

ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ



а IL-8 — 631 ± 122 pg/ml ($p < 0,05$), что подчеркивает роль гормонального статуса пациенток, а также необходимость использования базисной противовоспалительной терапии во время ремиссии БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, воспаление, интерлейкин 1 альфа, интерлейкин 4, интерлейкин 8, оксид азота.

SUMMARY

*A. V. Barkova, V. I. Trofimov, S. V. Lapin,
E. A. Surkova, O. Yu. Tkachenko, A. I. Budkova,
V. D. Nazarov*

Parameters of activity of local and systemic inflammation in patients with bronchial asthma women without exacerbation of the disease

The study was conducted to evaluate the activity parameters of local and systemic inflammation in women suffering from bronchial asthma (BA). 119 women with asthma were studied, and 48 with a regular menstrual cycle and 71 in menopause; 38,7% of BA was mild, 61,3% — moderate severity. All patients were examined in the remission phase of the disease. On the background of normal values of conventional indicators of inflammation it was showed a significant increase of IL 1 alpha and IL 8 more in the group of women with regular menstrual cycles and normal body weight, IL1 alpha amounted to 489 ± 80 pg/ml and IL8 — 631 ± 122 pg/ml ($p < 0,05$), which emphasizes the role of hormonal status of patients, and also the necessity of using the basic anti-inflammatory therapy during remission of BA.

Key words: bronchial asthma, inflammation, interleukin 1 alpha, interleukin 4, interleukin 8, nitric oxide.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 616.85-089

**Е. А. Гохман, В. И. Гузева, О. В. Гузева,
В. В. Гузева, В. Р. Касумов, Р. Д. Касумов,
А. Ю. Кабанов, А. К. Куралбаев**

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ ТАКТИКИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность эпилепсии в мире, по данным разных авторов, составляет от 0,4 — 0,8 % [1] до 0,3 — 2 % [2]. У 70 % пациентов эпилепсия хорошо поддается медикаментозной коррекции, и у большинства из них удается достичь ремиссии или снижения частоты приступов. У 30 % с трудноизлечимыми фармакорезистентными формами эпилепсии требуется особое внимание в терапевтическом и диагностическом плане [3 — 6, 8].

«Трудноизлечимыми», «резистентными», «некурабельными», intractable-формами эпилепсии называют такие, при которых тяжесть и частота приступов, сопутствующие неврологические и психические симптомы и (или) побочные действия антиэпилептических препаратов не поддаются удовлетворительной коррекции, неприемлемы для больного и (или) его близких [9]. Истинная фармакорезистентность определяется как неудача в двух

попытках применения монотерапии и одного добавочного АЭП (политерапии), базовых для данного вида приступов, в течение 18 месяцев [13, 14].

Истинная фармакорезистентная эпилепсия оказывает отрицательное влияние на качество жизни как пациентов, так и их родственников. Частые судорожные приступы и побочные эффекты применяемых препаратов оказывают отрицательное влияние на когнитивные функции пациентов. У больных с неконтролируемой эпилепсией чаще наблюдаются смертность, депрессия, увеличивается потребность в медицинской помощи [7]. Основной целью лечения таких пациентов является снижение не только количества приступов, но и их тяжести, улучшение качества жизни, социальной адаптации.

В международные стандарты лечения рефрактерной эпилепсии, кроме медикаментозного лечения, входят хирургическое лечение, стимуляция *n. Vagus* и кетогенная диета [11].

В многочисленных исследованиях последних лет показано, что хирургическое лечение некоторых форм фармакорезистентной эпилепсии улучшает течение заболевания и повышает качество жизни пациентов, причем результат зависит от длительности заболевания до оперативного вмешательства [9]. В настоящее время оперативное вмешательство считается эффективным при некурабельных формах фокальной эпилепсии, и в случае полного удаления эпилептогенной зоны может освободить пациента от приступов и пожизненной антиконвульсантной терапии. Основопологающими принципами хирургического лечения эпилепсии являются точная клиничко-нейрофизиологическая диагностика эпилептического очага и его радикальное удаление под постоянным электрокортикографическим (ЭКОГ) и электросубкортикографическим (ЭСКГ) контролем [7].

Основной целью предоперационного обследования больных является максимально точное оп-

ределение локализации эпилептогенной зоны. Данная задача решается путем тщательного анализа клинико-анамнестических, электрофизиологических и нейровизуализационных данных. В случае близости или совпадения эпилептогенной зоны и функционально значимых зон коры проводятся дополнительные обследования с целью определения последних. Обследование может проводиться с помощью неинвазивных методик, таких как магнитно-резонансная терапия (МРТ), функциональная МРТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и экстракраниальная электростимуляция, и инвазивных — путем прямой электростимуляции коры [10]. «Золотым стандартом» предоперационного обследования на сегодняшний день являются субдуральный мониторинг и прямая электростимуляция коры [16]. Однако недостатками этих видов инвазивных исследований можно считать высокий риск осложнений и довольно высокую стоимость.

Целью исследования является оценка значимости инструментальных нейровизуализационных методов обследования в диагностике фармакорезистентной эпилепсии для определения тактики хирургического лечения.

В проведенной работе использован клинический метод, который основан на исследовании неврологического статуса пациента и анализе приступов. ЭЭГ — неинвазивный метод исследования функционального состояния головного мозга, включающий суммарную регистрацию биоэлектрической активности отдельных зон, областей, долей мозга. Согласно рекомендациям Международной противозепилептической лиги, при первичной постановке диагноза эпилепсии обязательным является проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга (за исключением идиопатических форм эпилепсии с четко очерченной клиникой и ЭЭГ-картиной) [12]. Это связано с тем, что более чем в 60 % случаев эпилепсия развивается на фоне морфологических изменений в ткани головного мозга, которые можно выявить при проведении МРТ [9]. Изменения структуры головного мозга при эпилепсии разнообразны. У детей раннего возраста чаще выявляются пороки развития головного мозга, последствия перенесенных внутриутробных инфекций и кровоизлияний. У взрослых причиной эпилептических припадков могут быть опухоли головного мозга, травмы, инсульты, инфекционные и воспалительные заболевания и их последствия, сосудистые мальформации, паразитозы, острые и хронические интоксикации. Перечисленные патологические процессы относятся к макроструктурным поражениям головного мозга, однако причиной фармакорезистентной эпилепсии могут быть и минимальные

морфологические изменения головного мозга, такие, например, как фокальные кортикальные дисгенезии и дисплазии, гетеротопии, гамартомы. Кортикальной дисгенезией называют нарушение нейрональной миграции на этапах внутриутробного развития, когда микроскопические участки коры головного мозга (серое вещество) находят в нетипичном месте, например, среди слоев нейроглии (в белом веществе головного мозга), где они приобретают эпилептогенные свойства. Рутинная МРТ дает информацию о структурных нарушениях также не во всех случаях. В связи с этим на современном этапе возникла необходимость проведения функциональных методов нейровизуализации, которые позволяют не только прижизненно изучать патологические изменения в различных структурах мозга, но и уточнять некоторые механизмы эпилептогенеза. К таким методам относится диффузионная тензорная МРТ с трактографией, которая является современной технологией для получения морфологических изображений.

Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ МРТ) основана на измерении диффузии воды в каждом объемном элементе (векселе) изображения. В результате этого формируется диффузионная матрица, из которой можно получить три числовых значения и три вектора, описывающие силу и направление диффузии в выбранной точке. При патологических процессах происходит нарушение линейной организации проводящих путей, так как мембраны аксонов являются препятствием для ее диффузии в других направлениях. Тензор диффузии определяется величиной и направлением диффузии молекул воды в трехмерном пространстве, позволяя получить данные о величине анизотропии и направлении диффузии в каждом векселе, обладающем трехмерными координатами. Из значений тензора вычисляются некоторые скалярные индексы (средняя диффузионная способность — MD; фракционная анизотропия — FA). Эти значения тензора могут отражать структурные поломки и специфические патологические процессы [11].

Таким образом, использование комплекса структурных и функциональных методов нейровизуализации позволяет неинвазивно обнаружить причину формирования и динамику эпилептогенеза, оценить эффективность проводимого лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 43 пациента в возрасте от 18 до 68 лет, поступившие на лечение с диагнозом «Фармакорезистентная эпилепсия».

Длительность заболевания составляла в среднем 16,5 ($\pm 0,3$) года. В исследовании участвовали 15 (35 %) женщин и 28 (65 %) мужчин соответственно.

Социально-трудовой статус представлен следующим образом: работающие пациенты – 14 (33 %) человек и инвалиды II и III групп – 29 (67 %) человек.

Этиологическими факторами заболевания являлись черепно-мозговая травма – в 16 (37 %) случаях, последствия перинатальной патологии – в 6 (14 %), патологические образования головного мозга – в 12 (28 %) и нейроинфекции – в 4 (9 %). В предоперационный период всех пациентов обследовали по стандартной диагностической программе ведения больных с эпилепсией [12]. При подтверждении эпилептического характера приступов на ЭЭГ проводилось дополнительное исследование для уточнения морфологического субстрата болезни: МРТ, КТ, ПЭТ, МР-трактография. В интраоперационном периоде для четкого установления эпилептологического очага и установления его границ на открытом мозге выполняли нейрофизиологический мониторинг корковых и глубоких структур по данным ЭКоГ и ЭСКГ через кортикографические и глубинные электроды. Выполнялись следующие виды хирургических вмешательств: височная лобэктомия с резекцией передних $2/3$ височной доли, субпиальная резекция эпилептических очагов, амигдалогиппокампэктомия, в функционально значимых зонах мозга производились субпиальные транссекции. При отборе пациентов принимались во внимание общепризнанные критерии резистентности Р. Kwan, М. J. Brodie, согласно которым, продолжительность активного течения заболевания должна быть не менее двух лет, в течение которых применение двух и более уместных, назначенных в адекватной дозе и хорошо переносимых АЭП в режимах «монотерапия», «монотерапия – комбинация» не имело эффекта. Учитывались также частота и тяжесть приступов, хотя эти критерии не являются жесткими. Оценка результатов хирургического лечения осуществлялась с помощью модифицированной шкалы J. Engel [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных комплексного обследования позволил диагностировать у всех пациентов многоочаговую однополушарную форму височной эпилепсии. По результатам динамического ЭЭГ-мониторинга у всех 43 больных выявлялась обширная устойчивая зона очаговой патологической пароксизмальной активности, локализующаяся в височно-лобной области – 29 больных, в височно-центральной – 9 человек, в височно-теменной – 5 пациентов.

У обследованных пациентов диагностировали следующие формы эпилепсии: симптоматическая фокальная – 11 пациентов (25,5 %), криптогенная фокальная – 2 (4,7 %) пациента, симптоматическая

Таблица 1
Типы эпилептических приступов

Эпилептические приступы	Число больных	
	абс.	%
Простые парциальные	6	13,9
Сложные парциальные со вторичной генерализацией	15	34,9
Генерализованные судорожные (тонико-клонические, тонические, клонические, статические)	22	51,2
Итого	43	100,0

генерализованная – 18 (41,9 %) пациентов, криптогенная генерализованная – 10 (23,2 %) пациентов, неклассифицируемая форма эпилепсии – 2 (4,7 %) пациента.

Приступы возникали при депривации сна у 9 (20,9 %) пациентов, при гипервентиляции – у 11 (25,6 %), связаны с началом менструации у 2 (4,5 %). Наибольшее количество приступов, у 21 человека, 49 %, возникало спонтанно.

Ауры различного характера диагностированы у 38 (88,4 %) пациентов, из которых цефалгическая отмечалась у 18 пациентов (47,3 %), висцеральная – у 13 (34,2 %) больных, зрительная – у 3 (7,9 %) обследованных и эмоциональная – в 4 (10,6 %) случаях.

Чаще отмечались генерализованные судорожные припадки, у 22 человек (51,2 %), реже – сложные парциальные со вторичной генерализацией – в 15 (34,9 %) случаях, и редко – остальные виды пароксизмов.

При исследовании неврологического статуса выявлены поражения черепных нервов у 15 больных (35 %), анизорефлексия – в 11 (25,5 %) случаях, гемипарез – в 10 (23 %) и расстройства речи – в 10 (23 %) случаях. Интеллектуально-мнестические нарушения выявлены у 25 (34,9 %) больных.

Варианты эпилептических приступов у больных приведены в табл. 1.

Основные электрографические изменения в виде патологических очагов на ЭЭГ: острые волны, пик-волновые комплексы, комплексы «острая – медленная волна», чередующиеся с группами медленных волн d – q-диапазона. Очаговые изменения биопотенциалов регистрировались на фоне распространенной дизаритмии (чаще брадиаритмии) и, как правило, сопровождалась билатер-

Таблица 2
Проведенные хирургические вмешательства

Вид хирургического вмешательства	Число больных	
	абс.	%
Передняя височная лобэктомия	17	45,9
Передняя височная лобэктомия с субпиальными транссекциями	6	16,2
Резекция корковых эпилептических очагов	7	19
Транскортикальная амигдалогиппокампэктомия	5	13,5
Субпиальные транссекции в функционально значимых зонах мозга	2	5,4
Итого	37	100,0

Таблица 3
 Результаты хирургического лечения многоочаговой височной эпилепсии по модифицированной шкале J. Engle

Исход лечения, класс по J. Engle	Форма многоочаговой височной эпилепсии			Всего (n = 37)
	височно-лобная (n = 9)	височно-центральная (n = 19)	височно-теменная (n = 9)	
I	4 (45 %)	3 (16 %)	3 (33 %)	10 (27 %)
II	3 (33 %)	8 (42 %)	3 (33 %)	14 (38 %)
III	2 (22 %)	6 (31 %)	2 (22 %)	10 (27 %)
IV	–	2 (11 %)	1 (12 %)	3 (8 %)

ральными высокоамплитудными вспышками пароксизмальной активности.

У 12 (28 %) пациентов при гипервентиляции выявились изменения на ЭЭГ в виде нарастания эпилептиформной активности.

При проведении МРТ у 24 (55,5 %) человек обнаружены структурные изменения в височных и лобных долях мозга в виде субарахноидальных и внутримозговых кист, у 11 (14,5 %) выявлялись порэнцефалические кисты. У 10 (23 %) больных на срезах МРТ наблюдались признаки односторонней (чаще слева) и двусторонней атрофии гиппокампа (мезиального темпорального склероза), гидроцефалия встречалась в 9 % случаев. Асимметрия боковых желудочков обнаружена у 5 (12 %) больных, причем изменения в левом боковом желудочке преобладали. Помимо склеротических трансформаций в гиппокампе, у 4,5 % больных установлены атрофические изменения мозжечка.

ПЭТ проведена у 21 % обследованных больных. Во всех случаях отмечался гипометаболизм глюкозы в пораженной области, который совпадал с эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

При сравнении снимков МРТ и трактографического исследования (11 человек) в 65 % случаев результаты совпадали. МР-картина обеднения трактов белого вещества на уровне теменно-затылочной области установлена в 35 % случаев.

Получены следующие значения ФА: для передних отделов мозга – 0,54, для задних – 0,52. Средняя диффузионная способность для передних отделов мозга составила 0,87, для задних – 0,85. При визуальной оценке симметричности трактов выявлено, что уменьшение их представленности на стороне очага характерно для пациентов с кортикальной дисплазией. В случае наличия мезиального темпорального склероза имело место «обеднение» трактографической картины в противоположном полушарии, что может объясняться феноменом гиппокампальной деафферентации.

Перечень проведенных хирургических вмешательств приведен в табл. 2.

Передняя височная лобэктомия была проведена на наибольшему количеству пациентов – 23 случая (62 %), из них передняя височная лобэктомия с субпиальными транссекциями – у 6 (16,2 %) больных. 5 (13,5 %) пациентам проведена транскорти-

кальная амигдалогиппокампэктомия, резекция корковых эпиочагов – 7 (19 %), субпиальная транссекция в функционально значимых зонах мозга – 2 (5,4 %) пациентам.

Всем пациентам на 2-е сутки после операции проводилась контрольная компьютерная томография головного мозга с целью исключения внутрочерепных ослож-

нений. В послеоперационном периоде нами не было отмечено каких-либо значимых неврологических нарушений у оперированных пациентов, за исключением умеренной общемозговой симптоматики, регресс которой наступал в течение первых нескольких суток после оперативных вмешательств.

Оценка результатов хирургического лечения проводилась по модифицированной шкале J. Engle (табл. 3).

У 37 прооперированных пациентов отсутствие клинических припадков наблюдалось в 10 (27 %) случаях; наличие приступов, не изменяющих качество жизни больных, – у 14 (38 %), снижение частоты приступов более чем на 50 % отмечено у 10 (27 %), у 3 (8 %) больных отмечалось отсутствие значимого клинического улучшения. Недостаточная эффективность проведенных оперативных вмешательств, по нашему мнению, связана с наличием у пациентов достаточно длительного эпилептического анамнеза заболевания, распространением эпилептической активности на функционально значимые зоны коры, повторными черепно-мозговыми травмами, а также нарушением пациентами лечебно-охранительного режима и приема антиконвульсантов в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные комплексного обследования клинико-электрофизиологических и нейровизуализационных исследований (включающих КТ, МРТ, ПЭТ и трактографию) пациентов с фармакорезистентной эпилепсией позволяют уточнить механизмы формирования эпилептической системы и использовать их для обоснования адекватных подходов хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян С. О., Лукьянова Е. Г., Ширяев Ю. С. Современные возможности лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – № 1.
2. Алиханов А. А., Петрухин А. С. Нейровизуализация при эпилепсии: пособие для практических врачей. – М.: Ленем, 2001. – С. 27–33.
3. Громов С. А., Михайлов В. А. и др. Эпидемиология эпилепсии и риск ухудшения качества жизни больных // Невролог. журн. – 1997. – Т. 3. – № 2. – С. 27–30.

4. Гузева В. И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. — М.: Мед. информ. аг-во, 2007. — 568 с.

5. Гусев Е. И., Белоусов Ю. В., Гехт А. Б. и др. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. — СПб., 1999. — С. 11–15.

6. Зенков А. Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. — М.: Медпресс-информ, 2002. — 368 с.

7. Касумов В. Р., Степанова Т. С., Себелев К. И. и др. Корреляция современных методов нейрофизиологии и нейровизуализации в оптимизации диагностики темпоральной эпилепсии: пособие для врачей. — СПб., 2004. — 24 с.

8. Лебедева А. В., Шпак А. А., Митрохина Т. В. и др. Клинико-нейрофизиологические особенности больных фармакорезистентными формами эпилепсии // Нейроиммунология: 10-я конф. — СПб., 2001. — С. 164.

9. Маматханов М. Р., Лебедев К. Э., Себелев К. И. Нейровизуализация при хирургическом лечении медикаментозно-резистентной эпилепсии у детей // Нейрохирургия и неврол. детского возраста. — 2011. — № 3. — С. 10–17.

10. Одинак М. М., Дыскин Д. Е. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение. — СПб.: Политехника, 1997. — 234 с.

11. Хачатрян В. А., Маматханов М. Р., Лебедев К. Э. Вагостимуляция в системе хирургического лечения эпилепсии (обзор литературы) // Нейрохирургия и неврол. детского возраста. — 2012. — № 2–3. — С. 152–161.

12. Annegers J. F., Mauser W. A., Elveback L. R. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy // *Epilepsia*. — 1979. — Vol. 20. — P. 729–737.

13. Basser P. J., Pajevic S., Pierpaoli C. et al. In vivo fiber tractography using DT-MRI data // *Magn. Reson. Med.* — 2000. — Vol. 44. — P. 625–632.

14. Brodie M. J., Overstall P. W., Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group // *Epilepsy Res.* — 1999. — Vol. 37. — P. 81–87.

15. Commission on neuroimaging of the International League Against Epilepsy Recommendations of patients with epilepsy // *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38. — P. 1255–1256.

16. Feely M. Drug treatment of epilepsy // *Brit. Med. J.* — 1999. — Vol. 318. — № 9. — P. 106–109.

17. Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy // *NEJM*. — 2000. — Vol. 342. — № 5. — P. 314–319.

18. Lee J. H., Lee B. L., Park S. C. et al. Experiences of epilepsy surgery in intractable seizures with past history of CNS infections // *Yonsei Med. J.* — 1997. — Vol. 38. — № 2. — P. 73–78.

РЕЗЮМЕ

Е. А. Гохман, В. И. Гузева, О. В. Гузева,
В. В. Гузева, В. Р. Касумов, Р. Д. Касумов,
А. Ю. Кabanov, А. К. Куралбаев

Комплексная оценка клиничко-инструментальных данных для обоснования тактики оперативного лечения больных с резистентными формами эпилепсии

Частые эпилептические приступы и побочные эффекты применяемых препаратов могут оказывать отрицательное влияние на качество жизни. Основной целью в лечении пациентов с эпилепсией является снижение количества приступов, их тяжести, улучшение социальной адаптации. Хирургическое лечение при фармакорезистентной эпилепсии в ряде случаев позволяет снизить частоту приступов, улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Основной задачей предоперационного обследования является максимально точное определение локализации эпилептогенной зоны. В случае близости или наложения эпилептогенной зоны на функционально значимые отделы коры проводятся дополнительные обследования с целью определения последних. В этом помогают данные, полученные с помощью неинвазивных методик, таких как магнитно-резонансная терапия (МРТ), функциональная МРТ, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография и экстракраниальная электростимуляция, и инвазивных путем прямой электростимуляции коры.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, хирургическое лечение, предоперационное обследование.

SUMMARY

E. A. Gokhman, V. I. Guzeva, O. V. Guzeva,
V. V. Guzeva, V. R. Kasumov, R. D. Kasumov,
A. Yu. Kabanov, A. K. Kuralbaev

Complex evaluation of clinical and instrumental data for grounding of the tactics of operative treatment in patients with resistant epilepsy forms

Frequent epileptic seizures and side effects of drugs may have a significant negative impact on the quality of life. The main goal in the treatment of such patients is not only to decrease the number of attacks and their severity, but also to improve social adaptation. Surgical treatment for some forms of pharmacoresistant epilepsy improves prognosis and enhances the quality of life of patients. The main purpose of the preoperative examination is the most accurate localization of the epileptogenic zone. In the case of proximity or the overlapping of the epileptogenic zone with functionally significant parts of the crust, additional surveys to determine the latter are conducted. The survey may be conducted using non-invasive techniques, such as MRI, functional MRI, positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT) and extracranial electrical stimulation or invasive direct electrical stimulation of the cortex.

Keywords: pharmacoresistant epilepsy, surgical treatment, preoperative examination.