

**МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
«СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ»,
19—20 вересня, м. Харків**

УДК 616.853-053.2

**Т. А. Литовченко, О. Ю. Сухоносова, О. П. Сорочан, В. В. Сальникова, М. В. Гекова
ЗІСТАВЛЕННЯ КЛІНІЧНИХ, ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЧНИХ ТА ТОМОГРАФІЧНИХ ДАНИХ У ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ З КОНТРОЛЬОВАНИМИ ТА НЕКОНТРОЛЬОВАНИМИ НАПАДАМИ**

**Т. А. Литовченко, О. Ю. Сухоносова, А. П. Сорочан, В. В. Сальникова, М. В. Гекова
Сопоставление клинических, электроэнцефалографических и томографических данных
у детей с эпилепсией с контролируруемыми и неконтролируемыми приступами**

**T. A. Litovchenko, O. Yu. Sukhonosova, O. P. Sorochan, V. V. Salnikova, M. V. Gekova
Comparison of clinical, electroencephalographic and tomographic data
in children with epilepsy with controlled and uncontrolled seizures**

У статті наведено результати обстеження 124 дітей, хворих на епілепсію, у віці від 1 місяця до 18 років, для виявлення клініко-електроенцефалографічно-томографічних кореляцій у пацієнтів з контрольованими та неконтрольованими нападами. Було показано, що не завжди клінічні прояви (типи нападів) корелюють з фокальними змінами на ЕЕГ та вогнищем на МРТ. У дітей, особливо з неконтрольованими нападами, навіть у разі фокального початку нападу, спостерігається вторинна генералізація, що відбувається внаслідок функціональної незрілості головного мозку та схильності до швидкої генералізації епілептичного потенціалу. Взагалі збіг між даними ЕЕГ та морфологічної МРТ визначається у 66 % пацієнтів, під час проведення високопольної магнітно-резонансної томографії (на апаратах з напруженістю магнітного поля 1,5 Тл і більше) в режимі «Епілепсія» — у 71 %, а із застосуванням МР-спектроскопії підвищується до 73 %.

Ключові слова: діти, епілепсія, ЕЕГ, МРТ

В статтю приведені результати обстеження 124 дітей, больных епилепсией, в возрасте от 1 месяца до 18 лет, для выявления клиничко-электроэнцефалографически-томографических корреляций у пациентов с контролируемыми и неконтролируемыми приступами. Было показано, что не всегда клинические проявления (типы приступов) коррелируют с локальными изменениями на ЭЭГ и очагом на МРТ. У детей, особенно с неконтролируемыми приступами, даже в случае фокального начала приступа, часто отмечается вторичная генерализация, что происходит вследствие функциональной незрелости головного мозга и склонности к быстрой генерализации эпилептического потенциала. Вообще совпадение между данными ЭЭГ и морфологической МРТ определяется у 66 % пациентов, при проведении высокопольной магнитной резонансной томографии (на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и более) в режиме «Эпилепсия» — в 71 %, а с применением МР-спектроскопии повышается до 73 %.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, ЭЭГ, МРТ

The article presents the results of an examination of 124 children with epilepsy aged 1 month to 18 years to detect clinical electroencephalographic (EEG) and tomographic correlations in patients with controlled and uncontrolled seizures. It was shown that clinical manifestations (seizure types) are not always correlated with local changes on EEG and focus on MRI. In children, especially with uncontrolled seizures, even in the case of a focal onset of the seizure, secondary generalization is often observed, which is due to the functional immaturity of the brain and the tendency to rapid generalization of the epileptic potential. In general, the coincidence between the EEG data and morphological MRI is determined in 66 % of patients, when performing high-field magnetic resonance tomography (on devices with a magnetic field of 1.5 T or more) in the "Epilepsy" mode — in 71 %, and using MR-spectroscopy rises to 73 %.

Key words: children, epilepsy, EEG, MRI

Епілепсію вважають одним з найбільш поширених органічних церебральних розладів. Частота епілепсії в різних країнах світу становить від 1,5 до 6,7 випадків на 1000 осіб [1—3]. У дитячому віці ці показники ще вищі. В Україні епілепсія займає 3-є місце в структурі захворювань нервової системи у дітей [3]. Перебіг цього захворювання та ефективність лікування залежать від своєчасної правильної діагностики для оптимізації вибору терапевтичної тактики, тому що неконтрольовані напади призводять до когнітивних порушень, дезінтеграції, соціальної дезадаптації, а в важких випадках — і до інвалідизації.

Мета дослідження: виявлення клініко-електроенцефалографічно-томографічних кореляцій у дітей, хворих на епілепсію, з контрольованими та неконтрольованими нападами.

Для вирішення поставленої мети нами було обстежено 124 дитини у віці від 1 місяця до 18 років, які мали контрольовані (1-ша група — 62 дитини) та неконтро-

льовані (2-га група — 62 дитини) напади. Ідіопатичну форму епілепсії було діагностовано у 20 % пацієнтів, симптоматичну — у 70 %, криптогенну — у 10 %. Усім пацієнтам в динаміці було проведено анамнестичне, клінічне, нейрофізіологічне (електроенцефалографія — ЕЕГ), за потребою — ЕЕГ-відеомоніторинг, електрокардіографія (ЕКГ), нейровізуалізаційне (нейросонографія — НСГ, ядерно-магнітно-резонансна томографія — ЯМРТ), лабораторні методи дослідження. Для встановлення статистичної вірогідності результатів отримані дані були математично оброблені за допомогою параметричних та непараметричних методів.

У першій та другій групах пацієнтів були виокремлені по 2 підгрупи (по 31 хворому): з контрольованими та неконтрольованими нападами.

Відповідно до класифікації етіології, прийнятої на 32-му Міжнародному конгресі з епілепсії (Барселона, Іспанія) 2017 року [4] усіх пацієнтів було поділено таким способом: структурна епілепсія — $57 \pm 4,44$ %, генетична — $12,9 \pm 3,01$ %, інфекційна — $12,1 \pm 2,93$ %, метаболічна — $4,03 \pm 1,77$ %, не уточнена — $9,68 \pm 2,66$ %, змішана — $4,03 \pm 1,77$ %.

До речі, у дітей з неконтрольованими нападами частіше діагностували структурну (67,74 ± 5,94 %), рідше — метаболічну (6,45 ± 3,12 %) та змішану (4,84 ± 2,73 %) епілепсію.

У дітей, що перебували під спостереженням, виявлені фокальні напади у 21,77 ± 3,71 % дітей, фокальні напади з вторинною генералізацією — у 37,10 ± 4,34 % дітей, генералізовані — у 41,13 ± 4,42 %, з них тоніко-клонічні — 20,16 ± 3,60 % дітей, абсанси — у 12,10 ± 2,93 % дітей, міоклонічні — у 4,84 ± 1,93 % дітей, інфантильні спазми — у 4,03 ± 1,77 % дітей.

В групі дітей з неконтрольованими нападами вірогідно більше виявлені фокальні напади з вторинною генералізацією (50,0 ± 6,35 %), а також поєднання двох та більше типів судом (17,74 ± 4,85 %), трансформація судом (22,58 ± 5,31 % пацієнтів) та інфантильні спазми (8,06 ± 3,46 %).

У обстежених дітей була виявлена така неврологічна симптоматика: мікроцефалія — 5 % дітей, гідроцефалія — 13 % дітей, конвергуючий (19 % дітей) та дивергуючий (3 % дітей) страбізм, асиметрія обличчя (6 % дітей), рухові порушення у вигляді зниженого (5 % дітей) або підвищеного (11 % дітей) м'язового тону, спастичний геміпарез (9 % дітей), спастичний парепарез (4 % дітей), спастичний тетрапарез (8 % дітей), підвищення сухожилкових рефлексів (76 % дітей), затримка статокінетичного розвитку (16 % дітей), затримка психічного та мовленнєвого (21 % дітей) розвитку.

Електроенцефалографічне обстеження пацієнтів проводили на електроенцефалографі DX 5000 відповідно до міжнародної схеми «10—20», з проведенням загальноприйнятих функціональних проб. У висновках щодо результатів обстеження використовували Міжнародну класифікацію порушень ЕЕГ.

В інтеріктальний період майже у 14 % пацієнтів ЕЕГ — в нормі (табл. 1). У 59 дітей виявлено епілептиформну активність, з них у 6 % дітей — генералізована активність «спалах — пригнічення» (3—7-секунд) з періодами високоамплітудної тета- та дельта-активності з комплексами гостра-хвиля — повільна-хвиля 1—3 Гц; у 12 % пацієнтів виявлялася генералізована, білатерально-асинхронна постійна епілептична активність «спайк — хвиля», вогнищеві зміни у вигляді гострих хвиль, комплексів «пік — хвиля» у 47,58 % дітей. Повільнохвильова активність зареєстрована у 31,45 % пацієнтів, а у 12,1 % — поєднання повільнохвильової та епілептиформної активності.

У дітей з фокальними нападами — здебільшого на боці фокусу — тета- та дельта-хвилі, фокальні «спайк — хвиля», гострі хвилі.

У пацієнтів з фокальними нападами з вторинною генералізацією — спалахи білатерально-синхронної активності «спайк — хвиля», гострих хвиль, з фокальним початком та наступною генералізацією.

Таблиця 1. Характеристика межіктальної активності мозку у дітей, хворих на епілепсію

Параметри	абс.	%
Норма	17	13,71 ± 3,09
Епілептиформна активність	54	43,55 ± 4,45
Повільнохвильова активність	38	30,65 ± 4,14
Повільнохвильова та епілептична активність	15	12,1 ± 2,93

Значущими критеріями ЕЕГ у дітей з неконтрольованими нападами є наявність певних змін на ЕЕГ, як-от уповільнення фонової активності, вогнищева епіактивність в поєднанні з дифузною повільною активністю, продовжена мультифокальна або білатерально-синхронна спайкова активність, аномальна фонова активність.

У низці випадків рутинна ЕЕГ не виявляє змін біоелектричної активності головного мозку. За допомогою ЕЕГ-відеомоніторингу вдалося ідентифікувати у обстежуваних 31 % судом.

Для встановлення етіологічного діагнозу епілепсії всім пацієнтам було проведено нейровізуалізаційне обстеження. Якщо ж дані низькопольного МРТ були негативними, то пацієнтів обов'язково обстежували за допомогою високопольної ядерно-магнітної резонансної томографії (ЯМРТ) в режимі «Епілепсія». Під час використання низькопольних МР-томографів з напруженістю магнітного поля менш ніж 1,5 Тл патологічні зміни були виявлені лише у 66 % хворих, а при застосуванні спеціалізованої епілептологічної програми для таких хворих — у 71 %.

Міжнародна протиепілептична ліга ще з 1997 року в посібнику з нейровізуалізації у хворих на епілепсію рекомендує проведення спеціальної епілептологічної МРТ програми в неургентній ситуації для всіх пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією, з уперше виявленим епілептичним нападом або вперше встановленою епілепсією. Структурна нейровізуалізація рекомендується всім дітям з нещодавно діагностованою, пов'язаною з локалізацією або генералізованою епілепсією, у яких немає клінічних та ЕЕГ-ознак, притаманних класичній ідіопатичній фокальній або генералізованій епілепсії, також для будь-якої дитини, що молодша 2 років.

Морфологічне дослідження (дослідження за допомогою стандартних послідовностей МРТ в аксіальній, сагітальній і коронарній площинах, за допомогою T1-, T2-зважених зображень, зокрема й FLAIR і FatSat фільтри) було проведено відповідно до загальноприйнятого протоколу: T2- і T1-зважені зображення в сагітальній площині, T2-flair і T2-STIR в аксіальній площині та T2-зважені зображення — в коронарній площині.

В межах центру, в якому досліджували дітей, був розроблений спеціальний протокол дослідження, який дає змогу більш тонко вивчити анатомічні зміни архітектоніки головного мозку. Саме використання спеціалізованої епілептологічної програми не тільки у хворих зі встановленою резистентністю, а й у хворих, у яких епілепсію діагностовано вперше, дозволяє своєчасно встановити її етіологію. Особливо це важливо для своєчасної діагностики склерозу та інших уражень гіпокампа.

Внаслідок проведених досліджень в 19,60 % випадків на МРТ не було виявлено будь-якої патології. Вогнищеві патологічні зміни виявлені в 70,97 ± 4,08 % хворих, зміни лікворних просторів — у 46,77 ± 4,48 % пацієнтів. У низці випадків зміни були поєднаними (табл. 2).

Серед хворих з неконтрольованими нападами переважали кортикальні дисплазії, кистозно-гліозні трансформації, пухлини та стан після їх видалення, судинні мальформації та факоматози. Здебільшого (70 %) вони поєднувалися зі змінами лікворовмісних просторів.

Таблиця 2. Характеристика структурних порушень головного мозку у дітей, хворих на епілепсію

Структурні порушення	Абс. кількість	%	
Вогнищеві патологічні зміни			
Гліоз	28	22,58	
Кістозно-гліозна трансформація	24	19,35	
Кортикальні дисплазії	16	12,90	
Арахноїдальні кисти	14	11,29	
Пухлини	2	1,61	
Артеріовенозні мальформації та кавернозні гемангіоми	2	1,61	
Факоматоз	2	1,61	
Усього	88	70,97	
Зміни лікворних просторів			
тотальні	симетричне	14	11,29
	асиметричне	2	1,61
локальні	симетричне	6	4,84
	асиметричне	14	11,29
розширення шлуночкової системи	симетричне	10	8,06
	асиметричне	12	9,68
Усього	58	46,77	

Примітка. У того ж самого пацієнта могли бути виявлені поєднання різних типів порушень, тому сумарна кількість патологічних порушень не відповідає кількості хворих

У разі проведення диференціального діагнозу, а також при неконтрольованих нападах використовували мультипараметричну МРТ, яка становить набір послідовностей, які дозволяють вивчити не тільки морфологічні зміни органа (тканини), а й оцінювати функціональні і фізіологічні порушення за даними дифузійно-зваженої візуалізації (DWI, ДЗВ) і вимірюваного коефіцієнта дифузії (ВКД, *apparent diffusion coefficient* — ADC), МР-перфузії з підсиленою контрастністю (Dynamic contrast-enhanced MR perfusion) і МР-спектроскопії, susceptibility-weighted imaging (SWI) для встановлення більш точного діагнозу.

Дифузійно-зважена візуалізація використовує хаотичний броунівський рух молекул води в позаклітинному, внутрішньоклітинному і внутрішньосудинному просторах. Щільність і розміри кліток в тканині, а також наявність не порушених клітинних мембран, створюють опір дифузії молекул води. Цей опір дифузії може бути кількісно оцінений за допомогою вимірюваного коефіцієнта дифузії, а саме оцінювання проводять за зміною градієнта кривої, яку будують, зівставляючи різні значення [5]. Вимірюваний коефіцієнт дифузії віддзеркалює щільність клітинного складу за наявності міжклітинних просторів, між якими відбувається дифузія води. ВКД є кількісною характеристикою дифузії (руху молекул води) в тканинах і розчинах за дифузійно-зваженим зображенням [6, 7]

Значення ВКД обчислюють автоматично за допомогою програмного забезпечення, а потім відображають у вигляді параметричної карти, яка віддзеркалює ступінь дифузії молекул води в різних тканинах. Потім

можливий вимір ВКД в зоні інтересу, у разі її виділення інструментами на робочій станції (ROI).

Одиниці вимірювання ВКД в тканини виражаються в $\text{мм}^2/\text{с}$. Немає єдиної думки щодо меж діапазону нормальної дифузії, але ці значення залежать від органа і досліджуваної патології [7—9].

Використане нами програмне забезпечення дозволило з максимальною доступною точністю виміряти коефіцієнт поглинання деяких нормальних і патологічних структур головного мозку в будь-якій точці або обраній зоні інтересу. Зміна дифузії корелює з клінічним дефіцитом і є потенційно корисним параметром для ранньої діагностики патології і оцінення в часі.

Під час проведення аналізу даних в порівнюваних групах об'єм незміненої мозкової речовини (ВКД = $650\text{—}1000 \cdot 10^{-6} \text{мм}^2/\text{с}$) в групі дітей з контрольованими нападами вірогідно ($p < 0,01$) більше — 94,8 %, ніж у хворих з неконтрольованими нападами — 81,75 %.

Також при фокальних нападах внаслідок структурних порушень спостерігається різниця значень ВКД між півкулею з вогнищем та контрлатеральною півкулею. При неконтрольованих фокальних та генералізованих нападах вірогідних відмінностей ВКД не спостерігалось.

В деяких випадках застосовували МР-спектроскопію — метод, який дозволяє визначити біохімічні зміни тканин залежно від порушення концентрації певних метаболітів. МР-спектроскопія відображає відносний вміст біологічно активних речовин в певній ділянці тканини порівняно з нормальними тканинами (референтними), що характеризує процеси метаболізму [10].

Одновоксельну спектроскопію застосовують для вивчення одного конкретного воксела в зоні інтересу, наприклад, при фокальних нападах. Мультивоксельну спектроскопію — для вивчення декількох вокселів, розміщених в одній площині.

Всього налічується понад 30 метаболітів, які можна виявити при МР-спектроскопії, але більша частина з них міститься в досить невеликих концентраціях і їхні зміни статистично є нікчемними.

Основні метаболіти, які можна визначити: N-ацетил аспартат (NAA) — збуджуюча амінокислота, холін (Cho), креатин (Cr), лактат (Lac), ліпідні комплекси

Використання МР-спектроскопії дозволяє оцінювати параметри метаболізму в епілептогенних вогнищах. Найбільш часто застосовують для підтвердження діагнозу склерозу гіпокампа, для якого характерно зменшення відношення N-ацетил аспартату (нейрональний маркер) до холіну (маркер цілісності клітинних мембран) і креатину (маркер енергетичного обміну), оцінюють співвідношення NAA/Cho, NAA/Cr, Cho/Cr [10].

Треба зауважити, що при резистентному перебігу епілепсії при спектроскопії виявляється наявність лактату. При криптогенних епілепсіях з фокальними нападами в зонах інтересу теж спостерігається локальне підвищення вмісту лактату, навіть при відсутності структурних порушень.

Збіг локалізації епілептогенного вогнища за клінічними даними, даними ЕЕГ та МРТ в усіх пацієнтів становить 71 %, у дітей з криптогенними епілепсіями та неконтрольованими нападами при застосуванні МР-спектроскопії — 73 %.

Отже, не завжди клінічні прояви (типи нападів) корелюють з фокальними змінами на ЕЕГ та вогнищем на МРТ. У дітей, особливо з неконтрольованими на-

падами, навіть у разі фокального початку нападу, спостерігається вторинна генералізація, що відбувається внаслідок функціональної незрілості головного мозку та схильності до швидкої генералізації епілептичного потенціалу. Взагалі збіг між даними ЕЕГ та морфологічної МРТ визначається у 66 % пацієнтів, під час проведення високопольної ядерно-магнітної резонансної томографії (на апаратах з напруженістю магнітного поля 1,5 Тл і більше) в режимі «Епілепсія» — у 71 %, а із застосуванням МР-спектроскопії підвищується до 73 %.

Список літератури

1. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. NICE Clinical Guidelines, No. 137. National Clinical Guideline Centre (UK). London : Royal College of Physicians (UK), 2012. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/CG137/uptake>.
2. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. [et al.] // *Epilepsia*, 2014; 55(4): 475—82. DOI: 10.1111/epi.12550.
3. Litovchenko A., Dubenko A. E., Sukhonosova O. Yu., Voitiuk A. A. Dynamics of epidemiological indications of epilepsy prevalence, morbidity and disability among children in Kharkiv region, Ukraine // *Wiad Lek.* 2018; 71(4): 883—887. PMID: 30099429.
4. Мар'єнко Л. Б., Літовченко Т. А. Дубенко А. Є. Нові класифікації епілепсії та епілептичних нападів (ILAE, 2017): шляхи впровадження в Україні // Міжнародний неврологічний журнал. 2017. № 7(93). С. 89—96.
5. Hippocampal diffusion abnormality after febrile status epilepticus is related to subsequent epilepsy / Yokoi S., Kidokoro H., Yamamoto H. [et al.] // *Epilepsia*. 2019; 60(7): 1306—1316. DOI: 10.1111/epi.16059..
6. Epilepsy-predictive magnetic resonance imaging changes following experimental febrile status epilepticus: are they translatable to the clinic? / Curran M. M., Haddad E., Patterson K. P. [et al.] // *Epilepsia*. 2018; 59: 2005—2018. DOI: 10.1111/epi.14561.
7. Natsume J., Bernasconi N., Andermann F., Bernasconi A. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy // *Neurology*. 2003; 22: 1296—1300. DOI: 10.1212/01.wnl.0000058764.34968.c2.
8. Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus / Huang Y-C., Weng H-H., Tsai Y-T. [et al.] // *Epilepsy Res.* 2009; 86: 72—81. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2009.05.011.

9. Hippocampal MRI signal hyperintensity after febrile status epilepticus is predictive of subsequent mesial temporal sclerosis / Provenzale J. M., Barboriak D. P., VanLandingham K. [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 190: 976—983. DOI: 10.2214/AJR.07.2407.

10. *Clinical MR Neuroimaging: Diffusion, Perfusion, Spectroscopy* / Gillard J., Waldman A., Barker P., eds. Cambridge : Cambridge University Press, 2005. 828 p.

Надійшла до редакції 26.07.2019 р.

ЛІТОВЧЕНКО Тетяна Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО), м. Харків, Україна

СУХОНОСОВА Ольга Юріївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології та дитячої неврології ХМАПО, м. Харків, Україна, <http://orcid.org/0000-0002-1205-4896>; e-mail: vladol2017a@gmail.com

СОРОЧАН Олексій Павлович, Центр променевої діагностики, асистент кафедри рентгенології та дитячої рентгенології ХМАПО, м. Харків, Україна

САЛЬНИКОВА Владлена Вікторівна, кандидат медичних наук, дитячий невролог Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5», м. Харків, Україна; e-mail: hmdl-5@ukr.net

ГЕКОВА Марина В'ячеславівна, дитячий невролог КНП «Міська дитяча лікарня № 5», м. Харків, Україна

LITOVCHENKO Tetyana, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Neurology and Child Neurology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (KhMAPE), Kharkiv, Ukraine

SUKHONOSOVA Olga, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Child Neurology of the KhMAPE, Kharkiv, Ukraine

SOROCHAN Oleksii, Center for Radiation Diagnostics, Assistant of Department of Radiology and Pediatric Radiology of the KhMAPE, Kharkiv, Ukraine

SALNIKOVA Vladlena, MD, PhD, Pediatric Physician-neurologist of the Municipal non-profit Enterprise "City Children's Hospital No. 5" of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

GEKOVA Maryna, Pediatric Physician-neurologist of the Municipal non-profit Enterprise "City Children's Hospital No. 5" of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine