

На правах рукописи

ПОЛЯНСКАЯ МАЙЯ ВЛАДИМИРОВНА

**НЕЙРОРАДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕХИРУРГИЧЕСКОЙ
ПОДГОТОВКИ ДЕТЕЙ С ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ**

14.01.11 - Нервные болезни

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор **Заваденко Николай Николаевич**

Доктор медицинских наук, профессор **Алиханов Алихан Амруллахович**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Власов Павел Николаевич**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней лечебного факультета, профессор кафедры.

Доктор медицинских наук **Кротенкова Марина Викторовна**
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», отделение лучевой диагностики, руководитель отделения.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, дом 1.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Боголепова А.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Проблематика хирургического лечения эпилепсии является актуальным и крайне значимым направлением современной эпилептологии, эффективность которого доказана во многих исследованиях (Хачатрян В.А., 2008; 2016; Котов С.В. и др., 2008; Engel J., 2013; Меликян А.Г. и др., 2016; Мухин К.Ю., 2016; Айвазян С.О., 2017; Карлов В.А., 2019; Маматханов М.Р., 2020, Котов А.С., 2021 и др.). Многие пациенты годами и десятилетиями принимают различные противоэпилептические препараты, но несмотря на неэффективную терапию, не получают направление на нейрохирургическую консультацию с оценкой перспектив оперативного вмешательства. Часто этому способствует нейрорадиологическое заключение, констатирующее отсутствие очаговых изменений при проведении рутинного МР исследования головного мозга. В то же время, известно, что благоприятные исходы после хирургического лечения у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ) могут достигать 75% случаев (Mittal S., 2005; Benifla M., 2009; Lopez-Gonzalez M., 2012; Englot D., 2012; Miserocchi A. и др., 2013; Griessenauer C. и др., 2015). Учитывая высокую эффективность, невысокий уровень осложнений (около 3% серьезных и 7% незначительных по М. Manford, 2017), хирургия эпилепсии является экономически эффективным методом лечения в долгосрочной перспективе.

Особенно перспективен метод хирургического лечения эпилепсии в детском возрасте, когда разрушительное воздействие резистентных эпилептических приступов быстро приводит к необратимым нарушениям интеллектуального и моторного статуса маленьких пациентов (Peterson C. и др., 2018).

Показано, что точность прехирургического обнаружения структурного поражения мозга значительно увеличивает вероятность благоприятного исхода противоэпилептического вмешательства (Luders H., 2008; Skjei. K., 2011; Engel J., 2015; Айвазян С.О., 2017). Также известно, что идентификация эпилептогенного субстрата на МРТ определяет лучшие результаты хирургического лечения (Von Oertzen J., 2002; Алиханов А.А., 2009; Меликян А.Г., 2016 и др.).

В этой связи оптимизация нейрорадиологических подходов в комплексе предоперационной диагностики и отборе потенциальных кандидатов для хирургического лечения ФРЭ представляется крайне актуальной задачей. Особенно важное значение имеет совершенствование нейрорадиологических диагностических алгоритмов в педиатрической популяции. Тщательная прехирургическая диагностика и адекватно выполненное хирургическое вмешательство позволяет существенно улучшить качество жизни и снизить инвалидизацию детей с резистентными фокальными эпилепсиями, что имеет бесспорное социальное значение.

Степень разработанности темы. В настоящее время в Российской Федерации МРТ больным с эпилепсией нередко проводят по стандартному протоколу для головного мозга, результатом чего в большом проценте случаев является недостаточная информативность исследования и/или неправильная интерпретация полученных данных (Авакян Г.Н. и др., 2019). В отечественных работах не представлены данные о диагностической ценности сверхкондуктивной МРТ с индукцией магнитного поля 3 Т у детей с фокальной эпилепсией. В международных публикациях недостаточно освещены нейрорадиологические особенности диагностики при эпилепсии у детей раннего возраста. Не определена в полной мере информативность отдельных специализированных импульсных последовательностей и их роль в идентификации эпилептогенных субстратов в педиатрической популяции.

Цель исследования: совершенствование нейрорадиологических диагностических алгоритмов в комплексе предоперационной подготовки детей с фокальной эпилепсией путем изучения диагностических возможностей базовых и специализированных режимов высокоразрешающей МРТ с напряженностью магнитного поля 3 Т.

Задачи исследования:

1. Оценить роль высокоразрешающей МР визуализации (индукция магнитного поля 3Т) в идентификации потенциально эпилептогенных очагов у детей в комплексе прехирургического обследования.

2. Сравнить данные высокоразрешающей МР визуализации 3 Т и результаты патоморфологического исследования в отношении совпадений и различий диагноза при верификации гистобиологической природы поражения головного мозга.

3. Оценить роль современных технологий МРТ – специализированных МР-последовательностей (SWAN, ASL, ДВИ) в идентификации epileptогенных очагов у детей.

4. Дать характеристику и описать семиотику основных epileptогенных церебральных нарушений у детей при визуализации в различных режимах МРТ, определить этиологический фактор заболевания.

5. Уточнить особенности МР диагностики и семиотики кортикальных дисплазий у детей раннего возраста (младше 2-х лет).

Научная новизна. Впервые в России дана характеристика специализированным режимам МР визуализации (SWAN, ASL, ДВИ) при проведении высокоразрешающего сканирования на томографе с индукцией магнитного поля 3 Т, которые ранее не использовались в обследовании детей с epilepsией. Показана информативность различных методов нейровизуализации в диагностике структурных изменений головного мозга.

Представлены данные по возрастной категоризации и оптимизации МР-обследования детей раннего возраста (до 2-х лет) с фокальной epilepsией. Впервые дана характеристика МР-критериев кортикальных дисплазий у детей раннего возраста (при незавершенном процессе миелинизации).

Теоретическая и практическая значимость. Полученные данные расширяют диагностические возможности МР-нейровизуализации при проведении хирургической подготовки детей с фокальной epilepsией. В работе даны МР-характеристики основных epileptогенных субстратов при использовании современных базовых и специализированных последовательностей высококондуктивного МРТ 3 Т, в том числе с использованием специализированных МР-режимов, которые ранее не применялись при обследовании данной категории пациентов.

Разработан и внедрен в практику алгоритм комплексного МР-исследования, который позволяет повысить информативность прехирургической диагностики у детей с фокальной эпилепсией. Разработаны принципы диагностики кортикальных дисплазий у детей первых двух лет жизни с учетом различных возрастных особенностей для неврологов и рентгенологов.

Методология и методы исследования. Проведен анализ данных нейровизуализации, а также клинико-неврологических, нейропсихологических, электрофизиологических обследований 96 детей в рамках прехирургического комплекса в отделении лучевой диагностики Российской детской клинической больницы (РДКБ) ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, 65 из которых находились в отделении нейрохирургии РДКБ и были оперированы, 31 обследован амбулаторно. Все МР исследования высокого разрешения проведены на томографе Discovery 750 W (General Electric, США) с индукцией магнитного поля 3 Тесла.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В основе фармакорезистентной фокальной лезиональной эпилепсии у детей лежат разнообразные по этиологии и гистологической природе эпилептогенные структурные нарушения мозга с существенным преобладанием кортикальных дисплазий и глиозно-атрофических изменений.
2. В случаях тяжелых резистентных фокальных эпилепсий у детей оптимизация подходов к нейровизуализации особенно актуальна в аспекте тщательного и максимально быстрого отбора пациентов на противозепилептическое хирургическое вмешательство. Учитывая разрушающее влияние неконтролируемых приступов на развитие и психомоторный статус ребенка, время до установления резистентности к медикаментозной терапии в детской популяции должно быть минимальным, особенно при подтвержденных лезиональных эпилепсиях с неблагоприятным течением и потенциально высокой эффективностью хирургической тактики лечения.
3. Оптимизированный высокоразрешающий МР-протокол эпилептического сканирования, выполненный на томографе с напряжённостью магнитного поля 3

T и включающий как базовые, так и специализированные режимы, является ключевым нейрорадиологическим исследованием в прехирургическом комплексе обследований детей с фокальной эпилепсией.

4. Оптимальным возрастным периодом для корректной идентификации кортикальных дисплазий у детей раннего возраста является возраст до 5 мес., соответствующий инфантильной фазе миелинизации. Периодом, практически непригодным для визуализации большинства дисплазий, особенно фокальных и некрупных, является возраст от 5 до 15 мес., соответствующий изоинтенсивной фазе миелинизации, когда релаксационные характеристики серого и белого вещества выравниваются. После 15 мес. МР-признаки дисплазий соответствуют таковым у взрослых. При этом наиболее эффективным инструментом МР диагностики кортикальных дисплазий у детей раннего возраста является импульсная последовательность T2 с высоким временем TR, которая позволяет четко дифференцировать кору в гипомиелинизированном мозге.

5. Специализированные МР-режимы продемонстрировали неравнозначную эффективность в обследовании пациентов с эпилепсией, индуцированной различными этиологическими факторами. ИП SWAN позволила обнаружить сидерин-/ и кальций-содержащие эпилептогенные субстраты, а также мелкие сосудистые дисплазии, которые могут быть неочевидными при анализе других последовательностей. Бесконтрастная МР-перфузия (ASL) выявила зоны изменения перфузии в скомпрометированной паренхиме головного мозга, тем самым предоставив дополнительную информацию о локализации патологического очага. ИП ДВИ не показала достаточную информативность в идентификации эпилептогенных субстратов, но ее добавление в протокол исследования обусловлено широким спектром дифференциально-диагностического ряда у пациентов с эпилепсией.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность результатов работы обоснована достаточным объемом клинического материала, применением современных методов клинического, инструментального обследования и статистического анализа. Выводы и практические рекомендации подкреп-

лены данными, представленными в таблицах и рисунках, полностью вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений лучевой диагностики и психоневрологии №2 РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделения лучевой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Материалы диссертации используются в обучении ординаторов, аспирантов, курсантов ФДПО на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Апробация работы. Основные положения диссертации обсуждены на конференции «Хирургическое лечение эпилепсии в РДКБ» (Москва, 2018), IV съезде национального общества нейрорадиологов (Москва, 2018), X Юбилейном международном форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» (Сочи, 2019), XIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2019» (Москва, 2019).

Апробация диссертации прошла на совместной научной конференции кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, сотрудников кафедры лучевой диагностики с курсом клинической радиологии ФГБУ ИУВ НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделения лучевой диагностики и психоневрологических отделений №1 и №2 РДКБ (протокол № 3/20-21 от «08» октября 2020 г.).

Личный вклад автора. Диссертационная работа выполнена автором самостоятельно. Автор разработал дизайн исследования, выполнил все его этапы, а также анализ и статистическую обработку данных, их интерпретацию. Автором лично сформулированы выводы и практические рекомендации, изучены отечественные и зарубежные источники информации, подготовлены публикации.

Публикации по теме диссертации. Опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Тема и научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей 14.01.11 – Нервные болезни и 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объема исследований, результатов собственных исследований, заключения по полученным результатам, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 47 рисунками. Библиографический указатель содержит 75 отечественных и 153 зарубежных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. За период с 2015 по 2020 гг. проведено нейрорадиологическое обследование 96 детей с фокальной эпилепсией, 65 из которых находились в отделении нейрохирургии РДКБ и были оперированы, 31 пациент обследованы амбулаторно. **Критериями включения** в исследование являлись: наличие фокальной эпилепсии и/или очаговых изменений на ЭЭГ, возраст от 2-х месяцев до 18 лет включительно, резистентность к медикаментозной терапии, согласие представителей пациентов на участие в исследовании. **Критериями исключения** были: наличие жизнеугрожающих острых инфекционных, дегенеративных, неопластических процессов, декомпенсированной гидроцефалии, а также первично генерализованные формы эпилепсии.

Все пациенты прошли комплексное прехирургическое обследование с оценкой и сопоставлением данных клинико-неврологических, нейропсихологических, электрофизиологических методов и результатов нейровизуализации. Выполнен подробный сбор анамнеза с учетом возраста манифестации и длительности течения эпилепсии, особенностей первого и последующих приступов: характер, структура, периодичность, частота, наличие ауры или предвестников, склонность к серийному течению приступов, наличие эпилептических статусов. Выделяли очень частые приступы (более 1 в день), частые

приступы (более одного в неделю), среднюю частоту (от 1 в неделю до 1 в месяц) и редкие (менее 1 в месяц). Определены 4 группы пациентов по выраженности отставания в психическом развитии: а) нет изменений; б) отставание умеренной степени; в) отставание средней степени; г) грубые нарушения.

В прехирургическом комплексе использовался необходимый арсенал нейровизуализационных исследований, включавший МРТ 3Т, специализированный протокол МРТ 3 Т в режиме высокого разрешения с дополнительными программами, МР-ангиографию, МСКТ, МСКТ-ангиографию. Все МР исследования высокого разрешения проведены на томографе с индукцией магнитного поля 3 Т с использованием стандартной 16 канальной головной катушки и включением в протокол базовых и дополнительных последовательностей (ASL, SWAN, ДВИ), при этом формат высокого разрешения достигался путем сокращения толщины среза до 1-2 мм, а межсрезового промежутка до 0,1 мм. ИП бесконтрастной МР-перфузии ASL была включена в протокол в 65 (67,7%) случаях. Все исследования высокого разрешения выполнены с применением анестезиологического пособия для обеспечения полной обездвиженности ребенка (методика седации при помощи севофлурана).

У 41 (42,7%) пациента проведено как рутинное, так и высокоразрешающее МР-исследование на томографе 3 Т. 43 (44,8 %) пациентами были предоставлены изображения ранее выполненного МРТ головного мозга, проведенного на сканерах 1,5 Т по стандартному протоколу сканирования для головы. Оценивались и сравнивались все представленные изображения.

Основную группу обследованных пациентов составили 65 из 96 детей, которым проведены оперативные вмешательства в нейрохирургическом отделении РДКБ (таблица 1).

Таблица 1. Типы оперативных вмешательств, выполненных у детей с ФРЭ:

| Оперативные вмешательства | Количество пациентов | |
|--|----------------------|-------|
| | N | % |
| Резекции | 12 | 18,5% |
| Височная лобэктомия | 5 | 7,7% |
| Вертикальная функциональная гемисферотомия | 40 | 61,5% |

| | | |
|---|----|-------|
| Заднеквадрантная дисконнекция | 5 | 7,7% |
| Переднеквадрантная дисконнекция | 1 | 1,5 % |
| РЧ абляция после установки инвазивных кортикографических электродов | 2 | 3,1% |
| Всего | 65 | 100% |

Для окончательной верификации диагноза у прооперированных пациентов анализировались результаты гистологических исследований, данные сопоставлялись с результатами МРТ.

Дети раннего возраста (младше 2-х лет) выделены в отдельную группу и разделены на 3 категории в зависимости от степени демаркации серого и белого вещества головного мозга на T1 и T2-взвешанных изображениях на МРТ, при этом определены 3 фазы:

(1) инфантильная фаза (возраст ≤ 5 мес.) – серое вещество демонстрирует более высокую интенсивность сигнала, чем белое вещество на T1-взвешанных изображениях и низкую на T2 ВИ, а тканевой контраст на T2 лучше, чем на T1;

(2) изоинтенсивная фаза (возраст 5-15 мес.) – интенсивность сигнала белого вещества увеличивается в соответствии с увеличением степени миелинизации; при этом дифференциация серого и белого вещества резко снижается как на T1, так и на T2 ВИ.

(3) взрослая фаза (возраст 15-24 мес.) – интенсивность серого вещества ниже, чем интенсивность белого вещества на T1-взвешанных изображениях и выше на T2, а дифференциация серого и белого вещества практически аналогична таковой у взрослых.

Проводилась визуальная оценка полученных изображений, определялись степень структурной зрелости, а также наличие и тип структурных изменений, особенности МР-паттернов различных типов кортикальных дисплазий в зависимости от степени миелинизации.

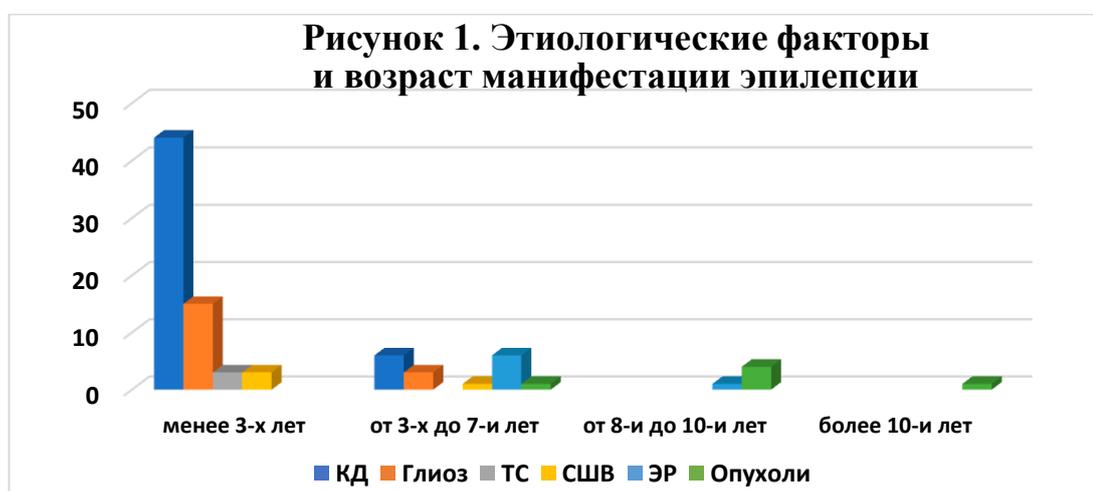
Статистическая обработка данных проводилась при помощи табличных редакторов (Excel), пакета программ STATISTICA 10. Статистический анализ включал описательную статистику для всех переменных: вычисление групповых средних значений, стандартного отклонения и медианы. Диагностическую

ценность методик (импульсных последовательностей) и протоколов МРТ метода оценивали с помощью чувствительности и специфичности.

Результаты исследования и их обсуждение

Основным этиологическим фактором в обследованных группах больных являлись кортикальные дисплазии (КД) и пери/постнатальная патология (глиозно-атрофические изменения) головного мозга, которые стали причиной развития эпилепсии у 50 (52,1%) и 18 (18,8%) детей из общей группы и 29 (44,6%) и 18 (27,7%) из группы оперированных больных. Небольшой процент составили дети с энцефалитом Расмуссена (ЭР) – 7 (7,3%) и 7 (10,8%) соответственно, туберозным склерозом (ТС) – 3 (3,1%) и 1 (1,5%), синдромом Штурге-Вебера (СШВ) – 4 (4,2%) и 1 (1,5%), глионевральными опухолями головного мозга (ганглиogliомы и ДНЭО) – 6 (6,2%) и 5 (7,7%), малыми сосудистыми дисплазиями – 4 (4,2%) и 3 (4,6%); этиология осталась неуточненной у 3 (3,1%) пациентов из общей группы. Сочетание различных этиологических факторов установлено у 10 пациентов. В группе раннего возраста (до 5 лет) доминировали КД, выявленные у 31 ребенка.

У 63,5% детей (n=61) эпилептические приступы манифестировали в возрасте до 3-х лет, у 37,5% (n=36) – в возрасте до 1 года (ранний дебют). При этом у подавляющего большинства пациентов с КД (88%) и глиозно-атрофическими изменениями (83,3%) эпилепсия дебютировала в возрасте до 3-х лет, у пациентов с ЭР – в возрасте от 3 до 7 лет (85,7%), у детей с опухолями в возрасте от 4 до 17 лет (100%). Все пациенты с ТС и СШВ имели ранний дебют заболевания – до 4-х лет (Рисунок 1).



В неврологическом статусе у большинства детей отмечалась очаговая неврологическая симптоматика в виде спастического контралатерального гемипареза со снижением мышечной силы до 3-4 баллов – у 32 детей (33,3%) из 96, а в оперированной группе этот показатель составил 28 (43%); у одного пациента отмечался тетрапарез. Более грубый двигательный дефицит (контралатеральный гемипарез со снижением мышечной силы до 1-2 балла и гемиплегия) на дооперационном этапе выявлен у 13 (13,6% и 20%) детей.

У большинства пациентов имела место задержка психического развития (ЗПР), при этом ЗПР легкой степени отмечалась у 22 детей (22,9 %), умеренной – у 26 (27,1%), средней степени – у 19 (19,8%); грубая ЗПР была выявлена у 11 пациентов (11,5%). У 18 детей (18,8%) ЗПР не отмечалось. Степень ЗПР находилась в обратной зависимости от возраста дебюта эпилептических приступов, что подтверждалось при проведении статистического анализа – коэффициент корреляции средней степени ($k=-0,53$), то есть более ранний дебют заболевания был ассоциирован с более тяжелой степенью ЗПР.

У большей части пациентов отмечались частые и очень частые приступы. В целом, частота эпилептических приступов была представлена в диапазоне от 1 раза в месяц до 70 раз в сутки, при этом очень частые приступы (от 1 до 70 в сутки) наблюдались у 38 (39,6%) детей, еженедельные приступы – у 37 (38,5%), частотой от 1-4 раза в месяц и реже – у 21 пациента (21,9 %). У 10 больных имел место статусный и серийный характер приступов. 15 (15,6%) детей при расспросе указывали на наличие ауры, зависящей от локализации эпилептического очага.

Односторонняя очаговая пароксизмальная активность выявлена у 57 (59,4%) пациентов из общей группы, и в большинстве случаев соответствовала зоне структурного поражения, выявленной на МРТ. Мультифокальная активность в одном полушарии мозга определялась у 27 пациентов из 96 (28,1 %). В 4 (4,2 %) случаях изменения носили билатеральный характер.

Большинство пациентов из группы хирургических вмешательств (45 – 69,2%) оперированы в возрасте старше 5 лет, и к моменту операции имели анамнез безуспешной или малоэффективной медикаментозной терапии.

При сопоставлении результатов патоморфологического обследования и данных прехирургической МРТ с предположением гистобиологической природы и локализации структурных изменений полное соответствие отмечено в 62-х случаях (95,4%), расхождение диагнозов – в 3-х случаях (4,6%) (Рисунок 2). В 1-м случае предполагалась эпилептогенная опухоль по данным предоперационного сканирования, но впоследствии поставлен диагноз – ФКД типа 2b. Во 2-м случае не был подтвержден гиппокампальный склероз в сочетании с ФКД (ФКД типа IIIa), диспластическая организация височной доли не распространялась на гиппокамп, микшировав при этом нормальное соотношение его релаксационных характеристик. В 3-м случае предварительный диагноз ЭР, поставленный ввиду впечатления о прогрессивном характере корковой атрофии, при патоморфологическом анализе был переквалифицирован в глиозно-атрофические изменения.

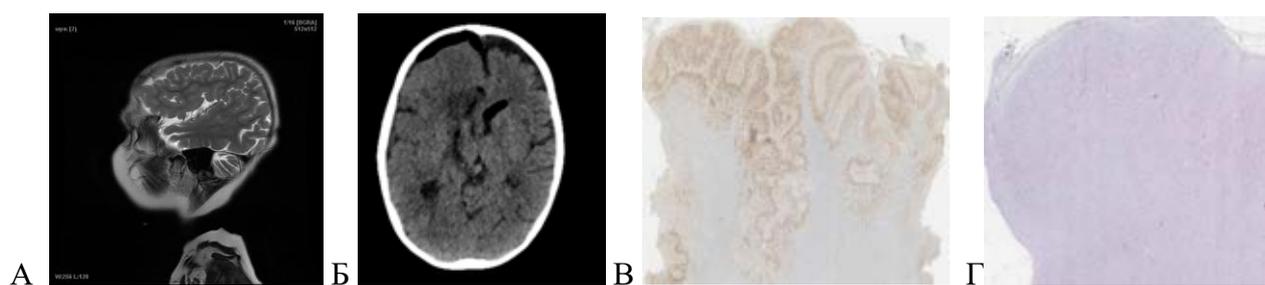


Рисунок 2. Пациент М., 2 года, 11 мес. МРТ 3 Т, T2 в сагитальной проекции (А) – картина диффузной дисплазии-полимикрогирии правого полушария. МСКТ в аксиальной проекции, 1-е сутки после вертикальной функциональной гемисферотомии справа (Б). Гистологический препарат. Определяются многочисленные мелкие извилины, NeuN, plan (В). Нарушение стратификации кортекса. Окраска гематоксилин-эозином (HE), plan (Г).

При сравнении чувствительности рутинной МРТ 1,5 Т и высокоразрешающей (ВР) МРТ 3 Т с интерпретацией изображений нейрорадиологом-экспертом структурные изменения были выявлены у 13 из 16 пациентов, у которых не были идентифицированы патологические изменения на рутинном МРТ 1,5 Т. При расчёте чувствительности протоколов МРТ исследования в определении эпилептогенных структурных нарушений, используя общепринятые формулы, установили, что ВР МРТ 3 Т, анализируемая экспертом, оказалась более чувствительна в идентификации эпилептогенных субстратов, чем рутинная МРТ 1,5 Т на 32,5%. Таким образом, при сравнении данных рутинного

МРТ 1,5 Т и ВР МРТ 3 Т, выполненного по протоколу эпилептического сканирования с оценкой экспертом-радиологом, дополнительные патологические субстраты были выявлены в 13 случаях из 43. В этой группе пациентов преобладали ФКД и малые эпилептогенные субстраты, такие как каверномы в сочетании с перифокальным сидерозом.

При сравнении рутинного протокола МРТ 3 Т и ВР МРТ 3 Т, выполненного по программе эпилептического сканирования ВР МРТ 3 Т, дополнительные патологические субстраты были выявлены в 10 случаях из 41, во всех случаях речь шла о ФКД. Таким образом ВР МРТ 3Т оказалась более чувствительна в идентификации эпилептогенных субстратов, чем рутинная МРТ 3 Т на 24,4%:

Оценка роли специализированных режимов МРТ – взвешенной по магнитной восприимчивости ИП (SWAN), бесконтрастной МР-перфузии (ASL), диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в идентификации эпилептогенных субстратов.

У 17 пациентов (17,7 %) из обследованных 96 при анализе изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости SWAN, получена важная диагностическая информация, повлиявшая на тактику лечения. Так, при анализе изображений SWAN у двух пациентов с СШВ, а также одного пациента с ФКД были выявлены дополнительные поражения в контралатеральном полушарии, при этом интерпретация МР-исследования без последовательности, взвешенной по магнитной восприимчивости, могла привести к ложным выводам, что существенно бы изменило тактику лечения.

Более четкая визуализация границ эпилептогенного субстрата на SWAN отмечена в 6-и случаях, в том числе у пациентов с «венозными микроангиомами» (DVA), каверномами и эпилептогенными опухолями, что особенно важно при планировании хирургической резекции, поскольку участок паренхимы с гемосидерином должен быть полностью удален. Во всех случаях субстраты, ставшие более очевидными на SWAN, при ретроспективном селективном анализе изображений были подтверждены на рутинных T2 ВИ и FLAIR изображениях.

У одного пациента с ранее идентифицированной ФКД выполнение МРТ по эпилептической программе, включая ИП SWAN, позволило выявить «венозную микроангиому» субкортикальной локализации, расположенную в лобно-теменной доле противоположного полушария. Тем самым, была выявлена дополнительная потенциально эпилептогенная зона, обнаружение которой имеет значение при определении хирургической стратегии.

У всех 4-х включенных в исследование пациентов с СШВ преимущество ИП, взвешенной по восприимчивости, было неоспоримым. Так, у двоих пациентов благодаря SWAN была подтверждена биполушарная локализация лептоменингеальных ангиом, что существенно изменило тактику хирургического лечения (Рисунок 3).

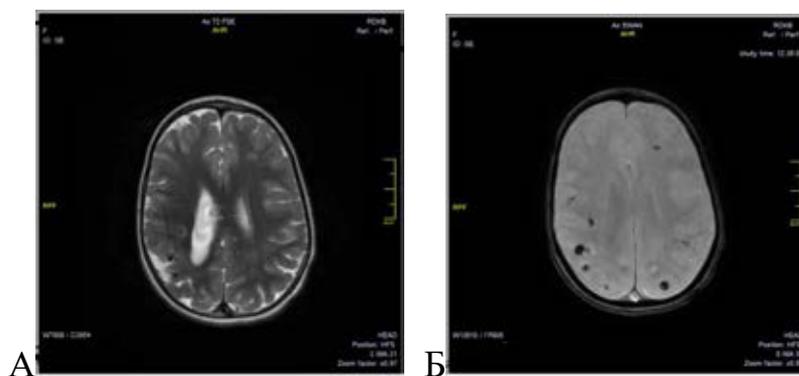


Рисунок 3. (А-Б). Пациент Г, 10 мес. МРТ 3 Т, аксиальная проекция, ИП T2 (А), ИП SWAN (Б). СШВ. Множественные лептоменингеальные «ангиомы», на SWAN более отчетливо виден билатеральный характер поражений.

Визуализация на SWAN зон и фокусов кальцификации, выявленных у 4-х пациентов с дисэмбриопластическими нейроэпителиальными опухолями (ДНЭО) и 2-х пациентов с ганглиogliомами, позволила не только предположить тип опухоли, но и более точно определить зону структурных изменений и, соответственно, границы резекции.

Таким образом, включение последовательности, взвешенной по магнитной восприимчивости (SWAN) в стандартный протокол визуализации у детей с эпилепсией дало представление о природе поражения, его распространенности и границах, а в ряде случаев привело к обнаружению дополнительных патологических субстратов.

МРТ с использованием методики бесконтрастной перфузии (ASL) выполнена у 65 пациентов (67,7%). При этом у 2-х пациентов (3%) ASL проводилась в раннем постприступном периоде, с регистрацией перфузионных изменений в период не более 40 мин. после перенесенного эпилептического приступа. В результате были выявлены перфузионные изменения в межприступном и раннем постприступном периоде. Основным паттерном межприступной церебральной перфузии, коррелирующим со структурным очагом в случае лезиональной эпилепсии и зоной эпилептиформных нарушений на ЭЭГ в случае МР негативной фокальной эпилепсии, являлось очаговое, регионарное, долевое или полушарное снижение периферического кровотока (Таблица 2).

Из обследованных 65 пациентов структурные изменения были отмечены в 62 случаях (95,4%), у 3 пациентов не было выявлено патологических изменений на первичной структурной МРТ (4,6%).

Таблица 2. Изменения перфузии, по данным ASL у детей с фокальной эпилепсией в межприступном периоде (n=63).

| Этиологический фактор заболевания | ASL+(n/%) | ASL- (n/%) | ASLn (n/%) |
|---|-----------|------------|------------|
| Кортикальные дисплазии (все типы), n=36 | – | 26 (72,2%) | 10 (27,8%) |
| Глиозно-атрофические изменения, n=12 | – | 11 (91,7%) | 1 (8,3%) |
| Опухоли (ДНЭО, ганглиоглиома), n=2 | 1 (50%) | 1 (50%) | – |
| Энцефалит Расмуссена, n=7 | 3 (42,8%) | 4 (57,2%) | – |
| Туберозный склероз, n=2 | – | 2 (100%) | – |
| Гиппокампальный склероз, n=1 | – | 1 (100%) | – |
| Структурные изменения не выявлены, n=3 | - | 1 (33,3%) | 2 (66,7%) |

Примечание: ASL+ – повышение перфузии в очаге поражения; ASL- – снижение перфузии в очаге поражения; ASLn – перфузионный статус без особенностей.

В результате исследования межприступная бесконтрастная МР-перфузия показала те или иные изменения в 50 (79,4%) случаях, не показала изменений у 13 (20,6%) детей. Из общего числа пациентов с типичным проявлением КД и глиозно-атрофических изменений на структурной МРТ в преобладающем большинстве (72,2% и 91,7% соответственно) мы наблюдали снижение перфузии в скомпрометированной зоне по данным ASL (рисунок 4).

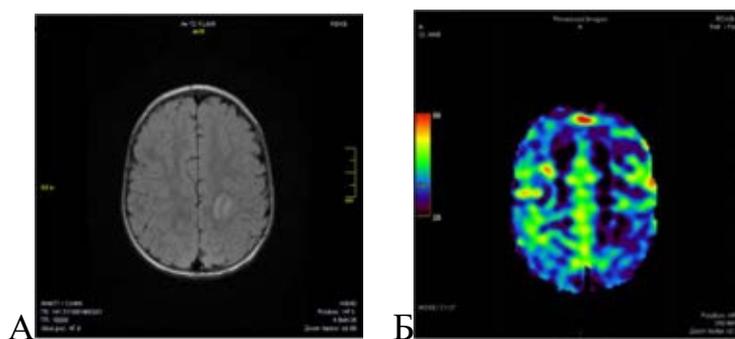


Рисунок 4. Пациент Е. ФКД. МРТ 3 Т. А. В коре левой теменной области определяется четко локализованная кольцевидная зона повышения сигнала на FLAIR. Б. Данная зона сопряжена с локальным снижением перфузии по данным карты CBF ASL.

Таким образом, чувствительность метода ASL у пациентов с наиболее часто встречающимися структурными нарушениями (КД и глиозно-атрофические изменения) составила 77,1%.

Проведенное исследование обнаружило повышение перфузии по данным ASL в скомпрометированной зоне в ранний послеприступный период, что согласуется с данными других авторов (Lim Y.M., 2008; Pizzini F., 2008), а также идентифицировало ее снижение во время межприступного периода (Pizzini F., 2008, 2010).

ИП диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) не показала достаточную информативность в идентификации эпилептогенных субстратов, выявив изменения только в 4-х (4,2%) случаях. Ее добавление в протокол исследования обусловлено значительным дифференциально-диагностическим спектром у пациентов с эпилепсией и целесообразно для исключения злокачественных опухолей, острой демиелинизации, церебральных ишемических и иных патологических процессов, клиническим проявлением которых могут быть эпилептические приступы.

МР-семиотика основных эпилептогенных субстратов в зависимости от возраста ребенка и этапов миелинизации головного мозга.

Среди общего количества обследованных пациентов, включенных в данное исследование, был 21 ребенок раннего возраста (от 2-х мес. до 2-х лет) с выявленными на МРТ КД. Данная группа пациентов была дифференцирована на

три подгруппы в соответствии с возрастом и степенью зрелости головного мозга (по миелинизации и демаркации серого и белого вещества).

В результате исследования визуализационные МР паттерны очаговых мальформаций в инфантильную фазу (до 5 мес.) характеризовались инверсивной картиной по сравнению с общепринятыми МР-симптомами дисплазий – низким сигналом на T2-взвешенных изображениях и изоинтенсивным или гиперинтенсивным сигналом в T1; при этом наиболее эффективным инструментом МР диагностики была импульсная последовательность T2 с высоким временем TR, которая позволила четко дифференцировать кору в гипомиелинизированном мозге, тогда как ИП FLAIR не показала преимуществ у пациентов данной возрастной группы (Рисунок 5). У пациентов, обследованных в изоинтенсивную фазу (5-15 мес.), идентификация структурного поражения значительно снижалась, отмечалась «стусеванность» МР-симптомов на фоне скудной демаркации серого и белого вещества. У детей старше 15 мес. отмечался характерный для взрослых паттерн повышения T2 сигнала, который к 24 мес. полностью соответствовал стандартам визуализации у взрослых.

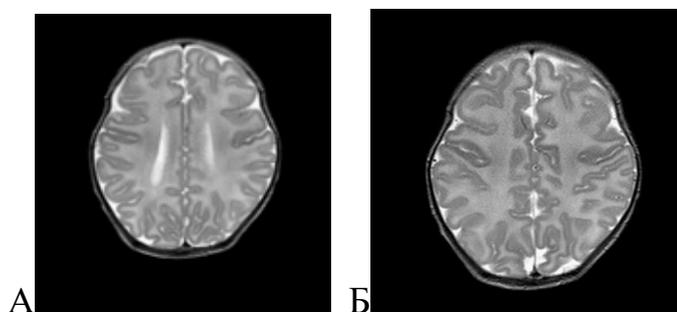


Рисунок 5. Пациентка И. (2 мес). МРТ 3 Т. А-Б. Инфантильная фаза миелинизации с признаками кортикальной незрелости. На T2 ВИ локальное утолщение коры в области прецентральной извилины слева.

Наши данные по МР визуализации диспластических кортикальных нарушений у детей раннего возраста позволили составить сравнительные таблицы их диагностических маркеров с учетом незрелости головного мозга, по сравнению с общеизвестными признаками КД на МРТ, продемонстрировать их МР-характеристики в различные периоды миелинизации, а также определить оптимальные возрастные периоды для проведения исследования.

Таким образом, проведенное исследование позволило определить ключевую роль высокоразрешающей МРТ 3Т и мультидисциплинарного подхода в прехирургической диагностике и хирургическом лечении детей с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, изучить значимость различных методов нейровизуализации, а также роль отдельных специализированных МР-режимов, входящих в протокол эпилептического сканирования высокого разрешения, оптимизировать отбор пациентов на операцию и, в подавляющем большинстве случаев, уточнить факторы этиологии и патогенеза заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Оптимизированный высокоразрешающий МР протокол эпилептического сканирования, выполненный на томографе с напряженностью магнитного поля 3 Т, является ключевым исследованием в прехирургическом комплексе обследований детей с фокальной эпилепсией, позволяющим определить наличие, локализацию, распространенность потенциально эпилептогенного субстрата. Оптимизированный протокол превосходит по чувствительности стандартный протокол для головного мозга, выполненный на сканерах 1,5 Т на 32,5%, стандартный протокол, выполненный на сканере 3 Т на 24,4%.
2. Высокорастворимый МР протокол эпилептического сканирования, выполненный на томографе с напряженностью магнитного поля 3 Т и мультидисциплинарный подход к интерпретации МРТ, в корреляции с результатами электрофизиологических обследований, позволяет «сузить» окно прицельного интереса и верифицировать сложные для диагностики неочевидные формы кортикальных дисплазий и с высокой степенью точности предположить гистобиологическую природу поражения головного мозга, что подтверждает высокое (95,4%) соответствие локализации и гистобиологической природы структурных изменений по данным предоперационной МРТ и патоморфологического исследования.
3. Включение ИП, взвешенной по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN), в эпилептический протокол МР сканирования является обязательным условием

качественной нейровизуализации у детей с фокальной эпилепсией, поскольку ИП SWAN улучшает диагностику, позволяя обнаружить сидерин-/ и кальций-содержащие эпилептогенные субстраты и малые сосудистые дисплазии, которые могут быть неочевидными при анализе других последовательностей. SWAN эффективна при проведении дифференциальной диагностики эпилептогенных поражений, при уточнении этиологии структурного нарушения и, соответственно, может влиять на тактику лечения.

4. Бесконтрастная МР-перфузия (ASL) идентифицировала зоны изменения перфузии в скомпрометированной мозговой паренхиме в 77,1 % случаев у пациентов с наиболее часто встречающимися эпилептогенными структурными нарушениями (кортикальные дисплазии и глиозно-атрофические изменения). С учетом неинвазивного характера метода бесконтрастной МР-перфузии, его доступности и безопасности, включение ASL в диагностический комплекс прехирургической подготовки детей с фокальной эпилепсией представляется оправданным.

5. У детей с фокальной эпилепсией, перенёсших противозепилептическое хирургическое вмешательство, выявлены разнообразные по этиологии и гистобиологической природе эпилептогенные структурные изменения мозга: кортикальные дисплазии (44,6%), глиоз и рубцово-атрофические изменения паренхимы мозга (27,7%), опухоли (7,7%), энцефалит Расмуссена (10,8%), малые сосудистые дисплазии (4,6%), нейрокожные синдромы (3%) и другие редкие варианты эпилептогенных поражений (1,5%). Фокальные кортикальные дисплазии оказались часто выявляемым церебральным структурным нарушением у детей с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, проходивших хирургическое лечение (33,8%).

6. Персонализированный подход к обследованию детей первых 2-х лет жизни должен учитывать особенности строения коры и процессы продолжающейся миелинизации, способные мимикрировать кортикальную дисплазию. Оптимальным для корректной идентификации кортикальной дисплазии на МРТ является возраст до 5 мес., соответствующий инфантильной фазе миелинизации. У данной

категории пациентов МР-характеристики кортикальных дисплазий отличаются от релаксационных диспластических паттернов у взрослых противоположным МР сигналом - пониженным на T2 ВИ и повышенным или неизменным на T1 ВИ. МР-исследование, выполненное в возрастной период от 5 до 15 мес. (изоинтенсивная фаза миелинизации) малоинформативно для визуализации большинства дисплазий, особенно фокальных и небольших.

7. Наиболее эффективным инструментом МР визуализации кортикальных дисплазий у детей раннего возраста (до 15 мес.) является стандартная импульсная последовательность T2 с высоким временем TR, которая позволяет четко дифференцировать кору в гипомиелинизированном мозге, в то время как ИП FLAIR не показала преимуществ при обследовании детей данной возрастной группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. МРТ высокого разрешения, выполненная по специализированной программе эпилептического сканирования на томографе с напряженностью магнитного поля 3 Т является методом выбора в прехирургической диагностике у детей с фармакорезистентной фокальной эпилепсией.

2. Эпилептический протокол высокого разрешения должен включать базовые структурные МР-режимы – 3D FSPGR (General Electric) с изотропным вокселем 1 мм³; трехмерную (3D) ИП FLAIR турбо-спин-эхо с рядом модификаций и изотропным вокселем, 1 мм³ (CUBE у General Electric) или T2 FLAIR, выполненную по меньшей мере в 2-х проекциях; ИП T2 турбо-спин-эхо с высоким пространственным разрешением, выполненную в аксиальной и коронарной (гиппокампальной) проекциях; ИП диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ); ИП, взвешенную по магнитной восприимчивости (SWAN у General Electric). В протокол могут быть включены режим бесконтрастной МР-перфузии (ASL), МР-трактография (ДТИ), в некоторых случаях МР-спектроскопия (МРС). При необходимости выполняется МР-ангиография и ИП T1

(в трех взаимно перпендикулярных проекциях) с внутривенным введением гадолиний-содержащего контрастного препарата.

3. Анализ и интерпретацию высокоразрешающего МР-исследования, выполненного по эпилептическому протоколу у пациентов с ФРЭ, должен проводить рентгенолог-эксперт в области нейровизуализации при эпилепсии.

4. При рассмотрении результатов всех обследований прехирургического комплекса должна быть привлечена мультидисциплинарная команда, в составе экспертов в области диагностики и лечения эпилепсии – невролога-эпилептолога, нейрофизиолога, нейрохирурга, рентгенолога, нейропсихолога.

5. Всем детям раннего возраста с ФРЭ, у которых при проведении предыдущих МР-исследований, выполненных до 2-х летнего возраста (особенно в возрасте с 5 до 15 месяцев), не было выявлено структурной патологии, потенциально ответственной за развитие приступов, в обязательном порядке рекомендуется выполнить повторное МР-сканирование по эпилептическому протоколу, так как продолжающаяся миелинизация может микшировать эпилептогенный субстрат.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Полянская М.В. Ромбэнцефалосинапсис: МР-семиотика и дифференциальный диагноз/ М. В. Полянская, А. А. Демушкина, Ю. А. Бирюкова, А. А. Алиханов// **Лучевая диагностика и терапия.** – 2018. - №2. – С.28-33.

2. Полянская М.В. Роль бесконтрастной МР-перфузии в идентификации потенциально эпилептогенных очагов у детей с фокальной эпилепсией/М. В. Полянская, А.А. Демушкина, И. Г. Васильев, Х. Ш. Газдиева, А. А. Холин, Н. Н. Заваденко, А. А. Алиханов// **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** - 2018. - № 2. – С.6-18.

3. Полянская М.В. МР-диагностика кортикальных дисплазий в незрелом мозге/ М.В. Полянская, А.А. Демушкина, Ф.А. Костылев, Ф.А. Курбанова, И.Г. Васильев, В.А. Чадаев, Н.Н. Заваденко, А.А. Алиханов// **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** – 2020. - № 1. – С.36-50.

4. Полянская М.В. Хирургическое лечение эпилепсии у подростка с туберозным склерозом/ М.В. Полянская, И.Г. Васильев, А.В. Чадаев, А.А.

Демушкина, Г.Ш. Хондкарян, Н.Н. Заваденко, А.А. Алиханов// **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2020. - №2. – С.92-98.

5. Полянская М.В. Возможности режима SWI в магнито-резонансной нейровизуализации у детей с фокальной эпилепсией/ М.В. Полянская, А.А. Демушкина, Ф.А. Костылев, И.Г. Васильев, В.А. Чадаев, Н.Н. Заваденко, А.А. Алиханов// **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** – 2020. - № 2. – С.105-116.

6. Полянская М.В. Применение бесконтрастной МР перфузии при обследовании детей с фармакорезистентной фокальной эпилепсией при подготовке к нейрохирургическому лечению// М.В. Полянская, И.Г. Васильев, А.А. Демушкина, Н.Н. Заваденко, А.А. Алиханов// VIII Балтийский конгресс по детской неврологии: сборник материалов конгресса. - СПб., 2018.- С.184.

7. Полянская М.В. Опыт комплексного применения методов визуализации при диагностике и лечении пациентов с симптоматической эпилепсией/ Ф.А.Курбанова, Ф.А.Костылев, М.В. Полянская, А.А. Демушкина, А.А. Алиханов// IV междисциплинарная научная конференция Доброхотовские чтения, сборник материалов конгресса: Д., 2019. – С.73-77.

8. Полянская М.В. МРТ диагностика кортикальных дисплазий у детей раннего возраста/ М.В. Полянская, А.А. Демушкина, Ф.А. Костылев, Ф.А. Курбанова, И.Г. Васильев, В.А. Чадаев, Н.Н. Заваденко, А.А. Алиханов// Невский радиологический форум 2020: сборник материалов конгресса. – СПб., 2020. - С.184-185.

9. Полянская М.В. Пример мультимодальной прехирургической диагностики у подростка с туберозным склерозом/ М.В. Полянская, И.Г. Васильев, А.В. Чадаев, А.А. Демушкина, Г.Ш. Хондкарян, Н.Н. Заваденко, А.А. Алиханов// VIII международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям головы и шеи: сборник материалов конгресса: российский журнал Голова и шея. – 2020. - Приложение №2. – С.103.

ВИ – взвешенные изображения

ВР МРТ 3 Т – высокоразрешающая магнитно-резонансная томография 3 Тесла

ДВИ - диффузионно-взвешенные изображения

ДНЭТ – дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль

ДТИ – диффузионно-тензорные изображения

ЗПР – задержка психического развития

ИП – импульсная последовательность

КД – кортикальные дисплазии

МРС – магнитно-резонансная спектроскопия

МРТ- магнитно-резонансная томография

МСКТ/КТ – мультиспиральная компьютерная томография

РДКБ – Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России

РЧА – радиочастотная абляция

СШВ – синдром Штурге-Вебера

ТС – туберозный склероз

ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова Минздрава России

ФКД – фокальная кортикальная дисплазия

ФРЭ – фармакорезистентная эпилепсия

ЭКоГ – электрокортикография

ЭЭГ – электроэнцефалография

ASL: англ. – Arterial Spin Labeling – метод маркировки артериальных спинов

DVA: англ. - developmental venous anomaly

FLAIR: англ. – fluid attenuation inversion recovery, последовательность инверсии-восстановления с «отсечением» сигнала от свободной жидкости.

SWAN: англ. – Susceptibility Weighted Angiography – ангиография, взвешенная по магнитной восприимчивости.