну теплову терапію (laser interstitial thermal therapy (LITT)), стереотаксичну радіохірургію (stereotactic radiosurgery (SRS)). В свою чергу серед методів нейромодуляції зараз існують: чутлива «реагуюча» нейростимуляція (responsive neurostimulation (RNS)), глибока стимуляція мозку (deep brain stimulation (DBS)), а також стимуляція блукаючого нерву (vagus nerve stimulation (VNS)). Поки зростає варіативність хірургічних втручань у цій галузі, загострюється проблема вибору максимально вірного варіанту лікування у кожного окремого хворого.

На теперішній час використовують різні види хірургічних втручань, які можна розділити на резекційні та паліативні. Метою перших є резекція ЕЗ, яка складається із нейронів, котрі генерують пароксизмальну епілептичну активність. Паліативні хірургічні втручання спрямовані на блокування поширення епілептичної активності в межах однієї півкулі, або з однієї півкулі головного мозку в іншу. Останній вид хірургічних втручань використовують у разі неможливості резекції епілептичного фокуса, але їх ефективність є невисокою. Тому в більшості випадків у хворих на епілепсію перевагу віддають резекційним хірургічним втручанням, які постійно вдосконалюють, стають малотравматичними, безпечнішими та ефективнішими. Деякі види хірургічних втручань виявилися малоефективними або призводять до тяжких

ускладнень та супроводжуються високою летальністю. Зазначені чинники сприяли розвитку точної діагностики причин епілепсії та вдосконаленню методів хірургічного лікування.

При наявності мультифокальної епілепсії частіше використовують операції – дисконекції або комбіновані хірургічні втручання, які поєднують дисконекції з резекційними хірургічними втручаннями або нейростимулюючими технологіями. Так, у хворих із деякими клініко-електрофізіологічними епілептичними синдромами (синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто), у яких в структурі поліморфних нападів мають місце генералізовані атонічні або тонічні напади (дроп-атаки - drop attacks) хірургічна тактика може включати два варіанти, а саме, аллозотомію, яка дозволяє блокувати поширення контрлатерального нападу через комісуральні волокна або стимуляцію блукаючого нерва (vagus nerve stimulation (VNS)). У таких хворих повна свобода нападів зустрічається порівняно рідко після вищевказаних хірургічних втручань, проте припинення або значне зменшення кількості травматизуючих дроп-атак може значно полегшити перебіг епілепсії та покращити якість життя хворих. При частих дроп-атаках у дітей найчастіше проводять каллозотомію, але вона також може бути використана у дорослих хворих з метою лікування складних генералізованих нападів. Можливі варіанти втручання при якому проводиться пересічення лише передніх двох третин мозолистого тіла (передня каллозотомія), або пересічення всього мозолистого тіла (тотальна каллозотомія). У системному аналізі D. Graham, M.M. Tisdall, D. Gill (2016) показано, що тотальна каллозотомія може бути пов'язана з кращим контролем судом, ніж передня каллозотомія, хоча це також несе дещо вищий ризик виникнення проявів синдрому розщепленого мозку та розвитку мутизму [79]. В одній великій серії пацієнтів спостерігалось позбавлення від дроп-атак у 67 % осіб після передньої каллозотомії, хоча при тривалому спостереженні повна свобода від нападів зустрічається рідко [80].

В якості альтернативи, VNS являє собою нейромодуляційний підхід до лікування хворих з тонічними, атонічними нападами, або як варіант

поліативної допомоги хворим на тяжку епілепсію, котрим інші варіанти хірургічного лікування протипоказані. Процедура VNS представляє собою імплантацію спеціального електроду на лівий блукаючий нерв. Імплантація на правий блукаючий нерв не рекомендована через його домінуючу парасимпатичну іннервацію синоатріального вузла та високий ризик виникнення брадиаритмії. Сам нейрогенератор імплантується у сформований у підшкірній жировій клітковині карман у лівій грудній ділянці. Наступний крок полягає у налаштуванні параметрів нейростимуляції. Згідно даних літератури, VNS-терапія призводить до зниження частоти нападів на 43 % через 3 місяці після операції з подальшим зменшенням на 75 % протягом наступних двох років [81]. Систематичний огляд на основі 26 серій випадків показав, що пацієнти частіше досягають результатів > 50 % зменшення частоти атонічних нападів при каллозотомії (86 %) порівняно з VNS (58 %) [82]. Вибираючи між цими методами лікування, важливо враховувати характеристику судом, можливі побічні ефекти, соціально-економічні аспекти та рішення пацієнта та родичів. Нарешті, хворі зі стійкими атонічними нападами після одного хірургічного втручання можуть залишатися кандидатами для іншої операції.

У дітей із катастрофічною формою епілепсії, яка характеризується частими інвалідизуючими нападами, каллозотомії та VNS, як правило, недостатньо. Таким хворим може бути показане проведення анатомічної або функціональної гемісферектомії. До найбільш частин причин епілепсії у таких хворих відносять гемімегаленцефалію, синдром Штурге – Вебера, енцефаліт Расмуссена, а також обширні ішемічні, геморагічні, травматичні ушкодження однієї півкулі головного мозку. У той час як анатомічна гемісферектомія передбачає резекцію всієї мозкової речовини півкулі при збереженні підкіркових структур, функціональна гемісферектомія (або гемісферотомія), як правило включає велику центральну резекцію та скроневу лобектомію разом з відсіченням (дисконекцією) лобової та тім'яно-потиличної білої речовини, та каллозотомію [83]. При правильній селекції хворих до вказаних

вище хірургічних втручань прогноз є сприйнятливим. Так, в представленій великій серії із 170 проведених гемісферектомій у дітей, приблизно дві третини пацієнтів не мали судом у середньому 5 років після операції [84]. Гемісферектомія найчастіше проводиться в ранньому дитинстві при тяжких, прогресуючих, фармакорезистентних формах епілепсії з контралатеральним геміпарезом та вираженими нейрокогнітивними порушеннями. Проте гемісферотомія може бути запропонована і більш старшим дітям, віком більше 7 років або навіть дорослим хворим віку, за умови наявності вираженого неврологічного дефіциту та тяжкого ураження півкулі головного мозку [85]. Таким чином, головними факторами, які слід враховувати при виборі хворих для гемісферектомії є тяжкість та тривалість епілепсії, фармакорезистентність, структурне гемісферне ураження, вік, можливості нейропластичності та базовий неврологічний дефіцит.

Протягом останніх 20 років хірургічне лікування епілепсії характеризується розвитком та вдосконаленням функціональної гемісферотомії, при цьому особливу увагу приділяють не скільки резекції певних структур головного мозку, а блокуванню поширення пароксизмальної активності від епілептичного фокуса, шляхом його від'єднання від інших ділянок мозку, тобто дисконекції. У 1990-х роках були розроблені три основні види гемісферної дисконекції або функціональної гемісферотомії, а саме вертикальна [86], периінсулярна [87, 88] і трансільвієва «keyhole» [89, 90, 91]. У подальшому були спроби модифікувати та вдосконалити зазначені операції. Так S.W. Cook зі співавторами (2004) описали методику латеральної гемісферотомії, при якій блокувалась середня мозкова артерія з видаленням острівцево-оперкулярної ділянки одним блоком [92]. В. Bahuleyan зі співавторами (2010) продемонстрували можливість проведення ендоскопічної трансвентрикулярної гемісферотомії на головному мозку трупів [93]. Н. Shimizu і Т. Maehara (2000) досягли повної дисконекції шляхом проведення трансільвієвого «keyhole» доступу [90, 94-96]. Завдяки використанню

новітніх хірургічних технологій, розвитку діагностичних електрофізіологічних та нейровізуалізаційних методик вдалося значно поліпшити результати хірургічного лікування тяжких форм епілепсії, зменшити кількість операційних ускладнень і тривалість операції, запобігти посиленню неврологічного дефіциту, поліпшити якість життя хворих.

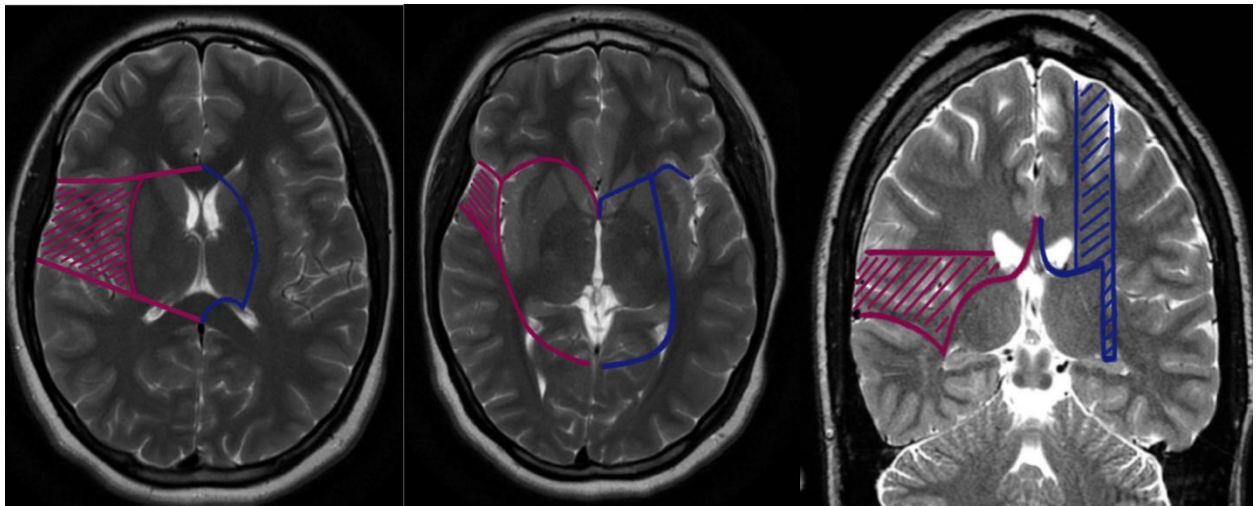
Нині не існує «ідеальної модифікації» гемісферотомії [97, 98]. Протягом останніх років зберігається тенденція до зменшення площі та обсягу резекцій і збільшення розмірів дисконекції. При цьому зберігається високий відсоток контролю за епілептичними нападами – від 54 до 90 % [90, 91, 92, 97, 99–105].

Вертикальна парасагітальна гемісферотомія [86, 106] була запропонована О. Delalande зі співавторами (2007) (рис. 1.4). Під час операції із лінійного розтину шкіри виконували невелику парасагітальну краніотомію в лобово-тім'яній ділянці розміром 3 x 5 см. Медіальний край трепанаційного вікна розташовувався на відстані 1 – 2 см від серединної лінії, 1/3 якого поширювалася допереду, а 2/3 – дозаду від коронарного шва. Проводили обмежену резекцію лобної кори головного мозку (3 x 2 см). Глибина резекції досягала епендими бічного шлуночка. Після розтину останнього візуалізували отвір Монро, задні відділи таламуса і мозолисте тіло. Тіло та валик мозолистого тіла розтинали вздовж даху третього шлуночка по середній лінії між перикаллозними артеріями. Заднього роз'єднання гіпокампа досягали шляхом перетину задніх колон склепіння мозку на рівні вентрикулярного трикутника. Латеральніше за таламус, орієнтуючись на судинне сплетення скроневого рогу, виконували вертикальний розтин, який проходив через скроневий ріг від трикутника до найбільш передньої частини шлуночка, проводячи енцефалотомію білої речовини мозку. Каллозотомію завершували розтинанням коліна та дзьоба мозолистого тіла до передньої комісури. Виконували резекцію задньої частини прямої звивини мозку, що давало змогу візуалізувати передню мозкову артерію, зоровий нерв і забезпечити достатній простір для останнього етапу операції – лінійного передньо-бічного розтину

білої речовини крізь хвостате ядро від прямої звивини до скроневого рогу бічного шлуночка. На цьому дисконекцію ураженої півкулі завершували.

Модифіковану периінсулярну гемісферотомію [88, 106, 107] (рис. 1.3) виконували наступним чином. Із підковоподібного розтину шкіри формували трепанаційне вікно, яке починалося від коронального шва та дозадю від зовнішнього слухового отвору на відстані 3 – 4 см. Проводили дугоподібний розтин твердої мозкової оболонки, основою до основи черепа. Створювали супраінсулярне вікно шляхом резекції нижньої лобової звивини та оперкулярної кори. Інфраінсулярне вікно формували за допомогою передньої скроневої лобектомії, під час якої зберігали судини сільвієвої щілини. На цьому етапі операції видаляють амігдало-гіпокампальний комплекс. Потім виконують транссекцію променистого вінця (*corona radiata*) шляхом розтину мозкової речовини від кори до епендими нижнього рогу бічного шлуночка позаду з продовженням розтину допереду вздовж переднього рогу іпсилатерального бічного шлуночка. Каллозотомію виконують під перикаллозними артеріями з подальшою їх візуалізацією над отвором Монро. Розтин мозолистого тіла продовжують дозадю до вільного краю серпоподібного паростка та візуалізації намету мозочка, допереду – до коліна та дзьоба. Наступним етапом проводять лобову дисконекцію шляхом транссекції лобової частки мозку субпіальною резекцією у напрямку медіальної міжпівкульної речовини мозку. Від'єднання тім'янопотиличної кори (або задню дисконекцію) проводять шляхом розтину білої речовини вздовж намету – від місця сполучення серпа з наметом мозочка до задніх відділів скроневої частки і з'єднання розтину із нижнім рогом бічного шлуночка. Останнім етапом виконують резекцію кори острівця, під час якої слід уникати пошкодження гілок задньої мозкової артерії. Використання нейронавігації, ультразвукової навігації та інтраопераційного доплера можуть бути корисними, особливо у разі гемімегалоцефалії.

Транссільвієва «keyhole» гемісферотомія передбачає проведення малої краніотомії в ділянці сільвієвої щілини з лінійного розрізу шкіри [90, 94-96]. Послідовно виконують темпоромезіальну резекцію, медіальну дисконекцію та видалення кори острівця. Проводять транссільвієвий доступ і резекцію медіальних скроневих структур (ункоамігдалогіпокампектомія). Наступний етап – трансвентрикулярна каллозотомія, транссільвієва фронтобазальна і транссільвієвотрансвентрикулярна потилично-тім'яна дисконекція. Метод ідеально підходить для хворих із розширеними шлуночками мозку у разі гемісферної атрофії, що часто спостерігається у дітей із перинатальним інфарктом та кістозною енцефаломаліцією. Аналіз результатів гемісферотомії показує, що вид хірургічного втручання практично не впливає на її ефективність. У більшості випадків вибір виду гемісферотомії залежить від історичних традицій у нейрохірургічному центрі. В країнах Північної Америки перевагу віддають функціональній периінсулярній гемісферотомії, у країнах Європи – вертикальній або транссільвієвій «keyhole» гемісферотомії.



А

Б

С

Рис. 1.3. Схематичне зображення вертикальної (синій колір) та периінсулярної (фіолетовий колір) функціональної гемісферотомії.

А, Б - аксіальні зрізи на різних рівнях; С – коронарний зріз. Заштриховані зони – ділянки резекції речовини мозку

Мультилобарні резекції показані хворим, у котрих множинні ЕФ знаходяться у декількох частках головного мозку при умові відсутнього грубого неврологічного дефіциту (глибокого геміпарезу чи геміплегії). Такі випадки можуть бути при неонатальних травмах, інсультах, пухлинах головного мозку, гіпоксично-ішемічних ураженнях, поширених мультилобарних кортикальних вадах розвитку, синдромі Штурге-Вебера. Початкові структурні мультилобарні зміни при енцефаліті Расмуссена без явного вогнищового неврологічного дефіциту не являються гарною мішенню для мультилобарної резекції, адже при цьому захворюванні відмічається повільне прогресуюче ураження усєї гемісфери мозку і відповідний низький контроль судом після вказаного втручання [108].

На відміну від гемісферотомії, найкращими кандидатами для мультилобарних резекцій є хворі з чітко локалізованими ЕФ, зі збереженими функціями мови та рухів у котрлатеральній до сторони ураження половині тіла. Необхідним є абсолютно чітке розуміння та співставлення топографічних структурних змін мозку з електроенцефалографічними даними. Також вказане втручання можливо розглянути на противагу ФГ при наявних значних ризиках розвитку чи поглиблення неврологічного дефіциту у хворих з масивними гемісферними ураженнями.

Мультилобарні резекції можуть проводитися на лобно-скроневих, лобно-тім'яних, тім'яно-потилично-скроневих або тім'яно-потиличних ділянках. Методи мультилобарних резекцій включають: 1) резекційні втручання - лобектомії, розширені кортикектомії, топектомії, 2) дисконекції білої речовини між частками головного мозку, 3) комбінації цих втручань. Техніка кортикектомії включає видалення відповідної до ЕФ кортикальної сірої речовини шляхом аспірації. Лобектомії - анатомічне видалення відповідних сірої та білої речовини разом з епілептогенною зоною, ЕФ, структурними ураженнями мозкової речовини. Дисконекції відбуваються шляхом мікрохірургічного від'єднання декількох часток мозку транссекцією

білої речовини. Проведення мультилобарних резекцій потребує максимально ретельної доопераційної підготовки (часто з використанням інвазивного доопераційного відео-ЕЕГ моніторингу) та інтраопераційного картування мовної та сенсомоторної кори головного мозку. Найчастіше подібні втручання проводяться в межах однієї гемісфери, можуть виконуватися як з однієї краніотомії, якщо можливий доступ до всіх ЕФ з єдиного доступу, так і шляхом декількох трепанацій. Операція може виконуватися єдиним етапом, чи декількома.

Ефективність мультилобарних резекцій напряму залежить від повноти видалення вогнищевого ураження та відповідних ЕФ [109]. Приблизно у 50 % хворих з поширеними кортикальними дисплазіями, котрі перенесли мультилобарні резекції, відмічається відсутність нападів [110-112].

У випадку скроневої епілепсії можливими варіантами хірургічного лікування є передня скронева лобектомія (ПСЛ), селективна амигдалогіпокампектомія (САГ) або SRS. Хірургічна резекція передніх відділів скроневої частки (ПСЛ) доповненою амигдалогіпокампектомією залишається варіантом втручання з найбільшою ймовірністю свободи від нападів, як одразу після операції так і в довгостроковій перспективі. Якщо не підозрюється поширення ураження на латеральні відділи скроневої частки, можна розглянути проведення вибіркової резекції мезіальних скроневих структур, а саме селективної амигдалогіпокампектомії (САГ) або їх абляції (стереотаксична радіохірургія). Це рішення найчастіше залежить від досвіду хірургічного центру, персональних уподобань хірурга, рішення пацієнта та доступності технологій необхідних для подібних втручань. САГ та стереотаксичної радіохірургії мають певні переваги – відсутня необхідність проводити краніотомію у випадку SRS, зниження ризиків загальнохірургічних та вогнищевих ускладнень, скорочення термінів перебування в стаціонарі, зменшення післяопераційного болю. Проте, проведені дослідження свідчать про дещо кращі результати розрешення судом (на 8%) у випадках використання ПСЛ порівняно із САГ [113]. Невідомо, пов'язано це з

вилученням передніх відділів скроневої частки, чи з більшим ступенем видалення мезіальних структур у ході втручання. Крім того, невирішеними залишаються питання щодо того, чи дійсно при САГ існує менший ризик нейропсихологічної дисфункції та можливих порушень пам'яті, ніж при ПСЛ [114, 115].

Надзвичайно актуальним лишається проблема двобічного ураження мезіальних структур скроневої частки. Варіанти проведення ПСЛ чи САГ на обох півкулях неминуче призведуть до значного зниження пам'яті, розвитку стійкого неврологічного дефіциту та розвитку синдрому Корсакова. Можливим шляхом вирішення проблеми є проведення двобічної реактивної нейростимуляції (responsive neurostimulation) або SRS, чи ПСЛ або САГ на недомінантній гемісфері та подальшого проведення RNS або стереотаксичної радіохірургії при низькій ефективності першого втручання [116-118].

Інтраопераційними та післяопераційними ускладненнями гемісферотомії можуть бути гострі порушення мозкового кровообігу, інфекційні ускладнення, гідроцефалія, поверхневий церебральний гемосидероз і набряк мозку [119-120]. Результати ранніх серій досліджень вказують на неприйнятно високу періопераційну летальність (від 6 до 8) %. Сучасні результати проведених гемісферотомій характеризуються нижчою смертністю. Багатоцентровий досвід представлений у роботі Н. Holthausen зі співавторами (1997) свідчить про смертність в 1,5 % [121].

Сучасні техніки гемісферектомії все ще пов'язані зі значною частотою гідроцефалії, що потребує шунтування. Так, при вертикальній гемісферотомії за Делаланде дане ускладнення виникло у 10 з 53 пацієнтів [122]. При періінсулярній гемісферотомії Shimizu та Maehara - 5 із 32 випадків [123], а за технікою Villemure - 5 із 63 випадків [109], з технікою трансільвійської замкової щілини Schramm - 2 з 49 випадків [124, 125].

Стереотаксична радіохірургія представляє собою передові неінвазивні методики, які з кожним роком знаходять все ширше застосування і стають основними для втручань у випадках певних уражень головного мозку.

Протягом останнього десятиріччя спостерігається зростання популярності використання радіохірургічних методів при лікуванні хворих з різними формами епілепсії. Оpubліковано чимало досліджень, щодо використання стереотаксичного радіохірургічного методу лікування гамма-випромінюванням у хворих, які страждають на епілепсію з медіальним скроневим склерозом, геластичною епілепсією внаслідок гіпоталамічної гамартоми, глибинно локалізованої ФКД [126-129].

Теплова абляція також називається лазерною інтерстиціальною термотерапією (ЛІТТ) (laser interstitial thermal therapy). Втручання характеризується значно меншою інвазивністю, високою швидкістю втручання, короткотривалим періодом госпіталізації та післяопераційної реабілітації, проте потребує ретельної селекції хворих. ЛІТТвикористовує лазерну технологію для доставки певної кількості теплової енергії і деструкції безпосередньо ЕЗ. Під час процедури активно задіюються стереотаксичні технології, інтраопераційна МРТ та нейронавігація. Процедура проводиться під загальною анестезією, відрізняється високою точністю, проте має деяку обмеженість по площі впливу на можливу ЕЗ, що може унеможливити її повну деструкцію. Під час процедури ЛІТТпроводиться невеликий розріз шкіри до 2 см та краніотомія з наступним підведенням тонкої трубки (2 міліметри) з лазерним зондом безпосередньо до ЕЗ. Під контролем точних комп'ютерних програмних розрахунків виконується тепла деструкція мішені та унеможлиблюється травматизація навколишніх тканин мозку. Після процедури невеликий отвір у кістці та розріз шкіри закривають. Пацієнт активізується вже наступного дня після операції. ЛІТТможе бути показана фармакорезистентним хворим на епілепсію з медіанним скроневим склерозом, невеликі за розміром вади розвитку головного мозку, вади розвитку кровоносних судин або при гамартомі гіпоталамуса. Також ЛІТТможе бути проведена дітям, та хворим, які відмовляються чи мають протипокази щодо проведення відкритого хірургічного втручання. Ускладненнями при

ЛІТТможуть бути порушення пам'яті, звуження поля зору, крововилив у мозок або пошкодження функції черепних нервів та вони зустрічаються не часто.

Дослідження за участю 234 пацієнтів, яким проводилось ЛІТТв 11 протиепілептичних центрах США, показало, що понад половина (58,0 %) людей з медіанним скроневим склерозом не мали судом через 2 роки після хірургічного втручання [130]. Інші дослідження повідомляють, що близько від 53 до 60 % пацієнтів не мали інвалідизуючих нападів через 1-2 роки після процедури [131].

Глибока стимуляція мозку (DBS) – це метод лікування епілепсії, який допомагає контролювати напади шляхом імплантації глибинних електродів у ділянки ЕЗ чи інші, котрі можуть бути залучені в епілептогенезі. DBS є нейромодуючим видо втручання, що дозволяє змінювати роботу клітин чи нейронних мереж мозку шляхом постійної електричної стимуляції. Технологія DBS для лікування епілепсії була схвалена Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA) у 2018 році [132]. Протягом кількох наступних років даний вид хірургічних втручань був схвалений в Європі, Австралії та Канаді. Також DBS активно використовується при лікуванні лікування хвороби Паркінсона, тремору, дистонії, інших рухових розладах та деяких психічних порушеннях. Перші спроби хронічної двобічної стимуляції переднього ядра таламусу з метою лікування епілепсії були описані у 1980-х роках І. Соорер [133].

DBS найчастіше використовується для лікування людей віком від 18 років із неконтрольованими фармакорезистентними фокальними нападами, чий судом не піддаються лікуванню за допомогою інших типів хірургічного лікування епілепсії. Технічно операція полягає у двобічній імплантації глибинних електродів у мішені (найчастіше передні ядра таламуса) за допомогою стереотаксичних технологій та спеціального нейростимулятора. Електроди у вигляді тонких дротів, діаметром біля 1мм передають електричні імпульси від нейростимулятора безпосередньо до мішеней мозку, щоб зупинити патологічні мозкові сигнали, які викликають судом. При цьому

налаштування стимуляції відбуваються за допомогою спеціального дистанційного лікарського програматора. Також DBS дозволяє отримувати зворотню інформацію від мозку, яка може допомогти фахівцям визначати подальші параметри нейростимуляції.

За допомогою DBS можна значно зменшити кількість та вираженість нападів у багатьох пацієнтів. Проведене рандомізоване багатоцентрове дослідження SANTE (Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus in Epilepsy (Стимуляція переднього ядра таламуса при епілепсії)), яке включало спостереження за 157 хворими, які були оперовані у 17 нейрохірургічних центрах США продемонструвало високу ефективність та значне покращення якості життя хворих у тривалому семирічному післяопераційному періоді [134]. Як і від інших нейромодуючих технік, позитивний ефект від DBS може бути помітний не відразу. У багатьох пацієнтів пік ефективності досягається від 2 років використання системи.

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» є провідним нейрохірургічним центром в Україні у котрому проводяться хірургічні втручання з приводу епілепсії. Розвиток даного напрямку розпочато з середини 60-х років минулого сторіччя і триває по сьогоднішній день. Ще наприкінці 60-их років ХХ століття в інституті виконувалися різноманітні хірургічні резекційні втручання хворим на епілепсію. Фахівці інституту одними із перших запровадили нейростимулюючі технології при лікуванні епілепсії, імплантуючи внутрішньомозкові електроди в гіпокамп та інші мозкові структури з метою хронічної стимуляції, а також кори мозочку. В подальшому, пріоритетним напрямком Інституту нейрохірургії було вивчення патофізіологічних механізмів розвитку епілепсії та впровадження диференційованих стереотаксичних втручань. На початку ХХІ століття відновилося широке використання резекційних операцій та функціональних дисконекцій. Матеріально-технічна база Інституту нейрохірургії дозволяє проводити детальне передопераційне обстеження хворим на мультифокальну епілепсію, включно з інвазивними методиками. У 2017 році в Інституті

нейрохірургії вперше в Україні виконано та впроваджено у практичну діяльність один з найскладніших методів хірургічного лікування епілепсії - функціональну гемісферотомію. Виконуються різні види резекційних, стереотаксичних та нейростимулюючих операцій. Також на базі відділення проводяться не тільки практична робота, а й наукові дослідження.

На сьогоднішній день головним способом терапії мультифокальної епілепсії є призначення ПЕП. Однак, коли встановлюється резистентність до медикаментозної терапії епілепсії, виникає закономірна потреба розгляду питання щодо хірургічного методу лікування. При цьому останній може бути запропонований тільки після ретельного дообстеження, задачами котрого є чітке встановлення місця розташування ЕФ та ЕЗ, визначення шляхів поширення патологічних електричних імпульсів у мозку. Аналіз літератури підтверджує широкий пошук ефективних методів діагностики та хірургічного лікування епілепсії. Складність вирішення цієї проблеми обумовлена різноманітністю патогенетичних механізмів епілепсії, різноманітністю клінічних її проявів, залученням у хворобу функціонально значимих ділянок головного мозку. Вибір оптимального виду хірургічного втручання спрямованого на лікування мультифокальної епілепсії проводиться індивідуалізовано і має свої особливості у кожного хворого.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

2.1. Загальна характеристика хворих

У дослідження було включено 86 хворих на мультифокальну фармакорезистентну епілепсію, які з 2006 до 2023 років перебували на лікуванні у відділенні функціональної нейрохірургії та нейромодуляції ДУ «Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Дослідження базувалося на підставі вивчення клінічних проявів, перебігу, діагностики та результатах хірургічного лікування 57 хворих основної групи та групи порівняння із 29 пацієнтів.

Критерії включення у дослідження були наступні: наявність у хворих епілепсії з тяжкими ЕН, наявність множинної або дифузної епілептиформної пароксизмальної активності, наявність структурного ураження головного мозку різної етіології, відсутність соматичних протипоказань до проведення хірургічного втручання. Показами до проведення хірургічного втручання були наступні: тяжка форма мультифокальної структурної епілепсії, яка характеризувалася поліморфними епілептичними нападами, резистентними до протиепілептичної терапії, прогресуючими когнітивними та психоемоційними розладами, а в деяких випадках – прогресуючим неврологічним дефіцитом.

Проведення дослідження схвалене Комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №2 від 15 квітня 2019 р.).

В основній групі (57 хворих), які приймали участь у ретроспективному дослідженні було 47 (82,5 %) дітей і 10 (17,5 %) дорослих. Серед них 28 пацієнтів чоловічої статі (49,1 %), 29 – жіночої (50,9 %). Вік пацієнтів – від 1,5 до 42 років (у середньому – $12,78 \pm 1,9$ роки).

Проведені наступні хірургічні втручання: стереотаксична каллозотомія (СК) - 14 (24,5 %), мікрохірургічна каллозотомія (МК) – 21 (36,8 %),

мультилобарні резекції (МЛР) – 6 (10,5 %), функціональна гемісферотомія (ФГ) – 16 (28,2 %).

Переважає більшість хворих мали тяжкий перебіг захворювання, який характеризувався частими серійними нападами - 49 випадків (86,0 %), повторними епілептичними статусами - 43 спостережень (75,4 %), прогресуючими психоемоційними розладами - 42 пацієнти (73,7 %). У переважній більшості хворих - 51 (89,5 %) напади були щоденними. До хірургічного втручання хворі отримували від 2 до 11 (у середньому – $5,1 \pm 2,5$) ПЕП у якості моно- або політерапії (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика хворих на мультифокальну епілепсію

Показник	Група хворих					
	МК (n=21)	СК (n=14)	МЛР (n=6)	ФГ (n=16)	Разом (n=57)	Група порівняння (n=29)
Діти, n (%)	21 (100 %)	7 (50,0 %)	4 (66,7 %)	15 (93,8 %)	47 (82,5 %)	7 (24,1 %)
Дорослі, n (%)	0 (0 %)	7 (50,0 %)	2 (33,3 %)	1 (6,2 %)	10 (17,5 %)	22 (75,9 %)
Чоловіки, n (%)	11 (52,4 %)	5 (35,7 %)	1 (16,7 %)	11 (68,8 %)	28 (49,1 %)	19 (65,5 %)
Жінки, n (%)	10 (47,6 %)	9 (64,3 %)	5 (83,3 %)	5 (31,2 %)	29 (50,9 %)	10 (34,5 %)
Середній вік, років (M±m)	8.0±1,9 6,4±0,9	18.9±6,5	19.78.0±10,1	9.48.0±2,1	12.7± 1,9	26,7

Середня тривалість епілепсії, роки (M±m)	8,9±1,9 5,5±1,7	12,3±5,5	11,3±7,2	6,3±2,4	8,9±2,3	12,3±2,5
Середня кількість АЕП до операції, n (M±m)	5,2±1,7	4,1±1,6	5,0±1,3	4,7±2,1	5,1±2,5	2,4 ±1,2

З метою об'єктивної оцінки результатів хірургічних втручань, була сформована контрольна група (або група порівняння) із 29 хворих на мультифокальну епілепсію, яким хірургічне втручання не проводилося у зв'язку з відмовою хворих або їх родичів від операції.

Післяопераційний катамнез простежили хворим основної групи у строки від 6 місяців до 12 років (у середньому – $5,5 \pm 2,1$ року). Всім хворим проводилися контрольні обстеження через 3, 6 та 12 місяців після хірургічного втручання. В подальшому хворим виконувалися щорічні обстеження з метою оцінки ефективності хірургічного лікування та корекції протиепілептичної терапії. Пацієнтам контрольної групи проводилися регулярні обстеження через 3, 6 та 12 місяців після першої консультації. Тривалість спостереження за пацієнтами контрольної групи становила від 6 місяців до 4 років (у середньому – $2,8 \pm 0,6$ років).

2.2. Клініко-інструментальні обстеження

Всім хворим виконувалось детальне передопераційне обстеження, яке передбачало проведення клініко-анамнестичного дослідження, що включало: вивчення сімейного анамнезу, вивчення перебігу вагітності матері та перебігу пологів, реакції хворого на щеплення та наявності в анамнезі фебрильних нападів. З'ясовувалися дані, щодо можливого перенесення пологової черепно-мозкової травми та неонатальної нейровірусної інфекції. Проводилося дослідження особливостей дебюту хвороби, характеру епілептичних нападів, ефективності лікування АЕП, зміни характеру, частоти та вираженості нападів під впливом протиепілептичної терапії.

Всіх хворих оглядали невролог, нейрохірург та психіатр з метою визначення трьох рівнів епілепсії та типів епілептичних нападів. Під час неврологічного обстеження визначалась наявність загально мозкової та вогнищевої симптоматики, з'ясовувалась семіотика епілептичних нападів. Дані неврологічного дослідження в усіх випадках доповнювався оглядом нейроофтальмолога та отоневролога. Комплексну нейропсихологічну оцінку проведено 39 хворим (68,4 %). Обов'язково досліджувався загальносоматичний стан хворих з визначенням супутніх захворювань, алергічних реакцій. Проводилися загальноприйняті лабораторні дослідження.

ЕЕГ виконано всім хворим, відео-ЕЕГ моніторинг – 41 (71,9 %). У недостатньої інформативності повторних скальпових ЕЕГ досліджень виконувався відео-ЕЕГ моніторинг з метою отримання детальніших електрофізіологічних даних щодо локалізації епілептогенних фокусів. Дослідження проведено на апаратах: Brain monitor Xltek natus EEG 128U (Canada, 2007), BrainTest VIDEO фірми DX–Systems (Україна, 2007), Нейрон-Спектр 5 «Нейрософт» (Росія, 2014) (рис. 2.1, 2.2).

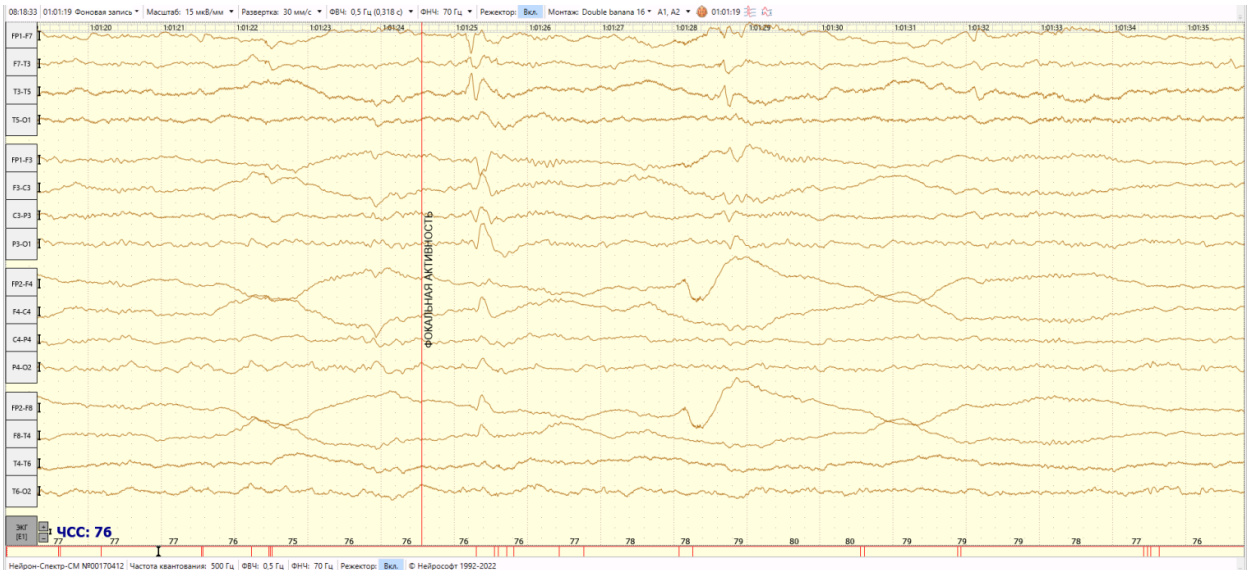


Рис. 2.1. Добовий відео-ЕЕГ-моніторинг хворого Д. (№204538/20). Фокальна епілептиформна активність у лівій лобово-скроневій ділянці

З метою провокації епілептичного нападу та посилення патологічної біоелектричної активності мозку за 12 годин перед проведенням відео-ЕЕГ моніторингу хворі припиняли прийом ПЕП. В переважній більшості хворих моніторинг тривав до тих пір, поки не вдавалося зафіксувати як мінімум два однотипних епілептичних напади.

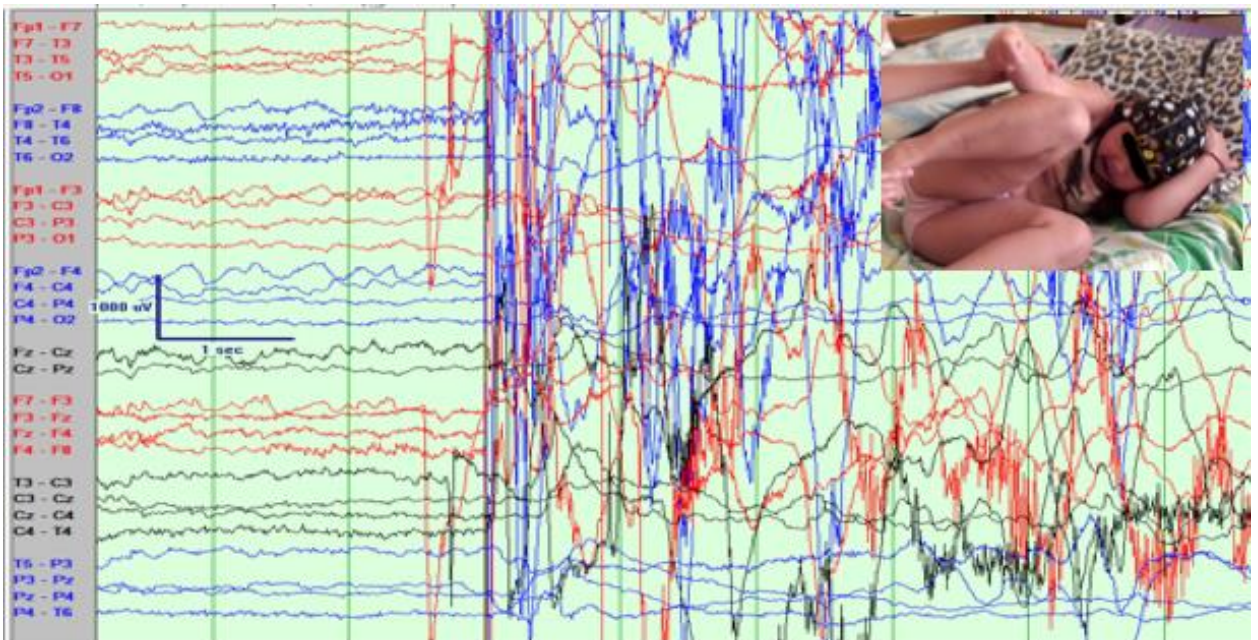


Рис. 2.2. Добовий відео-ЕЕГ моніторинг пацієнтки С. (№1004/23). Одномоментна реєстрація змін на ЕЕГ та відеографія нападу хворої

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку проводили з метою виявлення структурних патологічних змін головного мозку. МРТ-дослідження проводилося на високопольних томографах Philips Ingenia 3T (Нідерланди, 2012), Philips Intera 1.5T (Нідерланди, 2008) з мультипараметричним режимом включно з протоколом «Епілепсія» всім 57 хворим (рис. 2.3).

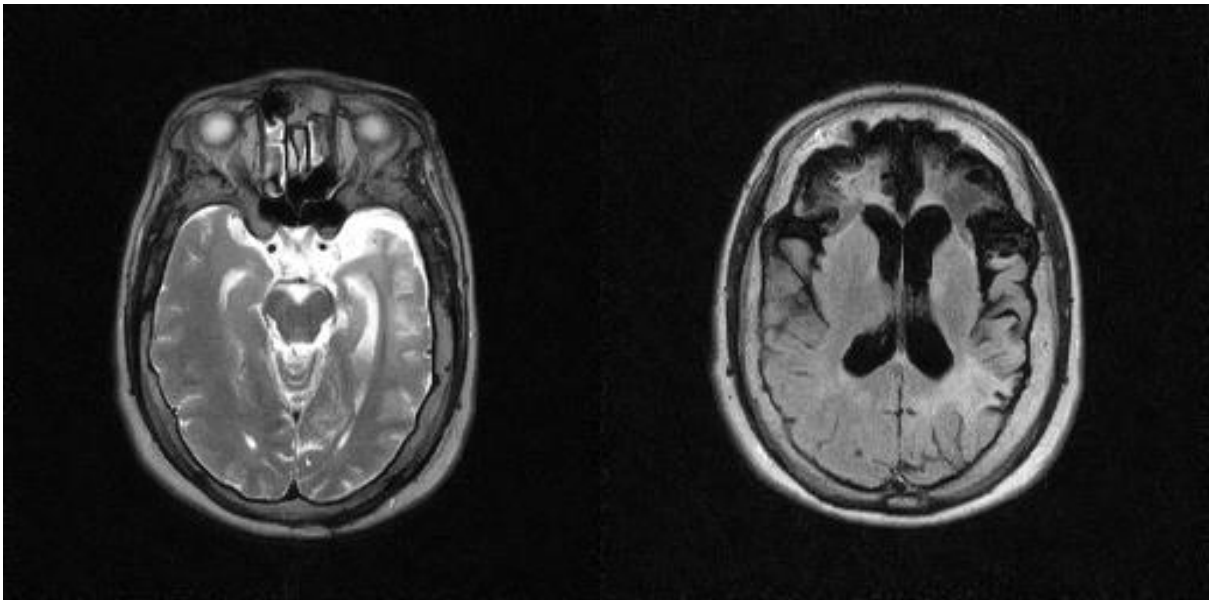


Рис. 2.3. МРТ хворого Д. (№204538/20) з мультифокальною епілепсією. Енцефаломалаяційні зміни обох лобових та тім'яних часток, лівої скроневої частки – наслідок перенесеного вірусного енцефаліту

МРТ за протоколом «Епілепсія» проводиться на високопольному томографі потужністю 1,5-3,0 Т, включаючи весь мозок, Т1-зважені зображення MPRAGE або SPGR товщиною зрізу 1,5 мм без проміжних розривів, отриманих у коронарній косій площині (при підозрі на скроневу епілепсію) (рис. 2.4). Ці дані можуть бути конвертовані у вигляді тривимірного (3D) зображення, що дозволяло виконувати подальшу обробку для виправлення зміщення голови та переформатування зображень у кількох проєкціях (важливо для діагностики мальформацій кортикального розвитку). Протокол МРТ дослідження при епілепсії включав коронарні та аксіальні

«інверсійно-відновлювані» послідовності з послабленим сигналом від рідини (FLAIR) із товщиною зрізу від 2 до 3 мм і міжзрізовим проміжком від 0 до одного мм. Під час МРТ дослідження отримували зрізи T2-зважені зображення в аксіальній та коронарній проекціях з товщиною зрізів 2-3 мм. Внутрішньовенне контрастування зазвичай не використовувалося, але було доцільним у випадках підозри на пухлинне ураження головного мозку, наявності судинної мальформації та певних нервово-шкірних синдромів (синдром Штурге-Вебера). Для прямого відображення кровоплину в артеріях і венах головного мозку, в деяких випадках проводилися МРТ-ангіографію або КТ-ангіографію

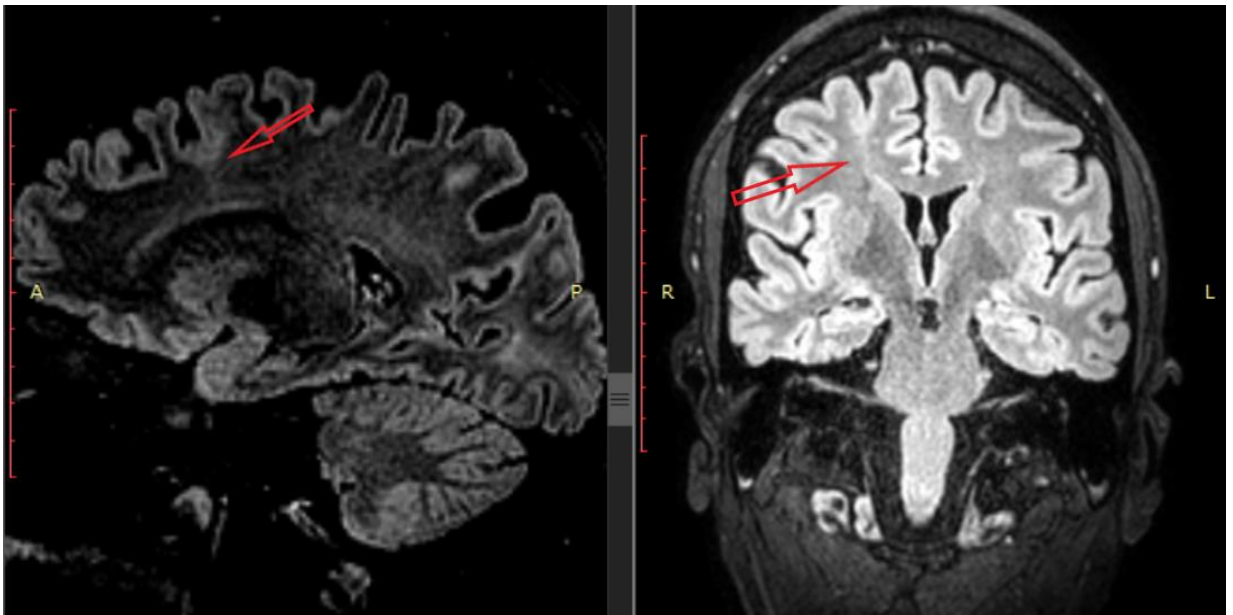


Рис. 2.4. МРТ (3 Тл) головного мозку за протоколом «Епілепсія» хворого Д. (№150567) Фокальна кортикальна дисплазія (ІІв тип за класифікацією Blumcke) правої лобової частки

З метою уточнення локалізації епілептичного фокусу, характеру патологічного процесу, визначення функціонально важливих зон та співвідношення патологічного процесу до важливих нервових провідників проводилися додаткові нейровізуалізаційні та інвазивні дослідження. МРТ-трактографія виконана 24 хворим (42,1 %), фМРТ – 7 (12,3 %), ОФЕКТ – 16 (28,1 %), ПЕТ – 9 (15,8 %), SISCOM – 11 (19,3 %), інвазивну інтраопераційну

кортикографію – 22 (38,6 %) (табл. 2.2), (рис. 2.5-2.8). За допомогою вказаних вище методів вдалося уточнити локалізацію ЕФ у 18 з 57 хворих основної групи (31,6 %) хворих.

Таблиця 2.2

Використані клінічні та інструментальні методи діагностики

Методи	Основна група (n=57)	Група порівняння (n=29)
Визначення анамнезу захворювання	57 (100,0 %)	29 (100,0 %)
Визначення рівнів епілепсії та типів епілептичних нападів	57 (100,0 %)	29 (100,0 %)
Комплексна нейропсихологічна оцінка	39 (68,4 %)	26 (89,7 %)
ЕЕГ	57 (100,0 %)	29 (100,0 %)
Відео-ЕЕГ-моніторинг	41 (71,9 %)	22 (75,9 %)
МРТ головного мозку (1,5-3,0 Тл) у режимі «Епілепсія»	57 (100,0 %)	29 (100,0 %)
МРТ головного мозку (3,0 Тл) у режимі «Мультипараметричне» (з трактографією)	24 (42,1 %)	13 (44,8 %)
фМРТ	7 (12,3 %)	1 (3,4 %)
ОФЕКТ	16 (28,1 %)	10 (34,5 %)
Субтракційна іктальна ОФЕКТ, кореєстрована з даними МРТ (SISCOM)	11 (19,3 %)	4 (13,8 %)
ПЕТ	9 (15,8 %)	6 (20,7 %)
Інвазивна кортикографія	22 (38,6 %)	0 (0 %)

У випадках локалізації ЕФ у функціонально-важливих ділянках мозку, таких як рухові центри або кіркові центри мови, проводилось фМРТ, яке надавало чітке уявлення поширеності структурного ураження на вищевказані центри. В сукупності з клінічними, електрофізіологічними та іншими нейровізуалізаційними діагностичними технологіями отримані дані дозволяли визначити вид та об'єм хірургічного втручання з урахуванням мінімізації хірургічних ускладнень (рис. 2.5).

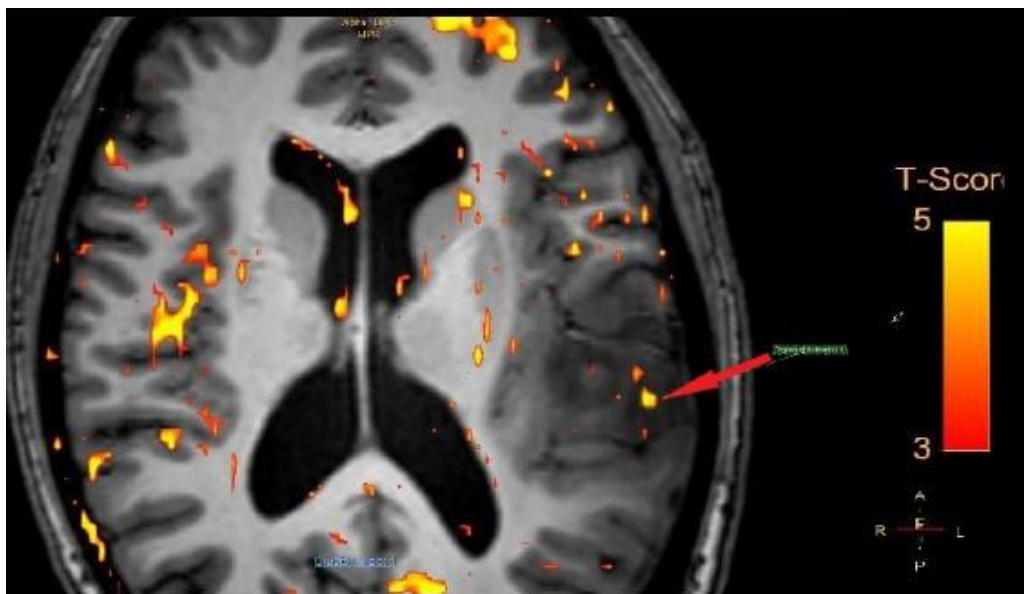


Рис. 2.5. МРТ (3 Тл) головного мозку хворої К. (№5034/21). Внутрішньомозкова пухлина лівої скроневої частки (гістологія – дифузна астроцитома 3 ступеня анаплазії); фМРТ з візуалізацією мовних центрів (центр Верніке – зона активного сигналу від центру позначена стрілкою)

МРТ-трактографія була використана з метою визначення вірогідності поширення структурного ураження на функціонально-важливі тракти, зокрема, руховий кортико-спінальний тракт. В більшості випадках таке дослідження проводилось при локалізації ураження в премоторній ділянці мозку пацієнтам дитячого віку, яким не було можливості адекватно виконати фМРТ, враховуючи вік хворих (рис. 2.6).

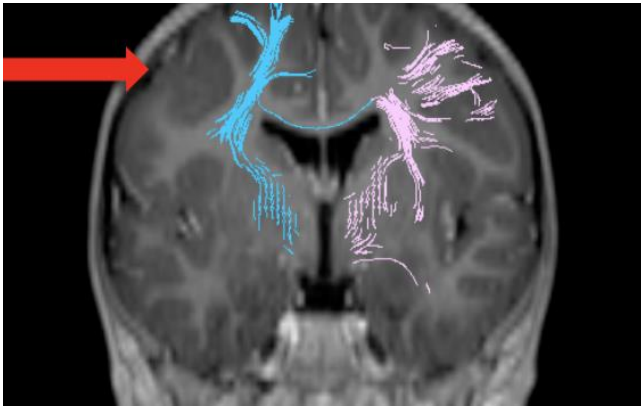


Рис. 2.6. МРТ-трактографія хворої К., віком 4 роки (№144703). Структурна вогнищева епілепсія, фокальна кортикальна дисплазія правої задньолобовової ділянки

Другою метою проведення МРТ-трактографія було визначення тотальності перетину комісуральних волокон між півкулями головного мозку після проведення операцій дисконекцій. Подібне дослідження в певній мірі заміщало використання інвазивної ЕЕГ, яку не завжди можна зробити хворим маленького віку. Розроблена нами методика була цілком інформативною і відіграла суттєву роль у визначенні лікувальної тактики після незадовільних результатів попереднього хірургічного втручання (рис. 2.7).

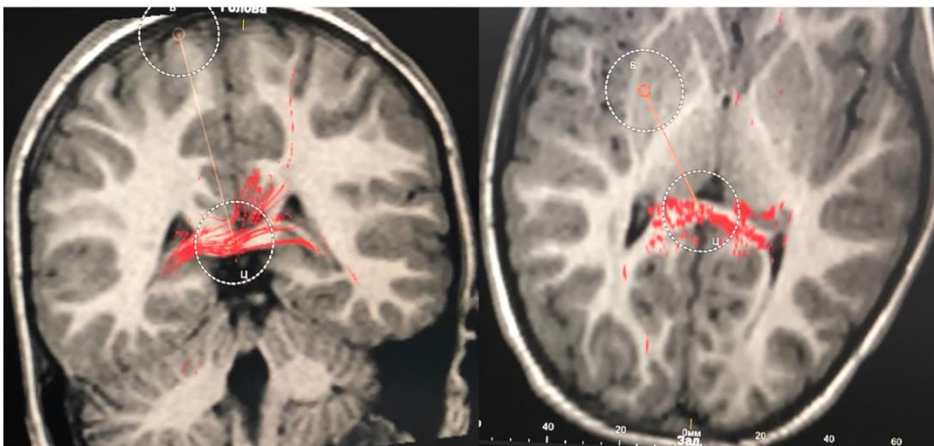


Рис. 2.7. МРТ-трактографія хворого Х. (№200815/20). Стан після передньої каллозотомії 18.02.20. Візуалізуються збережені комісуральні волокна у ділянці валика мозолистого тіла

Як зазначено в таблиці 2.2 ПЕТ дослідження було проведено 9 хворим (15,8 %) основної групи та 6 хворим (20,7%) контрольної групи. Дослідження надавало можливість виявити ЕЗ на основі визначення метаболізму головного мозку. ПЕТ виконувалась у випадках МРТ-негативної епілепсії, а також за наявності двобічного ураження головного мозку або невідповідності локалізації структурного ураження з даними електроенцефалографічних досліджень (рис. 2.8).

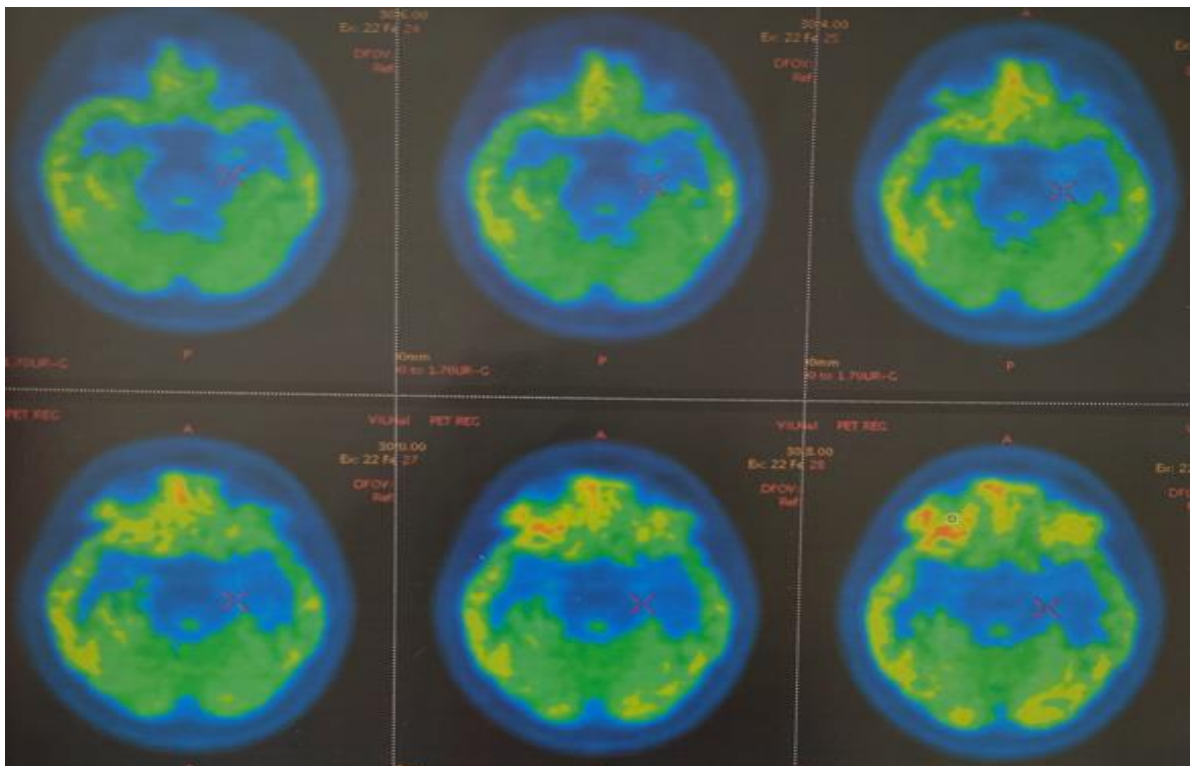


Рис. 2.8. ПЕТ головного мозку хворого Б. (№1188/23). Ознаки гіпометаболізму у ділянці лівого гіпокампа. Мезіальний скроневиий склероз зліва

Інтраопераційне картування кори головного мозку виконувалось з метою визначення об'єму резекції під час операції. Особливо інформативною інвазивна кортикографія була під час резекції ЕЗ у хворих із позаскроневою або дифузною ФКД. В таких випадках поліспайкова активність та епілептогенні патерні добре фіксувалися незважаючи на те, що хворий знаходився в наркозному сні (рис. 2.9).

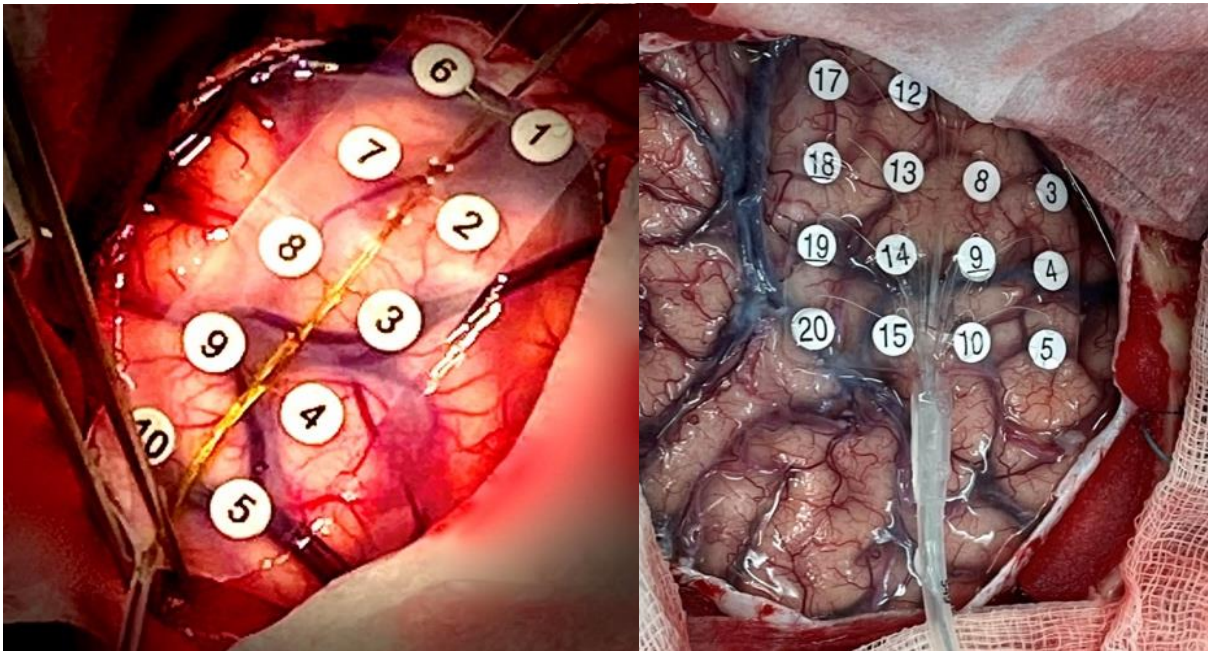


Рис. 2.9. Інтраопераційне картування кори головного мозку за допомогою субдуральних кіркових електродів хворої Р. (№2876/21)

Мікрохірургічні втручання проводилися з використанням нейрохірургічних мікроскопів: Mitaka Kohki (Японія, 1987), Haag-Streit (Німеччина, 2021). При цьому нейронавігація використовувалась у 9 випадках (15,8 %), ультразвукова навігація використовувалась у 7 хворих (12,3 %). Стереотаксичні операції проводилась з використанням стереотаксичної рамки CRW Radionics (Radionics Inc.). Планування мішені деструкції проводилось з використанням програмного забезпечення ImageFusion, AtlasPlan, (Radionics Inc.) та ELEMENT (Brainlab). З метою радіочастотної деструкції використовувався радіочастотний нейрогенератор RFG-3C PLUS (RadionicsInc.).

Стереотаксична каллозотомія виконувалась наступним способом. Голова хворого фіксувалась в стереотаксичній рамці під місцевим знеболенням. В локалайзері виконувалась спіральна КТ головного мозку з товщиною зрізів не більше 2 мм. На плануючій станції здійснювався розрахунок стереотаксичних координат мішені деструкції. Для передньої стереотаксичної каллозотомії мішені деструкції розраховувалися в коліні та передній половині тіла мозолистого тіла. Всього планувалося від 5 до 6

мішеней деструкції. Під час тотальної стереотаксичної каллозотомії мішені деструкції поширювалися від коліна до потовщення мозолистого тіла, при цьому кількість деструкцій сягала 12 – 14 мішеней (рис. 2.10).

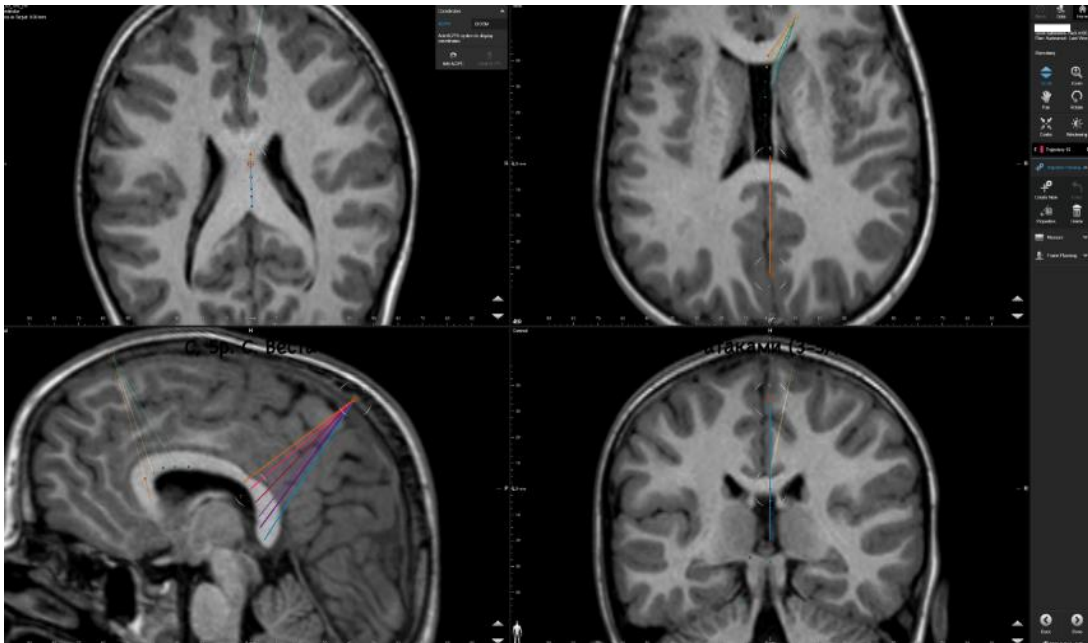


Рис. 2.10. Хвора Б. (№135063/2013). Розрахунок траєкторії введення електродів для радіочастотної термодеструкції при виконанні стереотаксичної каллозотомії за допомогою програмного забезпечення ELEMENT (Brainlab)

Термодеструкція здійснювалася за допомогою радіочастотних електродів (Radionics Inc.) та Cosman, робоча поверхня яких була діаметром 2,1 мм, довжиною 4,0 мм. Радіочастотна деструкція проводилась при температурі 75C⁰ з тривалістю експозиції 65 сек.

Мікрохірургічна тотальна каллозотомія виконувалась таким чином. Із дугоподібного розтину шкіри виконана кістково-пластична трепанація задьолобово-тім'яній ділянці, розміри трепанаційного вікна становили в 5,0 x 4,0 см. Тверда мозкова оболонка розтиналась П-подібно основою до верхнього сагітального синусу. Вздовж стінки фальксу однієї з півкуль відсепаровувалась медіанна частина задньолобової татім'яної часток. Візуалізувалися перикаллозні артерії, після чого проводився розтин коліна,

передньої частини тіла мозолистого тіла за допомогою дисектора та аспірації. Після цього виконувався розтин задньої частини тіла та потовщення мозолистого тіла. При цьому візуалізувалась цистерна великої вени Галена (рис. 2.11).

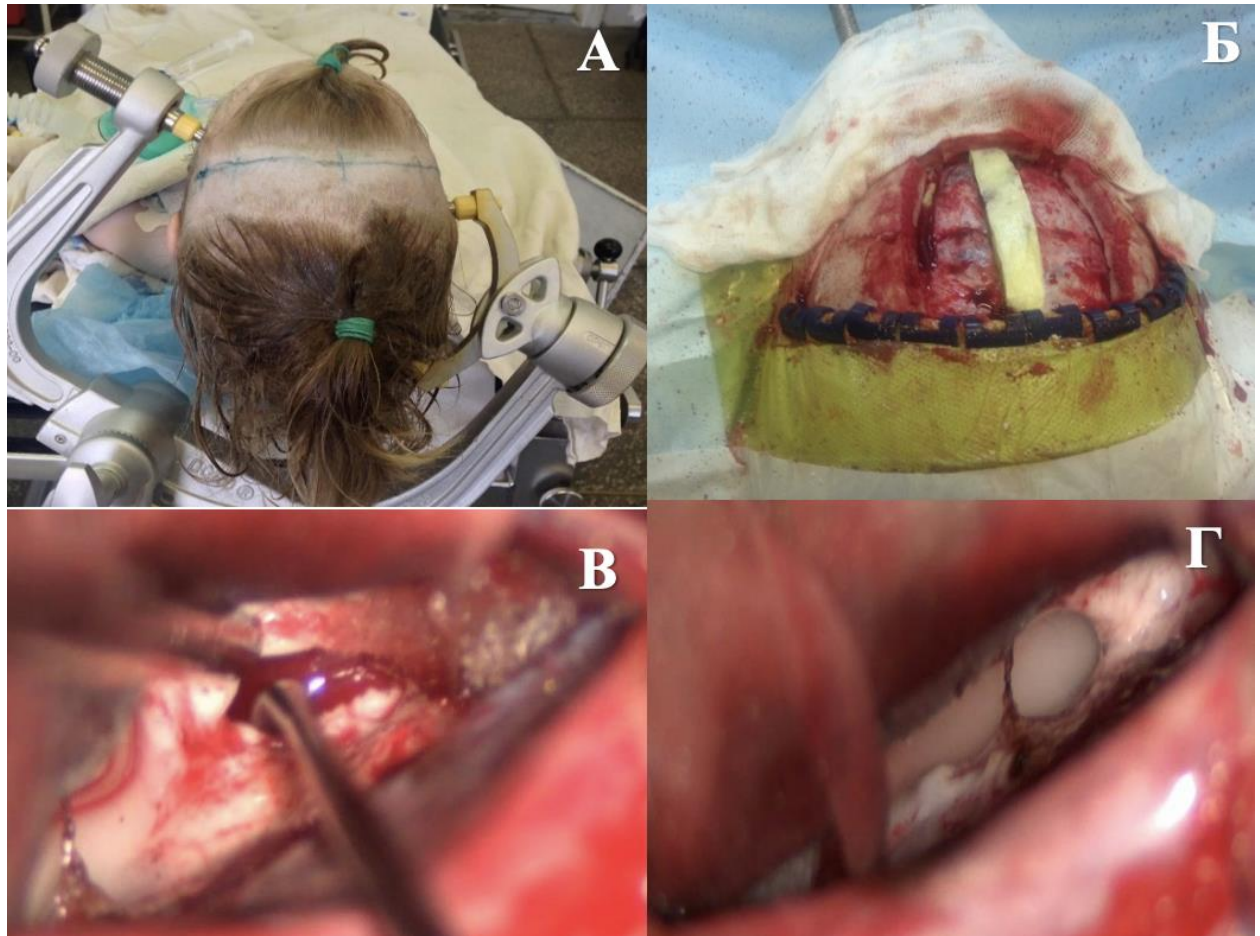


Рис. 2.11. Техніка виконання мікrohrургічної тотальної каллозотомії. А – фіксація голови хворої, розмітка хірургічного доступу на шкірі, Б – краніотомія, В – дисекція мозолистого тіла та перикаллозних артерій на протязі, Г – розтин мозолистого тіла. Хворий Ш. (№143522/2014)

Тотальну МК виконали 14 (66,7 %) пацієнтам. Передню розширену МК – 7 (33,3 %), під час котрої зробили розтин коліна, передніх 2/3 стовбура мозолистого тіла. Четверо хворих, яким була виконана передня МК потребували повторної операції, направленої на перетин задньої частини

мозолистого тіла. У двох випадках вона виконана мікрохірургічним способом і в двох інших методом стереотаксичної радіочастотної деструкції.

МЛР виконана 6 хворим (10,5 %). Хірургічне втручання передбачало проведення резекції уражених ділянок декількох часток головного мозку (множинні топектомії), в деяких випадках під контролем інвазивної інтраопераційної кортикографії. Топектомії виконувалися шляхом диссекції та подальшої резекції видозміненої, епілептогенноактивної сірої та білої речовин мозку. У 2 (33,3 %) випадках МЛР доповнювалися мікрохірургічною передньою каллозотомією (рис. 2.12, 2.13).

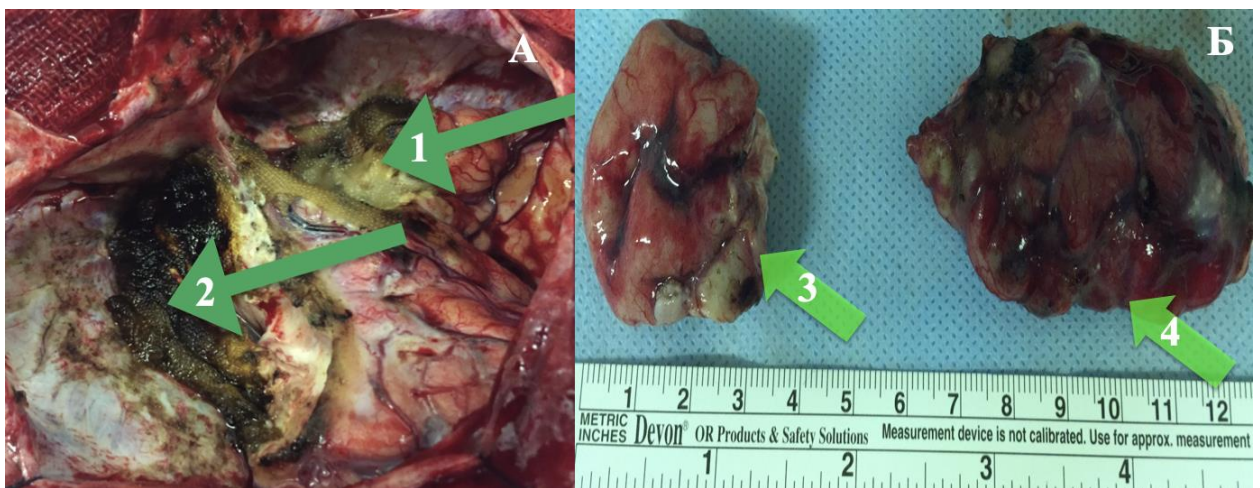


Рис. 2.12. Мультилобарна резекція. А.1 - передня скронева лобектомія справа, А.2 - передня лобова лобектомія справа. Б.3 – видалені передні відділи скроневої частки, Б.4 - видалені передні відділи лобової частки. Хвора Т. (№152001)

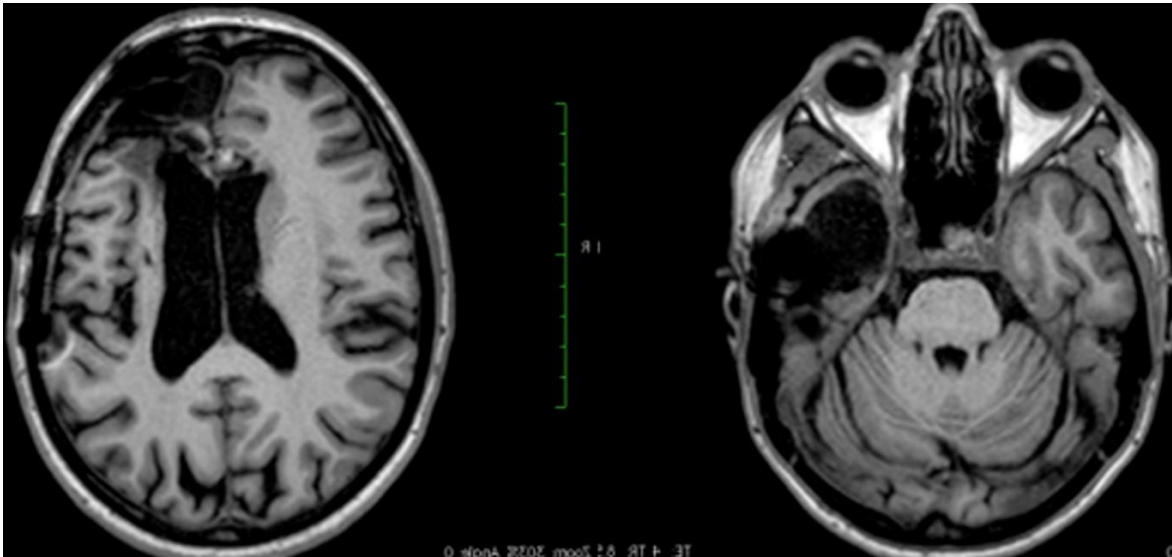


Рис. 2.13. МРТ хворої Т. (№152001) через 6 місяців після мультилобарної резекції

Функціональну периінсулярну гемісферотомію виконали 16 хворим (28,1 %). Операція полягала у виконанні передньої скроневої лобектомії з резекцією амігдало-гіпокампального комплексу, подальшою транссекцією променистого вінця (*corona radiata*) шляхом розтину мозкової речовини від кори до епендими нижнього рогу бокового шлуночка ззаду з продовженням розтину допереду вздовж переднього рогу іпсилатерального бокового шлуночка. В подальшому проводилась каллозотомія під перикаллозними артеріями від коліна та валика мозолистого тіла до заду до вільного краю серпоподібного паростка та послідуочної візуалізації тенторіуму мозочка. Потім виконувалася задня дисконекція тім'яно-потиличної кори, шляхом розтину білої речовини вздовж намету - від місця сполучення фальксу з наметом мозочку до задніх відділів скроневої частки і з'єднання розтину із нижнім рогом бокового шлуночка. Наступним етапом здійснюється лобова дисконекція шляхом транссекції лобової частки мозку субпіальною резекцією у напрямку медіальної міжгемісферної речовини мозку. На останньому етапі операції виконується резекція кори острівця (*insula*) (рис. 2.14).

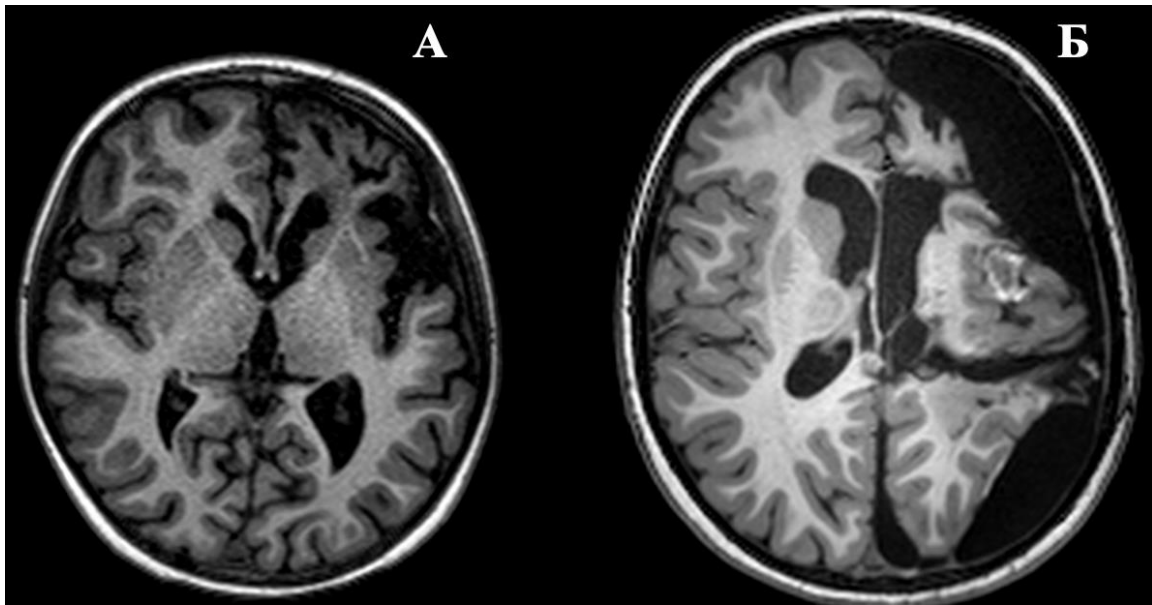


Рис. 2.14. Функціональна перинсулярна гемісферотомія зліва. А – МРТ пацієнта до операції (енцефаліт Расмуссен). Б – МРТ контроль після операції. Хвора Р. (201908/20)

Всім хворим проводилася МСКТ наступного дня після операції. Післяопераційний катамнез простежено у всіх 57 хворих (100 %) основної групи у строки від 6 місяців до 12 років (у середньому – $5,5 \pm 2,1$ року). Хворим здійснили обстеження через 3, 6 і 12 місяців після хірургічного втручання, надалі – щорічні контрольні обстеження. Контрольне обстеження включало неврологічний огляд, оцінка психічного стану, проведення ЕЕГ, МРТ головного мозку за протоколом «Епілесія». З метою максимально об'єктивної оцінки результату операції протягом перших 6 місяців після операції протиепілептичну терапію не змінювали. Лише 2 пацієнти (3,5 %), котрим була проведена ФГ самостійно зменшили дозу ПЕП у зв'язку з припиненням епілептичних нападів. У разі свободи від нападів зниження ПЕП і подальша їх відміна проводилася через один рік після операції. В більшості хворих оцінка ефективності лікування проводилась через 6 місяців, один та 2 роки після операції. В подальшому контрольні обстеження проводилися щорічно. У контрольній групі катамнез простежено від 6 місяців до чотирьох років з моменту залучення у дослідження (у середньому – $2,8 \pm 0,6$ років).

Ефективність хірургічних втручань оцінювали з урахуванням зміни частоти, характеру та вираженості епілептичних нападів. Оцінка проводилася за загальноприйнятою шкалою Engel.

Для контрольної групи оцінка результатів лікування проводилася за спеціально розробленою шкалою, згідно розрахунків (у відсотковому співвідношенні) середньої щомісячної частоти епілептичних нападів до початку медикаментозної терапії, та протягом щонайменше 8 місяців після початку прийому ПЕП.

Відповідно до результатів медикаментозного лікування були запропоновані та сформовані наступні групи:

Група 1 – повне припинення епілептичних нападів

Група 2 – зменшення частоти нападів більше ніж на 80%

Група 3 – зменшення частоти нападів від 50 до 80%

Група 4 – зменшення частоти нападів менше ніж на 50%, а також хворі, у яких частота нападів не змінилась або вони почастишали.

Результати у групах 1 і 2 – вважалися за позитивний результат, у групі 3 - помірно позитивний результат, групі 4 – негативний.

Статистичну обробку на етапі аналізу клінічної характеристики порівнюваних груп проводили з використанням традиційних методів параметричної статистики. Розраховували середнє арифметичне значення, похибку середнього арифметичного значення та середньоквадратичне відхилення. За критичне значення статистичного рівня значущості приймали $p < 0,05$ (5%). Статистичну оцінку отриманих результатів ефективності лікування хворих основної групи та групи порівняння проведено за допомогою програми MedStat_v5.2 використовуючи порівняння двох вибірок за допомогою методу кутового перетворення Фішера та критерію χ^2 -квадрат.

Таким чином, кожному хворому на епілепсію було проведено комплексне клініко-анамнестичне та інструментальне обстеження з метою виявлення множинної або дифузної епілептиформної пароксизмальної активності та

візуалізації структурного ураження головного мозку. При наявності у хворих мультифокальної структурної епілепсії та неефективній медикаментозній терапії, розглядалися питання про хірургічне лікування. Хірургічні втручання включали резекційні методики, функціональні дисконекції, нейростимулюючі операції та їх комбінації. Вибір техніки операції залежав від особливостей перебігу епілепсії, клініко-неврологічної характеристики хворих та даних інструментальних методів обстеження.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

В дослідження були включені хворі з тяжкими ЕН різного характеру, які не контролювалися або мало контролювалися прийомом ПЕП. Також у дослідження були включені хворі у яких було виявлене певне структурне ураження головного мозку, яке клінічно проявилось ЕН. У всіх хворих мала місце мультифокальна епілепсія, яку було діагностовано на основі поглибленого клініко-інструментального дослідження потенційних кандидатів до хірургічного лікування. Характер та об'єм запропонованої операції залежав від виду ураження мозку та нейрофізіологічних особливостей захворювання.

З метою аналізу клініко-неврологічної картини мультифокальної епілепсії було проведено вивчення анамнезу, особливостей перебігу захворювання, проведено неврологічний та загальносоматичний огляд, інструментальні електрофізіологічні та нейрорадіологічні дослідження. При цьому визначалися причини виникнення захворювання, характер епілептичних нападів, фактори, які провокують виникнення нападів, вивчалася ефективність протиепілептичної терапії. Особлива увага приділялась вивченню поведінкових та психоінтелектуальних порушень. В переважній більшості хворих відмічений тяжкий перебіг захворювання (більше 75 % спостережень), який проявлявся щоденними, серійними епілептичними нападами, повторними епілептичними статусами, прогресуючими когнітивними та психоемоційними розладами. Усі оперовані хворі страждали на фармакорезистентну епілепсію, яка супроводжувалася високим ризиком розвитку SUDEP.

Хворі зі складними щоденними нападами, частими епілептичними статусами, присутніми неврологічними та психоемоційними розладами та вираженими анатомічними ураженнями головного мозку у межах однієї півкулі ми віднесли до категорії пацієнтів, котрі потребують проведення

функціональної гемісферотомії чи мультилобарних резекцій. Переважна більшість хворих даних груп мали грубий неврологічний дефіцит. Зокрема, геміпарез у контрлатеральній до сторони ураження половині тіла мав місце у 16 хворих, (100,0 %), котрим була проведена ФГ та ще у 6 спостереженнях (10,5 %) серед усієї вибірки хворих (правобічний геміпарез у 10, лівобічний - у 12) (рис.3.1).



Рис.3.1. Фото хворого П. Хворому проведена ФГ справа. Лівобічний спастичний геміпарез (2-3б.) без прогресування у післяопераційному періоді

У 5 хворих (8,8 %) мав місце спастичний парепарез. У всіх цих хворих було діагностовано прогресуючу епілептичну енцефалопатію. За даними ЕЕГ виявлена двобічна епілептогенна пароксизмальна активність. В подальшому всім цим хворим була проведена мікрохірургічна каллозотомія.

Монопарези мали місце у 15 хворих (26,3 %). Загальна кількість хворих, у котрих відмічалися розлади чутливості становила 34 пацієнти (59,6 %). Порушення поверхневих видів чутливості мали місце у 25 хворих (43,9 %), а глибоких видів чутливості у вигляді розладів м'язово-суглобового відчуття спостерігалось у 12 випадках (21,1 %). При цьому у 9 (15,8 %) пацієнтів відмічався комбінований дефіцит поверхневих та глибоких видів чутливості

та рухових розладів. Порушення функцій мови переважно у вигляді моторної, сенсорної, тотальної афазії, амнестичної афазії, вроджених логоневрозів, грубої затримки мовного розвитку та аграфії спостерігалось у 22 (38,6 %) хворих. Виражені стато-координаторні розлади у вигляді хиткості у позі Ромберга та мимопопадінні при пальценосовій пробі були відмічені у 33 (57,9 %) випадках (табл.3.1).

Таблиця 3.1.

Неврологічні порушення у хворих на мультифокальну епілепсію

Неврологічні порушення	Види операцій					Група порівняння (n=29)
	МК (n=21)	СК (n=14)	МЛР (n=6)	ФГ (n=16)	Разом (n=57), %	
Геміпарез, n	3	1	2	16	22 (38,6 %)	3 (10,3%)
Монопарези кінцівок, n	7	5	3	0	15 (26,3 %)	8 (27,6 %)
Порушення всіх видів чутливості, n	12	5	3	14	34 (59,6 %)	12 (41,4 %)
Порушення функції мови чи груба затримка мовного розвитку, аграфія, n	10	5	1	6	22 (38,6 %)	7 (24,1 %)
Виражені стато-координаторні розлади, n	13	7	2	11	33 (57,9 %)	16 (55,2 %)
Епілептична енцефалопатія, n	15	8	2	7	32 (56,1 %)	13 (44,8 %)
Когнітивні порушення, n	20	11	2	8	41 (71,9 %)	20 (69,0 %)
Психічні розлади різного ступеню тяжкості, n	20	12	3	11	46 (80,7 %)	23 (79,3 %)

Синдром Леннокса-Гасто мав місце в 28 спостереженнях (49,1 %) основної групи, який характеризувався вираженими атонічними, тонічними нападами, нападами по типу дроп-атак та атиповими абсансами. В переважній більшості хворих дроп-атаки були частими, щоденними, резистентними до протиепілептичної терапії, супроводжувалися повторними травмами голови. Вказані дроп-атаки мали місце у 25 хворих основної групи (43,9 %) та 8 пацієнтів групи порівняння (27,9 %). У хворих відмічалась затримка психомоторного розвитку, прогресуюча епілептична енцефалопатія. У зв'язку з частими щоденними, травматизуючими нападами хворі потребували постійного нагляду сторонніх, що значно знижувало якість життя як хворих, так і їх рідних. У 9 хворих (15,8 %) синдром Леннокса-Гасто розвивався із синдрому інфантильних епілептичних спазмів (синдрому Веста).

Хворі приймали від 2 до 10 різних ПЕП (у середньому – 5,1) на момент проведення операції. Із них 4 (7,0 %) – у вигляді монотерапії та 53 хворих (93,0 %) – у вигляді політерапії. Слід зазначити, що більше ніж 65% оперованих хворих – 37 вживали 5 та більше ПЕП до моменту хірургічного втручання в якості моно- або політерапії, що свідчить про низьку ефективність судомного контролю, тривалість захворювання та резистентність епілепсії у цих хворих до ПЕП.

Провідним клінічним проявом захворювання були епілептичні напади, які розділялися на фокальні, генералізовані та напади з невідомим початком. У більшості хворих, включених у дослідження, мали місце поліморфні напади. У хворих, яким була виконана МЛР та ФГ мали місце ізольовані фокальні напади (6 пацієнтів – 27,3%) або фокальні напади з білатеральним поширенням у тоніко-клонічні судоми (12 хворих – 54,5%), в той час у всіх пацієнтів, яким була проведена каллозотомія мали місце первинно генералізовані напади, генералізовані та фокальні міоклонічні спазми та напади у вигляді дроп-атак. У 14 пацієнтів (87,5%), яким виконана ФГ в анамнезі спостерігалася *epilepsia partialis continua*, яка характеризувалася постійними, практично безперервним фокальними нападами у вигляді тонічних або клонічних судом м'язів однієї

половини обличчя, або кінцівок однієї половини тіла. Складні поліморфні напади мали місце у 7 з 57 (12,3 %) прооперованих пацієнтів (табл.3.2).

Таблиця 3.2.

Характеристика епілептичних нападів у хворих на мультифокальну епілепсію

Характеристика епілептичних нападів	Види операцій					Група порівняння (n=29)
	МК (n=21)	СК (n=14)	МЛР (n=6)	ФГ (n=16)	Разом (n=57)	
Фокальні, n	1	0	2	4	7 (12,3 %)	5 (17,2 %)
Фокальні з розвитком у білатеральні тоніко-клонічні, n	4	2	3	9	18 (31,6 %)	14 (48,3 %)
Первинного генералізовані, n	13	12	0	0	25 (43,9 %)	6 (20,7 %)
Поліморфні, n	3	0	1	3	7 (12,3 %)	4 (13,8 %)
Щоденні напади, n	21	11	6	14	51 (91,2 %)	12 (41,3 %)
Серійні напади в анамнезі, n	18	11	6	14	49 (86,0 %)	13 (44,8 %)
Повторні епілептичні статуси в анамнезі, n	15	8	6	14	43 (75,4 %)	9 (31,0 %)

Вивчення психічного статусу лишається одною із основних вимог комплексного обстеження хворих на епілепсію. Оскільки клінічними проявами епілепсії є не тільки судомні напади або їх еквіваленти, але також і різноманітні психічні розлади, які, як правило, зростають по мірі

прогресування захворювання. Найбільш складним аспектом при епілепсії є не судомні напади, а асоційовані психіатричні та психологічні прояви захворювання. Розлади особистості при епілепсії можуть мати типові риси, серед котрих: загальмованість та скутість рухів, уповільненість всіх психічних процесів, схильність до деталізації, докладність, неможливість відрізнити головне від другорядного, труднощі перемикання. Психічні епілептичні розлади різної вираженості були відмічені у 46 (80,7%) хворих. В переважній більшості спостерігалась поєднання когнітивних порушень із емоційно-вольовими розладами. Для оцінки когнітивних та психічних порушень використовувалися шкали MMSE (Mini-Mental State examination) та Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA - Montreal Cognitive Assessment).

Когнітивні порушення помірного чи середнього ступеню були присутні у хворих, яким були виконані МЛР та ФГ, в той час як діти, яким проведена каллозотомія мали значну затримку психомоторного розвитку та тяжкі когнітивні порушення у переважній більшості випадків. Підтвердженням цьому було те, що 23 із 35 хворих (65,7 %), яким була виконана каллозотомія мали епілептичну енцефалопатію. Загалом, когнітивні порушення різного ступеню тяжкості відмічаються у 41 хворого (72,0 %). Беручи до уваги той факт, що каллозотомія проводилися хворим із структурно-функціональними змінами в обох півкулях головного мозку, можна зробити припущення, що саме двобічне ураження головного мозку є одним із основних факторів ризику розвитку психічних розладів у хворих на епілепсію, особливо у пацієнтів дитячого віку. У представленому дослідженні епілептична енцефалопатія була виявлена у 32 випадках (56,1 %). Епілептична енцефалопатія, згідно сучасним уявленням була розділена на статичну та прогресуючу. Остання спостерігалась у 9 дітей (28,1 %) раннього дитинства (до трьох років) та 7, в той час як статична енцефалопатія була встановлена у 16 дітей (50,0 %) дошкільного та молодшого шкільного віку та у 7 (21,9 %) дорослих хворих.

Поглиблене нейропсихологічне дослідження проведено 39 хворим (68,4 %) із структурною епілепсією. Аналіз результатів показав наступне: зоровий предметний гнозис у всіх хворих виявився практично збереженим, при впізнавання реалістичних, перекреслених і накладених зображень випробовувані не робили грубих помилок. Впізнавання зображень у сенсibilізованих умовах (зашумлені зображення) також не викликало труднощів у більшості досліджуваних. Дослідження пам'яті показало наступне. Обсяг довільного безпосереднього запам'ятовування 10 слів коливався в межах від 3 до 7 слів, при п'ятикратному заучуванні 10 слів обсяг запам'ятовування збільшувався від 4 до 10 слів, відстрочене відтворення в цій пробі - від 2 до 10 слів. У 19 із 39 хворих (48,7 %) відмічено значне зниження об'єму пам'яті. При виконанні цієї проби спостерігалися помилки за типом побічних асоціацій. Треба зазначити, що більш виражені зміни пам'яті відбувалися при локалізації епілептичного вогнища в доміантній гемісфері. Правостороннє ураження загалом характеризувалося нормальною кривою запам'ятовування. Аналогічно картина спостерігалась в тесті на заучування та відтворення 10 слів гірші показники при лівосторонній локалізації ураження. Аналіз залежності вираженості порушень пам'яті від тривалості захворювання не виявив значимих залежностей. Таким чином, локалізація епілептичного вогнища зліва сприяла більш вираженим порушенням слухомовленнєвої пам'яті.

Запам'ятовування семантично організованого матеріалу (слова однієї тематичної групи) не викликали труднощів у хворих. В той же час, гальмування слухомовленнєвих слідів проявлялося у виникненні вербальних парафазій при відтворенні хворим стимульного матеріалу. При запам'ятовуванні невербальних стимулів пацієнти робили множинні помилки. Так, відмічались просторові помилки і неутримання порядку при відтворенні геометричних фігур.

При дослідженні різних складових праксису було виявлено, що у всіх пацієнтів одноручні проби Хеда не викликали труднощів. Інші робили

помилки по типу дзеркальності. Ці дефекти можуть бути наслідком загальної інактивності хворого, що є типовим для випадків ураження лобних відділів мозку. Проби на динамічній праксис у пацієнтів викликали труднощі, що проявлялися в уповільненні темпу діяльності, підключенні зовнішньої мови, потребі в детальному повторі інструкції експериментатором. При виконанні графічних проб було відмічено інертність (персеверацію рухів), стереотипії у динамічному праксисі, а також труднощі просторової організації рухів і дій, просторовий пошук.

Певні труднощі виникали при малюванні у просторовому співвідношенні геометричних фігур по мовній інструкції і розстановці стрілок на «сліпих годинниках». Відмічались порушення когнітивної діяльності, які були виявлені за рахунок включення до дослідження відповідних тестів для виявлення порушень операційної сторони розумової діяльності.

Оцінка регуляторних компонентів психічної діяльності дозволяє вказати на зниження активаційного забезпечення і динамічних параметрів діяльності у вигляді уповільненого включення в окремі завдання, коливань продуктивності, загальної сповільненості і дезавтоматизації діяльності, що різною мірою мали місце практично у всіх випробовуваних.

При аналізі взаємовідношень тривалості захворювання та темпу психічних процесів виявлено, що при тривалості захворювання менше 5-ти років більшість пацієнтів показувала нормативний результат для їх віку. При аналізі афективної сфери було виявлено завищені показники за рівнем тривоги та низькі показники щодо соціального функціонування.

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок про нейропсихологічні критерії прогнозу щодо інтелектуального зниження. До несприятливих факторів подальшого прогресування симптомів мнестично-інтелектуального зниження відносяться наявність локалізації ураження в домінантній півкулі головного мозку та довга тривалість захворювання.

Під час дослідження якості життя, за отриманими первинними даними, відмічено невисокі показники за шкалами «Рольове фізичне функціонування»

«Рольове емоційне функціонування», та загального показника психологічного компоненту здоров'я. Високі бали отримали шкали «Фізичного функціонування» та «Соціальна активність». Хворі не відчували значних обмежень при виконанні фізичних навантажень, вважали себе соціально активними. Разом з тим, було виявлено низькі показники фізичного та емоційного стану, в тому числі з урахуванням їх впливу на повсякденну діяльність.

За особливостями перебігу епілепсії, характером, частотою та вираженістю епілептичних нападів та наявністю супутніх психоемоційних розладів група порівняння мало чим відрізнялась від когорти оперованих хворих.

У 5 хворих (17,2 %) контрольної групи мали місце ізольовані фокальні моторні напади. Фокальні напади з білатеральним поширенням у тоніко-клонічні судоми відмічені у 14 хворих (48,3 %). Первинно генералізовані напади, генералізовані та фокальні міоклонічні спазми, також напади у вигляді дроп-атак мали місце у 6 спостереженнях (20,7 %). Також у групі порівняння було 4 хворих (13,8 %) зі складними специфічними епілептичними синдромами, семіотика нападів яких ще не була остаточно встановлена і потребувала подальшого дослідження. Щоденні напади спостерігалися у 12 хворих (41,3 %), серійні напади - у 13 спостереженнях (44,8 %), а повторні епілептичні статуси були присутні в анамнезі у 9 хворих (31,0 %).

Нейропсихологічна оцінка проводилася 26 пацієнтам (89,7 %). При цьому психічні розлади різного ступеню тяжкості були виявлені у 23 хворих (79,3 %). Когнітивні розлади мали місце у 20 пацієнтів (69,0 %). Епілептична енцефалопатія діагностована у 13 спостереженнях (44,8 %), що було дещо меншим, ніж у групі оперованих хворих (див. таб. 3.1). Це можна пояснити кількісною різницею у вибірках та переважною більшістю хворих старшого віку у групі порівняння з меншою тривалістю захворювання.

Геміпарез у хворих групи порівняння спостерігався дещо рідше, лише у 3 хворих (10,3 %), в той час як у основній групі геміпарез визначався у 22 хворих

(38, %), що було обумовлено значно меншою кількістю хворих контрольної групи, причиною епілепсії в яких були прогресуючі захворювання головного мозку, такі як енцефаліт Расмуссена або перенесені внутрішньочерепні крововиливи та гіпоксично-ішемічні ураження мозку. Проте частим вогнищевим неврологічним дефіцитом хворих залишаються монопарези кінцівок - 8 випадків (27,6 %), чутливі порушення - 12 (41,4 %), розлади мови - 7 (24,1 %), та стато-координаторні розлади - 16 (55,2 %).

Таким чином, хворі на мультифокальну епілепсію можуть мати не тільки тяжкі вогнищеві неврологічні розлади (геміпарез, монопарези кінцівок, порушення чутливості, порушення функції мови, виражені стато-координаторні розлади), а й грубі психічні та когнітивні розлади. Епілептична енцефалопатія зустрічалася у 56,1 % хворих основної групи та 44,3 % контрольної групи, що є надзвичайно високим показником і відображає тяжкий стан та тяжкий перебіг захворювання. Енцефалопатія істотно обтяжує перебіг захворювання у хворих на мультифокальну епілепсію, впливає на тактику та прогноз лікування. При цьому провідним клінічним проявом захворювання були поліморфні епілептичні напади. У хворих на мультифокальну епілепсію ЕН характеризуються різноманітністю, складністю трактування, класифікації та діагностики, великою кількістю синдромологічних варіантів. У 51 хворого вибірки (91,0 %) мали місце щоденні ЕН. Вказані дані засвідчують необхідність лікування таких хворих, метою якого є припинення ЕН та блокування пароксизмальної епілептиформної активності, запобігає прогресуванню неврологічних та психічних розладів, а також розвитку вторинного епілептогенезу.

РОЗДІЛ 4
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА
СТРУКТУРНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ НА
МУЛЬТИФОКАЛЬНУ ЕПІЛЕПСІЮ

4.1. Особливості змін біоелектричної активності головного мозку у хворих на мультифокальну епілепсію

Дослідження змін біоелектричної активності мозку у хворих на мультифокальну епілепсію є одним з ключових завдань, котре допомагає локалізувати множинні ЕФ та обрати найбільш ефективну тактику лікування. Проте, ЕЕГ картина при мультифокальній епілепсії характеризується значною складністю трактування, варіабельністю та потребує спеціалізованих знань та досвіду.

У основній групі всім 57 хворим (100 %) проведено ЕЕГ дослідження. З метою поглибленого дослідження, коли звичайна ЕЕГ була малоінформативна або потребувала доопрацювання хворим додатково був проведений відео-ЕЕГ моніторинг - 41 спостереження (71,9 %). За даними електрофізіологічного дослідження множинні ЕФ у одній гемісфері головного мозку виявлені у 27 хворих (47,4 %), множинні ЕФ у обох півкулях головного мозку встановлені у 30 хворих (52,6 %) (табл. 4.1). Двобічна епілептиформна активність спостерігалась переважно у хворих, які мали первинно генералізовані напади, двосторонні структурні ураження головного мозку за даними МРТ, а також у хворих з МРТ – «негативним» дослідження, тобто відсутніми структурними змінами мозкової речовини. В переважній більшості випадках електрофізіологічні дослідження надавали можливість встановити фокальність епілептичних пароксизмів, визначити динаміку появи та шляхи поширення епілептиформної активності і визначити доцільність. Призначення додаткового, поглибленого інструментального обстеження.

Таблиця 4.1

**Характеристика епілептичної активності у хворих на
мультифокальну епілепсію**

Епілептогенна активність головного мозку	Види операцій					Група порівняння (n=29)
	МК (n=21)	СК (n=14)	МЛР (n=6)	ФГ (n=16)	Разом (n=57)	
Множинні ЕФ у межах однієї півкулі головного мозку	4	2	5	16	27 (47,4 %)	16 (55,2 %)
Множинні ЕФ в обох півкулях головного мозку	17	12	1	0	30 (52,6 %)	13 (44,8 %)
«Вторинна темпоралізація» (розвиток складних фокальних скроневих нападів)	4	10	0	0	14 (24,6 %)	5 (17,2 %)

Ключові ознаки та клінічні прояви епілептичних нападів (семіотика) в основній та контрольній групах включали: фокальні напади, фокальні з розвитком у білатеральні тоніко-клонічні, первинного генералізовані судоми та поліморфні напади. У багатьох хворих відмічалось поєднання різних нападів, у 29 хворих (50,9%) основної групи та 19 хворих (65,1%) групи порівняння. Звертає увагу, що в основній групі характер перебігу захворювання був більш тяжких у порівнянні з контрольною групою. На це вказує той факт, що у хворих яким проводилися різні види хірургічних втручань серійні напади мали місце у 86,0%, а повторні епілептичні статуси у 75,4% хворих, в той час, як в контрольній групі серійні напади відмічені в 44,8% випадках, а повторні епілептичні статуси у 31,0% хворих (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Характер епілептичних нападів

Характеристика епілептичних нападів	Види операцій					Група порівняння (n=29)
	МК (n=21)	СК (n=14)	МЛР (n=6)	ФГ (n=16)	Разом (n=57)	
Фокальні, n	1	0	2	4	7 (12,3 %)	5 (17,2 %)
Фокальні з розвитком у білатеральні тоніко-клонічні, n	4	2	3	9	18 (31,6 %)	14 (48,3 %)
Первинного генералізовані, n	13	12	0	0	25 (43,9 %)	6 (20,7 %)
Поліморфні, n	3	0	1	3	7 (12,3 %)	4 (13,8 %)
Щоденні напади, n	21	11	6	14	51 (91,2 %)	12 (41,3%)
Серійні напади в анамнезі, n	18	11	6	14	49 (86,0 %)	13 (44,8%)
Повторні епілептичні статуси в анамнезі, n	15	8	6	14	43 (75,4%)	9 (31,0 %)

Варто відмітити, що окремі види структурного ураження та етіологічні чинники опосередковано впливали на зміни біоелектричної активності мозку та мали суттєву характерологічну різницю між собою. Для прикладу, синдром Расмуссена у всіх хворих характеризується резистентними до ПЕП фокальними нападами, вторинно генералізованими нападами, а також кожевніковською епілепсією (*epilepsia partialis continua*), прогресуючою геміатрофією та прогресуючим контралатеральним геміпарезом - (12,3 %) спостережень, що було підтверджено нашими даними та даними медичної літератури [147, 148]. Епілептогенна активність на БЕГ у хворих з

енцефалітом Расмуссена має тенденцію до посилення на фоні прогресування захворювання. При цьому не відмічено специфічних ЕЕГ феноменів, характерних саме для ЕЕГ енцефаліту Расмуссена.

На початкових стадіях енцефаліту Расмуссена ЕЕГ визначалися повільні фонові ритми, повільні фокальні та епілептиформні розряди в ураженій півкулі. У наступні кілька місяців міжнападна незалежна епілептиформна активність могла виникнути в неуразеній півкулі, що засвідчувало на підвищений ризик розвитку когнітивних порушень, і в меншій мірі, на двостороннє ураження головного мозку [149] (рис. 4.1).

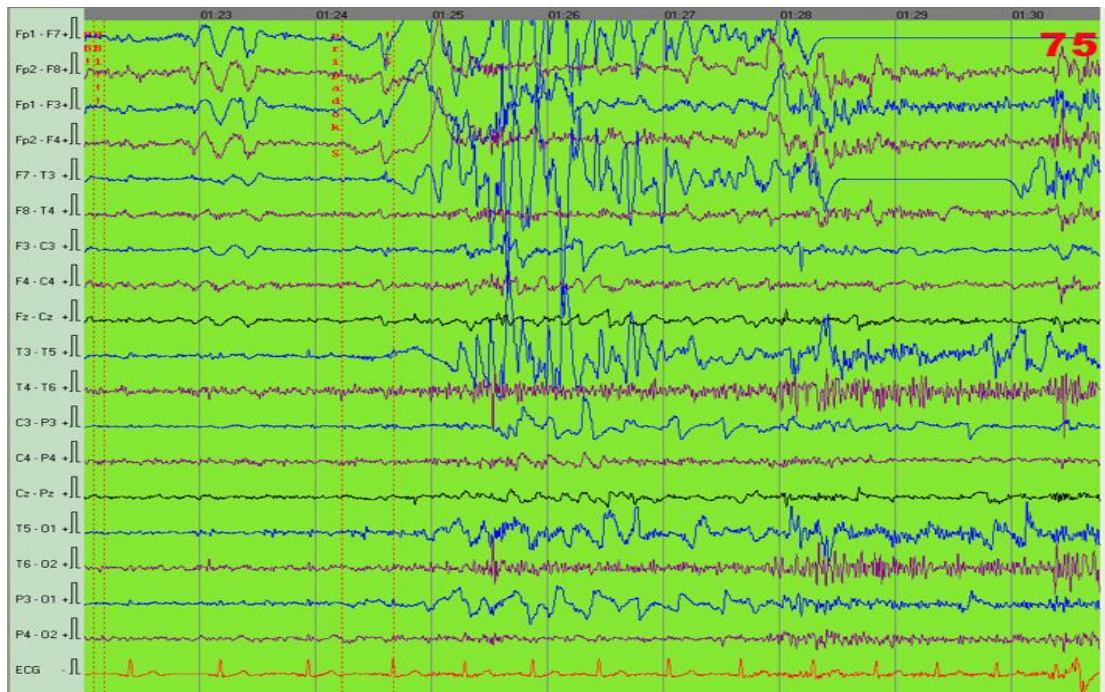


Рис. 4.1. Іктальна ЕЕГ хворого М. (№173790/2017). Початок епілептичної паттернів у лівій півкулі

При енцефаліті Расмуссена у всіх хворих вибірки, яка складалася з 8 пацієнтів на ЕЕГ спостерігаються характерні нескінченні послідовності ударних імпульсних розрядів під час фокальних моторних нападів. Проте у 2 хворих з енцефалітом Расмуссена електрографічна фокальна пароксизмальна епілептиформна активність не проявляла себе під час *epilepsia partialis*

continua. Така особливість ЕЕГ проявів епілепсії може бути пояснена тим, що в таких випадках місцем генералізації епілептиформної активності може бути внутрішня капсула або інші глибинні структури, без участі моторної кори головного мозку (рис 4.2, 4.3).

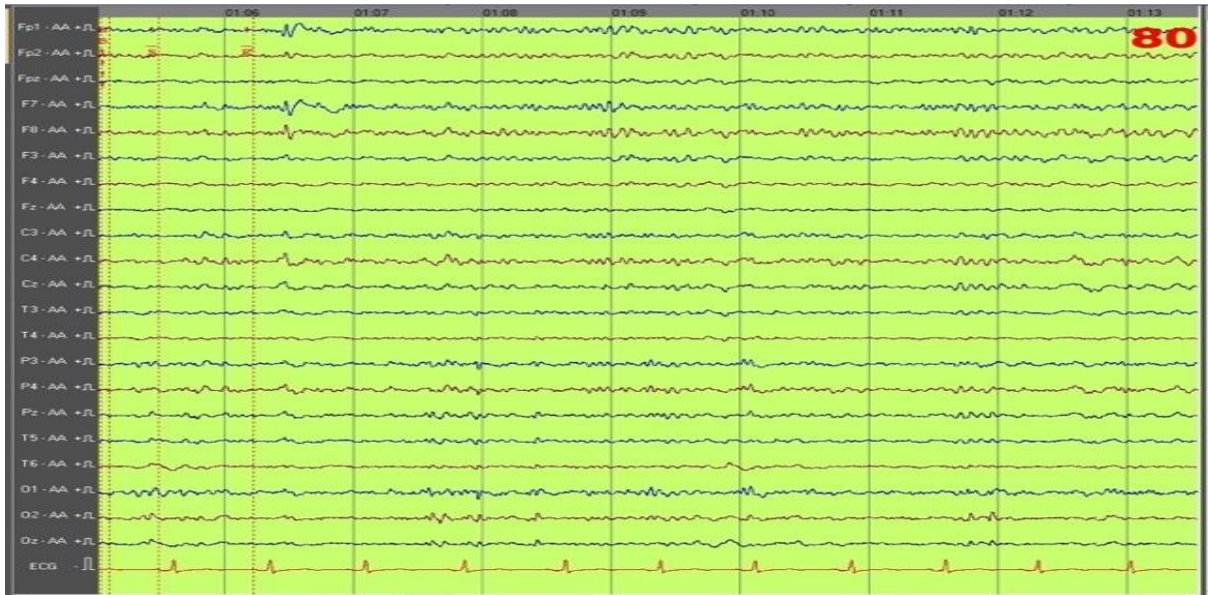


Рис. 4.2. Передопераційне ЕЕГ вказує на інтеріктальну епілептиформну активність у правій гемісфері головного мозку. Хвора С. (№175051/2017)

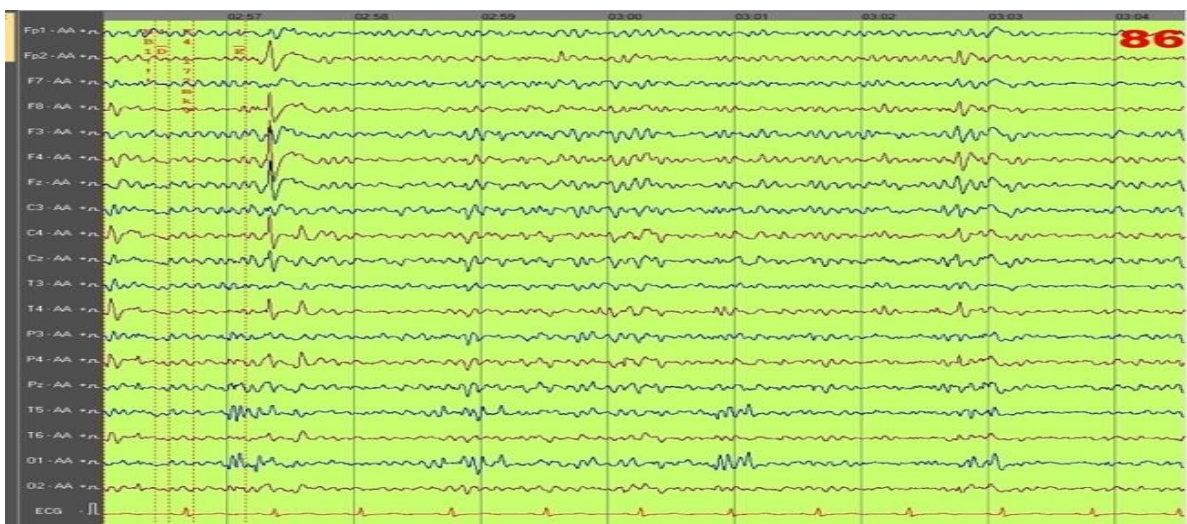


Рис. 4.3. Післяопераційне ЕЕГ (один рік після операції) демонструє суттєве зниження епілептиформної активності. Хвора С. (№175051/2017)

У хворих з енцефалітом Расмуссена визначалися фокальні епілептичні розряди, які відображаються на ЕЕГ як асиметричні, амплітудно-збільшені сигнали у вигляді патологічних спайків та гострих хвиль та зміни альфа-ритму в зоні ураження або ураженій великій півкулі головного мозку.

Синдром Леннокса-Гасто - тяжкий, змішаний судомний розлад з тонічними та атонічними нападами, атиповими абсансами [150]. У 28 дітей (49,1 %) з синдромом Леннокса-Гасто за даними ЕЕГ було виявлено сповільнену, генералізовану, білатеральну синхронізовану біоелектричну активність з характерними для синдрому Леннокса-Гасто комплексами спайк-хвиля частотою 1–2,5 Гц (так звані "petit mal variant") накладеними на повільний фон (рис 4.4).

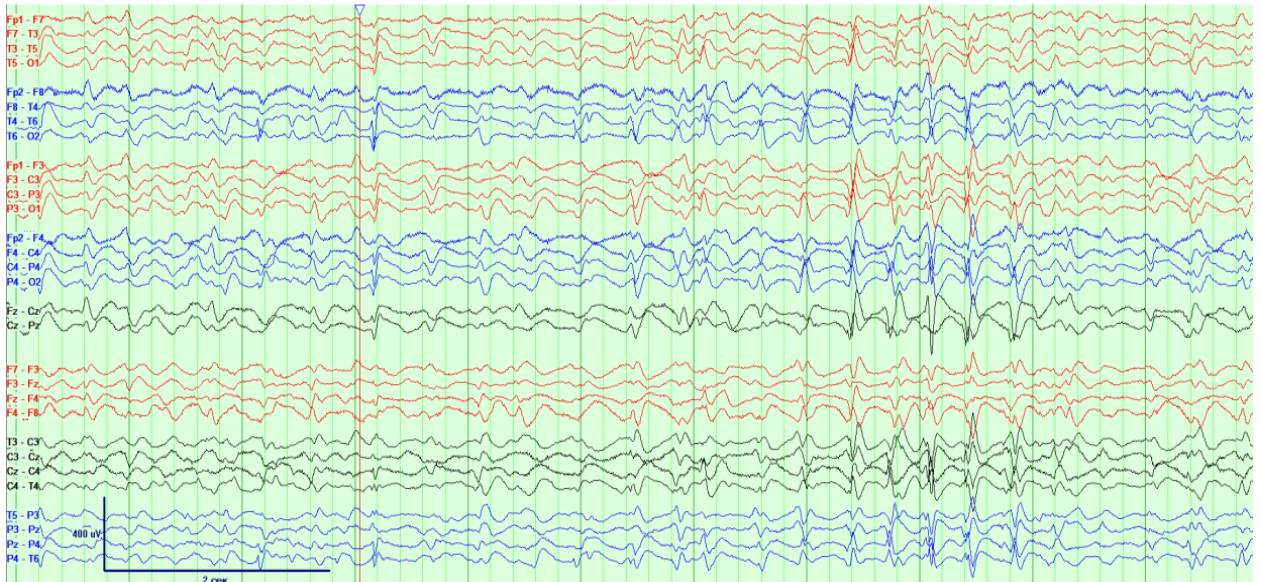


Рис. 4.4. Типова ділянка ЕЕГ-запису з наявною генералізованою ритмічною дельта-активністю та генералізованими повільними спайк хвилями. Хвора К. (143261/2014)

Вказані зміни ЕЕГ є типовими для даного синдрому, а також свідчать про розвиток епілептичної енцефалопатії. Вогнищева повільна спайк-хвильова активність зустрічалася як правило над лобовими ділянками головного мозку. При цьому нами відмічено у таких хворих тяжкий перебіг захворювання та поганий прогноз щодо контролю над нападами у хворих із повільними

комплексами спайк-хвиля, на відміну від класичних комплексів спайк-хвиль частотою 3-4 Гц у пацієнтів з первинно-генералізованою епілепсією. У всіх хворих з синдром Леннокса-Гасто нами встановлено наявність спалахів швидких ритмів (10 Гц), які були достатньо частими та активуватися під час тонічного нападу та сну. При цьому характерною електрофізіологічною картиною у таких випадках була наявність множинних мультифокальних спайків.

У 22 хворих (38,6 %) мали місце короткі або тривалі тонічні напади приблизно від 5 до 20 секунд. Останні характеризуються розтягненням осьової мускулатури з деяким опістотонусом або помірним тривалим згинанням рук. Тонічні судоми мали місце під час повільного сну і спостерігалися при рутинному відстежуванні сну під час добового відео ЕЕГ-моніторингу. У деяких пацієнтів спостерігалася двостороння синхронна швидка або помірна швидка спайкова активність від 10 до 25 Гц від середньої до високої напруги і лобова акцентуація - це типова ЕЕГ, яка супроводжує ці атаки («пробіжки швидких імпульсів») (рис 4.10).

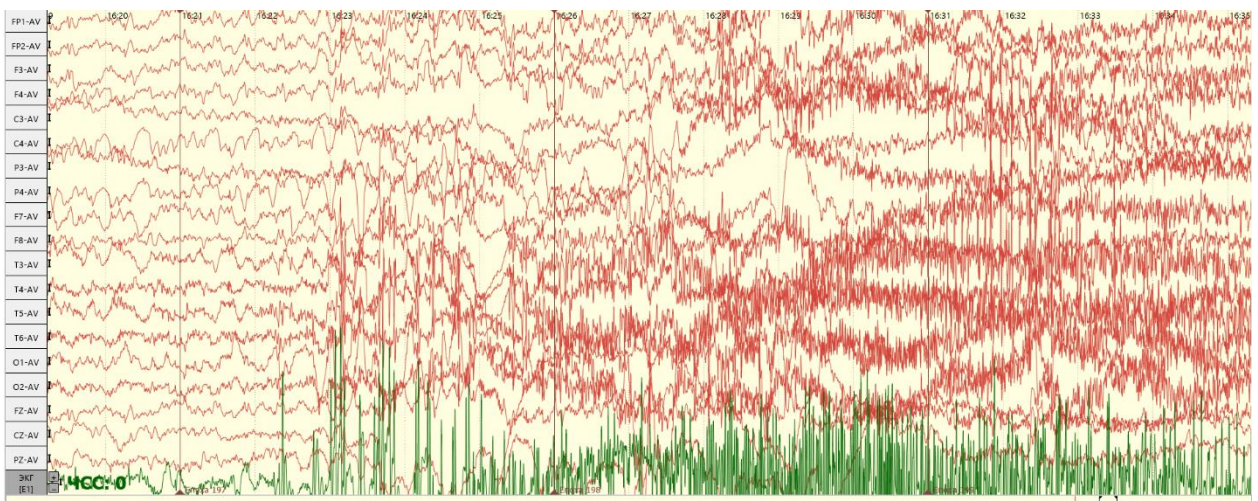


Рис. 4.5. Початок іктальної активності. Клінічно – генералізований тонічний напад. Хворий К. (155621/2015)

Чергування швидких сплесків, які спостерігаються лише у повільному сні мали місце у 19 пацієнтів (33,3 %) основної групи. Цей патерн найчастіше зустрічався у дітей старшого віку та дорослих. У 11 пацієнтів (19,3 %)

спостерігається нічим не примітний задній альфа-ритм, основний ритм. Ступінь загального уповільнення та дезорганізації зазвичай корелювала з пізньою стадією захворювання.

Варто відмітити, що у 14 із 28 хворих (50,0 %) з часом відмічалася поступова втрата ЕЕГ характеристик синдрому Леннокса-Гасто. У цих хворих повільний комплекс спайк-хвиля змінився на серії швидких спайків під час сну. У деяких з цих хворих також відзначалися сплески або гострі хвилі в скроневій частці, особливо в її передньомедіанній та полюсній ділянках. Ми можемо пояснити вищевказані зміни малим віком хворих, довгою тривалістю захворювання та розвитком складних фокальних скроневих нападів. Цей процес відносно нещодавно описаний у літературі та носить назву «вторинної темпоралізації» [151-153]. За словами Hughes, Patil (2002), вторинна темпоралізація, яке у нашому дослідженні було виявлено переважній більшості спостережень - у 78,0 % [154, 155].

4.2. Особливості структурних уражень у хворих на мультифокальну епілепсію

Характер структурних уражень головного мозку у хворих на тяжку мультифокальну епілепсію знаходяться у прямій залежності від етіологічних причин при яких вони виникли, віку у якому наступило захворювання, поширеності процесу, тяжкості ураження головного мозку.

В багатьох випадках причинами структурних змін мозку можуть бути гострі стани, такі як перинатальні гіпоксично-ішемічні ураження, наслідки внутрішньомозкового крововиливу, черепно-мозкові травми. До генетично-детермінованих та повільно прогресуючих причин розвитку епілепсії відносяться вади кортикального розвитку (фокальні кортикальні дисплазії, гемімегалоенцефалія, ліссенцефалія), синдром Штурге-Вебера, енцефаліт Расмусена. Іншими причинами розвитку мультифокальна епілепсія можуть бути пухлини головного мозку та наслідки менінгоенцефаліту, як вірусної, так і бактеріальної етіології.

Причиною структурних змін головного мозку можуть бути прогресуючі, незворотні патологічні процеси головного мозку, що характеризуються інволюцією речовини мозку, як це відбувається при енцефаліті Расмусена, формуванням склеротично-кістозних змін (синдром Штурге-Вебера та ін.), а також вади кортикального розвитку головного мозку. У результаті подібних патологічних змін анатомії головного мозку порушується нейрональна цілісність та функціональна активність, що призводить до виникнення множинних ЕФ.

У 28 спостереженнях (49,1 %) дифузні структурні зміни були виявлені в межах однієї півкулі, у 25 випадках (43,9 %) структурні ураження головного мозку були двобічні. Ще в 4 спостереженнях (7,0 %) за даними МРТ не було виявлено вогнищевих структурних змін головного мозку, так звана «МРТ-негативна епілепсія», однак патологічна епілептиформна активність у цих хворих поширювалась на обидві півкулі головного мозку (табл.4.3).

Таблиця 4.3.

Структурні зміни головного мозку при мультифокальній епілепсії

Структурні зміни головного мозку	Види операцій					Група порівняння (n=29)
	МК (n=21)	СК (n=14)	МЛР (n=6)	ФГ (n=16)	Разом (n=57)	
Структурні зміни у межах однієї півкулі	4	2	6	16	28 (49,1 %)	14 (48,3 %)
Структурні зміни у межах обох півкуль мозку	15	10	0	0	25 (43,9 %)	8 (27,6 %)
МРТ структурно- негативна епілепсія з двобічною епілептиформною активністю	2	2	0	0	4 (7,0 %)	7 (24,1 %)

У нашому дослідженні до найбільш частих етіологічних факторів виникнення мультифокальної епілепсії у дітей відносилися наслідки пологової травми, яка спричиняла гіпоксію мозку у 13 спостереженнях (22,8 %), і розвиток внутрішньочерепного крововиливу, який мав місце в 12 хвоирх (21,1%). Причиною розвитку перинатальної патології були стрімкі або затяжні пологи, обвиття пуповиною, сідничне передлежання, передчасні пологи, раннє відходження навколоплідних вод та інші (рис.4.6).

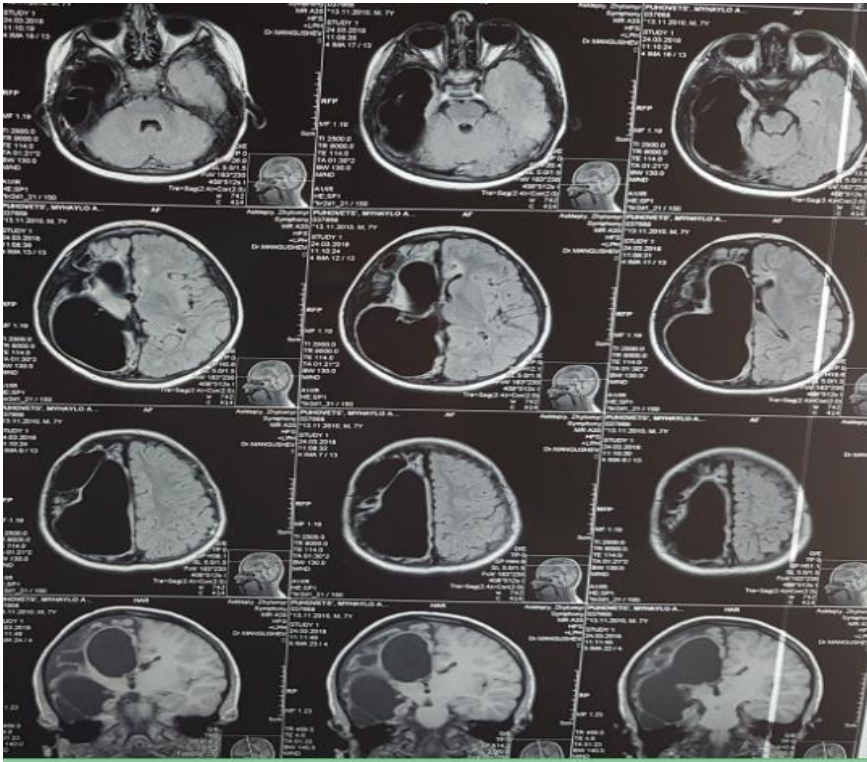


Рис. 4.6. Неонатальна постінфарктна правобічна геміатрофія головного мозку, як наслідок пологової травми та внутрішньомозкового крововиливу. Хворий П. (№182487/2018)

Гіпоксично-ішемічні структурні ураження, які виникли у 13 хворих (22,8 %), основної групи проявилися порушенням диференціації сірої та білої речовини головного мозку, недорозвиненням окремих часток мозку однієї чи обох півкуль головного мозку. Внутрішньомозкові крововиливи найчастіше траплялися у недоношених дітей. Головна причина внутрішньочерепних крововиливів у недоношених дітей пов'язана з незрілістю судин гермінального матриксу та судинних сплетень бокових шлуночків. Внутрішньомозкові крововиливи створювали передумови до розвитку арезорбтивної гідроцефалії, яка у свою чергу призводить до підвищення внутрішньочерепного тиску та гіпоксії головного мозку. Подібні ураження у незрілому дитячому мозку створюють передумови до формування в нейронах патологічної епілептогенної пароксизмальної активності. У подальшому вказані нейрони можуть формувати епілептогенну зону, яка генерує епілептичну активність.

Наслідки перенесеного менінгоенцефаліту мали місце у 8 випадках (14,0 %). У цих хворих переважали нейровірусні інфекції, в той час як бактеріальне ураження мало місце лише у 2 хворих (3,5 %).

Наступними частими причинами епілепсії були порушення нейрональної міграції, зокрема різні форми кортикальної дисплазії, яка була відмічена у 7 хворих (12,3 %). За даними МРТ основні структурні зміни при ФКД включають: потовщення кори, розмитість меж сірої та білого речовини з аномальною архітектурією субкортикального шару, зміну структури борозн і звивин, гіпоплазію або атрофію часток головного мозку.

На МРТ зображеннях зміни кори головного мозку при ФКД можуть виявлятися як зони зі збільшеним сигналом на зображеннях T2W, гіпоінтенсивним сигналом на зображеннях T1W, що може вказувати на наявність фіброзних змін в порушеній корі, гіперінтенсивністю на FLAIR-зображеннях та атрофією порушеної ділянки кори (рис. 4.7).

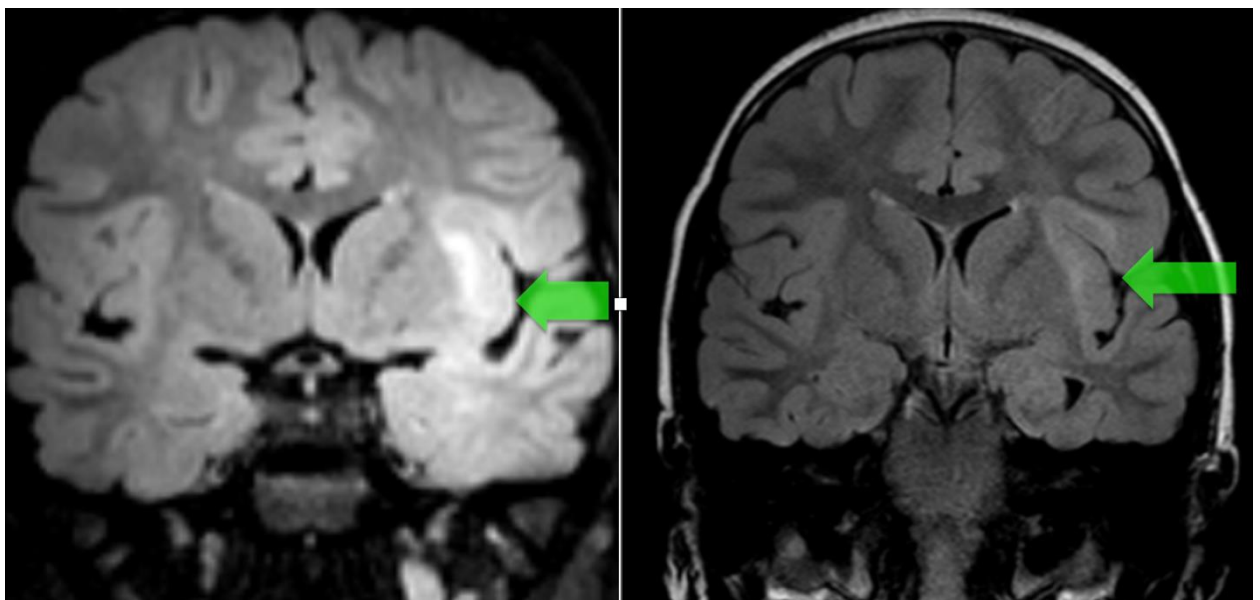


Рис. 4.7. Поширена ФКД ПА типу у лівій лобово-скронево-острівцевій ділянці. Хвора С. (№1004/23)

Під час проведення функціональних нейровізуалізаційних досліджень були виявлені ділянки гіпоперфузії та гіпометаболізму (рис.2.8).

Аутоімунний енцефаліт Расмуссена мав місце у 8 пацієнтів (14,0 %) (рис. 4.3). Виявлені патологічні зміни в одній півкулі з'являються з багатоосередковим поширенням на різних стадіях, що відповідає імунно-опосередкованому процесу дегенерації нейронів. Діючі гістопатологічні критерії енцефаліту Расмуссена включали: переважну Т-клітинну інфільтрацію, активацію мікроглії, загибель нейронів (апоптоз з наступним значним зниженням їх кількості) та астроцитарну активацію [140-142]. Апоптоз астроцитів і наступна їх загибель як в корі, так і в білій речовині, були специфічними для енцефаліту Расмуссена. Подібна особливість не була знайдена при інших захворюваннях, зокрема при паранеопластичному енцефаломієліті, ФКД, локальному мозковому склерозі. Загибель астроцитів призводила до дисфункції нейронів, індукції нападів і прискореної смерті нервових клітин. У деяких випадках повідомлялося про формування подвійної патології у хворих на мультифокальну епілепсію, яка могла поєднувати кортикальну дисплазію, туберозний склероз та ішемічні ураження. В останні роки спостерігається зростання частоти діагностування подвійної патології, в структуру якої частіше залучена ФКД [143-146].

Подібно до ФКД, при МРТ дослідженні енцефаліт Расмуссена проявляється гіперінтенсивним сигналом на T2W та FLAIR-зображеннях і гіперінтенсивним сигналом на T1W та прогресуючою атрофією ділянки ураження мозку. В переважній більшості випадків відмічалась мікроцефалія в поєднанні з однобічною вентрикуломегалією, зменшенням об'єму білої речовини, втратою мієліну, що добре виявляється на T2W та FLAIR-зображеннях, а також наявністю перивентрикулярних кіст (рис. 4.8).

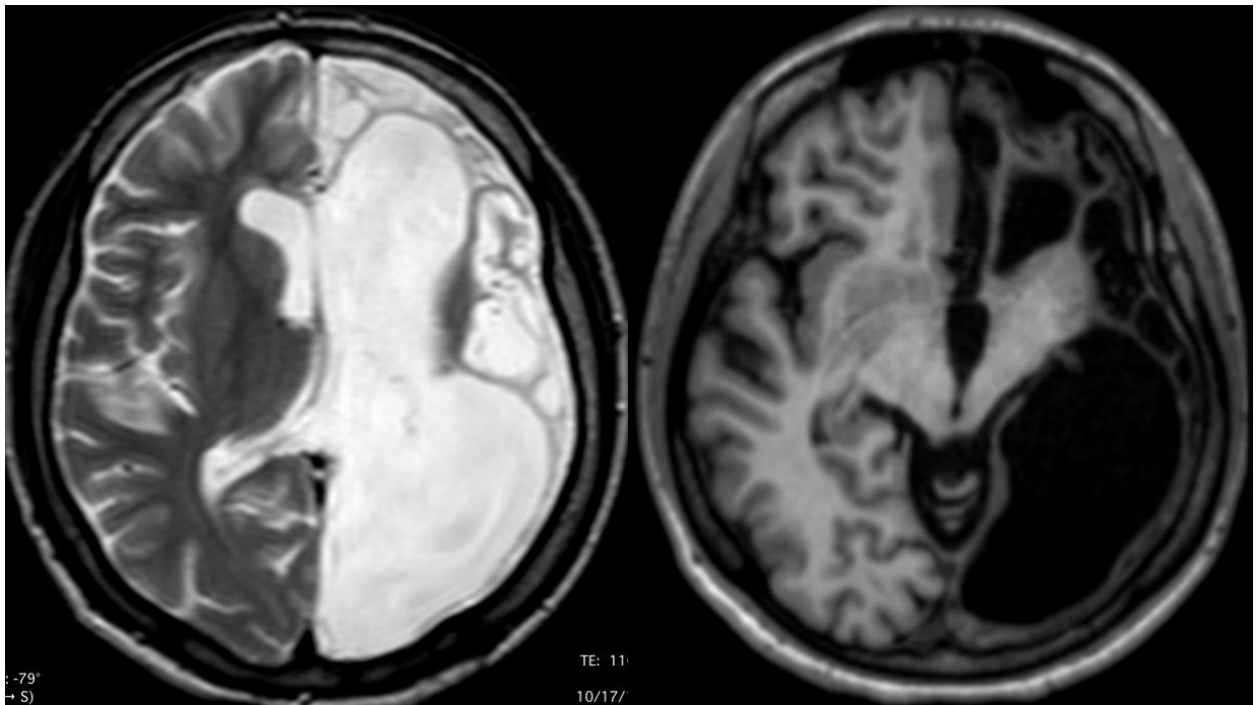


Рис. 4.8. Аксиальні зрізи МРТ головного мозку хворої Я. (№173677-2017). Дифузне ураження лівої півкулі мозку, лівобічна геміатрофія (енцефаліт Расмуссена)

До інших причин епілепсії, які рідко зустрічалися під час виконання наукового дослідження належали пухлинне ураження головного мозку – 1 випадок (1,8 %), синдром Штурге-Вебера – 2 хворих (3,5 %), гемімегалоенцефалія та мікролісенцефалія - 2 випадка (3,5 %). У частини хворих не вдалось виявити причинного фактору епілепсії (таб. 4.4).

Таблиця 4.4.

Етіологія захворювання у хворих на мультифокальну епілепсію

Причини епілепсії	Види операцій					Група порівняння (n=29)
	МК (n=21)	СК (n=14)	МЛР (n=6)	ФГ (n=16)	Разом (n=57) (100 %)	
Мальформації кортикального розвитку	2	0	2	3	7 (12,3 %)	1 (3,5 %)

Енцефаліт Расмуссена	0	0	2	6	8 (14,0 %)	1 (3,5 %)
Внутрішньомозковий крововилив	4	4	1	3	12 (21,1 %)	2 (6,9 %)
Гіпоксично-ішемічне ураження	5	4	1	3	13 (22,8 %)	2 (6,9 %)
Менінгоенцефаліт	4	3	0	1	8 (14,0 %)	0
Пухлини	1	0	0	0	1 (1,8 %)	2 (6,9 %)
Синдром Штурге-Вебера	2	0	0	0	2 (3,5%)	1 (3,5 %)
Мікроцефалія	1	1	0	0	2 (3,5%)	0
ЧМТ	0	0	0	0	0	5 (17,2 %)
Множинні каверноми, АВМ	0	0	0	0	0	2 (6,9 %)
Генетично детерміновані епілептичні синдроми	0	0	0	0	0	4 (13,8 %)
Двобічний скроневий склероз	0	0	0	0	0	2 (6,9 %)
МРТ-негативна епілепсія	2	2	0	0	4 (7,0 %)	7 (24,1 %)

Відмінність структурних змін головного мозку між групою порівняння та основною групою дещо полягала, в першу чергу, меншою кількістю

прогресуючих захворювань (такі як енцефаліт Расмуссена – один хворий вибірки), та більшу кількість хворих, причиною епілепсії у котрих була перенесена ЧМТ - 5 спостережень (17,2 %), а також більшою кількістю генетично детермінованих специфічних епілептичних синдромів.

Двобічні структурні ураження мали місце у 8 випадках (27,6 %), дифузні ураження однієї півкулі виявлені у 14 пацієнтів (48,3 %), у 7 хворих (24,1 %) діагностовано МРТ структурно-негативна епілепсія з двобічною епілептиформною активністю.

Кістозно-атрофічні та гліотичні зміни речовини головного мозку були присутні у хворих на мультифокальну епілепсію котрі перенесли ЧМТ. Частка цих пацієнтів склала 17,2 % (5 пацієнтів з 29 у вибірці).

Генетично детерміновані специфічні епілептичні синдроми мали місце у 4 пацієнтів (13,8 %) контрольної групи. При цьому варто відмітити, що діагностика генетично-детермінованої епілепсії не завжди асоціюється з тяжкими структурними ураженнями мозку. Так, у вибірці присутня пацієнтка А., 12 р., з тяжкою структурною фармакорезистентною епілепсією зі щоденними фокальними та генералізованими моторними тонічними, тоніко-клонічними, міоклонічно-астатичними нападами та психо-емоційними розладами. Результатами молекулярно-генетичного дослідження у хворої діагностований CHD2 – специфічний генетичний синдром. При цьому згідно даних МРТ головного мозку у пацієнтки візуалізовані МР-ознаки фокальної обмеженої кортикальної дисплазії лівої лобової частки. В інших двох випадках мали місце дифузні бігемісферні атрофічні зміни головного мозку. При цьому у всіх 3 пацієнтів згідно даних ЕЕГ відмічалася двобічна патологічна епілептиформна активність.

Таким чином, вивчення особливостей змін біоелектричної активності головного мозку та семіотики нападів у хворих на мультифокальну епілепсію дозволяє локалізувати одиничні чи множенні ЕФ. Також електрофізіологічні методи дослідження допомогли встановити точний діагноз, відслідкувати динаміку перебігу епілепсії та епілептичної енцефалопатії. У свою чергу,

вивчення структурних уражень головного мозку хворих на мультифокальну епілепсію за допомогою сучасних нейровізуалізуючих методів дослідження є фундаментальною задачею, адже це дозволяє зрозуміти етіологію епілепсії та надає можливість обрати варіант хірургічного втручання, зробити останнє безпечним та прогнозованим.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МУЛЬТИФОКАЛЬНУ ЕПІЛЕПСІЮ

Метод хірургічного втручання був обраний на основі отриманих даних, щодо типу епілептичних нападів, локалізації та кількості ЕФ, шляхів поширення епілептогенної активності, поширеності ураження головного мозку, наявного функціонального дефіциту або ризику його появи після операції. Проведено такі хірургічні втручання: СК – у 14 хворих (24,6 %), МК – у 21 (36,8 %), МЛР – у 6 випадках (10,5 %), ФГ – у 16 випадках (28,1 %).

За допомогою комплексу діагностичних методів дослідження вдалося локалізувати ЕФ у всіх хворих. Більшість хворих перенесли хірургічне втручання добре. Залежно від виду хірургічного втручання хворих активізували наступного дня чи через один день після операції. У 31 спостереженнях (54,4 %) множинні епілептичні фокуси та дифузні структурні, електрофізіологічні зміни виявили в межах однієї півкулі, у 22 випадках (38,6 %) структурні ураження головного мозку двобічні, у 4 хворих (7,0 %) діагностували МРТ структурно-негативну епілепсію з двобічною епілептиформною активністю.

Загальна кількість хворих, у яких припинилися напади (Engel I) – 22 (38,6 %) (таб. 5.1). Поодинокі фокальні чи нічні напади (Engel II) відмічались у 10 пацієнтів (17,5 %), зменшення кількості нападів (Engel III) – у 16 (28,1 %), відсутність позитивної динаміки після операції чи погіршення (Engel IV) мало місце у 8 випадках (14,0 %). Ефективного контролю над епілептичними нападами (що передбачає оцінку за шкалою Engel I-II) досягнуто у 32 хворих (56,1 %) пацієнтів. Найкращі результати отримали після ФГ (Engel I у 14 з 16 хворих) і МЛР (Engel I у 4 з 6 хворих). У всіх пацієнтів з результатом операції Engel I-II зареєстровано значний регрес психоемоційних та когнітивних розладів.

Таблиця 5.1.

Результати хірургічних втручань

Результати операцій*/медикаментозного лікування ПЕП**	Види операцій					Група порівняння (n=29)
	МК (n=21)	СК (n=14)	МЛР (n=6)	ФГ (n=16)	Разом (n=57)	
Engel Class I (Група 1)	2	2	4	14	22 (38,6 %)	1 (3,4 %)
Engel Class II (Група 2)	6	2	1	1	10 (17,5%)	6 (20,7 %)
Engel Class III (Група 3)	9	6	1	0	16 (28,1 %)	12 (41,4 %)
Engel Class IV (Група 4)	4	4	0	0	8 (14,0 %)	10 (34,5 %)
Ускладнення	1	0	0	2	3 (5,3 %)	5 (17,2 %)
Летальність	0	0	0	1	1 (1,8 %)	0

*Результати хірургічного лікування згідно шкали Engel (Engel Class I-IV) використовуються лише для оперованих хворих.

**Сформовані групи (група 1 - 4) результатів лікування ПЕП використовувалися для оцінки пацієнтів у групі контролю.

У контрольній групі покращення стану було відмічене загалом у 7 випадках (24,1 %) протягом чотирьох років з моменту залучення хворих у дослідження. У великій кількості випадків, що увійшли до групи 4 (10 пацієнтів (34,5 %)) відмічена тенденція до проградієнтного перебігу епілепсії, що проявлялось збільшенням частоти епілептичних нападів, посиленням

когнітивних та психоемоційних розладів, посиленням пароксизмальної епілептиформної активності.

СК виконали методом радіочастотної деструкції коліна та передньої половини стовбура мозолистого тіла 11 хворим (78,6 %), тотальну СК здійснили у 3 випадках (21,4 %).

Після каллозотомії повного припинення нападів вдалось досягти у 2 з 21 оперованих дітей (9,5 %) цієї групи. Операція виявилась малоефективною у всіх семи дітей, яким була виконана передня МК (Engel III, IV), тому чотирьом із них другим етапом була проведена розширена тотальна каллозотомія, що включала розтин задньої 1/3 стовбура та потовщення мозолистого тіла. Термін між операціями в обох випадках склав менше ніж 1 рік. Серед повторно оперованих хворих вдалося покращити стан у трьох спостереженнях (Engel II, III). Слід зазначити, що припинення нападів у вигляді дроп-атак відмічено у 18 з 25 (72,0 %) пацієнтів, у 3 (12,0 %) хворих відмічалось зниження кількості цих нападів одразу після хірургічного втручання. Це є достатньо високим показником і обґрунтовує доцільність проведення каллозотомії, оскільки такі напади є травматизуючими. Діти з дроп-атаками часто отримують повторні травми голови тому вони потребують постійного стороннього нагляду, що негативно впливає на якість життя хворих та їх близьких. Іншим позитивним результатом каллозотомії є регрес психоемоційних та когнітивних розладів внаслідок блокування постійної міжіктальної епілептиформної активності та профілактики вторинного епілептогенезу.

За нашими даними СК виявилась малоефективною, що пояснюється неможливістю тотальної дисконекції міжгемісферних волокон та блокування поширення пароксизмальної активності з однієї півкулі в іншу за допомогою цієї стереотаксичної операції. Однак низький ризик хірургічних ускладнень після стереотаксичних втручань зумовлює пошуки використання останніх при лікуванні певних форм епілепсії. Зокрема стереотаксична радіохірургічна Гамма ніж каллозотомія використовувалась при лікуванні синдрому Леннокса-Гасто [138, 139]. На нашу думку СК може бути запропонована в

особливих випадках, коли ризики проведення МК високі, враховуючи тяжкий загальносоматичний стан хворих.

У переважній більшості хворих після МК відмічалось зменшення частоти атонічних нападів та інтенсивності фокальних міоклонічних та тоніко-клонічних нападів, однак повного контролю над епілептичними нападами не було досягнуто. Беручи до уваги той факт, що каллозотомія відноситься до паліативних або функціональних хірургічних втручань, не має сенсу очікувати повного припинення нападів після такої операції, а до позитивного ефекту втручання відносити припинення дроп-атак та певну нормалізацію біоелектричної активності головного мозку.

Після проведення СК та МК хірургічних ускладнень не було. Лише в однієї дитини у пізньому післяопераційному періоді, через 5 місяців після МК розвилась хронічна субдуральна гематома, яка була успішно видалена. Таким чином, загальний відсоток ускладнень після проведення різних видів каллозотомії становив 2,9 %, що є надзвичайно низьким показником, враховуючи дані сучасної літератури. Слід зазначити відсутність специфічних функціональних неврологічних ускладнень, таких як гострого синдрому розтину, міжгемісферних сенсорних дисоціацій та синдрому розділення мозку (Split-brain syndrome) у представлений серії хворих. Вищевказані синдроми розвиваються в ранньому післяопераційному періоді і характеризуються розвитком недомінантної апраксії, порушенням уваги, нетриманням сечі, мутизмом, розладами мови, пам'яті, уваги, неможливістю сприйняття візуальної, слухової або сомато-сенсорної інформації [156, 157].

Відсутність вищевказаних функціонально-неврологічних ускладнень в нашій серії хворих можна пояснити тим, тотальна каллозотомія була проведена хворим, які на момент хірургічного втручання вже мали грубі психічні та когнітивні порушення, які включали порушення мови. В той час, як хворим із збереженою мовою та мінімальними когнітивними розладами виконувалась передня каллозотомія або поетапна тотальна каллозотомія.

В 1 випадку (6,3%) епілептичні напади виникли у дитини віком 6 років, в якій за 3 роки до дебюту епілепсії була видалена примітивна нейроектодермальна пухлина (ПНЕП) правої лобово-скроневої ділянки. Після видалення пухлини дитина перенесла курс променевої терапії та декілька курсів хіміотерапії. Ще одній пацієнтці з енцефалітом Расмуссена спочатку здійснили резекцію передніх відділів лобової частки, через 2 роки виконали функціональну гемісферотомію. Тринадцять хворих (81,3 %) перенесли нейрохірургічне втручання добре. Більшість пацієнтів були виписані із відділення протягом 2 тижнів після операції. Після ФГ у 14 дітей (87,5 %) напади припинилися (Engel I). Лише в дорослої хворої з енцефалітом Расмуссена спостерігаються поодинокі фокальні напади у вигляді короткочасних клонічних судом у контралатеральній руці (Engel II). Ця хвора віком 29 років страждала на тяжку фармакорезистентну епілепсію з 7 років. До операції частота нападів становила в середньому 20 на добу, в більшості випадків вони мали серійний характер. Протягом року після операції було лише 3 епізоди фокальних нападів. Таким чином, результати операції в даному випадку оцінено позитивно. Після операції контралатеральний геміпарез посилювався в 7 (43,8 %) спостереженнях, із них в 5 (31,3%) випадках вираженість геміпарезу відновилася до доопераційного рівня, а в 2 (12,5%) хворих лишилася сталою. Загалом, шість (37,5%) хворих мали стійкий помірний регрес геміпарезу після операції. Післяопераційна гідроцефалія, яка потребувала лікворозшунтувального втручання, виникла в 1 (6,3%) хворого. В 3 (18,8%) випадках у терміни від 1,0 до 2,5 міс після операції виникли симптоми внутрішньочерепної гіпертензії, які на тлі вживання діуретиків поступово регресували і не потребували додаткового нейрохірургічного втручання. Операційне ускладнення мало місце у одній дитини віком 4 роки (6,3 %) із симптоматичною епілепсією, мультилобарною кортикальною дисплазією. На етапі фіксації кісткового клаптя та зашивання м'яких тканин у хворого розвинувся пневмоторакс та зупинка серцевої діяльності. Невідкладні реанімаційні заходи дали змогу відновити серцеву діяльність, однак у дитини

виникла постгіпоксична ішемічна енцефалопатія та порушення гомеостазу, що призвело до смерті через 2 міс. після операції. Після операції регрес психоемоційних розладів відзначено у 11 хворих (68,8 %), з них у 4 (25 %) помітне поліпшення спостерігалось вже протягом перших 2 тижнів після ФГ.

Всі хворі були обстежені через 6 місяців, один та два роки після операції. В подальшому пацієнти проходили контрольні обстеження щорічно. Середня тривалість післяопераційного обстеження становила 4,5 роки + 0,8 роки. Ми не спостерігали відновлення епілептичних нападів у пізньому післяопераційному періоді, що вказує на високу ефективність ФГ. Також нами не було визначено факторів, які негативно впливали на результат ФГ. За нашими даними тривалість захворювання, частота епілептичних нападів, характер структурного ураження головного мозку не впливали на результат хірургічного втручання у ранньому та пізньому післяопераційному періодах. В той час, як деякі автори вказують, що наявність ФКД знижує вірогідність позбавлення пацієнтів від епілептичних нападів. Незважаючи на вищевказане, ми рекомендуємо проводити ФГ як можна раніше, з метою недопущення розвитку епілептичної енцефалопатії. У представленій серії хворих остання була встановлена у 7 (44,0 %), і вираженість когнітивних порушень суттєво не змінилась у цих хворих, незважаючи на припинення нападів. Однак ми можемо допустити, якби ці хворі були оперовані раніше, то вірогідність появи когнітивних та емоційних порушень у них була б нижчою, а можливість відновлення після хірургічного втручання була б ефективнішою.

Отже, операційні ускладнення виникли у 3 випадках (5,3 %) загальної вибірки хворих. Післяопераційна летальність становила 1,8 %.

МЛР були ефективними у переважній більшості хворих. Повного припинення епілептичних нападів або значного зменшення їх частоти та вираженості вдалося досягти у 5 із 6 (83,3%) оперованих хворих (Engel I, II). Операції були безпечними і в жодному випадку не викликали післяопераційних ускладнень. Даний вид операцій можна рекомендувати хворим дитячого віку із множинним або дифузним ураженням головного

мозку в межах однієї гемісфери, за умови відсутності контралатерального геміпарезу. Переважна більшість таких дітей є хорошими кандидатами до проведення гемісферотомії, однак прогнозована поява значного неврологічного дефіциту суттєво вплине на погіршення якості життя таких хворих. Іншими кандидатами до МЛР є дорослі хворі, з структурним ураженням в межах однієї гемісфери та контралатеральним геміпарезом. В таких випадках проведення гемісферотомії небезпечно розвитком порушення мови і МЛР може розглядатися хорошою альтернативою.

Для контрольної групи оцінка результатів лікування проводилася згідно розрахунків (у відсотковому співвідношенні) середньої щомісячної частоти епілептичних нападів до початку медикаментозної терапії, та протягом щонайменше 8 міс. після початку прийому ПЕП.

Відповідно до результатів медикаментозного лікування були сформовані наступні групи:

Група 1 – повне припинення епілептичних нападів

Група 2 – зменшення частоти нападів більше ніж на 80%

Група 3 – зменшення частоти нападів від 50 до 80%

Група 4 – зменшення частоти нападів менше ніж на 50%, а також хворі, у яких частота нападів не змінилась або вони почастишали.

Результати у групах 1 і 2 – вважалися за позитивний результат, у групі 3 - помірно позитивний результат, групі 4 – негативний (табл.5.1).

Також на результати впливали переносимість ПЕП, частоту корекцій дозувань, кількість використаних ПЕП, тривалість хвороби, вираженість структурних змін головного мозку, наявність психічних розладів у хворих. На відміну від основної групи оперованих хворих, пацієнти у групі порівняння мають значно гірші результати контролю судом лише за допомогою ПЕП. Найкращий результат є повним розрешенням судом протягом чотирьох років спостерігається лише у однієї пацієнтки (група I – 3,4 %) зі структурною епілепсією з фокальними моторними нападами у лівих кінцівках та обличчі, вогнищевим ураженням задніх відділів правої лобової та тім'яної ділянок

(вада кортикального та субкортикального розвитку). Вказаний випадок має чітку структурно-електроенцефалографічну локалізацію ЕФ, проте через поширеність процесу, локалізацію його у функціонально значимих ділянках головного мозку (сенсо-моторна кора) та контроль нападів на фоні ПЕП хірургічне лікування є недоцільним. Частка пацієнтів, у котрих мало місце зменшення частоти нападів більше ніж на 80 % (група II) склала лише 20,7 % (6-ро хворих). Зменшення частоти нападів від 50 до 80 % (група III), що рахувалося за помірно позитивні результати лікування, мало місце у 12 (41,4 %) пацієнтів. Зменшення частоти нападів менше ніж на 50 %, а також хворі, у яких на фоні лікування частота нападів не змінилась або вони почастишали (група 4) відмічалось у 10 випадках (34,5 %) з усієї вибірки групи порівняння. Ускладнення у вигляді алергічних реакцій та індивідуальної непереносимості певних ПЕП виникла у 5 пацієнтів (17,2 %). Отже, ефективного контролю над епілептичними нападами у групі порівняння досягнуто лише у 7 пацієнтів (24,1 %).

Варто відмітити, що шкала Engel – єдина шкала клінічної оцінки хворих на епілепсію, які перенесли хірургічне втручання. Відсутні уніфіковані шкали такої оцінки хворих на передопераційному етапі та хворих, які лікувалися медикаментозно. Тому порівняння ефективності лікування між групами проводилося з використанням даних за шкалою Engel (основна група) та запропонованою вище шкалою (група порівняння). Статистичну оцінку отриманих результатів ефективності лікування хворих основної групи та групи порівняння проведено за допомогою програми MedStat_v5.2 використовуючи порівняння двох вибірок за допомогою методу кутового перетворення Фішера та критерію хі-квадрат. Ефективного контролю над епілептичними нападами досягнуто у 32 з 56 хворих (56,1 %) пацієнтів основної групи, тоді як у групі порівняння цей показник мав місце у 7 випадках з 29 (24,1 %) ($p > 0,05$) (див. додатки).

Порівнюючи позитивні результати хірургічного лікування методом МЛР разом з ФГ (20 з 22 хворих) до позитивних результатів у групі порівняння

(7 з 29 хворих) отримано статистичну значущий результат між вибірками ($p < 0,05$).

Порівнюючи позитивні результати хірургічного лікування методом МК разом з СК (12 з 35 хворих) до позитивних результатів у групі порівняння (7 з 29 хворих) отримано статистично не значущий результат між вибірками ($p > 0,05$) (див. додатки).

Клінічне спостереження 1. Хворий Ш., 4 роки, іст.хв. №143522/2014.
Діагноз: синдром Леннокса-Гасто, симптоматична епілепсія з поліморфними нападами, психічними розладами, повторними епілептичними статусами, фармакорезистентна форма, епілептична енцефалопатія, наслідки пологової травми. Дитина народилась з перинатальною патологією, у зв'язку з важкими пологами, тривалою гіпоксією. Напади виникли у віці 1.5 місяців, які одразу стали щоденними. За характером напади були парціальні міоклонічні, у вигляді інфальтивних спазмів. Незважаючи на прийом різних антиепілептичних препаратів (вальпроєва кислота, фенобарбітал, топірамат, суксілеп, леветірацетам, ламотриджин, вігабатрил, клобазам, окскарбазепін, клоназепам) напади залишалися щоденними, часто супроводжувалися повторними епілептичними статусами. Мала місце значна затримка психомоторного розвитку, дитина не розмовляла. На ЕЕГ визначалась двобічна пароксизмальна епілептична активність без чіткої латералізації. За даними МРТ дослідження головного мозку було виявлено двобічну атрофію лобових часток, полюсів скроневих часток, що розглядалось в якості пологової травми (рис. 5.1). Позитрона емісійна томографія (ПЕТ) встановила двобічне зниження метаболізму головного мозку (рис. 5.2).

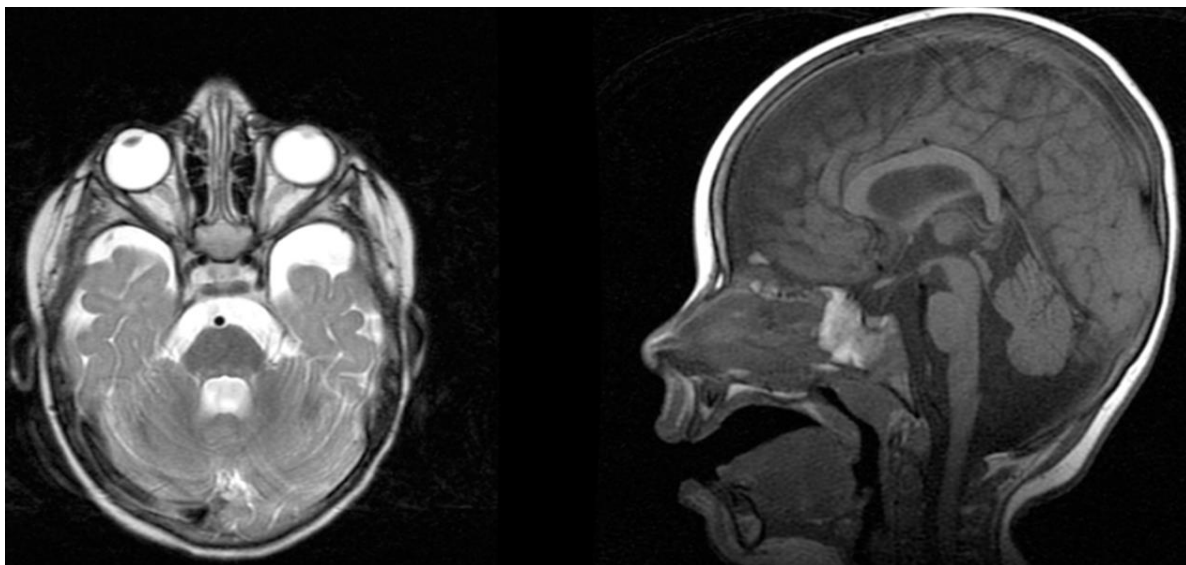


Рис. 5.1. МРТ головного мозку хворого Ш. (№143522/2014) до операції. Двобічна атрофія лобових часток, полюсів скроневих часток – наслідки перенесеної пологової травми

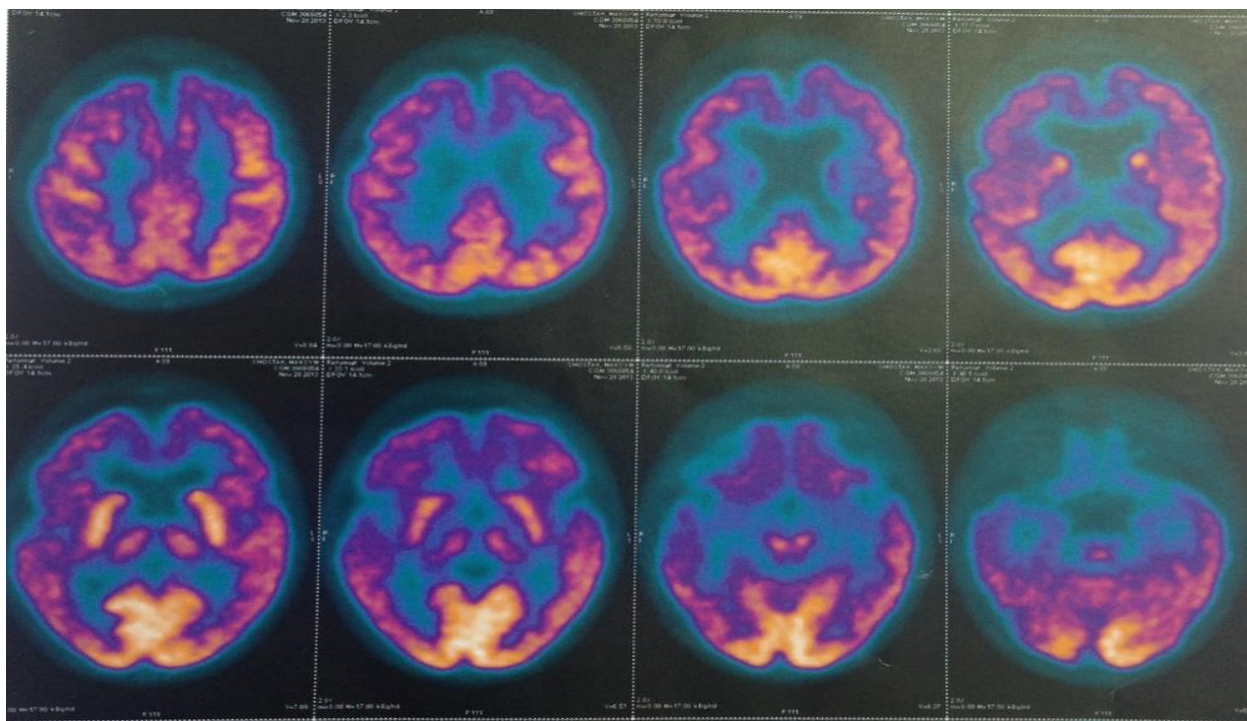


Рис. 5.2. ПЕТ головного мозку хворого Ш. (№143522/2014) до операції. Двобічне зниження метаболізму в лобово-скроневих ділянках головного мозку

Хворому проведена розширена передня каллозотомія, під час якої виконано розтин коліна, стовбуру мозолистого тіла, залишилось інтактним

лише потовщення мозолистого тіла (Рис. 5.3 - 5.5). Після операції стан хворого лишався стабільним, неврологічний статус не змінився, нападів у ранньому післяопераційному періоді не було.

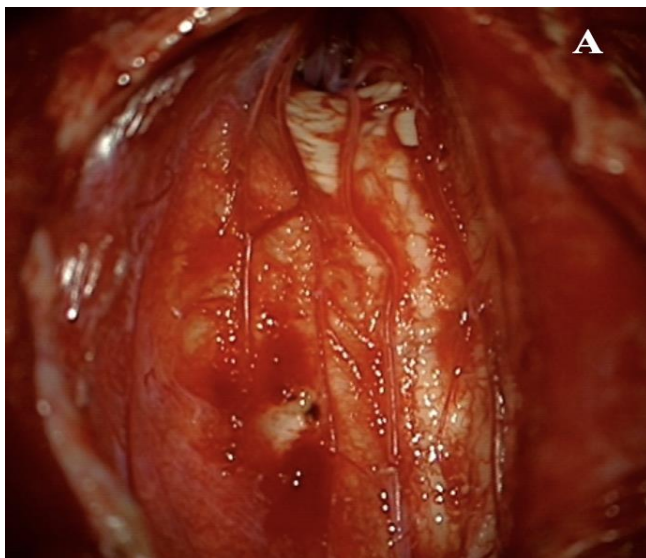


Рис. 5.3. Інтраопераційна візуалізація мозолистого тіла хворого Ш. (№143522/2014). А – стовбур мозолистого тіла

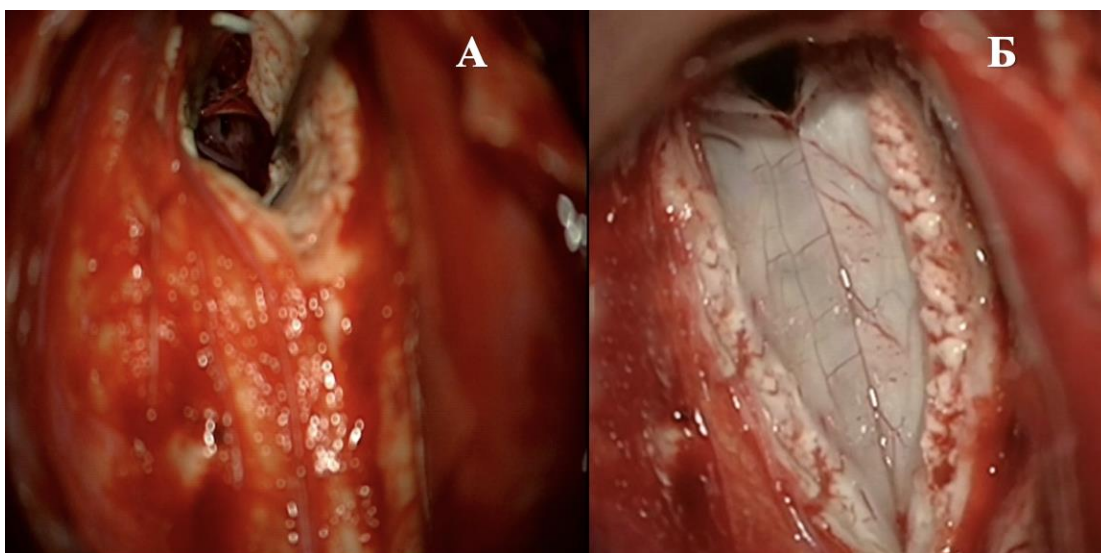
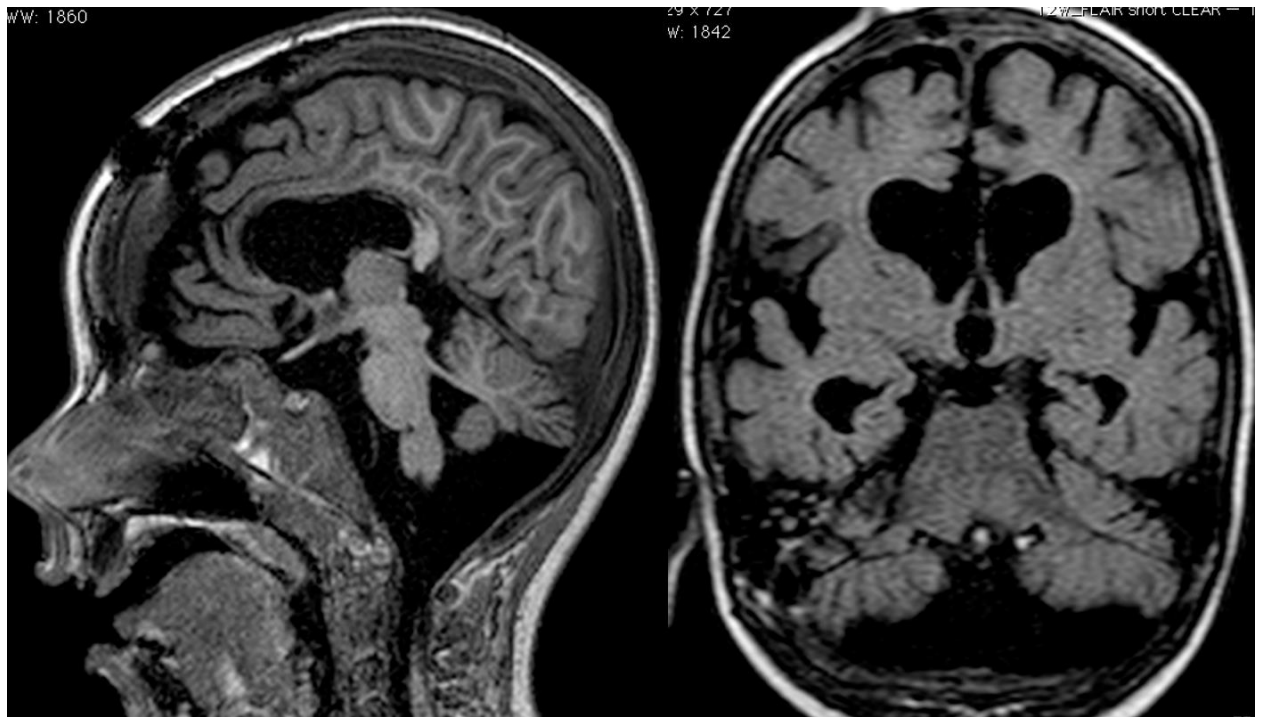


Рис. 5.4. Каллозотомія хворого Ш. (№143522/2014). А - розтин коліна мозолистого тіла; Б - розтин стовбуру мозолистого тіла

Катамнез простежено протягом 2 років. За цей час відмічалися лише поодинокі короткочасні парціальні міоклонічні напади (оцінка ефективності

операції за шкалою Engel – II). Відмічено поліпшення пам'яті, збільшення словникового запасу, покращення мови. Контрольне ЕЕГ встановило зменшення загально мозкових явищ подразнення та значне зниження параксизмальної епілептичної активності в обох півкулях мозку хворого.



А

Б

Рис. 5.5. МРТ головного мозку хворого Ш. (№143522/2014) після операції. Розтин коліна, стовбуру мозолистого тіла. А – сагітальна проекція; Б – коронарна проекція

Клінічне спостереження 2. Хвора П., 14 р., іст.хв. №150239/2015. Діагноз: структурна вогнищева епілепсія з щоденними вогнищевими нападами, переходом у двобічні тоніко-клонічні напади, повторними епілептичними статусами, фармакорезистентна форма, рубцево-злукове ураження правої гемісфери внаслідок перинатального внутрішньомозкового крововиливу (рис.5.6).

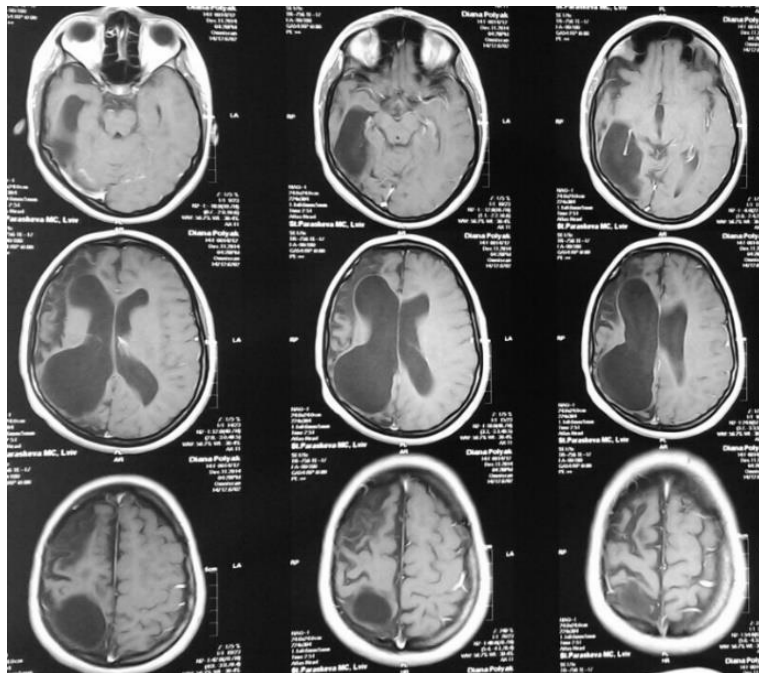
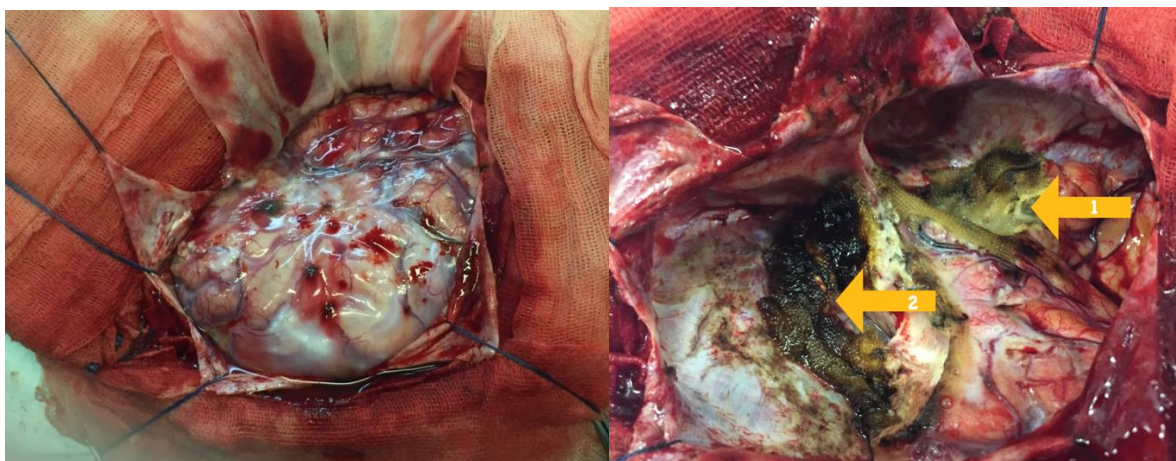


Рис. 5.6. Передопераційне МРТ. Рубцево-злукові, атрофічні зміни правої геїсфери головного мозку. Хвора П. (№150239/2015)

Дебют епілепсії – у віці 5 років. До хірургічного втручання отримувала різні ПЕП як моно- або політерапію: вальпроєву кислоту, карбамазепін, топіромат, леветирацетам, бензобарбітал, сінектен депо. Пацієнтці виконали мультилобарну резекцію: правобічну передню скроневу лобектомію, амигдалогіпокампектомію, передню лобову лобектомію.



А

Б

Рис. 5.7. Інтраопераційні знімки. А - дифузне гліотично-злукове ураження правої геїсфери головного мозку; Б – ділянки резекції: (стрілка 1) передня скронева лобектомія, амигдалогіпокампектомія, (стрілка 2) передня лобова лобектомія. Хвора П. (№150239/2015)

Післяопераційний катамнез – 6 років; епілептичні напади припинилися, однак поодинокі аури залишилися (Engel I). Під час контрольного ЕЕГ відмічена позитивна динаміка у вигляді нормалізації біоелектричної активності (рис. 5.8).

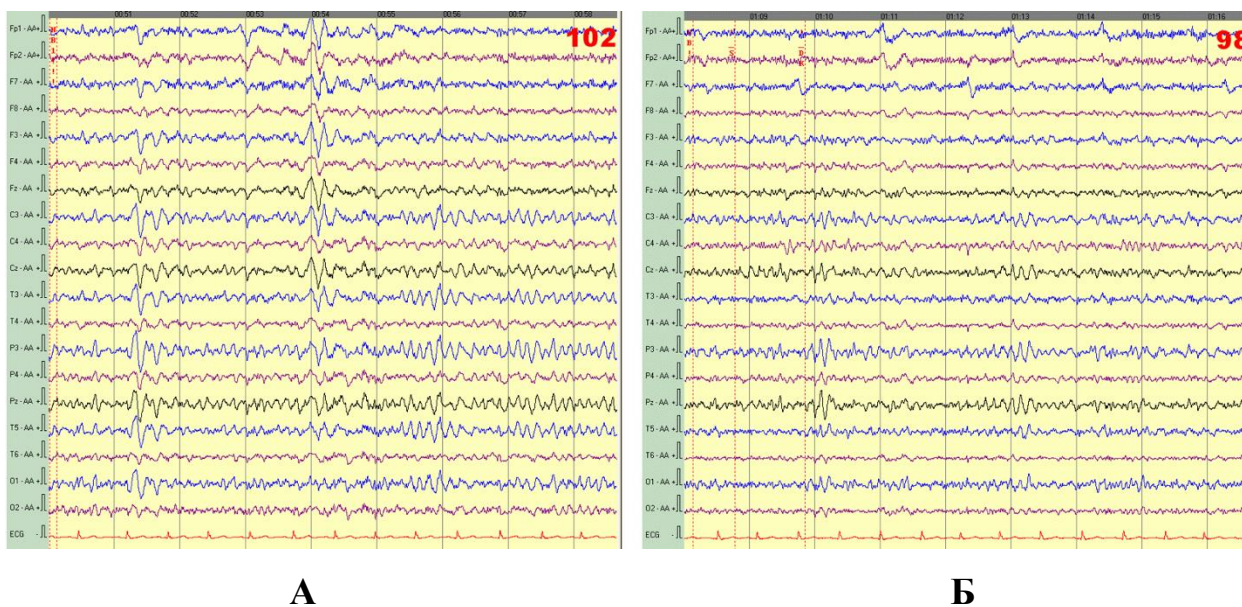


Рис. 5.8. А – передопераційне ЕЕГ вказує на інтеріктальну епілептиформну активність у правій лобово-скронево-тім'яній ділянці; Б – післяопераційне ЕЕГ (один рік після операції) демонструє зниження пароксизмальної епілептиформної активності. Хвора П. (№150239/2015)

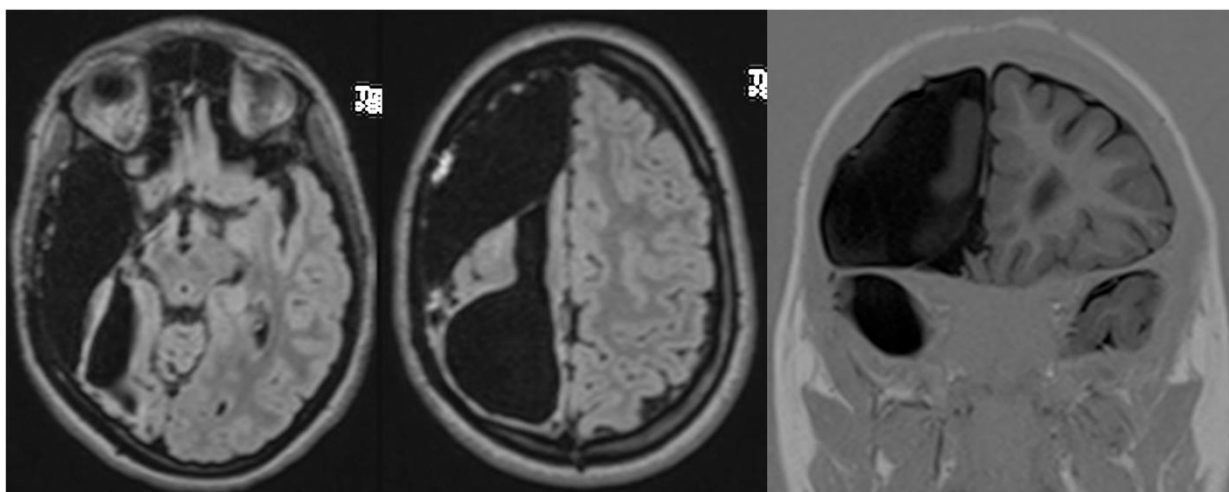


Рис. 5.9. МРТ головного мозку хворої П. (№150239/2015) після мультифокальної резекції

Клінічне спостереження 3. Хворий М., іст.хв. №173790/2017, хлопчик 13 років обстежений в Інституті нейрохірургії. Встановлений діагноз: симптоматична епілепсія із вогнищевими ізольованими та вогнищевими з переходом у двобічні тоніко-клонічні напади, повторними епілептичними статусами, епілепсія Кожевнікова (*epilepsia partialis continua*), фармакорезистентна форма, дифузне ураження лівої півкулі мозку, правобічний геміпарез, енцефаліт Расмуссена. Епілептичні напади виникли у віці 2 років, після вакцинації. З 4 років напади постійні, розвилась епілепсія Кожевнікова з постійними фокальними нападами в правих кінцівках та правобічний геміпарез. Не дивлячись на прийом різних антиепілептичних препаратів у вигляді моно- та політерапії (вальпроєва кислота, карбамазепін, ламотриджин, бензобарбітал, сінактен-депо) частота нападів неухильно зростала до щоденних, мали місце повторні епілептичні статуси. На відео-ЕЕГ виявлено паркоксизмальну епілептичну активність у лівій півкулі мозку, в якій виникають епілептичні розряди та швидко поширюються на протилежну півкулю. МРТ головного мозку виявило дифузне ураження та атрофію лівої півкулі мозку (рис. 5.10).

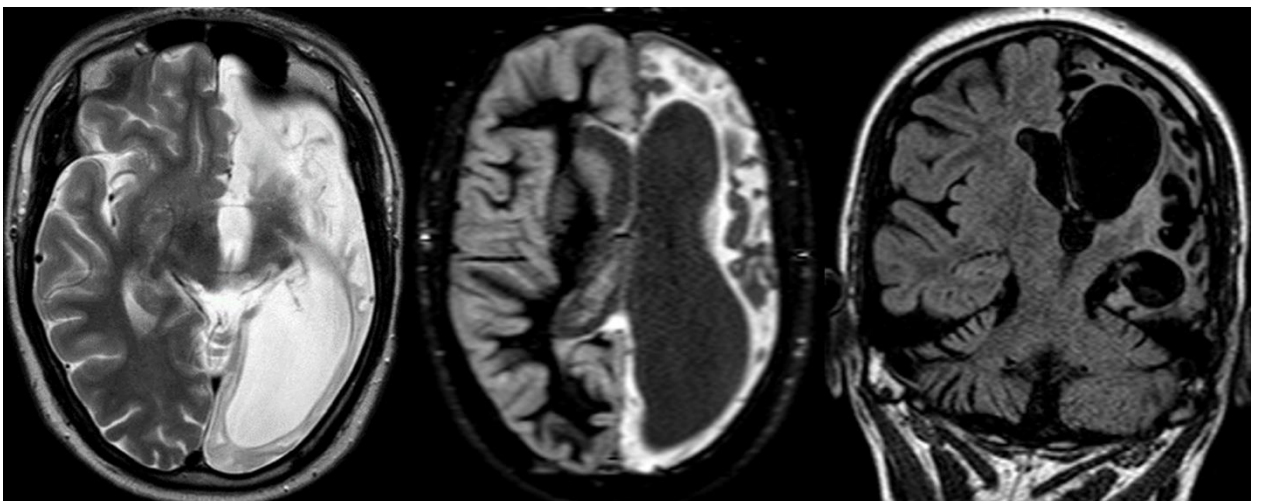
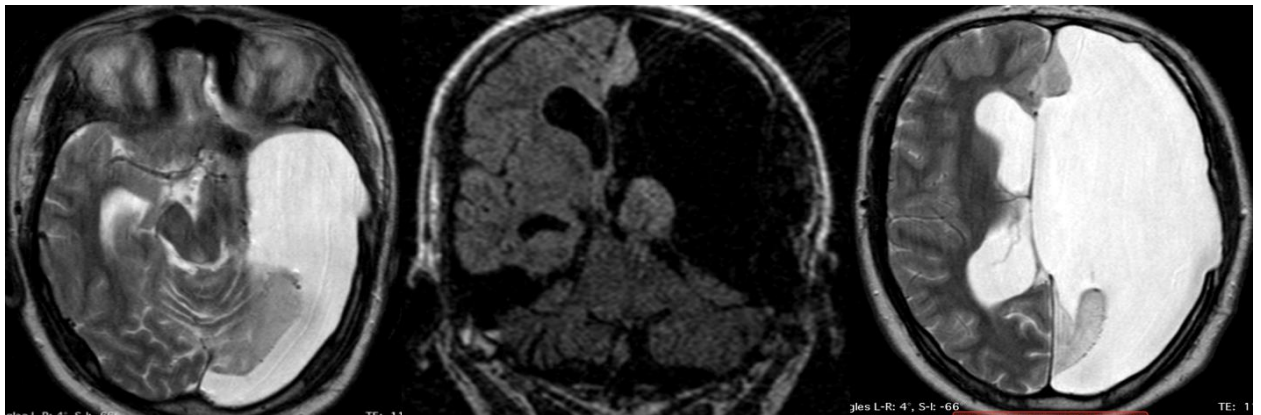


Рис. 5.10. Аксіальні та коронарний зрізи МРТ головного мозку хворого М. (№173790/2017). Дифузне ураження лівої півкулі мозку, лівобічна геміатрофія (енцефаліт Расмуссена)

Виконана операція – ФГ ліворуч (10.08.2017). Втручання пройшло без ускладнень. Гістологічне дослідження виявило ознаки запального процесу. Після операції антиепілептична терапія не змінювалась протягом перших 6 місяців. В подальшому хворий переведений на монотерапію - вальпроєва кислота, доза якої поступово зменшена на 20 % у порівнянні з доопераційною. Повторне МРТ головного мозку, проведене через 6 місяців після операції визначило передню скроневу лобектомію із видаленням амигдалогіпокампулярного комплексу, тотальну каллозотомію та повну дисконнекцію ураженої лівої півкулі від протилежної (рис. 5.10). Післяопераційний катамнез простежено протягом 1.5 роки. Після операції епілептичні напади повністю припинилися (Engel I) Також відмічений помірний регрес правобічного геміпарезу.



А

Б

В

Рис. 5.11. МРТ головного мозку хворого М. (№173790/2017) через 6 місяців після операції. А, В – аксіальні зрізи, Б – коронарний зріз

Результати застосування диференційованого підходу до хірургічного лікування мультифокальної структурної епілепсії показали його ефективність та перспективність. Хворі на мультифокальну епілепсію, котрим проведені мультилобарні резекції та ФГ, мають значно кращий контроль судом ніж хворі, котрі отримували лише медикаментозне лікування ПЕП. У всіх оперованих пацієнтів з результатом операції Engel I-II зареєстровано регрес вогнищевого неврологічного дефіциту, психоемоційних та когнітивних

розладів. Удосконалення хірургічних втручань та оптимізація їх вибору у кожному окремому випадку сприятиме поліпшенню результатів лікування хворих на мультифокальну епілепсію.

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно сучасним літературним даним та світової практики, в більшості випадках епілептичні напади контролюються прийомом ПЕП. Їх ефективність залежить від правильного вибору препарату, його дози та регулярності прийому. У випадках фармакорезистентної форми епілепсії, коли на фоні медикаментозної терапії нарастають частота та вираженість епілептичних нападів, прогресують психоемоційні та інтелектуальні розлади необхідно ставити питання щодо хірургічне лікування. Основною метою хірургічного лікування епілепсії є припинення епілептичних нападів та запобігання розвитку вторинного епілептогенезу. На відміну від дорослих, у дітей хірургічні втручання також виконуються з метою профілактики розвитку епілептичної енцефалопатії, яка виявляється когнітивними та психоемоційними порушеннями, розладами поведінки, що призводить до соціальної дезадаптації дітей і суттєво впливає на якість життя хворих та їхніх рідних.

Сучасні протоколи діагностики та лікування хворих на епілепсію перераховують основні показання для направлення хворих в спеціалізовані центри для поглибленого клініко-інструментального обстеження. До таких показань відносяться наявність вогнищевих структурних змін головного мозку та резистентність до протиепілептичної терапії. Метою поглибленого передопераційного обстеження є раннє виявлення пацієнтів, у яких хірургічне втручання може бути ефективним і призвести до усунення нападів; визначення локалізації та об'єму епілептогенної зони, яка підлягає резекції; визначення або ідентифікація функціонально-важливої кори мозку, яка має лишатися «недоторканою».

Нині спостерігається бурхливий розвиток діагностики та лікування епілепсії. Постійно вдосконалюються нейровізуалізаційні та електрофізіологічні методи дослідження, що разом із синтезом новітніх ПЕП і

вдосконаленням хірургічних втручань та реабілітаційних заходів надають можливість ефективно боротися з цим тяжким захворюванням та значно покращувати якість життя хворих. Сучасний розвиток медичної галузі в Україні дає змогу використовувати майже всі сучасні загальноприйняті у світі методи поглибленого передопераційного обстеження хворих на епілепсію. Протягом останніх років на регулярній основі застосовується відео ЕЕГ-моніторинг, мультипараметрична високополярна МРТ 3,0 Тл, ОФЕКТ і ПЕТ. За потреби виконуються МРТ-трактографія, фМРТ, SISCOM, інтраопераційний нейромоніторинг та інвазивні електрофізіологічні дослідження. Однак через брак матеріально-технічної бази, недостатнє фінансування та високу вартість необхідного оснащення тривалий інвазивний моніторинг нині застосовується обмежено. Однак впровадження нових видів хірургічного лікування епілепсії потребує розвитку вищевказаних інвазивних діагностичних технологій, які є надзвичайно інформативними при лікуванні мультифокальної, МРТ структурно-негативної епілепсії та «подвійної патології» епілепсії, причиною яких можуть бути туберозний склероз, множинні вузлові гетеротопії, множинні каверноми, тощо. Прикладом останньої може бути поєднання гіпокамपालного склерозу з позаскроневою гетеротопією або каверномою або пухлинним ураженням головного мозку [158, 159].

Питання щодо хірургічного лікування структурної мультифокальної фармакорезистентної епілепсії потребують посиленої уваги, враховуючи тяжкий перебіг захворювання, що характеризується травматичними нападами, психічними розладами, резистетністю до протиепілептичної терапії та підвищеною летальністю порівняно з загальною популяцією. Показано, що смертність у хворих на епілепсію у 2–3 рази вища, ніж у загальній популяції людей, а ризик непередбачуваної смерті у хворих на епілепсію (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) у 20 разів вищий [160]. До факторів, що підвищують ризик непередбачуваної смерті у хворих на епілепсію, належать фармакорезистетність, наявність структурного ураження головного мозку,

ранній дебют і тривалий перебіг захворювання, тобто майже всі фактори, що виникають у хворих із мультифокальною епілепсією [161,162]. Запорука ефективного хірургічного лікування епілепсії – визначення локалізації епілептичного фокуса, його поширення на функціонально важливі ділянки кори головного мозку та з'ясування можливості його резекції або дисконекції від інших мозкових структур.

У випадку розгляду питання щодо можливості проведення операції дітям з тяжкими формами епілепсії слід враховувати деякі аспекти, а саме пластичність дитячого мозку, обмежену можливість інвазивного ЕЕГ-моніторингу (рекомендована для дітей старше 3 років), проведення більшості хірургічних втручань з приводу поза-скроневої (extra-temporal) епілепсії, можливість проведення ефективних операцій при відсутності вогнищевих структурних змін головного мозку (non-lesional epilepsy). Також слід зауважити, що певні хірургічні втручання в більшості випадках виконуються лише дітям, а саме гемісферотомія, мультилобарні резекції та різні дисконекції.

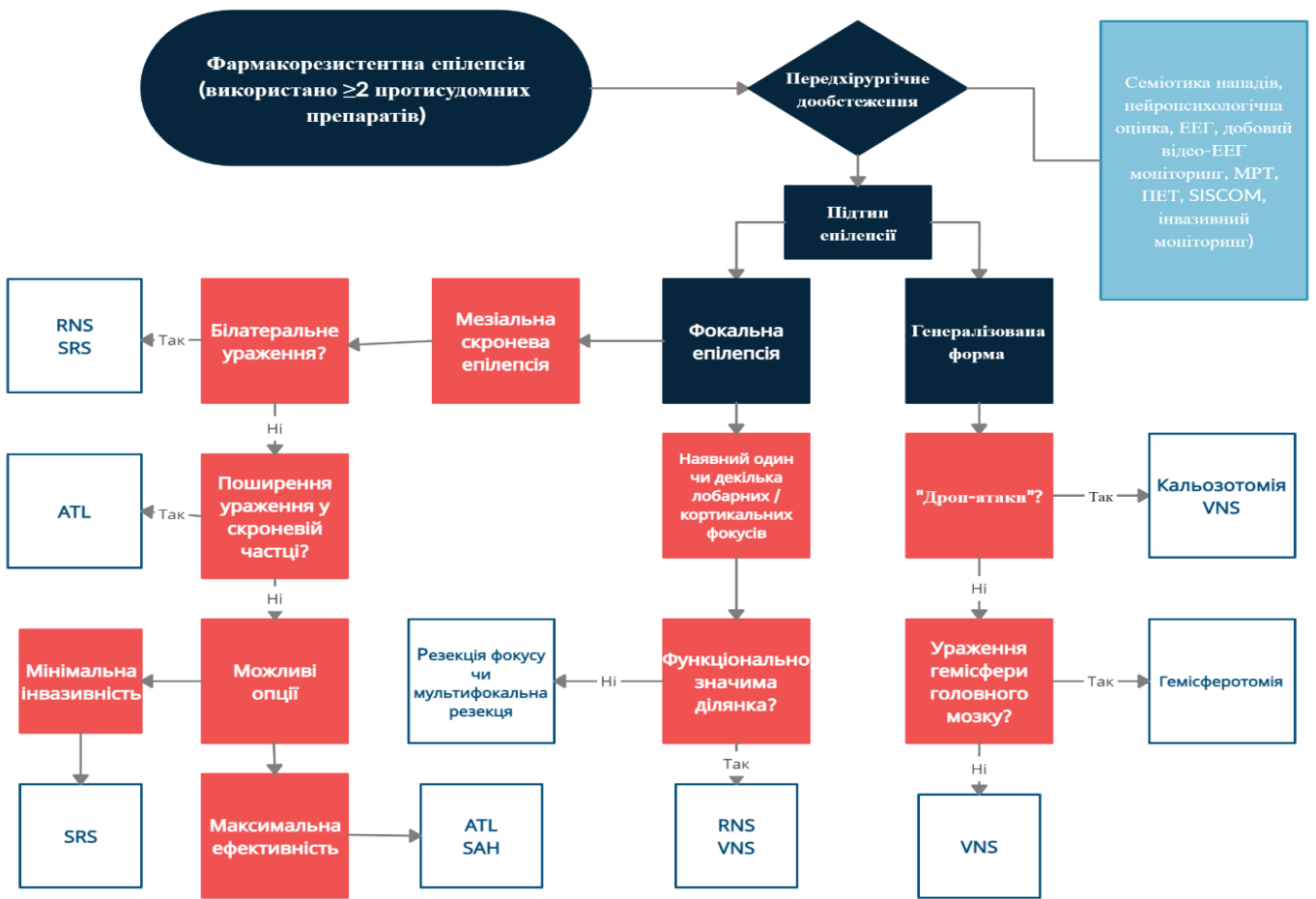
У сучасній медичній літературі виявили невелику кількість публікацій, у яких наведено новітні підходи до хірургічного лікування мультифокальної епілепсії. В той же час, спостерігається збільшення контингенту хворих і спектру нейрохірургічних втручань під час лікування цієї патології, що можна пояснити стрімким прогресом сучасних діагностичних і нейрохірургічних технологій. Зберігається принцип мультидисциплінарного та індивідуального підходів у визначенні показань і виду нейрохірургічного втручання [163].

У роботі описані сучасні хірургічні втручання для лікування фармакорезистентної мультифокальної епілепсії, визначили ефективність і доцільність інтеграції традиційних і новітніх діагностичних, нейрохірургічних технологій.

При визначенні виду та об'єму хірургічного втручання хворим, яким проводилось лікування у відділі функціональної нейрохірургії, враховувався характер епілептичних нападів, наявність та локалізацію вогнищевих

структурних уражень головного мозку, вираженість та характер психічних розладів, дані електрофізіологічних досліджень. При оцінці змін, виявлених на ЕЕГ особлива увага приділялася виявленню вогнища епілептичної активності та шляхів поширення патологічної електричної імпульсації. Визначення характеру оперативного втручання базувалося на кореляції змін, виявлених на ЕЕГ і даних нейрорентгенологічних та радіоізотопного досліджень.

Адаптована схема-алгоритм вибору хірургічного втручання при фармакорезистентній епілепсії



Чутлива «реагуюча» нейростимуляція	Responsive Neurostimulation	RNS
Стереотаксична радіохірургія	Stereotactic Radiosurgery	SRS
Передня скронева лобектомія	Anterior temporal lobectomy	ATL
Стимуляція блукаючого нерва	Vagus nerve stimulation	VNS
Селективна амігдалогіпокампектомія	Selective amygdalohippocampectomy	SAH

У роботі представлені результати хірургічного лікування мультифокальної епілепсії. Показами до проведення хірургічного втручання були наявність мультифокальної структурної епілепсії, яка характеризувалася поліморфними епілептичними нападами, резистентними до протиепілептичної терапії, прогресуючими когнітивними та психоемоційними розладами. Дослідження було ретроспективним і включало 47 дітей (82 %) і 10 дорослих (18 %). Хворі були розділені на групи, залежно від виду хірургічного втручання: 14 хворим (24,56 %) проведена СК, 21 хворому (36,84 %) - МК, 6 хворим (10,52 %) – МЛР та в 16 випадках (28,07 %) – ФГ. Була сформована контрольна група (або група порівняннi) із 29 хворих на мультифокальну епілепсію, яким не було проведено хірургічне втручання. Післяопераційний катамнез простежили всім оперованим хворим групи у термін від 6 місяців до 12 років (у середньому – $5,5 \pm 2,1$ року). У контрольній групі катамнез простежено від 6 місяців до 2 років з моменту залучення у дослідження.

Показано, що найбільш ефективним видом хірургічного лікування таких хворих є поєднання резекції та дисконекції епілептичного фокусу. Таке завдання може бути досягнуто використовуючи МЛР та ФГ. Саме після таких операцій припинення нападів або їх суттєвих регрес, що відповідає шкалі Engel I та II були відмічені у 100 % хворих. Отримані нами результати цілком відповідають сучасним закордонним даним [91, 95, 97, 99-105, 107]. ФГ нами були проведені хворим дитячого віку. Однією з умов виконання операція була наявність у дитини однобічного ураження головного мозку та контрлатерального геміпарезу різного ступеню вираженості, оскільки після того втручання в більшості хворих геміпарез посилювався. У випадках вирішення питання, щодо хірургічного лікування хворих із відсутніми ознаками геміпарезу операція МЛР була методом вибору, оскільки в ждному нашому спостереженні не призводила до появи неврологічного дефіциту.

Аналіз зарубіжної літератури виявив, що незадовільні результати гемісферотомії можна пояснити недосконалістю діагностичної бази,

технічного забезпечення операційної та відділення інтенсивної терапії, а в деяких випадках – невірним встановленням показань до такого виду хірургічних втручань і недостатнім досвідом нейрохірургів [84, 164-166].

У виборі нейрохірургічної тактики лікування провідну роль відіграють сучасні електрофізіологічні та нейровізуалізаційні методики. Використання тривалого відео ЕЕГ-моніторингу та співставлення отриманих результатів із даними високопольного МРТ та інших високотехнологічних досліджень (ОФЕКТ, ПЕТ, фМРТ та інші) надають можливість локалізувати ЕЗ та визначити її співвідношення з функціонально-важливими ділянками мозку. Оскільки основною метою хірургічного лікування епілепсії є видалення якомога більшої кількості епілептогенних нейронів із збереженням функціонально-важливих ділянок мозку та уникнення появи неврологічного дефіциту.

Аналіз результатів нейрохірургічних втручань при лікуванні мультифокальної епілепсії показав їх різну ефективність і обґрунтував необхідність впровадження диференційованого підходу до вибору нейрохірургічної тактики. У роботі доведена висока ефективність та безпечність ізольованих мультилобарних резекції або їх комбінації з функціональними дисконекціями, такими як функціональна гемісферотомія та каллозотомія за умови локалізації епілептичних фокусів або дифузного епілептичного фокусу в межах однієї півкулі.

Невелика кількість хворих пояснюється саме ретельним вибором кандидатів щодо проведення ФГ, встановленням чітких показів до втручання. Незважаючи на це, у нас є всі підстави стверджувати, що ФГ є безпечним та ефективним методом лікування тяжких форм симптоматичної епілепсії. Загальновизнаним є факт, що у хворих із фармакорезистентною епілепсією ефективність хірургічного втручання підвищується у разі раннього проведення операції. Подальшого аналізу потребує вивчення залежності ефективності ФГ від характеру структурного ураження головного мозку, вираженості неврологічного дефіциту та психоемоційних розладів.

Метою функціональної дисконекції, а саме каллозотомії, є блокування поширення епілептиформної активності у хворих, яким не показана резекційна операція. Ізольована каллозотомія менш ефективна. Це можна пояснити кількома факторами: неможливістю резекції епілептичного фокуса та наявністю двобічних структурно-електрофізіологічних змін головного мозку.

Слід зазначити, що хворі, яким проводилась каллозотомія страждали на найбільш важку форму епілепсії, яка характеризувалася раннім дебютом, значною затримкою психомоторного розвитку, в переважній більшості (94,3 %) щоденними поліморфними нападами, повторними епілептичними статусами (65,7 %) та епілептиною енцефалопатією (65,7 %). У таких хворих практично неможливо отримати повного припинення епілептичних нападів, однак усунення травматизуючих генералізованих атонічних нападів та дроп-атак, яке мало місце у 84,0 % сприяло істотному поліпшенню якості життя хворих. Інший позитивний ефект каллозотомії відображався у регресі психоінтелектуальних розладів, покращенні поведінки, мови, пам'яті та прискоренні інтелектуального розвитку. Вищевказане покращення когнітивних функцій та поведінки пояснюється суттєвим зниженням інтеріктальної пароксизмальної епілептогенної активності мозку за рахунок блокування поширення епілептичної активності з однієї півкулі в іншу, що було відмічено під час контрольних ЕЕГ дослідженнях.

Незважаючи на низьку ефективність СК, дане стереотаксичне втручання може бути рекомендовано певній категорії хворих, які мають високий ризик ускладнень під час виконання відкритих хірургічних втручань або тяжкий загальносоматичний стан хворих. На нашу думку, низька ефективність СК (28,6 % хворих за результатами хірургічного лікування були включені в групу Engel I-II) обумовлена неможливістю тотальної дисконекції міжгемісферних волокон та блокування поширення пароксизмальної активності з однієї півкулі в іншу. Однак низький ризик хірургічних ускладнень після стереотаксичних втручань зумовлює пошуки використання останніх при лікуванні певних форм

епілепсії. Зокрема стереотаксична радіохірургічна Гамма ніж каллозотомія використовувалась при лікуванні синдрому Леннокса-Гасто [138, 139].

Отже, оптимальна нейрохірургічна тактика лікування мультифокальної епілепсії полягає в дотриманні балансу між високою імовірністю контролю над епілептичними нападами та низьким ризиком неврологічних, психологічних післяопераційних ускладнень. Наші результати показали: МЛР, ФГ, комбіновані резекційні операції та каллозотомії – ефективний і безпечний метод хірургічного лікування мультифокальної епілепсії. Контроль над епілептичними нападами, нормалізація електрофізіологічної активності головного мозку, запобігання вторинному епілептогенезу, зменшення негативної дії ПЕП шляхом зменшення дози поліпшують якість життя хворих, запобігають розвитку психічних і когнітивних розладів.

У контрольній групі покращення стану було відмічене загалом у 7 випадках (24,1 %) протягом чотирьох років з моменту залучення хворих у дослідження. У великій кількості випадків, що увійшли до групи 4 - 10 пацієнтів (34,5 %) відмічена тенденція до проградієнтного перебігу епілепсії, що проявлялось збільшенням частоти епілептичнихпадів, посиленням когнітивних та психоемоційних розладів, посиленням пароксизмальної епілептиформної активності.

Отримані результати обґрунтовують доцільність хірургічного лікування хворих із мультифокальною епілепсією, незалежно від виду хірургічного втручання. У порівнянні з неоперованими хворими, у більшості пацієнтів після операції відмічалось тривале покращення, яке характеризувалось зменшенням кількості та вираженості епілептичнихпадів, покращенням когнітивних та психоемоційних функцій, покращенням якості життя хворих.

У роботі показано, що мініінвазивні втручання мають виконуватися хворим на фармакорезистентну епілепсію за умови відсутності показів до резекційних операцій або високому ризику ускладнень. Сучасні технологічні досягнення надають можливість проводити різноманітні мініінвазивні хірургічні втручання з високою ефективністю та безпечністю

Нами проведена оцінка психоневрологічного стану хворих із мультифокальною епілепсією. Установлено, що когнітивні порушення були відсутні або мінімальні у хворих, яким були виконані МЛР та ФГ, в той час як діти, яким проведена каллозотомія мали значну затримку психомоторного розвитку. Підтвердженням цьому було те, що 15 із 21 (71,0 %), яким виконана МК мали епілептичну енцефалопатію. Беручи до уваги той факт, каллозотомія проводилися хворим із структурно-функціональними змінами в обох півкулях головного мозку, можна зробити припущення, що саме двобічне ураження головного мозку є одним із основних факторів ризику розвитку психічних розладів у хворих на епілепсію, особливо у пацієнтів дитячого віку.

Залишаються актуальними проблеми діагностичного спектру, а саме можливість проведення інвазивного ЕЕГ-моніторингу. Нажаль, на сьогоднішній день впровадження даного обстеження ускладнено недостатнім фінансуванням медицини в нашій державі

В заключенні слід зазначити, що оптимальна нейрохірургічна тактика лікування мультифокальної епілепсії полягає у дотриманні балансу між високою вірогідністю контролю над епілептичними нападами та низькому ризику неврологічних та психологічних післяопераційних ускладнень. Наші результати показали, що МЛР, ФГ, комбіновані резекційні операції та каллозотомії є ефективним та безпечним методом хірургічного лікування мультифокальної епілепсії. Метою функціональної дисконекції, а саме каллозотомії, є блокування поширення епілептиформної активності у хворих, які не є кандидатами до резекційної операції. Контроль над епілептичними нападами, нормалізація електрофізіологічної активності головного мозку, попередження вторинного епілептогенезу, зменшення негативної дії ПЕП за рахунок зменшення їх дози покращують якість життя хворих, попереджають розвиток психічних та когнітивних розладів.

Не виключено, що у віддаленому післяопераційному періоді контроль над епілептичними нападами буде не настільки ефективним, як протягом першого року після операції. Незважаючи на це, у нас є всі підстави

стверджувати, що ФГ є безпечним та ефективним методом лікування тяжких форм симптоматичної епілепсії. Загальновизнаним є факт, що у хворих із фармакорезистентною епілепсією ефективність хірургічного втручання підвищується у разі раннього проведення операції. Подальшого аналізу потребує вивчення залежності ефективності ФГ від характеру структурного ураження головного мозку, вираженості неврологічного дефіциту та психоемоційних розладів.

Результати дослідження надають можливість стверджувати, що раннє припинення нападів відіграє провідну роль в психосоціальній реабілітації дітей і сприяє покращенню якості життя хворих. Метою хірургічного лікування епілепсії є не тільки припинення нападів але й профілактика вторинного ураження мозку, а також тривалої, постійної інтерактивної пароксизмальної активності, профілактика вторинного епілептогенезу, когнітивних та поведінкових розладів. Запорукою високої ефективності хірургічних втручань є мультидисциплінарний підхід до встановлення показів до операцій з урахуванням даних нейропсихологічних, електрофізіологічних та нейровізуалізаційних досліджень, а також достатня підготовка та досвід нейрохірургів.

ВИСНОВКИ

1. Вибір виду хірургічного лікування мультифокальної епілепсії визначають характер перебігу захворювання, вік хворих, супутня психоневрологічна симптоматика, локалізація епілептичних фокусів та характер епілептогенної пароксизмальної активності.

2. Мультифокальна епілепсія проявляється частими поліморфними нападами (щоденні напади виявлено у 89,5 % випадках), повторними епілептичними статусами (74,4 % спостережень), прогресуючими психоінтелектуальними розладами (56,4 % хворих), резистентністю до протиепілептичної терапії (100,0 % випадків), значними неврологічними розладами (89,5 % хворих), наявністю структурних змін головного мозку (93,0 % спостережень). Двобічне ураження головного мозку, яке було виявлено в 43,9 % випадках призводило до тяжкого перебігу захворювання.

3. Визначено провідні фактори, які обумовлюють розвиток мультифокальної епілепсії, а саме: перинатальне ураження головного мозку гіпоксично-ішемічного та геморагічного характеру (43,9 % спостережень), енцефаліт Расмуссена (14,0 % хворих) та мальформації кортикального розвитку (12,3 % спостережень).

4. Епілептична енцефалопатія виявлена у 68,1 % дітей, хворих на мультифокальну епілепсію. Установлено чинники, які призводять до розвитку психоінтелектуальних розладів, а саме: ранній дебют епілепсії, тривалість захворювання більше 5 років, наявність множинних або дифузних структурних уражень головного мозку в поєднанні з двобічною пароксизмальною епілетичною активністю. Значний регрес психоемоційних та когнітивних розладів встановлено у всіх хворих, у котрих відмічено припинення нападів після хірургічного втручання (Engel I). Операції функціональної дисконекції (каллозотомія, функціональна гемісферотомія) призвели до регресу психічних розладів та покращення когнітивних функцій у 68,8 % дітей.

5. Розроблено алгоритм вибору хірургічного лікування мультифокальної епілепсії на основі клініко-діагностичних заходів. Поглиблене передопераційне обстеження має включати визначення трьох рівнів епілепсії та типів епілептичних нападів, виконання електрофізіологічних та нейровізуалізаційних досліджень.

6. Встановлено, що найкращі результати хірургічного лікування мультифокальної епілепсії мають місце у випадку локалізації епілептичних фокусів або дифузного епілептичного фокусу в межах однієї півкулі. У таких випадках ізольовані мультилобарні резекції або в комбінації з функціональними дисконекціями (функціональна гемісферотомія) призвели до повного припинення епілептичних нападів (Engel I) у 90,9 % хворих.

7. Стереотаксична та мікрохірургічна каллозотомії були ефективними (Engel I-II) у 34,3 % випадків. Низька ефективність таких операцій може бути пояснена неможливістю резекції епілептичного фокусу та наявністю двобічних структурно-електрофізіологічних змін головного мозку. Каллозотомія призвела до припинення генералізованих атонічних нападів та дроп-атак у 84,0 % спостереженнях, що позначилося на значному покращенні якості життя хворих.

8. Визначені покази до проведення хірургічного втручання: проградієнтний перебіг мультифокальної структурної епілепсії, резистентною до протиепілептичної терапії, з тяжкими травматизуючими епілептичними нападами, прогресуючим неврологічним дефіцитом, прогресуючими когнітивними та психоемоційними розладами.

9. Встановлено, що припинення епілептичних нападів та покращення психоемоційної сфери після хірургічного лікування відбувається за рахунок усунення тривалої безперервної інтеріктальної пароксизмальної активності нейронів головного мозку та запобігання розвитку вторинного епілептогенезу. Після операції ефективного контролю над епілептичними нападами досягнуто у 56,1 % спостережень, тоді як у групі порівняння цей показник мав місце 24,1 % випадках ($p > 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікування хворих з фармакорезистентною епілепсією має відбуватися в умовах спеціалізованих центрів із залученням мультидисциплінарної команди лікарів.
2. Хворі із вогнищевою структурною епілепсією мають пройти поглиблене інструментальне обстеження з метою визначення локалізації можливого епілептичного фокусу, шляхів поширення пароксизмальної активності мозку та визначення прогнозу подальшого перебігу захворювання.
3. З метою поглибленого додаткового обстеження рекомендовано проведення МРТ за мультипараметричним протоколом потужністю 3Т, ПЕТ та інвазивний ЕЕГ-моніторинг.
4. Функціональна гемісферотомія показана при прогресуючій епілепсії з тяжкими нападами, епілептичними статусами та структурному ураженні в межах однієї півкулі головного мозку за умови наявності контрлатерального геміпарезу.
5. Передня каллозотомія показана переважно дорослим хворим, віком більше 12 років, враховуючи високий ризик появи мовних порушень. У випадку неефективності передня каллозотомія в подальшому може бути доповнена тотальною каллозотомією.
6. Тотальна каллозотомія – ефективний першочерговий варіант втручання при важких, фармакорезистентних формах дитячої епілепсії з дроп-атаками та прогресуючою епілептичною енцефалопатією.
7. Стереотаксична каллозотомія – може бути запропоновано певній категорії хворих, у який відкриті хірургічні втручання мають високий ризик розвитку ускладнень.
8. Мультилобарні резекції – переважно є методом вибору, коли уражена домінантна півкуля у дорослого пацієнта, з уже сформованими функціональними центрами головного мозку та відсутнім неврологічним дефіцитом.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження мають бути спрямовані на удосконалення передопераційного обстеження хворих на мультифокальну епілепсію з використанням сучасних нейровізуалізаційних та інвазивних електрофізіологічних технологій. Поєднання цих методів діагностики дасть змогу визначити точнішу локалізацію епілептичного фокуса, шляхи поширення епілептичної активності, а отже обрати оптимальну хірургічну тактику. Використання новітніх нейрохірургічних технологій: інвазивного електромоніторингу, нейронавігації, ультразвукової аспірації, інтраопераційного нейромоніторингу, кортикографії, сучасних мініінвазивних стереотаксичних втручань, сприятиме підвищенню ефективності та безпечності хірургічного лікування пацієнтів із тяжкими формами епілепсії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan;88(3):296–303.
2. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy – an unknown quantity. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):963–7.].
3. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al.; Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jan;58(1):17–26.
4. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hesdorffer DC, Masanja H, et al.; Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jan;58(1):6–16.
5. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology*. 2017 Jul;89(2):170–7.
6. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017 Apr;88(17):1674–80.
7. Engel J. Jr. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology*. 2016. Vol. 87. Issue 23. P. 2483-2489. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003407>.
8. Kwan P., Brodie M. J. Refractory epilepsy: A progressive, intractable but preventable condition? *Seizure*. 2002. Vol. 11. Issue 2. P. 77-84. <https://doi.org/10.1053/seiz.2002.0593>

9. French J. A., Delanty N. *Therapeutic Strategies in Epilepsy*. Clinical Publishing, 2009. 341 p..
10. Disconnection of the pathological connectome for multifocal epilepsy surgery / K. Kamada et al. *Journal of Neurosurgery*. 2018. Vol. 129. Issue 5. P. 1182-1194. <https://doi.org/10.3171/2017.6.JNS17452>.
11. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options / W. Löscher et al. *Pharmacological Reviews*. 2020. Vol. 72. Issue 3. P. 606-638. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>.
12. French JA, Delanty N. *Therapeutic strategies in epilepsy*. Oxford: Clin. Publish., 2009. 341 p..
13. Engel Jr J. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology* 2016;87:2483–9.
14. Englot DJ, Ouyang D, Garcia PA, Barbaro NM, Chang EF. Epilepsy surgery trends in the United States, 1990–2008. *Neurology* 2012;78:1200–6.
15. Pauli C, Schwarzbald ML, Diaz AP, de Oliveira Thais MER, Kondageski C, Linhares MN, Guarnieri R, de Lemos Zingano B, Ben J, Nunes JC, Markowitsch HJ, Wolf P, Wiebe S, Lin K, Walz R. Predictors of meaningful improvement in quality of life after temporal lobe epilepsy surgery: A prospective study. *Epilepsia*. 2017;58:755–763.
16. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
17. Pohlen MS, Jin J, Tobias RS, Maheshwari A. Pharmacoresistance with newer anti-epileptic drugs in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2017 Nov;137:56-60. doi: 10.1016/j.eplesyres.2017.09.012.
18. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, Verrotti A. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Front Neurol*. 2021 Jun 22;12:674483. doi: 10.3389/fneur.2021.674483.
19. Labiner DM, Bagic A I, Herman S T, Fountain NB, Walczak TS, Gummit RJ; National Association of Epilepsy Centers. Essential services, personnel, and

facilities in specialized epilepsy centers--revised 2010 guidelines. *Epilepsia*. 2010 Nov;51(11):2322-33. doi: 10.1111/j.1528- 1167.2010.02648.x.

20. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society; American Association of Neurological Surgeons. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):538-47. doi: 10.1212/01.wnl.0000055086.35806.2d.

21. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW; International League against Epilepsy, Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006 Jun;47(6):952-9. doi: 10.1111/j.1528- 1167.2006.00569.x.

22. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW; International League against Epilepsy, Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006 Jun;47(6):952-9. doi: 10.1111/j.1528- 1167.2006.00569.x.

23. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Llanas Park E, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Faught E, French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatmentresistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018 Jul 10;91(2):82-90. doi: 10.1212/ WNL.0000000000005756.

24. Guery D, Rheims S. Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Jul 12;17:2229-2242. doi: 10.2147/NDT.S256699.
25. Pauli C, Schwarzbald ML, Diaz AP, de Oliveira Thais MER, Kondageski C, Linhares MN, Guarnieri R, de Lemos Zingano B, Ben J, Nunes JC, Markowitsch HJ, Wolf P, Wiebe S, Lin K, Walz R. Predictors of meaningful improvement in quality of life after temporal lobe epilepsy surgery: A prospective study. *Epilepsia*. 2017 May;58(5):755-763. doi: 10.1111/epi.13721.
26. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670.
27. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
28. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005;128:1188–98.
29. Englot DJ, Breshears JD, Sun PP, Chang EF, Auguste KI. Seizure outcomes after resective surgery for extra-temporal lobe epilepsy in pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;12:126–33.
30. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol*. 2008;7:525–37.
31. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society; American Association of Neurological Surgeons. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the

- American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):538-47. doi: 10.1212/01.wnl.0000055086.35806.2d.
32. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW; International League against Epilepsy, Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006 Jun;47(6):952-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00569.x.
33. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Llanas Park E, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Faught E, French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018 Jul 10;91(2):82-90. doi: 10.1212/WNL.0000000000005756.
34. Guery D, Rheims S. Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Jul 12;17:2229-2242. doi: 10.2147/NDT.S256699.
35. Pauli C, Schwarzbald ML, Diaz AP, de Oliveira Thais MER, Kondageski C, Linhares MN, Guarnieri R, de Lemos Zingano B, Ben J, Nunes JC, Markowitsch HJ, Wolf P, Wiebe S, Lin K, Walz R. Predictors of meaningful improvement in quality of life after temporal lobe epilepsy surgery: A prospective study. *Epilepsia*. 2017 May;58(5):755-763. doi: 10.1111/epi.13721.
36. So EL. Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Aug;23(4):353-7. doi: 10.1097/01.wnp.0000228498.71365.7b.
37. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of

the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.

38. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670.

39. Loring DW. Neuropsychological evaluation in epilepsy surgery. *Epilepsia*. 1997;38 Suppl 4:S18-23. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb04535.x.

40. Joseph I. Tracy, Dorian Pustina, Gaelle Doucet, Karol Osipowicz. Seizure-Induced Neuroplasticity and Cognitive Network Reorganization in Epilepsy. Oxford Academic. Pages 29–60. Published: November 2014. <https://doi.org/10.1093/med/9780199965243.003.0002>.

41. Pedro Jesus Serrano-Castro, Bienvenido Ros-López, Victoria Eugenia Fernández-Sánchez, Natalia García-Casares, Luis Muñoz-Becerra, Pablo Cabezudo-Garcia, Maria José Aguilar-Castillo, Maria Vidal-Denis, Esperanza Cruz-Andreotti, Maria Jose Postigo-Pozo, Guillermo Estivill-Torrús and Guillermo Ibañez-Botella. Neuroplasticity and Epilepsy Surgery in Brain Eloquent Areas: Case Report. *Front. Neurol.*, 29 July 2020. Sec. Neurorehabilitation. Volume 11 - 2020 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00698>.

42. Pierre Bourdillon, Caroline Apra, Marc Guenot, and Hugues Duffau. Similarities and differences in neuroplasticity mechanisms between brain gliomas and nonlesional epilepsy. *Epilepsia*, 58(12):2038–2047, 2017 doi: 10.1111/epi.13935.

43. Pedro Mateos-Aparicio and Antonio Rodríguez-Moreno. The Impact of Studying Brain Plasticity. *Front. Cell. Neurosci.*, 27 February 2019. Sec. Cellular Neurophysiology. Volume 13 - 2019 | <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00066>.

44. Patrice Voss, Maryse E. Thomas, J. Miguel Cisneros-Franco and Étienne de Villers-Sidani. Dynamic Brains and the Changing Rules of Neuroplasticity: Implications for Learning and Recovery. *Front. Psychol.*, 04 October 2017. Sec.

Auditory Cognitive Neuroscience. Volume 8 - 2017 |
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01657>.

45. Joseph D Symonds, Katherine S Elliott, Jay Shetty at all. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants *Brain*. 2021 Sep; 144(9): 2879–2891. Published online 2021 Oct 21. doi: 10.1093/brain/awab162 PMID: 34687210.
46. Sonia Khan, Raidah Al Baradie. Epileptic Encephalopathies: An Overview. *Epilepsy Res Treat*. 2012; 2012: 403592. Published online 2012 Nov 20. doi: 10.1155/2012/403592 PMID: 23213494.
47. Nicola Specchio, Paolo Curatolo. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know *Brain*, Volume 144, Issue 1, January 2021, Pages 32–43, <https://doi.org/10.1093/brain/awaa371> Published: 05 December 2020.
48. Devinsky O. Sudden unexpected death in epilepsy. *New Engl J Med*. 2011;365:1801-11.
49. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014;55(10):1479-85. Nei M, Hays R. Sudden unexpected death in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(4):319-26.
50. Jobst BC. Treatment algorithms in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50 Suppl 8:51-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02236.x.
51. So EL. Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Aug;23(4):353-7. doi: 10.1097/01.wnp.0000228498.71365.7b.
52. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.

53. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670.
54. Loring DW. Neuropsychological evaluation in epilepsy surgery. *Epilepsia*. 1997;38 Suppl 4:S18-23. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb04535.x.
55. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
56. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670.
57. Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy. American Electroencephalographic Society. *J Clin Neurophysiol*. 1994 Jan;11(1):88-110.
58. Englot DJ, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurg Rev*. 2014 Jul;37(3):389-404; discussion 404-5. doi: 10.1007/s10143-014-0527-9.
59. Deblaere K, Achten E. Structural magnetic resonance imaging in epilepsy. *Eur Radiol*. 2008 Jan;18(1):119-29. doi: 10.1007/s00330-007-0710-2.
60. Zijlmans M, de Kort GA, Witkamp TD, Huiskamp GM, Seppenwoolde JH, van Huffelen AC, Leijten FS. 3T versus 1.5T phased-array MRI in the presurgical work-up of patients with partial epilepsy of uncertain focus. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Aug;30(2):256-62. doi: 10.1002/jmri.21811.
61. Englot DJ, Nagarajan SS, Imber BS, Raygor KP, Honma SM, Mizuiri D, Mantle M, Knowlton RC, Kirsch HE, Chang EF. Epileptogenic zone localization using

magnetoencephalography predicts seizure freedom in epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2015 Jun;56(6):949-58. doi: 10.1111/epi.13002.

62. Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, Gaillard WD, Golby AJ, Holland SK, Ojemann J, Spencer DC, Swanson SJ, French JA, Theodore WH. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2017 Jan 24;88(4):395-402. doi: 10.1212/WNL.0000000000003532.

63. Abou-Khalil B. An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the Wada test and newer noninvasive alternatives. *Epilepsia*. 2007 Mar;48(3):442-55. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01012.x.

64. Capraz IY, Kurt G, Akdemir Ö, Hirfanoglu T, Oner Y, Sengezer T, Kapucu LO, Serdaroglu A, Bilir E. Surgical outcome in patients with MRI-negative, PET-positive temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2015 Jul;29:63-8. doi: 10.1016/j.seizure.2015.03.015 23.

65. Wong CH, Bleasel A, Wen L, Eberl S, Byth K, Fulham M, Somerville E, Mohamed A. Relationship between preoperative hypometabolism and surgical outcome in neo cortical epilepsy surgery. *Epilepsia* . 2012 Aug;53(8):1333-40. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03547.x.

66. LoPinto-Khoury C, Sperling MR, Skidmore C, Nei M, Evans J, Sharan A, Mintzer S. Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Feb;53(2):342-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03359.x.

67. Sulc V, Stykel S, Hanson DP, Brinkmann BH, Jones DT, Holmes DR 3rd, Robb RA, Senjem ML, Mullan BP, Watson RE Jr, Horinek D, Cascino GD, Wong-Kissel LC, Britton JW, So EL, Worrell GA. Statistical SPECT processing in MRI-negative epilepsy surgery. *Neurology*. 2014 Mar 18;82(11):932-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000000209.

68. Desai A, Bekelis K, Thadani VM, Roberts DW, Jobst BC, Duhaime AC, Gilbert K, Darcey TM, Studholme C, Siegel A. Interictal PET and ictal subtraction SPECT:

- sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Feb;54(2):341-50. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03686.x.
69. Delgado-Garcia G, Frauscher B. Future of Neurology & Technology: Stereoelectroencephalography in Presurgical Epilepsy Evaluation. *Neurology*. 2021 Nov 19;10.1212/WNL.0000000000013088. doi: 10.1212/WNL.0000000000013088.
70. Iida K, Otsubo H. Stereoelectroencephalography: Indication and Efficacy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Aug 15;57(8):375-385. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0008.
71. George DD, Ojemann SG, Drees C, Thompson JA. Stimulation Mapping Using Stereoelectroencephalography: Current and Future Directions. *Front Neurol*. 2020 May 12;11:320. doi: 10.3389/fneur.2020.00320.
72. Bancaud J, Dell MB. [Technics and method of stereotaxic functional exploration of the brain structures in man (cortex, subcortex, central gray nuclei)]. *Rev Neurol (Paris)*. 1959 Sep;101:213-27. French.
73. Kalamangalam GP, Tandon N. Stereo-EEG Implantation Strategy. *J Clin Neurophysiol*. 2016 Dec;33(6):483-489. doi: 10.1097/WNP.0000000000000254.
74. Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, Gonzalez-Martinez J. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereoelectroencephalography-related complications. *Epilepsia*. 2016 Mar;57(3):386-401. doi: 10.1111/epi.13298.
75. Rolston JD, Englot DJ, Cornes S, Chang EF. Major and minor complications in extraoperative electrocorticography: A review of a national database. *Epilepsy Res*. 2016 May;122:26-9. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.02.004.
76. Bekelis K, Radwan TA, Desai A, Moses ZB, Thadani VM, Jobst BC, Bujarski KA, Darcey TM, Roberts DW. Subdural interhemispheric grid electrodes for intracranial epilepsy monitoring: feasibility, safety, and utility: clinical article. *J Neurosurg*. 2012 Dec;117(6):1182-8. doi: 10.3171/2012.8.JNS12258.
77. Vadera S, Mullin J, Bulacio J, Najm I, Bingaman W, Gonzalez-Martinez J. Stereoelectroencephalography following subdural grid placement for difficult to

localize epilepsy. *Neurosurgery*. 2013 May;72(5):723-9; discussion 729. doi: 10.1227/NEU.0b013e318285b4ae.

78. Jobst BC. Treatment algorithms in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl 8):51–6.

79. Graham D, Tisdall MM, Gill D. Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: A systematic review. *Epilepsia*. 2016;57:1053–68.

80. Xiaolong Wu, Siqi Ou, Huaqiang Zhang, Yuhang Zhen, Yinchun Huang, Penghu Wei, Yongzhi Shan Long-term follow-up seizure outcomes after corpus callosotomy: A systematic review with meta-analysis. *Brain Behav*. 2023 Apr;13(4):e2964. doi: 10.1002/brb3.2964. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36929636 PMCID: PMC10097058 DOI: 10.1002/brb3.2964.

81. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22:443–8. v.

82. Rolston JD, Englot DJ, Wang DD, Garcia PA, Chang EF. Corpus callosotomy versus vagus nerve stimulation for atonic seizures and drop attacks: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2015;51:13–7.

83. Rasmussen T. Postoperative superficial hemosiderosis of the brain, its diagnosis, treatment and prevention. *Trans Am Neurol Assoc*. 1973;98:133–7.

84. Limbrick DD, Narayan P, Powers AK, Ojemann JG, Park TS, Bertrand M, Smyth MD. Hemispherotomy: efficacy and analysis of seizure recurrence. *J Neurosurg Pediatr*. 2009 Oct;4(4):323-32. doi: 10.3171/2009.5.PEDS0942. PubMed PMID: 19795963.

85. Schusse C. M., Smith K., Drees C. Outcomes after hemispherectomy in adult patients with intractable epilepsy: institutional experience and systematic review of the literature. *Journal of Neurosurgery*. 2018. Vol. 128. Issue 3. P. 853-861. <https://doi.org/10.3171/2016.9.JNS151778>.

86. Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, Fohlen M, Jalin C, Buret V, Viguier D, Dorfmueller G, Jambaqué I. Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children.

- Neurosurgery. 2007 Feb;60 (2 Suppl 1): ONS19-32; discussion ONS32. doi: 10.1227/01.neu.0000249246.48299.12. PubMed PMID:17297362.
87. Villemure JG, Daniel RT. Peri-insular hemispherotomy in paediatric epilepsy. *Childs Nerv Syst.* 2006 Aug;22(8):967-81. doi: 10.1007/s00381-006-0134-3. PubMed PMID: 16804712.
88. Villemure JG, Mascott CR. Peri-insular hemispherotomy: surgical principles and anatomy. *Neurosurgery.* 1995 Nov;37(5):975-81. doi: 10.1097/00006123-199511000-00018. PubMed PMID: 8559348.
89. Schramm J, Behrens E, Entzian W. Hemispherical deafferentation: an alternative to functional hemispherectomy. *Neurosurgery.* 1995 Mar;36(3):509-15; discussion 515-6. doi: 10.1227/00006123-199503000-00010. PubMed PMID: 7753351.
90. Schramm J, Kral T, Clusmann H. Transylvian keyhole functional hemispherectomy. *Neurosurgery.* 2001 Oct;49(4):891-900; discussion 900-1. doi: 10.1227/00006123-200110000-00021. PubMed PMID: 11564251.
91. Schramm J, Kuczaty S, Sassen R, Elger CE, von Lehe M. Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2012 Nov;154(11):2017-28. doi: 10.1007/s00701-012-1481-3. PubMed PMID: 22941395.
92. S. W. Cook et al. Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients / *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* 2004. Vol. 100. Issue 2. P. 125-141. <https://doi.org/10.3171/ped.2004.100.2.0125>.
93. Bahuleyan B, Manjila S, Robinson S, Cohen AR. Minimally invasive endoscopic transventricular hemispherotomy for medically intractable epilepsy: a new approach and cadaveric demonstration. *J Neurosurg Pediatr.* 2010 Dec;6(6):536-40. doi: 10.3171/2010.9.PEDS10267. PubMed PMID: 21121727.
94. Schramm J. Hemispherectomy techniques. *Neurosurg Clin N Am.* 2002 Jan;13(1):113-34, ix. doi: 10.1016/s1042-3680(02)80012-2. PubMed PMID: 11754322.

95. Shimizu H. Our experience with pediatric epilepsy surgery focusing on corpus callosotomy and hemispherotomy. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 1:30-1. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.461009.x. PubMed PMID:15816976.
96. Shimizu H, Maehara T. Modification of peri-insular hemispherotomy and surgical results. *Neurosurgery*. 2000 Aug;47(2):367-72; discussion 372-3. doi: 10.1097/00006123-200008000-00018. PubMed PMID:10942009.
97. Kwan A, Ng WH, Otsubo H, Ochi A, Snead OC 3rd, Tamber MS, Rutka JT. Hemispherectomy for the control of intractable epilepsy in childhood: comparison of 2 surgical techniques in a single institution. *Neurosurgery*. 2010 Dec;67(2 Suppl Operative):429-36. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181f743dc. PubMed PMID:21099569.
98. Sean M. Lew. Hemispherectomy in the treatment of seizures: a review. *Transl Pediatr*. 2014 Jul; 3(3): 208–217. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.04.01. PubMed PMID: 26835338; PubMed Central PMCID: PMC4729844.
99. Althausen A, Gleissner U, Hoppe C, Sassen R, Buddewig S, von Lehe M, Schramm J, Elger CE, Helmstaedter C. Longterm outcome of hemispheric surgery at different ages in 61 epilepsy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 May;84(5):529-36. doi: 10.1136/jnnp-2012-303811. PubMed PMID: 23268362.
100. Basheer SN, Connolly MB, Lautzenhiser A, Sherman EM, Hendson G, Steinbok P. Hemispheric surgery in children with refractory epilepsy: seizure outcome, complications, and adaptive function. *Epilepsia*. 2007 Jan;48(1):133-40. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00909.x. PubMed PMID: 17241220.
101. Lew SM, Koop JI, Mueller WM, Matthews AE, Mallonee JC. Fifty consecutive hemispherectomies: outcomes, evolution of technique, complications, and lessons learned. *Neurosurgery*. 2014 Feb;74(2):182-94; discussion 195. doi: 10.1227/NEU.0000000000000241. PubMed PMID: 24176954; PubMed Central PMCID: PMC3916907.
102. Terra-Bustamante VC, Inuzuka LM, Fernandes RM, EscorsiRosset S, Wichert-Ana L, Alexandre V Jr, Bianchin MM, Araújo D, Santos AC, Oliveira dos Santos R, Machado HR, Sakamoto AC. Outcome of hemispheric surgeries for refractory

- epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst.* 2007 Mar;23(3):321-6. doi: 10.1007/s00381-006-0212-6. PubMed PMID: 17089170.
103. Caraballo R, Bartuluchi M, Cersósimo R, Soraru A, Pomata H. Hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: a study of 45 cases with special emphasis on epileptic syndromes. *Childs Nerv Syst.* 2011 Dec;27(12):2131-6. doi: 10.1007/s00381-011-1596-5. PubMed PMID: 21947090.
104. Jonas R, Nguyen S, Hu B, Asarnow RF, LoPresti C, Curtiss S, de Bode S, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, Mathern GW. Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology.* 2004 May 25;62(10):1712-21. doi: 10.1212/01.wnl.0000127109.14569.c3. PubMed PMID: 15159467.
105. Moosa AN, Gupta A, Jehi L, Marashly A, Cosmo G, Lachhwani D, Wyllie E, Kotagal P, Bingaman W. Longitudinal seizure outcome and prognostic predictors after hemispherectomy in 170 children. *Neurology.* 2013 Jan 15;80(3):253-60. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827dead9. PubMed PMID: 23223541.
106. De Ribaupierre S, Delalande O. Hemispherotomy and other disconnective techniques. *Neurosurg Focus.* 2008 Sep;25(3):E14. doi: 10.3171/FOC/2008/25/9/E14. PubMed PMID: 18759615.
107. Beier AD, Rutka JT. Hemispherectomy: historical review and recent technical advances. *Neurosurg Focus.* 2013 Jun;34(6):E11. doi: 10.3171/2013.3.FOCUS1341. PubMed PMID: 23724835.
108. Wagner J, Schoene-Bake JC, Bien CG, et al. Automated 3D MRI volumetry reveals regional atrophy differences in Rasmussen encephalitis. *Epilepsia* 2012; 53: 613-621.
109. Holland KD, Wyllie E. Outcome after surgical treatment. *Neurosurg Clin N Am.* 2002;13(1):135–144, ix. 77. Paolicchi JM, Jayakar P, Dean P, et al. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology.* 2000;54(3):642–647.
110. Edwards JC, Wyllie E, Ruggeri PM, et al. Seizure outcome after surgery for epilepsy due to malformation of cortical development. *Neurology.* 2000;55(8):1110–1114.

111. Kral T, Clusmann H, Blumcke I, et al. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(2):183–188.
112. Leiphart JW, Peacock WJ, Mathern GW. Lobar and multilobar resections for medically intractable pediatric epilepsy. *Pediatr Neurosurg*. 2001;34(6):311–318.
113. Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, Liu X, Sadler RM, Jette N, Wiebe S. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology*. 2013;80:1669–76.
114. Morino M, Uda T, Naito K, Yoshimura M, Ishibashi K, Goto T, Ohata K, Hara M. Comparison of neuropsychological outcomes after selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy. *Epilepsy Behav*. 2006;9:95–100.
115. Bujarski KA, Hirashima F, Roberts DW, Jobst BC, Gilbert KL, Roth RM, Flashman LA, McDonald BC, Saykin AJ, Scott RC, Dinnerstein E, Preston J, Williamson PD, Thadani VM. Long-term seizure, cognitive, and psychiatric outcome following trans-middle temporal gyrus amygdalohippocampectomy and standard temporal lobectomy. *J Neurosurg*. 2013;119:16–23.
116. Morrell MJ Group RNSSiES. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*. 2011;77:1295–304.
117. Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, Goldman A, King-Stephens D, Nair D, Srinivasan S, Jobst B, Gross RE, Shields DC, Barkley G, Salanova V, Olejniczak P, Cole A, Cash SS, Noe K, Wharen R, Worrell G, Murro AM, Edwards J, Duchowny M, Spencer D, Smith M, Geller E, Gwinn R, Skidmore C, Eisenschenk S, Berg M, Heck C, Van Ness P, Fountain N, Rutecki P, Massey A, O'Donovan C, Labar D, Duckrow RB, Hirsch LJ, Courtney T, Sun FT, Seale CG. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*. 2015;84:810–7.
118. Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, Bazil CW, Berg MJ, Bergey GK, Boggs JG, Cash SS, Cole AJ, Duchowny MS, Duckrow RB, Edwards JC, Eisenschenk S, Fessler AJ, Fountain NB, Geller EB, Goldman AM, Goodman RR, Gross RE, Gwinn RP, Heck C, Herekar AA, Hirsch LJ, King-Stephens D, Labar DR, Marsh WR,

Meador KJ, Miller I, Mizrahi EM, Murro AM, Nair DR, Noe KH, Olejniczak PW, Park YD, Rutecki P, Salanova V, Sheth RD, Skidmore C, Smith MC, Spencer DC, Srinivasan S, Tatum W, Van Ness P, Vossler DG, Wharen RE, Jr, Worrell GA, Yoshor D, Zimmerman RS, Skarpaas TL, Morrell MJ. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia*. 2017;58:1005–1014.

119. Villemure JG. Cerebral hemispherectomy for epilepsy. In: Schmidek HH, Sweet WH, eds. *Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995: 1341–1350.

120. Villemure JG. Hemispherectomy techniques: a critical review. In: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H, eds. *Paediatric Epilepsy Syndromes and Their Surgical Treatment*. London: John Libbey; 1997: 729–738.

121. Holthausen H, May TW, Adams CTB, et al. Seizures post hemispherectomy. In: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H, eds. *Paediatric Epilepsy Syndromes and Their Surgical Treatment*. London: John Libbey; 1997:749–73.

122. Villemure JG, Vernet O, Delalande O. Hemispheric disconnection: callosotomy and hemispherotomy. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2000;26:25–78

123. Shimizu H, Maehara T. Modification of peri-insular hemispherotomy and surgical results. *Neurosurgery*. 2000;47(2):367–372

124. Schramm J, Kral T, Clusmann H. Transsylvian keyhole functional hemispherectomy. *Neurosurgery*. 2001;49(4):891–900.

125. Binder DK, Schramm J. Transsylvian functional hemispherectomy. *Childs Nerv Syst*. 2006; in press.

126. Whang CJ, Kim CJ: Short-term follow-up of stereotactic Gamma Knife radiosurgery in epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 64:202-208, 1995. PMID: 8584829 DOI: 10.1159/000098780.

127. Eun Mi Lee MD, PhD, Joong Koo Kang MD, PhD, Sang Joon Kim MD, PhD, Seok Ho Hong MD, PhD, Tae Sung Ko MD, PhD, Sang Ahm Lee MD, PhD, Do Heui Lee PhD, and Jung Kyo Lee MD, PhD Gamma Knife radiosurgery for recurrent or residual seizures after anterior temporal lobectomy in mesial temporal lobe

epilepsy patients with hippocampal sclerosis: long-term follow-up results of more than 4 years. Volume 123 (2015): Issue 6 (Dec 2015). Journal of Neurosurgery. Page Range: 1375–1382. DOI link: <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141280>.

128. John D. Rolston, Mark Quigg, Nicholas M. Barbaro. Gamma Knife Radiosurgery for Mesial Temporal Lobe Epilepsy. Hindawi Publishing Corporation Epilepsy. Research and Treatment Volume 2011. Article ID 840616, 5 pages. doi:10.1155/2011/840616.

129. Jean Régis, Didier Scavarda, Manabu Tamura, Nathalie Villeneuve, Fabrice Bartolomei, Thierry Brue, Isabelle Morange, David Dafonseca, Patrick Chauvel. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Semin Pediatr Neurol.* 2007 Jun;14(2):73-9. PMID: 17544950. doi: 10.1016/j.spen.2007.03.005.

130. Chengyuan Wu, Walter J Jermakowicz, Srijata Chakravorti, Iahn Cajigas, Ashwini D Sharan et al. Effects of surgical targeting in laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy: A multicenter study of 234 patients. *Epilepsia.* 2019 Jun;60(6):1171-1183. PMID: 31112302 PMCID: PMC6551254. doi: 10.1111/epi.15565.

131. Joon Y Kang, Michael R Sperling. Epileptologist's view: Laser interstitial thermal ablation for treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018 May;142:149-152. PMID: 28774708. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.07.007.

132. FDA. Premarket Approval (PMA) Database. Medtronic DBS System for Epilepsy. Retrieved from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P960009S219>.

133. Cooper IS, Upton AR, Amin I. Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. *Appl Neurophysiol.* 1980;43(3-5):244-58. PMID: 6975064 (John A. Hartford Foundation).

134. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, Labar D, Sperling MR, Sharan A, Sandok E, Handforth A, Stern JM, Chung S, Henderson

JM, French J, Baltuch G, Rosenfeld WE, Garcia P, Barbaro NM, Fountain NB, Elias WJ, Goodman RR, Pollard JR, Tröster AI, Irwin CP, Lambrecht K, Graves N, Fisher R; SANTE Study Group. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*. 2015 Mar 10;84(10):1017-25. Epub 2015 Feb 6. PMID: 25663221.

135. Englot DJ, Nagara jan SS, Imber BS, Raygor KP, Honma SM, Mizuiri D, Mantle M, Knowlton RC, Kirsch HE, Chang EF. Epileptogenic zone localization using magnetoencephalography predicts seizure freedom in epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2015 Jun;56(6):949-58. doi: 10.1111/epi.13002.

136. Fiorella DJ, Provenzale JM, Coleman RE, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and MR imaging findings in Rasmussen encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1291–1299.

137. Kuki I, Matsuda K, Kubota Y, et al. Functional neuroimaging in Rasmussen syndrome. *Epilepsy Res* 2018; 140: 120–127.

138. H.G. Eder, M. Feichtinger, T. Pieper [et al.] Gamma knife radiosurgery for callosotomy in children with drug-resistant epilepsy // *Childs' Nerv. Syst.* — 2006. — Vol.22, N8. — P.1012–1017.

139. M.D. Smyth, E.E. Klein, W.E. Dodson, D. Mansur Radiosurgical posterior corpus callosotomy in a child with Lennox-Gastaut syndrome case report // *J. Neurosurg. Pediatrics.* — 2007. — Vol.106, N4. — P.312–315.).

140. Bauer J., Elger C.E., Hans V.H., et al. Astrocytes are a specific immunological target in Rasmussen's encephalitis // *Ann Neurol. : journal.* — 2007 Jul. — Vol. 62, no. 1. — P. 67—80. — PMID 17503512.

141. Balosso S. A novel non-transcriptional pathway mediates the proconvulsive effects of interleukin-1beta / S. Balosso, M. Maroso, M. Sanchez-Alavez [et al.] // *Brain.* – 2008. – Vol. 131. – P. 3256-3365.

142. Pardo C.A. The pathology of Rasmussen syndrome: stages of cortical involvement and neuropathological studies in 45 hemispherectomies / C.A. Pardo, E.P. Vining, L. Guo [et al.] // *Epilepsia.* – 2004. – Vol. 45. – P. 516-526.

143. Ravindra VM, Mazur MD, Mohila CA, et al. Rasmussen encephalitis with dual pathology in a patient without seizures: case report and literature review. *Childs Nerv Syst* 2015; 31: 2165–2171.
144. Fudyma IA, Wadhvani NR. Double pathology in Rasmussen encephalitis. *Pediatr Neurol Briefs* 2020; 34: 7.
145. Wang D, Blumcke I, Gui Q, et al. Clinico-pathological investigations of Rasmussen encephalitis suggest multifocal disease progression and associated focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2013; 15: 32–43.
146. Gilani A, Kleinschmidt-DeMasters BK. How frequent is double pathology in Rasmussen encephalitis? *Clin Neuropathol* 2020; 39: 55–63.
147. Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of Rasmussen encephalitis. A European consensus statement. *Brain*. 2005;128:454–471.
148. Bien CG, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res*. 2009;86:101–112.
149. Longaretti F, Dunkley C, Varadkar S, et al. Evolution of the EEG in children with Rasmussen's syndrome. *Epilepsia* 2012; 53: 1539-1545.
150. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox–Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol*. 2009;8: 82–93.
151. Niedermeyer E. *The Generalized Epilepsies*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1972.
152. Niedermeyer E. Considerations of the centrencephalic (generalized) type of epilepsy. *Del Med J*. 1966;38:341–348.
153. Nogueira de Melo A, Niedermeyer E. Considerations of secondary temporalization. *Clin Electroencephalogr*. 1991;22:161–171. 538 Part IV. *Clinical EEG in Epilepsy and Related Disorders* 89424_ch26 25/09/10 3:18 PM Page 538.

154. Hughes JR, Patil VK. Long-term electro-clinical changes in the Lennox–Gastaut syndrome before, during, and after the flow spikewave pattern. *Clin Electroencephalogr.* 2002;33:1–7.
155. Hirt HR. Zur Nosologie des Lennox–Gastaut Syndromes. *Nervenarzt.* 1996;67:109–122.
156. Lucas T. H. Corpus callosotomy: Indications, Surgical Procedures and Outcome / T.H. Lucas, G.A. West // *Epilepsy Surgery: Principles and Controversies*; eds. J.W. Miller, D.L. Silbergeld. — New York; London: Naylor and Francis Group, 2006. — P.541–551.
157. Pilcher W.H. Complications of epilepsy surgery / W.H. Pilcher, W.G. Rusyniak // *Neurosurg. Clin. N. Am.* — 1993. — Vol.4. — P.311–325).
158. Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy / C. LoPinto-Khoury et al. *Epilepsia.* 2011. Vol. 53. Issue 2. P. 342-348. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03359.x>.
159. J. P. Szaflarski et al. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology / *Neurology.* 2017. Vol. 88. Issue 4. P. 395-402. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003532>.
160. A. Jha et al. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Personalized Prediction Tool / *Neurology.* 2021. Vol. 96. Issue 21. P. e2627-e2638. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011849>.
161. C. M. DeGiorgio, A. Curtis, D. Hertling, B. D. Moseley. *Acta Neurologica Scandinavica* Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors, biomarkers, and prevention / 2018. Vol. 139. Issue 3. P. 220-230. <https://doi.org/10.1111/ane.13049>.
162. M. C. Pensele et al. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: current status and future perspectives / *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2020. Vol. 20. Issue 5. P. 497-508. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1754195>.
163. G. I. Jallo, Oğuz Çataltepe. *Pediatric Epilepsy Surgery: Preoperative Assessment and Surgical Treatment* / 2nd ed. New York : Thieme, 2019. 696 p..

164. Dorfer C, Czech T, Dressler A, Gröppel G, MühlebnerFahrngruber A, Novak K, Reinprecht A, Reiter-Fink E, TraubWeidinger T, Feucht M. Vertical perithalamic hemispherotomy: a single-center experience in 40 pediatric patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Nov;54(11):1905-12. doi: 10.1111/epi.12394. PubMed PMID: 24116936.
165. Baumgartner JE, Blount JP, Blauwblomme T, Chandra PS. Technical descriptions of four hemispherectomy approaches: From the Pediatric Epilepsy Surgery Meeting at Gothenburg 2014. *Epilepsia*. 2017 Apr;58 Suppl 1:46-55. doi: 10.1111/epi.13679. Review. PubMed PMID: 28386922.
166. Binder DK, Schramm J. Multilobar resections and hemispherectomy. In: Engel J Jr, Pedley TA, Aicardi J, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P. 1879–1890. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/1758/8f2f2affb26e5ac437702e13af64499fd522.pdf>.
167. D. R. Oppenheimer, H. B. Griffith. Persistent intracranial bleeding as a complication of hemispherectomy. *J. NVeuro. Neurosurg. Psychiat.*, 1966, 29, 229-240.
168. Чхенкели С.А., Шрамка М. Эпилепсия и ее хирургическое лечение. «ВЕДА», Издательство словацкой академии наук, Братислава 1990. ст. 15-31.
169. В.С. Мерцалов, П.В. Волошин, А.И. Нягу, В.Г. Черненко, В.М. Киржнер. Научно-исследовательский институт неврологии и психиатрии им. В.М. Протопопова. Харьков. Способ определения локализации эпилептического очага. 33-34. «Хирургическое лечение эпилепсии», Тбилиси 1985.
170. Черненко В. Г., Сербиненко И. А., Бондарь Б. Е., Посохов Н. Ф. Этапы становления хирургического лечения височной эпилепсии в Харьковском НИИ неврологии: от классической лобэктомии до индивидуально минимизированных резекционных вмешательств. - С. 69.
171. Лапоногов О. А. Этапы развития функциональной нейрохирургии в Украине. *Український нейрохірургічний журнал* №4, 2000. ст. 37-45.
172. Fisher RS et al. A practical clinical definition of epilepsy, *Epilepsia* 2014; 55:475-482.

173. Gastaut H. Clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures // *Epilepsia*. — 1970. — V. 11(1). — P. 102-113.
174. I.E. Scheffer, S. Berkovich, G. Capovilla et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. — 2017. — V. 58(4). — P. 512-521.
175. R.S. Fisher, J.H. Cross, J.A. French et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. — 2017. — V. 58(4). — P. 522-530.
176. J. Engel Jr., “A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology,” *Epilepsia*, vol. 42, no. 6, pp. 796–803, 2001.

ДОДАТКИ

Класифікація результатів хірургічного лікування епілепсії (Engel J. та співавт. 1993):

Хірургія для пацієнтів з епілепсією застосовується вже більше століття, але через технологічні обмеження та недостатність знань у хірургії головного мозку, цей підхід до лікування був відносно рідкісним до 1980-х і 90-х років. До 1980-х років системи класифікації не існувало через відсутність операцій які існують сьогодні. У міру розвитку хірургічних втручань для лікування епілепсії виникла необхідність у системі класифікації. Належна оцінка пацієнтів, які перенесли операцію з приводу епілепсії, є надзвичайно важливою, оскільки медичні працівники повинні знати відповідний маршрут дій, яким треба слідувати, щоб досягти у пацієнтів свободи від нападів. Відповідно, керівні принципи класифікації Engel були розроблені неврологом UCLA (University of California Los Angeles) Джеромом Енгелом молодшим у 1987 році та оприлюднені на конференції Palm Desert з хірургії епілепсії у 1992 році. Система класифікації Engel з того часу стала стандартом у оцінці післяопераційних результатів операцій із приводу епілепсії.

Клас I:

Відсутність епілептичних нападів, що знижують працездатність (інвалідизують):

- A. повна відсутність епілептичних нападів після операції*,
- B. збереження після операції лише легких простих парціальних нападів, які не призводять до зниження працездатності,
- C. після операції виникали дуже рідкі епілептичні напади, що знижували працездатність хворого; але такі напади були відсутні протягом принаймні 2 років після операції,
- D. Генералізовані судомні напади лише при скасуванні АЕП.

Клас II:

Рідкісні напади, що призводять до зниження працездатності («пацієнт майже вільний від нападів»)

- A. після операції важкі напади були відсутні, надалі зберігаються рідкі напади, що знижують працездатність
- B. рідкісні епілептичні напади, що знижують працездатність після операції
- C. одразу після операції мали місце напади, що обмежували працездатність, проте надалі зберігаються лише рідкісні напади протягом принаймні 2 років
- D. лише нічні напади.

Клас III:

Істотне (результативне, дієве) покращення**

- A. суттєве скорочення частоти нападів,
- B. тривалі інтервали між нападами, що становлять більше половини періоду катамнестичного спостереження, та не менше 2 років.

Клас IV:

Відсутність суттєвого покращення

- A: незначне зменшення частоти нападів
- B: відсутність змін
- C: погіршення (почастішання) нападів.

* Допускається наявність нападів у ранньому післяопераційному періоді (перші кілька тижнів).

** Визначення «суттєвого поліпшення» потребує кількісного аналізу додаткових факторів, включаючи відсоток редукції нападів, когнітивні функції та якості життя.

Проект нової класифікації результатів хірургічного лікування епілепсії (ILAE, 2001).

Система класифікації Engel розглядалася медичними працівниками як перехресна система класифікації, оскільки вона не враховує довгострокових змін у пацієнтів. Було висловлено припущення, що було б корисніше переглядати пацієнтів на щорічній основі, та Міжнародна ліга проти епілепсії

(ILAE) розробила у 2001 році окрему класифікацію, яка переоцінює пацієнтів кожну річницю їхньої операції. ILAE також розробила свою систему, сподіваючись уникнути багатьох суб'єктивних компонентів, виявлених у системі Engel.

Клас	Визначення
1	Повна відсутність нападів; відсутність аур
2	Тільки аури, інші напади відсутні
3	Не більше 3-х днів (1-3 дні) з нападами за рік; аури виникають або відсутні
4	Від 4 днів із нападами протягом року до зменшення вихідної частоти днів із нападами більш як 50%; аури виникають або відсутні
5	Від менш ніж на 50% зменшення вихідної частоти днів із нападами до понад 100% підвищення вихідної частоти днів із нападами; аури виникають або відсутні
6	Більш ніж на 100% збільшення вихідної частоти днів із нападами; аури виникають або відсутні

Незважаючи на те, що ці класифікації мають дуже багато рубрик, що свідчать про покращення стану хворих і можливе покращення якості їх життя, вільними від нападів (контроль нападів) можна вважати лише тих хворих, стан яких відповідає кваліфікаційному пункту 1 згідно з класифікацією ILAE або IA згідно з класифікацією Engel, і тільки тих, які відповідають цим критеріям протягом не менше одного року. Це розуміння є дуже важливим для подальшого вибору терапевтичної тактики. Безумовно, багато інших пунктів свідчать про покращення стану пацієнтів та можуть бути розцінені як показники успішності хірургічного лікування, але тільки вищезазначений пункт відповідає критерію успішності лікування, що пропонує ILAE. Таким чином, пацієнти, які мають наслідки оперативного лікування, що відповідають пункту 1 згідно з класифікацією ILAE або IA згідно з класифікацією Engel, можуть вважатися хворими, які досягли ремісії.

Шкала оцінки м'язової сили MRC (Medical Research Council Scale, 1981)

Бали	Характеристика
0	Повний параліч
1	Пальповані або видимі скорочення м'язів
2	Активні рухи у повному обсязі без подолання сили тяжіння
3	Активні рухи в повному обсязі з подоланням сили тяжіння
4	Активні рухи в повному обсязі з подоланням сили тяжіння та невеликої зовнішньої протидії
5	Активні рухи в повному обсязі з подоланням сили тяжіння та максимальної зовнішньої протидії (нормальні)

Класифікація фокальної кортикальної дисплазії (Blumcke та співавт. ILAE, 2011)

ФКД I типу (ізольована)	<p>Ia тип: ФКД з аномальною радіальною кортикальною ламінацією.</p> <p>Ib тип: ФКД з аномальною тангенціальною кортикальною ламінацією.</p> <p>Ic тип: ФКД з аномальною радіальною та тангенціальною кортикальною ламінацією.</p>
ФКД II типу (ізольована)	<p>IIa тип: ФКД з дисморфічними нейронами.</p> <p>IIb тип: ФКД з дисморфічними нейронами та балонними клітинами.</p>

ФКД III типу (асоціюється з основною патологією)	<p>IIIa тип: ФКД у скроневій частці, асоційована з гіпокампульним склерозом.</p> <p>IIIb тип: ФКД додатково до гліальної або гліоневральної пухлини.</p> <p>IIIc тип: ФКД додатково до судинної мальформації.</p> <p>IIId тип: ФКД у поєднанні з будь-яким іншим патологічним субстратом, набутих у ранньому віці (травма, поренцефалія, енцефаліт та ін.).</p>
--	---

ФКД III типу є поєднанням порушення кортикальної ламінації з іншими локальними патологічними змінами в головному мозку. Найчастіший варіант - поєднання кортикальної дисплазії з гіпокампульним склерозом (ФКД IIIa типу).

Коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State examination)

Коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State examination) найкраще виявляє когнітивну дисфункцію при хворобі Альцгеймера. Також, при діагностиці хронічної ішемії мозку, в додаток до цієї шкали використовується тест малювання годинника, тест на мовну активність, батарея тестів для оцінки лобової дисфункції.

Скринінговий етап проводиться в спрощеній формі, займає 5-7 хвилин. Його мета переконатися в наявності когнітивних розладів, при наявності яких проводиться другий розгорнутий етап. Його завдання - підтвердження результатів 1 етапу, визначення нейропсихологічного профілю, що важливо для розпізнавання етіології процесу. Для хронічної ішемії мозку характерні

також різноманітні рухові розлади, пов'язані з дисфункцією різних відділів головного мозку у вигляді діспраксії ходьби (лобова дісбазія), постуральної нестійкості, паркінсоноподібних синдромів, псевдобульбарних, пірамідних, атактичних порушень.

Статистичну оцінку отриманих загальних результатів ефективності лікування хворих основної групи та групи порівняння проведено за допомогою програми MedStat_v5.2 використовуючи порівняння двох вибірок за допомогою методу кутового перетворення Фішера та критерію χ^2 -квадрат. Розраховано, що отриманий результат між вибірками не є статистично значущим ($p > 0,05$).

The screenshot displays three windows from the MedStat software interface:

- Top Window: Таблица: Noname.mtt**

Shows a 2x2 contingency table with columns labeled 'вхідна' and 'вхідна', and rows labeled 'Основна група' and 'Група порівнян'.

	вхідна	вхідна
Level1	57	29
Level2	32	7
- Middle Window: Описова статистика (Таблиця: Noname.mtt)**

Відсоток "Level1", D=64,0%.
 Інтервальна оцінка: 53,7% <= D <= 73,8% на рівні значимості p=0,05.

Визначення вірогідного інтервалу. Метод кутового перетворення Фішера.
 Група: Група порівняння.
 Об'єм вибірки: N=36
 Відсоток "Level1", D=80,6%.
 Інтервальна оцінка: 65,7% <= D <= 92,0% на рівні значимості p=0,05.

Buttons: Текст, Вір. інтервал
- Bottom Window: Аналіз таблиць k x m (Таблиця: Noname.mtt)**

Порівняння 2 груп. Критерій χ^2 -квадрат. Двостороння критична область.
 Змінні приймають 2 рівня значення.
 χ^2 -square=2,53, число ступенів вільності k=1.
 Відмінність не є статистично значимою на рівні значимості, p=0,112.

Порівнюючи позитивні результати хірургічного лікування методом МЛР разом з ФГ (20 з 22 хворих) до позитивних результатів у групі порівняння (7 з 29 хворих) отримано статистичну значущий результат між вибірками ($p < 0,05$).

The image shows three windows from the SPSS software interface:

- Table: Noname.mtt**: A 2x2 contingency table with columns labeled 'вхідна' (input) and 'вхідна' (input), and rows labeled 'Основна група' (main group) and 'Група порівнян' (comparison group). The data is as follows:

	вхідна	вхідна
Основна група	22	29
Група порівнян	20	7
- Описова статистика (Таблиця: Noname.mtt)**: Descriptive statistics for the 'Level1' variable. It shows a percentage of 52.4% (D=52,4%) and a confidence interval of 37,0% ≤ D ≤ 67,6% at a significance level of p=0,05. It also shows a percentage of 80,6% (D=80,6%) and a confidence interval of 65,7% ≤ D ≤ 92,0% at a significance level of p=0,05. The sample size is N=36.
- Аналіз таблиць k x m (Таблиця: Noname.mtt)**: A chi-square test result for comparing two groups. It states: 'Порівняння 2 груп. Критерій хі-квадрат. Двостороння критична область. Змінні приймають 2 рівня значення. Chi-square=5,61, число ступенів вільності k=1. Відмінність є статистично значимою на рівні значимості p=0,018.'

Порівнюючи позитивні результати хірургічного лікування методом МК разом з СК (12 з 35 хворих) до позитивних результатів у групі порівняння (7 з 29 хворих) отримано статистично не значущий результат між вибірками ($p > 0,05$).

Таблиця: Noname.mtt

2 колонок 2 рядків

	вхідна	вхідна
	Основна група	Група порівнян
Level1	35	29
Level2	12	7

Описова статистика (Таблиця: Noname.mtt)

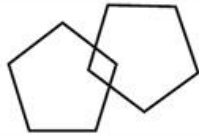
Визначення вірогідного інтервалу. Метод кутового перетворення Фішера.
Група: Основна група.
Об'єм вибірки: N=47
Відсоток "Level1", D=74,5%.
Інтервальна оцінка: 60,8% ≤ D ≤ 86,0% на рівні значимості p=0,05.

Визначення вірогідного інтервалу. Метод кутового перетворення Фішера.
Група: Група порівняння.
Об'єм вибірки: N=36
Відсоток "Level1", D=80,6%.
Інтервальна оцінка: 65,7% ≤ D ≤ 92,0% на рівні значимості p=0,05.

Текст Вір. інтервал

Аналіз таблиць k x m (Таблиця: Noname.mtt)

Порівняння 2 груп. Критерій хі-квадрат. Двостороння критична область.
Змінні приймають 2 рівня значення.
Chi-square=0,15, число ступенів вільності k=1.
Відмінність не є статистично значимою на рівні значимості, p=0,697.

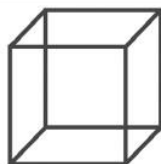
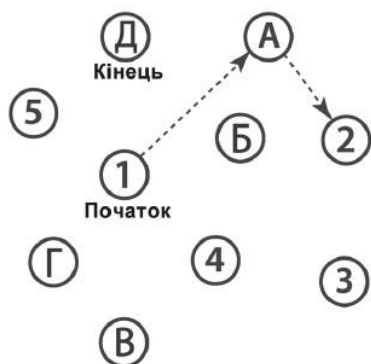
Пункт		Бал
А. Орієнтація		
1	Який зараз рік?	1
2	Яка зараз пора року?	1
3	Яка сьогодні дата?	1
4	Який сьогодні день тижня?	1
5	Який зараз місяць?	1
6	Скажіть, де Ви зараз знаходитесь?	1
7	В якій країні Ви знаходитесь?	1
8	В якому місті Ви знаходитесь?	1
9	Назвіть, будь-ласка, адресу того місця, де ми зараз знаходимося	1
10	На якому поверсі Ви знаходитесь?	1
В. Моментальна пам'ять (запам'ятовування)		
11	Зараз я назву три предмети. Після того, як я їх назву, будь ласка, повторіть їх назви. Повторіть їх, тому що через кілька хвилин я знову попрошу Вас їх назвати. АВТОБУС, ДВЕРІ, РОЗА Будь ласка, повторіть назви предметів для мене (1 секунда для називання кожного предмета. Зараховується по 1 балу за кожне слово з трьох, правильно повторене з першої спроби. Порахуйте кількість спроб.) Запишіть число спроб:	3
С. Увага і рахунок		
12	Послідовно віднімайте із 100 число 7. (93 - 86 - 79 - 72 - 65). (Оцінка: Один бал дається за кожне правильне віднімання числа 7, підрахуйте кількість правильних віднімань (0 - 5))	5
Д. Відтворення слів		
13	Автобус	1
14	Двері	1
15	Роза	1
Е. Мова		
16	(Покажіть наручний годинник) Як це називається?	1
17	(Покажіть карандаш) Як це називається?	1
18	Повторіть за мною фразу: «Ніяких якщо, і або але». Тільки одна спроба	1
19	Прочитайте слова, які написані на цьому аркуші, і зробіть те, що написано. На папері написано «Закрийте очі». Зарахуйте правильну відповідь, якщо пацієнт закриває очі	1
20	Зараз я дам Вам аркуш паперу. Візьміть папір в праву руку, зігніть його навпіл двома руками і покладіть на коліна. Спочатку прочитайте інструкцію повністю, потім передавайте папір. Не повторюйте інструкцію. (Зарахуйте 1 бал за кожний правильно виконаний компонент завдання).	3
21	Напишіть на аркуші паперу закінчене речення	1
22	Ось малюнок, будь ласка, скопіюйте його на тому ж аркуші паперу. Правильна відповідь зараховується, якщо два п'ятикутника перетинаються, утворюючи при цьому чотирикутник.	1
		
Ітогова оцінка		30

Оцінка результатів Короткої шкали оцінки психічного статусу

Бали	Результат
29-30	Немає порушень
28	Легкі когнітивні порушення
25-27	Помірні когнітивні порушення
20-24	Легка деменція
10-19	Помірна деменція
< 10	Важка деменція

Ім'я: _____
 Освіта: _____ Дата народження: _____
 Стать: _____ Дата: _____

Зорово-конструктивні/виконавчі навички



Скопіюйте куб

Намалюйте годинник (10 хвилин на дванадцять)
3 бали

Бали

[]

[]

[]
Контур

[]
Цифри

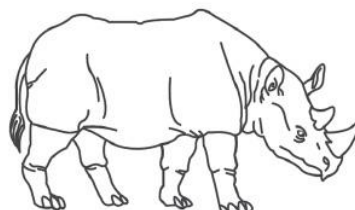
[]
Стрілки

___/5

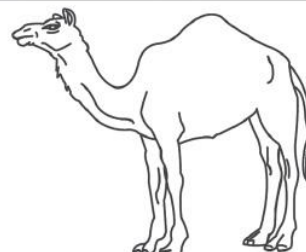
Назви



[]



[]



[]

___/3

Пам'ять

Прочитайте список слів.

Обстежуваний повинен їх повторити. Зробіть дві спроби, навіть якщо обстежуваний повторив усі слова після першої спроби. Перепитайте слова через 5 хвилин.

Обличчя

Оксамит

Школа

Ромашка

Червоний

1-ша спроба

2-га спроба

Бали не додаються

Увага

Назвіть числа (1 число/с)

Обстежуваний повинен повторити їх у такому ж порядку [] 2 1 8 5 4
 Обстежуваний повинен повторити їх у зворотному порядку [] 7 4 2

___/2

Прочитайте список букв. Обстежуваний повинен вдарити долонею по столу кожен раз при проголошенні букви А.

Бали не додаються, якщо є дві чи більше помилок.

[] ФБАСМНААЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ

___/1

Серійне віднімання 7 починаючи зі 100.

[] 93

[] 86

[] 79

[] 72

[] 65

4 або 5 правильних віднімань: 3 бали, 2 або 3 прав. відн.: 2 бали, 1 прав. відн.: 1 бал, 0 прав. відн.: 0 балів

___/3

Мова

Повторіть: Я упевнений в одному, тільки Євген — це той, хто може сьогодні допомогти []

Кіт завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті []

___/2

Вербальна швидкість/Назвати за одну хвилину максимальну кількість слів, що починаються на букву Н [] _____ (N ≥ 11 слів)

___/1

Абстракція

Спільне між словами: наприклад, яблуко і апельсин = фрукти [] поїзд і велосипед [] лінійка і годинник

___/2

Відкладене повторення

Повторені слова

БЕЗ ПІДКАЗКИ

Обличчя

Оксамит

Школа

Ромашка

Червоний

[]

[]

[]

[]

[]

Бали присуджуються тільки за названі слова без підказок

___/5

Опційно

Категоріальна підказка

Список слів для вибору

Орієнтація

[] Дата

[] Місяць

[] Рік

[] День тижня

[] Місце

[] Місто

___/6