

ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ ГАМАРТОМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Ю. Григорьев^{1,2}, М.В. Синкин³, Е.В. Григорьева¹, И.С. Трифонов¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;
Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения
г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Контакты: Игорь Сергеевич Трифонов dr.trifonov@mail.ru

Цель исследования — провести анализ научной литературы, посвященной вопросам диагностики и лечения гипоталамических гамартом.

Материалы и методы. Изучены данные 90 научных источников, опубликованных в 1948–2019 гг.

Результаты. Описана клиническая картина гипоталамических гамартом, разнообразные их классификации, особенности нейровизуализационных и нейрофизиологических методов диагностики, патоморфологического исследования, а также способы хирургического лечения.

Заключение. Трансназальное удаление — перспективный минимально инвазивный метод лечения гипоталамических гамартом IV и V типов по классификации J. Régis и соавт. Согласно данным научной литературы, для удаления I–IV типов гамартом могут быть применены стереотаксические методы деструкции, для II и III типов методом выбора считается эндоскопический трансвентрикулярный доступ, а при IV и V типах может быть выполнено трансназальное трансфеноидальное эндоскопическое удаление.

Ключевые слова: гипоталамическая гамартома, хирургическое лечение, диагностика, стереотаксическая радиочастотная термокоагуляция, эндоскопия, трансвентрикулярный доступ, трансназальный трансфеноидальный доступ, томография

Для цитирования: Григорьев А.Ю., Синкин М.В., Григорьева Е.В., Трифонов И.С. Гипоталамическая гамартома: обзор литературы. *Нейрохирургия* 2019;21(2):94–106.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-2-94-106

Hypothalamic hamartoma. Literature review

A. Yu. Grigoriev^{1,2}, M. V. Sinkin³, E. V. Grigorieva¹, I. S. Trifonov¹

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Deleagatskaya St., Moscow 127473, Russia;

²National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow 117036, Russia;

³N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bol'shaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia

The study objective is to analyze scientific literature on hypothalamic hamartomas' diagnostics and treatment.

Materials and methods. We studied 90 scientific sources, published between 1948 and 2019.

Results. The paper describes clinical picture of hypothalamic hamartomas, their various classifications, specificity of neuroimaging and neurophysiological diagnostics and pathomorphological research, the surgical treatment.

Conclusion. Transnasal resection is a promising and noninvasive method to treat hypothalamic hamartomas of IV and V types by J. Régis classification. According to the scientific literature, stereotactic destruction can be used to resect hamartomas of I–IV types; types II and III require endoscopic transventricular approach, while types IV and V can be resected using endoscopic transnasal transsphenoidal approach.

Key words: hypothalamic hamartoma, surgical therapy, diagnostics, stereotactic radiofrequency thermocoagulation, endoscopy, transventricular approach, transnasal transsphenoidal approach, tomography

For citation: Grigoriev A. Yu., Sinkin M. V., Grigorieva E. V., Trifonov I. S. Hypothalamic hamartoma. Literature review. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(2):94–106.

ВВЕДЕНИЕ

Гипоталамическая гамартома (ГГ) — редкий порок развития центральной нервной системы, распространенность которого составляет 1 случай на 100 тыс. человек [1]. ГГ состоит из нейрональных и глиальных клеток, неправильно распределенных в гипоталамусе [2, 3]. Она располагается на стенке или дне III желудочка или прикрепляется к серому бугру либо к миллиарным телам [3].

Гамартомы не связаны с другими аномалиями и не считаются наследственным заболеванием. Однако в 5 % случаев ГГ выявляются в составе синдрома Паллистера—Холл [4], который в 1980 г. впервые описали у 6 детей J.G. Hall, P.D. Pallister [5]. Синдром Паллистера—Холл характеризуется наличием ГГ в сочетании со спектром нарушений развития: постакиальной полидактилией, гипоплазией гипофиза, расщепленным надгортанником, дисплазией ногтей, атрезией ануса, сердечными и почечными аномалиями и легкой умственной отсталостью. Характерный фенотип синдрома Паллистера—Холл обычно определяется при рождении. Причина заболевания — мутация в гене *GLI3*, расположенном в локусе 7p13 [6].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Ряд авторов предпринимали попытки упорядочить представления о ГГ. О.В. Воуко и соавт. одними из первых предложили классифицировать ГГ по типу их прикрепления к гипоталамусу: на ножке или широким основанием. У всех пациентов с ГГ на ножке наблюдалось преждевременное половое развитие, а у пациентов с ГГ с широким прикреплением — эпилептические приступы [7]. Годом позже P. Mahachoklertwattana и соавт. классифицировали ГГ по размеру на большие (≥ 10 мм) и небольшие (≤ 10 мм) [8].

Другие исследователи стремились построить классификацию с учетом обоих этих критериев — величины ГГ и типа ее прикрепления. Так, J.M. Valdeuzza и соавт. выделили 2 типа и 4 подтипа ГГ: I тип — маленькие ГГ на ножке, прикрепленные гипоталамусу (подтип Ia — прикрепленные к серому бугру, подтип Ib — к миллиарному телу, что обычно проявляется ранним половым развитием); II тип — большие ГГ без ножки, прикрепленные к гипоталамусу (для подтипа IIa характерна небольшая деформация гипоталамуса, для подтипа IIb — выраженная деформация). Эпилептические приступы, как отмечают авторы, чаще наблюдаются при II типе ГГ [9].

К. Arita и соавт. предложили различать парагипоталамические интрагипоталамические гамартомы. Последние имеют больший размер, вызывают деформацию дна III желудочка и клинически проявляются геластическими приступами [10].

Некоторые классификации были основаны на учете величины и локализации ГГ. О. Delalande и М. Fohlen классифицировали ГГ на 4 типа: I тип — внедренные

в гипоталамус горизонтально или сбоку; II тип — внедренные в III желудочек вертикально; III тип — комбинация I и II типов; IV тип — большие или гигантские ГГ [3]. J.U. Choi и соавт. выделили 4 типа ГГ, отличающихся расположением по отношению к дну III желудочка: I тип — располагающиеся ниже дна III желудочка, II тип — сбоку, III тип — полностью в III желудочке, IV тип — диаметром >20 мм [11]. С.Д. Li и соавт. предложили различать 4 типа ГГ: I тип — прикрепленные к дну III желудочка тонкой полоской; II тип — прикрепленные широким основанием; III тип — распространяющиеся в III желудочек и межножковую цистерну, IV тип — располагающиеся полностью в III желудочке [12].

J. Régis и соавт. в 2007 г. описали уже 6 типов ГГ: I тип — ГГ малых размеров с минимальным распространением в III желудочек; II тип — расположенные преимущественно в III желудочке; III тип — в области дна III желудочка; IV тип — распространяющиеся в межножковую цистерну; V тип — соединенные с гипоталамусом тонкой перемычкой; VI тип — гигантские [13]. Эта классификация на данный момент используется наиболее широко.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Распространенность эпилепсии, связанной с ГГ, составляет от 0,5 до 2 случаев на 100 тыс. человек [2, 14]. Эпилептические приступы в среднем начинаются в 10,5–16,0 мес [3, 15].

С анатомическими особенностями ГГ коррелируют 2 клинических фенотипа [10].

При 1-м фенотипе ГГ соединяется с задними отделами гипоталамуса в области миллиарных тел и проявляется эпилепсией, причем наиболее часто — геластическими приступами, дебютирующими в младенчестве и устойчивыми к консервативной терапии [15]. Эпилептическую природу компульсивных всплесков смеха впервые предположил А. Trouseau в 1868 г.: «Он [мальчик с эпилепсией] испытывал приступы, характеризующиеся взрывами смеха; приступы продолжались всего несколько секунд, и пациент быстро восстанавливался и казался очень удивленным...» [16].

В 1957 г. D.D. Daly и D.W. Mulder впервые использовали термин «геластическая эпилепсия» при описании 2 пациентов, у которых патологический смех был основным ее проявлением [17]. В 1971 г. G.G. Cascon и С.Т. Lombroso перечислили основные характеристики геластической эпилепсии: стереотипное повторение иктальяного смеха, не соотносимое с ситуацией или контекстом, в сочетании с другими проявлениями эпилепсии, с наличием изменений на иктальяной или интериктальяной электроэнцефалографии (ЭЭГ) [18]. Т.Р. Tran и соавт. установили, что тяжело определить локализацию поражения при иктальяном смехе, так как он может наблюдаться при лобной, височной, теменной и инсультной эпилепсии [19]. У пациентов

с ГГ геластические приступы, иногда объединенные в серии, происходят с высокой частотой в первый год жизни. Приступы зачастую стереотипны, смех всегда «механический» (без ощущения веселья, радости), без потери сознания, с вегетативными автоматизмами в виде гиперемии лица и расширения зрачков [20]. Во время приступов в результате внезапной активации симпатического отдела центральной нервной системы или нарушения гипоталамо-гипофизарных связей происходит выброс гонадотропинов, 17 β -эстрадиола и соматотропина [21].

В. Oehl и соавт. выявили, что, помимо геластических приступов, у 51 % пациентов с ГГ могут развиваться простые парциальные приступы, у 26 % – сложные парциальные, и у 6 % – вторично-генерализованные тонико-клонические [22]. Это может быть объяснено тесной взаимосвязью ГГ с височной долей (через мамиллярные тела) и с лобной долей (через медиальные отделы гипоталамуса) [21].

Редко, не более чем у 0,5 % пациентов с ГГ, могут иметь место дакритические приступы, характеризующиеся патологическим стереотипным криком, слезотечением, гримасами, всхлипываниями, печальным выражением лица или субъективным ощущением грусти [23]. При катастрофической эволюции приступов может развиваться подобная синдрому Леннокса–Гастро вторично-генерализованная эпилепсия, нетипичные абсансы, атонические, но главным образом тонические и тонико-клонические приступы [21].

При 2-м клиническом фенотипе ГГ соединяется с передними отделами гипоталамуса в области серого бугра и проявляется ранним половым созреванием: у девочек – в возрасте до 8 лет, у мальчиков – до 9 лет [10, 24]. В 80 % случаев оно начинается в возрасте до 2 лет. Существуют несколько гипотез, касающихся причин раннего полового созревания у пациентов с ГГ. Согласно одной из них, ГГ продуцирует биоактивные субстанции, что имитирует процессы, лежащие в основе нормального полового созревания, и это ускоряет сексуальное развитие. Согласно другой гипотезе раннее половое развитие связано с активацией синтеза гонадотропин-рилизинг-гормона, который усиливает секрецию лютеинизирующего и фолликулолизирующего гормонов.

У.М. Chan и соавт. провели исследование с участием 18 пациентов с ГГ, оперированных по поводу фармако-резистентной эпилепсии; у 7 пациентов было раннее половое развитие. Авторы отметили, что у пациентов с ранним половым развитием ГГ имели больший размер и контактировали с серым бугром и воронкой головного мозга. Все 18 опухолей продуцировали гонадотропин-рилизинг-гормон и трансформирующий фактор роста α , который стимулировал высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона [25].

Третья гипотеза объясняет раннее половое развитие спорадическими альтерациями в генах и морфоген-

етических путях, которые регулируют эмбриональное развитие вентрального таламуса и дна III желудочка [26].

У большинства пациентов с геластическими приступами имеются сопутствующие патологии: пороки развития, психические расстройства и нарушения поведения. Примерно у 50 % больных развиваются множественные эпилептические приступы с когнитивными и поведенческими нарушениями [27].

У детей с геластическими приступами, обусловленными наличием ГГ, до развития симптомов эпилепсии, как правило, отсутствуют когнитивные нарушения, однако позже у них развиваются психические расстройства и нарушения поведения, которые зачастую коррелируют с тяжестью эпилепсии и выраженностью изменений на ЭЭГ [21]. Описан большой спектр когнитивных нарушений, включающий расстройства аутистического спектра и дефицит внимания, связанные с агрессией, яростью и гиперактивностью. Наиболее частый психиатрический диагноз взрослых – депрессивные и тревожные расстройства, реже психозы или тяжелые расстройства личности. У пациентов с поздним началом эпилепсии или ГГ небольшого размера не развиваются когнитивные или поведенческие расстройства [28].

ДИАГНОСТИКА

Поскольку по строению ГГ напоминает серое вещество, при **рентгеновской компьютерной томографии** она выглядит как образование средней плотности, однородной структуры, размером от 5 до 40 мм и не накапливает контрастное вещество. В ГГ большого размера иногда обнаруживают мелкие кисты и кальцинаты. В целом компьютерная томография не является методом выбора при диагностике ГГ.

Как указано выше, выделяют ГГ на широком основании и на ножке. ГГ I типа растут из мамиллярной области и способны вызывать смещение и деформацию мамиллярных тел. При этом свод смещается кпереди и латерально, наблюдается расширение III желудочка. Исследования показывают, что в 97 % случаев при **магнитно-резонансной томографии** выявляют интрагипоталамическое распространение ГГ, которая оттесняет кпереди переднюю комиссуру свода и серое вещество гипоталамуса и располагается между сводом мозга, мамиллярными телами и мамиллярно-таламическим трактом. В 16 % обнаруживают сопутствующие ГГ патологические изменения интенсивности белого вещества в височной доле, в 6 % наблюдений – арахноидальные кисты [29]. ГГ на ножке встречаются реже, исходят непосредственно из гипоталамуса и растут в сторону супраселлярной цистерны.

Гамартомы не прогрессируют, но по мере развития головного мозга увеличиваются в размерах [29, 30]. Интенсивность сигнала при стандартной магнитно-резонансной томографии определяется строением ГГ.

Поскольку по структуре она напоминает кору, на T1-взвешенных изображениях (ВИ) ГГ выглядит изоинтенсивной, на T2-ВИ — изо- или гиперинтенсивной. Степень повышения интенсивности сигнала на T2-ВИ напрямую зависит от количества глиальных клеток в ГГ. Увеличение количества глиальных клеток также коррелирует с размером ГГ, что подтверждается при патоморфологическом исследовании [31]. По периферии ГГ, в отличие от глиом, имеется гипоинтенсивный ободок, представляющий собой слой миелиновых волокон и особенно хорошо заметный на стандартных T2-ВИ в режиме тонких срезов (толщиной ≤ 3 мм) [30].

Структура ГГ, как правило, однородна (кисты в ГГ выявляют в 2–3 % наблюдений), а контрастное усиление в случае ГГ малоинформативно, так как они не накапливают контрастное вещество. Это сближает ГГ с другими интракраниальными опухолями, прежде всего с глиомой гипоталамуса и хиазмы, и затрудняет дифференциальный диагноз. Дополнительным методом исследования может стать **протонная магнитно-резонансная спектроскопия**. В связи с малым содержанием зрелых нервных клеток для ГГ характерно относительное снижение пика N-ацетиласпартата и его соотношения с креатином, повышение пика миоинозитола и незначительное повышение пика холина и его соотношения с креатином. При глиоме II–III степени злокачественности, напротив, повышается пик холина, снижается пик креатина и появляется пик лактата, который не наблюдается при ГГ.

Для определения роли ГГ в возникновении эпилептических приступов А. J. Leal и соавт. провели **ЭЭГ-ассоциированную функциональную магнитно-резонансную томографию** у мальчика 2 лет с ГГ с фармакорезистентными геластическими приступами. Интериктальная ЭЭГ выявила мультифокальные спайки, в основном в лобной и теменно-затылочной областях левого полушария. Авторы отметили выраженное и раннее повышение уровня оксигенации головного мозга в 3 из 5 приступов, записанных в течение 1 исследования. Интересно, что уровень оксигенации начинал повышаться всегда в ГГ, а затем этот процесс распространялся на левый гиппокамп и затылочную долю, потом на левую поясную извилину и далее на заднелатеральные отделы лобной доли. Иктальная ЭЭГ выявила раннюю активацию коры левой височной и затылочной долей головного мозга с распространением на левую лобную долю [32]. Данные этого исследования в последующем могут помочь описать динамическую модель распространения приступа у пациентов с ГГ.

Поскольку ГГ в 5 % случаев входят в состав синдрома Паллистера–Холл, который вызван мутацией в гене *GLI3*, у некоторых пациентов с ГГ проводилось генетическое исследование. Так, D.W. Craig и соавт. у 20 % пациентов с ГГ, прошедших хирургическое лечение, выявили мутации в гене *GLI3* [4]. M.S. Hilde-

brand и соавт. в 2016 г. при обследовании 38 пациентов с ГГ и геластическими приступами установили наличие мутаций в гене *GLI3* в 37 % случаев [33]. Однако клиническая эффективность генотипирования ткани ГГ отсутствует, поэтому оно не проводится рутинно [30].

A. Palmiini и соавт. в 2002 г. [34] и P. Ryvlin и соавт. в 2003 г. [35] с помощью **позитронной эмиссионной томографии** выявили зону фокального коркового гипометаболизма, которая располагалась ипсилатерально по отношению к области наиболее выраженных изменений биоэлектрической активности головного мозга, определенной при скальповой ЭЭГ. Гипометаболизм обычно наблюдался в зонах эпилептической сети, управляемой ГГ. Данные изменения могут быть результатом распространения иктальной активности или независимыми зонами генерации активности. В исследованиях A. Palmiini и соавт. [36], E. Shahar и соавт. [37] и H. Wakamoto и соавт. [38] была выявлена зона гиперметаболизма глюкозы в ГГ во время пароксизмальной активности. Данные позитронной эмиссионной томографии подтвердили, что зоной начала геластических приступов являются ГГ.

При оценке регионарного церебрального кровотока во время геластических приступов также были получены результаты, свидетельствующие о том, что ГГ являются зоной начала приступов. В исследованиях S. Arroyo и соавт. [39], O. Delalande и соавт. [3], M.P. DiFazio и соавт. [40], C. Dunoyer и соавт. [41] проводилась иктальная **одnofотонная эмиссионная компьютерная томография**, при которой была выявлена выраженная гиперперфузия в ГГ после геластических приступов, в последующем с нормализацией кровотока в интериктальной фазе.

Патоморфологические особенности. S.W. Coons и соавт. в 2007 г. впервые описали гистопатологические процессы в ГГ на основе изучения операционного материала, полученного при удалении ГГ у 57 пациентов для лечения фармакорезистентной эпилепсии. При окрашивании препарата гематоксилином и эозином были выявлены кластеры небольших нейронов, смешанные с глией, и относительно редкие крупные нейроны. В данном исследовании нейрональные кластеры были общей особенностью, но часто имели нечеткие, плохо дифференцируемые поля. Кластеры могли различаться количеством, размером и плотностью как в одном, так и в разных случаях. Одна из особенностей кластерных континуумов — небольшие узлы с 10–20 нейронами, которые могли быть сгруппированы в виде гроздьев винограда, при этом противоположный конец кластерного континуума состоял из больших массивов, содержащих тысячи нейронов. Кластеры плеоморфные, не сферичные [42]. J. Wu и соавт. в 2015 г. предположили, что нейрональный кластер — это функциональная единица эпилептогенеза ГГ. Больше понимание трехмерной микроанатомии нейрональных кластеров ГГ и определение границ

кластера считается перспективным направлением будущих исследований [43]. При визуальном анализе S.W. Coons и соавт. классифицировали кластеры по типу клеток (нейрональные или глиальные) и распределению нейронов (нодулярное или диффузное). Клетки нейронального типа выявлены в 58 % случаев, глиальные – в 42 %; нейроны распределялись нодулярно в 68 % случаев, диффузно – в 32 % [42].

Нейропилль ГГ зачастую имеет губчатое строение и плотно окрашивается синаптическими маркерами, такие как синаптофизин и синаптосомальный белок 25. Миелиновые волокна редко и беспорядочно распределены в пределах ГГ, за исключением случаев, когда тяжи соединяются в субэпендимальные поля поражения. Пролиферативная активность ГГ крайне низка. Результат иммуногистохимического окрашивания антителами к Ki-67 отрицательный в 63 % случаев; слабое окрашивание выявляют в 10 % [42]. В тканях ГГ отсутствует клеточная атипия с цитомегалическими и дисморфическими клетками. Ткань ГГ обычно легко дифференцировать от ткани нормального гипоталамуса, представленной узлами ганглиозных клеток и заметными пучками миелиновых волокон. До сих пор гистопатологические особенности ГГ, связанные с эпилепсией, по-видимому, не дифференцированы в зависимости от других клинических особенностей: пола, наличия нарушения интеллекта или преждевременного полового созревания [30, 42].

ЭЭГ. В межприступный период у пациентов с ГГ, страдающих геластическими приступами, на рутинной ЭЭГ отсутствуют изменения или определяется неспецифическое уплощение фоновой биоэлектрической активности, вероятно возникающее вследствие расположения эпилептогенной зоны в диэнцефальной области. При анализе 584 геластических приступов, зарегистрированных у 65 пациентов во время длительного видео-ЭЭГ-мониторинга, в 75 % наблюдений изменений биоэлектрической активности не выявлено. В тех случаях, когда иктальные изменения на ЭЭГ все же отмечались, у 55 % пациентов была зарегистрирована генерализованная активность, а у 43 % определена фокальная зона начала приступов, которая в 89 % находилась в лобно-височных областях со смещением, соответствующим расположению ГГ [44].

C. Munagi и соавт. в 1995 г. сообщили о первом инвазивном ЭЭГ-мониторинге у пациента с ГГ, проявлявшейся геластическими приступами [45]. В том же году исследователи из Монреаля провели длительный инвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг у 2 детей с ГГ [26]. Эти исследования впервые представили прямые доказательства того, что зона начала геластических приступов расположена в ГГ. Дополнительным доказательством этого является воспроизводимость стереотипных приступов при электрической стимуляции глубинных контактов, расположенных непосредственно в ГГ, что было выявлено P. Kahane и соавт. [46].

Сочетание геластических и сложных парциальных или вторично-генерализованных приступов свидетельствует о распространении разрядов, возникающих в ГГ, в лобную и височную доли.

ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗ

Вторичный эпилептогенез – индукция эпилептической активности в клеточных элементах изначально нормальной нейронной сети за счет взаимосвязанной эпилептогенной зоны [47]. Этот процесс может быть связан со снижением порога чувствительности – киндлингом (kindling), при котором постоянная предпороговая стимуляция определенных областей мозга приводит к прогрессирующему усилению пароксизмальной активности [48]. F. Mogrel и соавт. выделили 3 стадии вторичного эпилептогенеза. На 1-й (зависимой) стадии эпилептиформные изменения, обнаруженные во вторичном фокусе, обусловлены активностью в первичной зоне начала приступов. Удаление первичного эпилептогенного очага приводит к немедленному прекращению приступов во вторичной эпилептогенной зоне. На 2-й (промежуточной) стадии независимая от первичного очага интериктальная пароксизмальная активность и независимые приступы выявлены во вторичном фокусе. После удаления первичного эпилептогенного очага приступы, обусловленные активностью вторичной зоны, сначала сохраняются, но через некоторое время прекращаются. На 3-й (независимой) стадии пароксизмальная активность во вторичном эпилептогенном очаге сохраняется после удаления первичной эпилептогенной зоны [49]. Вторичный эпилептогенез был подробно изучен за последние 50 лет на животных, однако его существование и его роль в развитии эпилепсии у людей остается предметом споров [50].

Клеточные механизмы в ГГ, ответственные за собственный эпилептогенез, до конца не изучены. Выказано несколько предположений. Во-первых, сеть нейронов или определенное количество синхронно возбужденных нейронов могут преодолеть локальный механизм ингибирования в очаге и позволить приступу распространиться [51]. Электрофизиологические исследования, проведенные у пациентов с удаленными ГГ, свидетельствуют о том, что в ней присутствуют схожие с небольшими ГАМК-ергическими интернейронами клетки, имеющие собственную пейсмейкерную высокочастотную осциллирующую активность. Увеличение синхронности колебаний в сетях этих клеток приводит к возбуждению нейронов в ГГ, вызывая развитие эпилептических приступов [52]. На сегодняшний день модель развития эпилепсии у животных с ГГ не определена. Однако за основу при описании эпилептогенеза можно взять модель развития аудиогенной эпилепсии у грызунов, предложенную в 1987 г. С. Marescaux и соавт. [53]. Во время аудиогенного киндлинга пароксизмальная активность генерируется

в нижних буграх четверохолмия, распространяясь от ствола головного мозга к переднему мозгу, и может захватывать гиппокамп, а также неокортикальные отделы, что в конечном итоге приводит к генерализованным тонико-клоническим приступам [54].

Время, необходимое для индуцирования вторичного эпилептогенного очага за счет киндлинга, прогрессивно увеличивается при переходе от земноводных к приматам; сложность задействованных нейронных сетей также растет. Электрографические изменения, соответствующие вторичному очагу, формируются в течение нескольких часов в мозге амфибий, в течение нескольких дней у крыс, в течение недель и месяцев у белых обезьян, в течение месяцев и лет у макаков [50]. Локализация вторичного фокуса зависит от кортикально-кортикальных связей и может возникать в гомологичной контралатеральной коре (зеркальный фокус) или в других взаимосвязанных областях [51].

В настоящее время отсутствуют прямые доказательства независимого вторичного эпилептогенеза в ГГ. Приступы дополнительных типов у пациентов с ГГ появляются с некоторой задержкой после начала геластических приступов. В работе J. Scholly и соавт. при анализе клинической картины приступов у 15 пациентов с ГГ во всех случаях помимо геластических приступов были отмечены один или несколько приступов других типов. У 14 пациентов наблюдались дискогнитивные приступы, указывавшие на вовлечение в приступ височной, лобной и теменной долей. У 8 пациентов первыми приступами в истории заболевания были геластические. Представленные данные о наличии временного промежутка между возникновением геластических приступов в первичной эпилептогенной зоне и развитием впоследствии приступов во вторичном очаге подтверждают гипотезу о независимом вторичном эпилептогенезе [50].

Другая характерная особенность вторичного эпилептогенеза — наличие анатомической и функциональной взаимосвязи между первичной и вторичными эпилептогенными зонами. В исследованиях J.F. Kergigan и соавт. [27], A. Valentin и соавт. [55], S. Arroyo и соавт. [56] изучены анатомические связи ГГ с мамиллярными телами, сводом, мамиллоталамическими путями, поясной извилиной и миндалевидным телом у животных и человека. Авторы при иктальной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии подтвердили существование замкнутой функциональной связи между ГГ и гипоталамусом, ипсилатеральным таламусом, в частности с передним и медиодорсальными ядрами таламуса. Доказательством данной концепции «внутреннего эпилептогенеза ГГ» может служить тот факт, что при полном удалении ГГ геластические приступы прекращаются. Другие типы приступов могут тоже прекратиться после удаления ГГ, в то время как при изолированной неокортикальной резекции контроль над приступами достигнут не будет [50].

В исследовании, проведенном J. Scholly и соавт. в 2013 г., у 2 пациентов с длительностью эпилепсии >30 лет после удаления ГГ геластические приступы полностью прекратились, однако сохранялись дискогнитивные приступы с зоной начала в височной доле. Через 2 года после удаления ГГ у пациентов была проведена переднемедиальная височная лобэктомия, после которой был достигнут полный контроль над приступами. При патоморфологическом исследовании удаленной височной доли в обоих случаях патологии выявлено не было [57]. Данная работа свидетельствует о существовании независимой экстрагипоталамической вторичной эпилептогенной зоны, без удаления которой получить контроль над приступами не удалось.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В 1967 г. D.W. Northfield и D.S. Russel впервые сообщили об успешном удалении ГГ, вызывавшей преждевременное половое созревание [58]. В 1969 г. J.E. Paillas и соавт. первыми описали клиническую, радиологическую и гистологическую картину ГГ, приводившей к эпилептическим приступам, и провели ее хирургическое удаление для предотвращения приступов [59]. Данные публикации послужили стимулом к активному изучению различных терапевтических и хирургических подходов к лечению фармакорезистентных форм эпилепсии, обусловленных ГГ. В 1993 г. G.D. Cascino и соавт. при проведении инвазивного видео-ЭЭГ-мониторинга у 90 % пациентов с ГГ выявили зону начала приступов в передних отделах височной доли, однако в гамартуме инвазивные электроды установлены не были, и в последующем, после резекции передних отделов височной доли, ни у одного пациента контроль над приступами достигнут не был [60]. Данное исследование доказало неэффективность передней медиальной лобэктомии у пациентов с ГГ.

В 1995 г. C. Munari и соавт., используя метод стерео-ЭЭГ, зарегистрировали иктальные разряды из ГГ, подтвердив ее значение как эпилептогенного поражения [45]. Одновременно в поддержку данной гипотезы была опубликована работа R. Kuzniecky, в которой автор выявил гиперперфузию ГГ по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [61]. После этих сообщений S. Berkovic и соавт. [62, 63] и J.L. Freeman и соавт. [64] выполнили серию успешных удалений ГГ, после чего у пациентов был получен полный контроль над приступами, снизилась выраженность психических расстройств, а также улучшились когнитивные функции.

Авторы подчеркивали техническую сложность хирургических вмешательств, но не упоминали о хирургических осложнениях. Миф о безопасности хирургических вмешательств в 2002 г. развеял A. Palmieri и соавт., сообщив, что при удалении ГГ через птериональный и субфронтальный доступы у 53 % пациентов

наблюдаются те или иные осложнения: у 4 (30 %) из 13 пациентов — ишемические изменения в таламусе или внутренней капсуле с развитием транзиторного гемипареза длительностью до нескольких месяцев; у 4 (30 %) из 13 — парез глазодвигательного нерва, разрешившийся у 3 пациентов; у 1 (7,5 %) из 13 — нарушение секреции антидиуретического гормона [34].

Первый симпозиум, посвященный лечению ГГ, был проведен F. Andermann в 2001 г. в Монреальском неврологическом институте (Montreal Neurological Institute) [65]. Выявление осложнений после традиционных открытых хирургических вмешательств способствовало развитию альтернативных доступов (транскаллезного [66], эндоскопического трансвентрикулярного [67]) и методов лечения (термокоагуляции [68], брахитерапии [69] и радиохирургии [70]). В 2003 г. O. Delalande предложил классифицировать подходы к хирургическому лечению ГГ. Для резекции или разъединения ГГ, которые расположены ниже уровня дна III желудочка, он предлагал хирургическое удаление с использованием низких доступов (птерионального); для удаления ГГ, которые расположены выше дна III желудочка, — использование высоких доступов (транскаллезного, эндоскопического трансвентрикулярного), а также термокоагуляции, брахитерапии и радиохирургии [3].

В конце 2000-х годов были опубликованы работы, в которых были подробно освещены преимущества радиохирургии перед открытыми вмешательствами — снижение частоты нейропсихологических и эндокринных нарушений [3]. Эндокринные нарушения включали развитие транзиторного несахарного диабета, увеличения риска развития постоянного несахарного диабета, гипотиреоза и дефицита гормона роста. J.L. Freeman и соавт. в 2003 г. отметили послеоперационное увеличение массы тела (индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$) в результате стимуляции аппетита у 45 % пациентов после транскаллезного удаления гамартом [71]. В 2006 г. J. Régis и соавт. впервые описали результаты радиохирургического лечения 60 пациентов с ГГ: в 37 % случаев был получен полный контроль над приступами, а осложнений (нарушения памяти, эндокринных нарушений, гиперфагии, острых нарушений мозгового кровообращения, увеличения массы тела) зарегистрировано не было [72]. Авторы отметили, что радиохирургическое лечение возможно при ГГ I–IV типов и противопоказано при ГГ V типа [72]. В 2008 г. A. Schulze-Bonhage отметили увеличение массы тела у 59 % пациентов после эндоскопического трансвентрикулярного удаления ГГ и у 16 % пациентов после брахитерапии [73]. В проспективном исследовании F. Castinetti и соавт. участвовали 54 пациента с ГГ, у которых после радиохирургического лечения масса тела не увеличилась [74]. По данным разных авторов, у 75 % пациентов после транскаллезного удаления, у 24–58 % пациентов после эндоскопического трансвентрикулярного удаления и у 20–50 % пациентов

после брахитерапии были отмечены нарушения памяти [75–77]. Транзиторные и постоянные нарушения кратковременной памяти наблюдались соответственно у 58 и 8 % пациентов после транскаллезного удаления, у 14 и 8 % после эндоскопического трансвентрикулярного удаления [76, 77]. В 2010 г. А.В. Голанов и соавт. проанализировали опыт стереотаксического радиохирургического лечения 7 пациентов с ГГ и у 6 пациентов выявили уменьшение частоты приступов [78].

В 2010 г. в функциональной нейрохирургии начато применение новых стереотаксических методов термокоагуляции в сочетании с магнитно-резонансной навигацией: фокусированного ультразвука высокой интенсивности и лазерной интерстициальной термотерапии [79]. Публикаций об использовании фокусированного ультразвука высокой интенсивности для лечения ГГ в настоящее время нет. Результаты термотерапии проанализированы в работе V.X. Du и соавт. (2017), которые применили этот метод для лечения 25 пациентов с ГГ. У 21 (84 %) пациента после термотерапии достигнут контроль над приступами; постоянные послеоперационные осложнения развились в 3 случаях: в 1 — возникла эпидуральная гематома в зоне установки стрежня для термокоагуляции (было проведено ее открытое хирургическое удаление); в 1 — во время процедуры произошел сбой программного обеспечения, потребовавший ее остановки в ручном режиме, в 1 — развился тяжелый амнестический синдром с конфабуляциями. Эндокринных нарушений после термотерапии зарегистрировано не было [80].

Ранее мы описали клинические случаи успешного хирургического лечения 2 пациентов с ГГ — трансфеноидального эндоскопического удаления ГГ [81]. Применение этой методики при удалении ГГ не было описано в российских и зарубежных публикациях.

Трансназальный трансфеноидальный доступ позволяет эндоскопически удалить ГГ, расположенные за стеблем гипофиза. Наличие угловой оптики и углового инструментария дает возможность безопасно выделить и удалить новообразование, расположенное в области гипоталамуса. Благодаря сохранению стебля гипофиза в процессе эндоскопического удаления частота осложнений, в частности гипоталамических нарушений, должна быть сопоставима с таковой при удалении этих новообразований через другие доступы. Небольшое число наблюдений не позволяет в настоящее время судить о частоте развития послеоперационной ликвореи. Исходя из идентичности доступов, применяемых при удалении менингиом области бугорка турецкого седла, других новообразований, расположенных супраселлярно, и ГГ, можно сделать вывод о сопоставимости частоты развития послеоперационной ликвореи при использовании трансназального трансфеноидального доступа и расширенных супраселлярных доступов со стандартной пластикой основания черепа с применением как аутологических

Методы хирургического лечения гипоталамической гамарты
Surgical treatment of hypothalamic hamartoma

Автор Author	Год публикации Year of publication	Метод лечения Treatment type	Число пациентов Number of patients	Частота достижения контроля над приступами, % Frequency of controlled seizures, %	Частота возникновения нарушения памяти, % Frequency of memory deficit, %	Частота эндокринных нарушений, % Frequency of endocrine disorders, %	Частота гиперфазии или увеличения массы тела, % Frequency of hyperphagia or weight gain, %	Частота острых нарушений мозгового кровообращения, % Frequency of acute disorders of cerebral circulation, %
A. Palmiini и соавт. [34] A. Palmiini et al. [34]	2002	Птериональный и субфронтальный доступ Pterional and subfrontal approach	13	15	—	8	8	30 (8)**
O. Delalande, M. Fohlen [3]	2003	Птериональный ± эндоскопический Pterional ± endoscopic approach	14	21	—	35	7	14 (7)**
A.S. Harvey и соавт. [82] A.S. Harvey et al. [82]	2003	Транскаллозный Transcallosal approach	29	52	36 (13)*	20	34	7 (0)**
Y. Ng и соавт. [83] Y. Ng et al. [83]	2006	Транскаллозный Transcallosal approach	26	54	58 (8)*	15	19	4 (0)**
E. Procaccini и соавт. [84] E. Procaccini et al. [84]	2006	Трансвентрикулярный эндоскопический Endoscopic transventricular approach	26	42	—	12	12	0
J. Régis и соавт. [72] J. Régis et al. [72]	2006	Гамма-нож Gamma knife	60	37	0	0	0	0
Y. Ng и соавт. [76] Y. Ng et al. [76]	2008	Трансвентрикулярный эндоскопический Endoscopic transventricular approach	37	49	14 (8)*	0	14	30 (0)**
A. Schulze-Bonhage и соавт. [73] A. Schulze-Bonhage et al. [73]	2008	Брахитерапия Brachytherapy	24	38	21 (8)*	0	17	0
A.A. Wilfong, D.J. Curry [85]	2013	Стереотаксическая лазерная термокоагуляция Stereotactic laser thermocoagulation	14	80	0	0	0	0
A. Calisto и соавт. [86] A. Calisto et al. [86]	2013	Трансвентрикулярная эндоскопическая термокоагуляция Endoscopic transventricular thermocoagulation	20	40	10	5	—	5 (0)**

Окончание таблицы
The end of the table

Автор Author	Год публикации Year of publication	Метод лечения Treatment type	Число пациентов Number of patients	Частота достижения контроля над приступами, % Frequency of controlled seizures, %	Частота возникновения нарушения памяти, % Frequency of memory deficit, %	Частота эндокринных нарушений, % Frequency of endocrine disorders, %	Частота гиперфатии или увеличения массы тела, % Frequency of hyperphagia or weight gain, %	Частота острых нарушений мозгового кровообращения, % Frequency of acute disorders of cerebral circulation, %
S. Kameyama и соавт. [87] S. Kameyama et al. [87]	2016	Стереотаксическая радиочастотная термокоагуляция Stereotactic radiofrequency thermocoagulation	100	71	9 (0)*	2	28	0
V.X. Du и соавт. [80] V.X. Du et al. [80]	2017	Лазерная интерстициальная термотерапия Laser interstitial thermal therapy	25	84	(4) *	0	0	4 (0)**
J. Régis и соавт. [88] J. Régis et al. [88]	2017	Гамма-нож Gamma knife	57	39,6	0	0	0	0
D.S. Xu и соавт. [89] D.S. Xu et al. [89]	2018	Лазерная интерстициальная термотерапия Laser interstitial thermal therapy	18	66	27 (0)*	16	—	—
D.J. Curry и соавт. [90] D.J. Curry et al. [90]	2018	Лазерная абляция Laser ablation	71	78	—	—	—	—
А. Ю. Григорьев и соавт. [81] A. Yu. Grigoriev et al. [81]	2019	Эндоскопический трансфеноидальный доступ Endoscopic transnasal transphenoidal approach	2	100	—	—	—	—

* В скобках указана частота постоянного нарушения памяти.

** В скобках указана частота постоянного гемипареза.

* The frequency of permanent memory deficits is indicated in brackets.

** The frequency of permanent hemiparesis is indicated in brackets.

(кость, жир, фасция, слизисто-периостальный лоскут), так и других пластических (тахокомб, фибринотромбиновый клей) материалов [81].

Сравнительный анализ данных научной литературы об эффективности методов хирургического лечения ГГ, частоте различных исходов и осложнений приведен в таблице.

В настоящее время открытое удаление ГГ через птериональный, субфронтальные доступы почти не применяется ввиду низкой эффективности в достижении послеоперационного контроля над приступами и наличия большого количества осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из данных литературы, можно заключить, что наиболее эффективными методами хирургического лечения ГГ, позволяющим получить контроль над приступами у 78–84 % пациентов, являются лазерная абляция и лазерная интерстициальная термотерапия. Стереотаксические методы деструкции имеют большие перспективы и быстро развиваются, однако не всегда доступны ввиду высокой стоимости оборудования.

В настоящее время не проведено рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих безопасность и эффективность разных хирургических методов лечения ГГ. Тот факт, что у каждого метода лечения имеются свои показания, препятствует точному сравнению методов. Единственное проспективное исследование выполнено J. Régis и соавт. Оно посвящено изучению метода гамма-ножа в лечении ГГ. Опубликованные в 2017 г. результаты этого исследования свидетельствуют о безопасности и эффективности применения гамма-ножа для удаления ГГ [88].

Трансназальное удаление ГГ считается перспективным малоинвазивным методом лечения ГГ IV и V типов.

Согласно данным литературы для удаления ГГ I–IV типов по классификации J. Régis и соавт. могут быть применены стереотаксические методы деструкции, для II и III типов методом выбора считается эндоскопическое трансвентрикулярное удаление, а при ГГ IV и V типах может быть применен трансназальный трансфеноидальный эндоскопический доступ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alves C., Barbosa V., Machado M. Giant hypothalamic hamartoma: case report and literature review. *Childs Nerv Syst* 2013;29(3):513–6. DOI: 10.1007/s00381-013-2022-y.
- Brandberg G., Raininko R., Eeg-Olofsson O. Hypothalamic hamartoma with gelastic seizures in Swedish children and adolescents. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8(1):35–44. DOI: 10.1016/j.ejpn.2003.10.003.
- Delalande O., Fohlen M. Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003;43(2):61–8.
- Craig D.W., Itty A., Panganiban C. et al. Identification of somatic chromosomal abnormalities in hypothalamic hamartoma tissue at the GLI3 locus. *Am J Hum Genet* 2008;82(2):366–74. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.10.006.
- Hall J.G., Pallister P.D., Clarren S.K. et al. Congenital hypothalamic hamartoblastoma, hypopituitarism, imperforate anus and postaxial polydactyly – a new syndrome? Part I: clinical, causal, and pathogenetic considerations. *Am J Med Genet* 1980;7(1):47–74. DOI: 10.1002/ajmg.1320070110.
- Al-Hail H.J. et al. Hypothalamic hamartoma presenting with gelastic seizures, generalized convulsions, and ictal psychosis. *Neurosciences (Riyadh)* 2010;15(1):43–5.
- Boyko O.B., Curnes J.T., Oakes W.J., Burger P.C. Hamartomas of the tuber cinereum: CT, MR, and pathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12(2):309–14.
- Mahachoklertwattana P., Kaplan S.L., Grumbach M.M. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(1):118–24. DOI: 10.1210/jcem.77.1.8325933.
- Valdeza J.M., Cristante L., Dammann O. et al. Hypothalamic hamartomas: with special reference to gelastic epilepsy and surgery. *Neurosurgery* 1994;34(6):949–58.
- Arita K., Ikawa F., Kurisu K. et al. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg* 1999;91(2):212–20. DOI: 10.3171/jns.1999.91.2.0212.
- Choi J.U., Yang K.H., Kim T.G. et al. Endoscopic disconnection for hypothalamic hamartoma with intractable seizure. Report of four cases. *J Neurosurg* 2004;100(5 Suppl Pediatrics):506–11. DOI: 10.3171/ped.2004.100.5.0506.
- Li C.D., Luo S.Q., Tang J. et al. Classification of hypothalamic hamartoma and prognostic factors for surgical outcome. *Acta Neurol Scand* 2014;130(1):18–26. DOI: 10.1111/ane.12209.
- Régis J., Scavarda D., Tamura M. et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14(2):73–9. DOI: 10.1016/j.spen.2007.03.005.
- Shahar E., Kramer U., Mahajnah M. et al. Pediatric-onset gelastic seizures: clinical data and outcome. *Pediatr Neurol* 2007;37(1):29–34. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.03.003.
- Parvizi J., Le S., Foster B.L. et al. Gelastic epilepsy and hypothalamic hamartomas: neuroanatomical analysis of brain lesions in 100 patients. *Brain* 2011;134(Pt 10):2960–8. DOI: 10.1093/brain/awr235.
- Trousseau A. De l'épilepsie. *Clinique Medicale de L'Hotel-Dieu de Paris*. Paris, 1877. Pp. 89–155.
- Daly D.D., Mulder D.W. Gelastic epilepsy. *Neurology* 1957;7(3):189–92.
- Gascon G.G., Lombroso C.T. Epileptic (gelastic) laughter. *Epilepsia* 1971;12(1):63–76. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1971.tb03916.x.
- Tran T.P., Truong V.T., Wilk M. et al. Different localizations underlying cortical gelastic epilepsy: case series and review of literature. *Epilepsy Behav* 2014;35:34–41. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.03.024.
- Kameyama S., Masuda H., Murakami H. Ictogenesis and symptomatogenesis of gelastic seizures in hypothalamic hamartomas: an ictal SPECT study. *Epilepsia* 2010;51(11):2270–9. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02739.x.
- Striano S., Striano P. Clinical features and evolution of the gelastic seizures – hypothalamic hamartoma syndrome.

- Epilepsia 2017;58 Suppl 2:12–5.
DOI: 10.1111/epi.13753.
22. Oehl B., Brandt A., Fauser S. et al. Semiologic aspects of epileptic seizures in 31 patients with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 2010;51(10):2116–23. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02686.x.
 23. Blumberg J., Fernández I.S., Vëndrame M. et al. Dacrystic seizures: demographic, semiologic, and etiologic insights from a multicenter study in long-term video-EEG monitoring units. *Epilepsia* 2012;53(10):1810–9. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03578.x.
 24. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(4):164–74. DOI: 10.4274/jcrpe.v1i4.3.
 25. Chan Y.M., Fenoglio-Simeone K.A., Paraschos S. et al. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartomas correlates with anatomic features but not with expression of GnRH, TGF α , or KISS1. *Horm Res Paediatr* 2010;73(5):312–9. DOI: 10.1159/000308162.
 26. Mittal S., Mittal M., Montes J.L. et al. Hypothalamic hamartomas. Part 1. Clinical, neuroimaging, and neurophysiological characteristics. *Neurosurg Focus* 2013;34(6):E6. DOI: 10.3171/2013.3.FOCUS1355.
 27. Kerrigan J.F., Ng Y.T., Chung S., ReKate H.L. The hypothalamic hamartoma: a model of subcortical epileptogenesis and encephalopathy. *Semin Pediatr Neurol* 2005;12(2):119–31.
 28. Striano S., Santulli L., Ianniciello M. et al. The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: facts, hypotheses, and perspectives. *Epilepsy Behav* 2012;24(1):7–13. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.02.013.
 29. Freeman J.L., Coleman L.T., Wellard R.M. et al. MR imaging and spectroscopic study of epileptogenic hypothalamic hamartomas: analysis of 72 cases. *ALNR Am J Neuroradiol* 2004;25(3):450–62.
 30. Kerrigan J.F., Parsons A., Tsang C. et al. Hypothalamic hamartoma: neuropathology and epileptogenesis. *Epilepsia* 2017;58 Suppl 2:22–31. DOI: 10.1111/epi.13752.
 31. Kerrigan J.F., Parsons A., Rice S.G. et al. Hypothalamic hamartomas: neuropathological features with and without prior gamma knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2013;91(1):45–55. DOI: 10.1159/000341076.
 32. Leal A.J., Monteiro J.P., Secca M.F., Jordão C. Functional brain mapping of ictal activity in gelastic epilepsy associated with hypothalamic hamartoma: a case report. *Epilepsia* 2009;50(6):1624–31. DOI: 10.1111/j.15281167.2008.01810.x.
 33. Hildebrand M.S., Griffin N.G., Damiano J.A. et al. Mutations of the sonic hedgehog pathway underlie hypothalamic hamartoma with gelastic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2016;99(2):423–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.05.031.
 34. Palmi A., Chandler C., Andermann F. et al. Resection of the lesion in patients with hypothalamic hamartomas and catastrophic epilepsy. *Neurology* 2002;58(9):1338–47.
 35. Ryvlin P., Ravier C., Bouvard S. et al. Positron emission tomography in epileptogenic hypothalamic hamartomas. *Epileptic Dis* 2003;5(4):219–27.
 36. Palmi A., Van Paesschen W., Dupont P. et al. Status gelasticus after temporal lobectomy: ictal FDG-PET findings and the question of dual pathology involving hypothalamic hamartomas. *Epilepsia* 2005;46(8):1313–6. DOI: 10.1111/j.15281167.2005.52804.x.
 37. Shahar E., Goldsher D., Genizi J. et al. Intractable gelastic seizures during infancy: ictal positron emission tomography (PET) demonstrating epileptiform activity within the hypothalamic hamartoma. *J Child Neurol* 2008;23(2):235–9. DOI: 10.1177/0883073807308703.
 38. Wakamoto H., Sumi A., Motoki T., Ohmori H. Positron emission tomography with glucose hypermetabolism of a hypothalamic hamartoma in infantile spasms associated with Pallister–Hall syndrome. *Brain Dev* 2010;32(8):677–80. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.09.003.
 39. Arroyo S., Santamaría J., Sanmartí F. et al. Ictal laughter associated with paroxysmal hypothalamopituitary dysfunction. *Epilepsia* 1997;38(1):114–7.
 40. DiFazio M. P., Davis R.G. Utility of early single photon emission computed tomography (SPECT) in neonatal gelastic epilepsy associated with hypothalamic hamartoma. *J Child Neurol* 2000;15(6):414–7. DOI: 10.1177/088307380001500611.
 41. Dunoyer C., Ragheb J., Resnick T. et al. The use of stereotactic radiosurgery to treat intractable childhood partial epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(3):292–300.
 42. Coons S.W., ReKate H.L., Prenger E.C. et al. The histopathology of hypothalamic hamartomas: study of 57 cases. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 2007;66(2):131–41. DOI: 10.1097/nen.0b013e3180302090.
 43. Wu J., Gao M., Shen J.X. et al. Mechanisms of intrinsic epileptogenesis in human gelastic seizures with hypothalamic hamartoma. *CNS Neurosci Ther* 2015; 21(2):104–11. DOI: 10.1111/cns.12348.
 44. Troester M., Haine-Schlagel R., Ng Y.T. et al. EEG and video-EEG seizure monitoring has limited utility in patients with hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(6):1137–43. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03095.x.
 45. Munari C., Kahane P., Francione S. et al. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95(3):154–60.
 46. Kahane P., Ryvlin P., Hoffmann D. et al. From hypothalamic hamartoma to cortex: what can be learnt from depth recordings and stimulation? *Epileptic Disord* 2003;5(4):205–17.
 47. Morrell F. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol* 1985;42(4):318–35.
 48. Goddard G.V. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 1967;214(5092):1020–1.
 49. Morrell F., Roberts L., Jasper H.H. Effect of focal epileptogenic lesions and their ablation upon conditioned electrical responses of the brain in the monkey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1956;8(2):217–36.
 50. Scholly J., Staack A.M., Kahane P. et al. Hypothalamic hamartoma: Epileptogenesis beyond the lesion? *Epilepsia* 2017;58 Suppl 2:32–40. DOI: 10.1111/epi.13755.
 51. Cibula J.E., Gilmore R.L. Secondary epileptogenesis in humans. *J Clin Neurophysiol* 1997;14(2):111–27.
 52. Steinmetz P.N., Wait S.D., Lekovic G.P. et al. Firing behavior and network activity of single neurons in human epileptic hypothalamic hamartoma. *Front Neurol* 2013;4:210. DOI: 10.3389/fneur.2013.00210.
 53. Marescaux C., Vergnes M., Kiesmann M. et al. Kindling of audiogenic seizures in Wistar rats: an EEG study. *Exp Neurol* 1987;97(1):160–8.
 54. Hirsch E., Maton B., Vergnes M. et al. Positive transfer of audiogenic kindling to electrical hippocampal kindling in rats. *Epilepsy Res* 1992;11(3):159–66.
 55. Valentin A., Lazaro M., Mullatti N. et al. Cingulate epileptogenesis in hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 2011;52(5):e35–9. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03060.x.
 56. Arroyo S., Lesser R.P., Gordon B. et al. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain* 1993;116(Pt 4):757–80.
 57. Scholly J., Valenti M.P., Staack A.M. et al. Hypothalamic hamartoma: is the epileptogenic zone always hypothalamic? Arguments for independent (third stage) secondary epileptogenesis. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 9:123–8. DOI: 10.1111/epi.12456.
 58. Northfield D.W., Russell D.S. Pubertas praecox due to hypothalamic hamartoma: report of two cases surviving surgical removal of the tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30(2):166–73.
 59. Paillass J.E., Roger J., Toga M. et al. [Hamartoma of the hypothalamus. Clinical, radiological and histological study. Results of excision (In French)]. *Rev Neurol (Paris)* 1969;120(3):177–94.
 60. Cascino G.D., Andermann F., Berkovic S.F. et al. Gelastic seizures and hypothalamic hamartomas Evaluation of patients undergoing chronic intracranial EEG monitoring and outcome of surgical treatment. *Neurology* 1993;43(4):747–50.
 61. Kuzniecky R. Hypothalamic hamartomas and gelastic seizures: evidence for subcortical seizure generation by ictal

- SPECT and cerebral stimulation. *Epilepsia* 1995;36(3):S266.
62. Berkovic S.F., Kuzniecky R.I., Andermann F. Human epileptogenesis and hypothalamic hamartomas: new lessons from an experiment of nature. *Epilepsia* 1997;38(1):1–3.
 63. Berkovic S.F., Arzimanoglou A., Kuzniecky R. et al. Hypothalamic hamartoma and seizures: a treatable epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2003;44(7):969–73.
 64. Freeman J.L., Harvey A.S., Rosenfeld J.V. et al. Generalized epilepsy in hypothalamic hamartoma evolution and post-operative resolution. *Neurology* 2003;60(5):762–7.
 65. Andermann F., Arzimanoglou A., Berkovic S.F. Hypothalamic hamartoma and epilepsy: the pathway of discovery. *Epileptic Dis* 2003;5(4):173–5.
 66. Rosenfeld J.V., Harvey A.S., Wrennall J. et al. Transcallosal resection of hypothalamic hamartomas, with control of seizures, in children with gelastic epilepsy. *Neurosurgery* 2001;48(1):108–18.
 67. ReKate H.L., Feiz-Erfan I., Ng Y.T. et al. Endoscopic surgery for hypothalamic hamartomas causing medically refractory gelastic epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006;22(8):874–80. DOI: 10.1007/s00381-006-0125-4.
 68. Parrent A.G. Stereotactic radiofrequency ablation for the treatment of gelastic seizures associated with hypothalamic hamartoma: case report. *J Neurosurg* 1999;91(5):881–4. DOI: 10.3171/jns.1999.91.5.0881.
 69. Schulze-Bonhage A., Homberg V., Trippel M. et al. Interstitial radiosurgery in the treatment of gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartomas. *Neurology* 2004;62(4):644–7.
 70. Régis J., Bartolomei F., de Toffol B. et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* 2000;47(6):1343–51.
 71. Freeman J.L., Zacharin M., Rosenfeld J.V., Harvey A.S. The endocrinology of hypothalamic hamartoma surgery for intractable epilepsy. *Epileptic Disord* 2003;5(4):239–47.
 72. Régis J., Scavarda D., Tamura M. et al. Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst* 2006;22(8):881–95. DOI: 10.1007/s00381-006-0139-y.
 73. Schulze-Bonhage A., Trippel M., Wagner K. et al. Outcome and predictors of interstitial radiosurgery in the treatment of gelastic epilepsy. *Neurology* 2008;71(4):277–82. DOI: 10.1212/01.wnl.0000318279.92233.82.
 74. Castinetti F., Brue T., Morange I. et al. Gamma Knife radiosurgery for hypothalamic hamartoma preserves endocrine functions. *Epilepsia* 2017;58 Suppl 2:72–6. DOI: 10.1111/epi.13760.
 75. Anderson J.F., Rosenfeld J.V. Long-term cognitive outcome after transcallosal resection of hypothalamic hamartoma in older adolescents and adults with gelastic seizures. *Epilepsy Behav* 2010;18(1–2):81–7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.02.018.
 76. Ng Y.T., ReKate H.L., Prenger E.C. et al. Endoscopic resection of hypothalamic hamartomas for refractory symptomatic epilepsy. *Neurology* 2008;70(17):1543–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000310644.40767.aa.
 77. Wagner K., Buschmann F., Zentner J. et al. Memory outcome one year after stereotactic interstitial radiosurgery in patients with epilepsy due to hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Behav* 2014;37:204–9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.06.031.
 78. Голанов А.В., Корниенко В.Н., Трунин Ю.Ю. и др. Стереотаксическая радиохирургия в лечении пациентов с гамартомами гипоталамуса. Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» 2010;(1):24–9. [Golanov A.V., Kornienko V.N., Trunin Yu.Yu. et al. Stereotactic radiosurgery in treatment of patients with hypothalamic hamartomas. *Zhurnal "Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko"* = Problems of Neurosurgery n. a. N.N. Burdenko 2010;(1):24–9. (In Russ.)].
 79. Burrows A.M., Marsh W.R., Wörrell G. et al. Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy for previously treated hypothalamic hamartomas. *Neurosurg Focus* 2016;41(4):E8. DOI: 10.3171/2016.7.FOCUS16218.
 80. Du V.X., Gandhi S.V., ReKate H.L., Mehta A.D. Laser interstitial thermal therapy: a first line treatment for seizures due to hypothalamic hamartoma? *Epilepsia* 2017;58 Suppl 2:77–84. DOI: 10.1111/epi.13751.
 81. Григорьев А.Ю., Трифонов И.С., Синкин М.В. и др. Трансназальное эндоскопическое удаление гипоталамической гамартмы (наблюдения из практики). *Нейрохирургия* 2019;21(1):72–82. [Grigoriev A.Yu., Trifonov I.S., Sinkin M.V. et al. Transnasal endoscopic removal of hypothalamic hamartoma (case reports). *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(1):72–82. (In Russ.)].
 82. Harvey A.S., Freeman J.L., Berkovic S.F., Rosenfeld J.V. Transcallosal resection of hypothalamic hamartomas in patients with intractable epilepsy. *Epileptic Disord* 2003;5(4):257–65.
 83. Ng Y., ReKate H.L., Prenger E.C. et al. Transcallosal resection of hypothalamic hamartoma for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(7):1192–202. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00516.x.
 84. Procaccini E., Dorfmueller G., Fohlen M. et al. Surgical management of hypothalamic hamartomas with epilepsy: the stereotactic approach. *Neurosurgery* 2006;59(4 Suppl 2):ONS-336–44. DOI: 10.1227/01.NEU.0000233900.06146.72.
 85. Wilfong A.A., Curry D.J. Hypothalamic hamartomas: optimal approach to clinical evaluation and diagnosis. *Epilepsia* 2013; Suppl 9:109–14. DOI: 10.1111/epi.12454.
 86. Calisto A., Dorfmueller G., Fohlen M. et al. Endoscopic disconnection of hypothalamic hamartomas: safety and feasibility of robot-assisted, thulium laser-based procedures. *J Neurosurg Pediatr* 2014;14(6):563–72. DOI: 10.3171/2014.8.PEDS13586.
 87. Kameyama S., Shirozu H., Masuda H. et al. MRI-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for 100 hypothalamic hamartomas. *J Neurosurg* 2016;124(5):1503–12. DOI: 10.3171/2015.4.JNS1582.
 88. Régis J., Lagmari M., Carron R. et al. Safety and efficacy of Gamma Knife radiosurgery in hypothalamic hamartomas with severe epilepsies: a prospective trial in 48 patients and review of the literature. *Epilepsia* 2017;58 Suppl 2:60–71. DOI: 10.1111/epi.13754.
 89. Xu D.S., Chen T., Hlubek R.J. et al. Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy for the treatment of hypothalamic hamartomas: a retrospective review. *Neurosurgery* 2018;83(6):1183–92. DOI: 10.1093/neuros/nyx604.
 90. Curry D.J., Raskin J., Ali I., Wilfong A.A. MR-guided laser ablation for the treatment of hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Res* 2018;142:131–4. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.03.013.

Вклад авторов

А.Ю. Григорьев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.В. Синкин: написание текста статьи;
Е.В. Григорьева: написание текста статьи;
И.С. Трифонов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.Yu. Grigoriev: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M.V. Sinkin: article writing;
E.V. Grigorieva: article writing;
I.S. Trifonov: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Ю. Григорьев/A.Yu. Grigoriev: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>
М.В. Синкин/M.V. Sinkin: <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>
Е.В. Григорьева/E.V. Grigorieva: <https://orcid.org/0000-0001-8207-7180>
И.С. Трифонов/I.S. Trifonov: <https://orcid.org/0000-0002-6911-0975>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.