

На правах рукописи

КУКОТА
УЛЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
В ДИАГНОСТИКЕ МЛАДЕНЧЕСКИХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ
ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Фокин Владимир Александрович

Научный консультант: доктор медицинских наук, доцент
Труфанов Артем Геннадьевич

Официальные оппоненты: Поздняков Александр Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой медицинской биофизики ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный педиатри-
ческий медицинский университет» Минздрава
России

Ананьева Наталия Исаевна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая
рентгеновским отделением ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр психиатрии и
неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2022г. в ____ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и
на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2022г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных инвалидизирующих заболеваний центральной нервной системы, которое по частоте встречаемости занимает второе место после нарушений мозгового кровообращения и может приводить к необратимой инвалидизации в молодом возрасте (Chen Z., 2019). Во всем мире около 50 миллионов человек страдают эпилепсией (WHO, 2019).

Заболеваемость эпилепсией, т.е. появление новых случаев болезни в течение года, составляет от 40 до 80 на 100 000 населения (Sander J. et al., 2003). Заболевание не имеет расовой предрасположенности. Однако достоверно преобладает в развивающихся странах, в регионах, где распространены близкородственные браки, среди сельского населения и детей раннего возраста (Jan M., 2005). Дети раннего возраста во время эпилептической атаки имеют более сильные приступы, более длительное лечение. Фармакорезистентная эпилепсия имеет повышенный риск возникновения нейрокогнитивных проблем и сопутствующих заболеваний (Berg A.T., 2012; Brooks-Kayal A.R., 2013).

Современная нейровизуализация включает широкий спектр методов, которые основаны на разнообразных физических явлениях. Считается, что магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее чувствительным методом для обнаружения эпилептических поражений головного мозга (Трофимова Т.Н. 2017; Поздняков А.В., 2018; Броун Т.Р., Холмс Г.Л., 2006). Более высокая частота клинических судорог и широкое использование противоэпилептической терапии для контроля судорог значительно выше в группах с аномальными МРТ-изображениями головного мозга и задержкой развития нервной системы (Lin Yen-Kuang, Hwang-Bo, Seok, 2021).

В соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической Лиги (2017) каждому пациенту с эпилепсией следует проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Тем не менее, еще предстоит внедрить специализированные протоколы МРТ у детей, страдающих эпилепсией, позволяющие детально охарактеризовать выявленные структурные изменения головного мозга.

Таким образом, актуальность исследования определяется необходимостью максимально ранней и точной диагностики патогенетических вариантов эпилепсий для выбора методов лечения и определения дальнейшего прогноза.

Степень разработанности темы

МРТ является высокоинформативным методом в диагностике эпилепсий в связи с возможностью детального сканирования вещества головного мозга в трех плоскостях, с различной толщиной срезов, построением трехмерных изображений и наиболее детальным исследованием интересующей зоны (Трофимова Т.Н. 2017; Поздняков А.В., 2018). МРТ является методом выбора в предоперационном обследовании больных эпилепсией (Хачатрян В.А., 2008; Алиханов А.А., 2009; Толстых Н.В., 2020).

Вместе с тем, требует уточнения магнитно-резонансная (МР)-семиотика структурных изменений головного мозга у детей первых лет жизни с младенческими эпилептическими энцефалопатиями во взаимосвязи между обнаруживаемыми изменениями в головном мозге, с клинической картиной заболевания. Для этого необходимым представляется усовершенствование методики, позволяющих улучшить визуализацию области гиппокампов и парагиппокампальных структур.

Цель исследования

Повысить эффективность МР-томограмм в диагностике младенческих эпилептических энцефалопатий посредством оптимизации методики прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей и уточнения клинико-томографических корреляций.

Задачи исследования

1. Оптимизировать методику прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей для улучшения визуализации области гиппокампов и парагиппокампальных структур.

2. Уточнить магнитно-резонансную (МР)-семиотику структурных изменений головного мозга у детей первых лет жизни с младенческими эпилептическими энцефалопатиями.

3. Изучить клинико-томографические взаимосвязи между изменениями в головном мозге, выявляемыми при МРТ, с предшествующими, текущими клиническими событиями и прогнозами при младенческих эпилептических энцефалопатиях.

4. Оценить возможности МРТ головного мозга в прогнозировании течения и исходов при младенческих эпилептических энцефалопатиях.

Научная новизна исследования

В работе показано, что характерными структурными изменениями при младенческих эпилептических энцефалопатиях являются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), пороки развития головного мозга, порэнцефалические кисты, последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), глиоз, мультикистозные изменения, туберозный склероз.

Доказано, что структурные изменения при младенческих эпилептических энцефалопатиях являются не только полиморфными, но и вариабельными в зависимости от наличия того или иного варианта младенческой энцефалопатии, при этом могут наблюдаться дополнительные нозоспецифические особенности.

Доказано, что при младенческих эпилепсиях без специфических электроэнцефалографических (ЭЭГ) паттернов наличие гипоксически-ишемических поражений достоверно ассоциировано с наличием ВЖК, атрофии мозолистого тела, гидроцефалией, глиозом, порэнцефалическими кистами, последствиями ОНМК. При синдроме Веста наличие гипоксически-ишемических поражений достоверно ассоциировано с атрофией головного мозга, атрофией мозолистого тела; при синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто – с глиозом.

Впервые описаны клинико-томографические корреляции между структурными изменениями головного мозга и предшествующими, текущими и будущими клиническими событиями. Наличие недоношенности в анамнезе, также как и необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), характеризуется широким спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ, как при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов, так и при синдроме Веста.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные теоретические положения и практические рекомендации позволили внедрить в клиническую практику методику прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей с соответствующей ориентацией срезов и построением реконструкций в различных плоскостях, применение которой дает возможность высокоточной детальной визуализации области гиппокампов и парагиппокампальных структур.

Наличие высокой частоты эпилептических приступов характеризуется ограниченным спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ при

младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов, в то же время со специфическими ЭЭГ-паттернами с высокой частотой эпилептических приступов достоверных корреляций, выявляемых при МРТ исследовании, не обнаружено.

Наличие последствий ОНМК характеризуется многообразием изменений при МРТ у пациентов с младенческими эпилепсиями без специфических ЭЭГ-паттернов, в то же время у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями со специфическими ЭЭГ-паттернами спектр изменений, выявляемых при МРТ, является ограниченным – при синдроме Веста имеют место достоверные корреляции с наличием гидроцефалии и глиоза, а при синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто подобные корреляции не выявляются.

Мультикистозные поражения мозга могут служить предиктором неблагоприятного (летального) исхода у пациентов при любых вариантах младенческих эпилептических энцефалопатий, а при синдроме Веста дополнительным предиктором может служить туберозный склероз.

МРТ головного мозга при младенческих эпилептических энцефалопатиях может использоваться как для уточнения локализации эпилептического очага, так и для прогнозирования течения и исхода заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Последовательность стандартного протокола МРТ головного мозга не обеспечивает детальную визуализацию медиобазальных отделов височных долей, в том числе гиппокампов, вследствие их косо направленной ориентации и небольших размеров. Оптимизированный протокол, включающий методику прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей, с соответствующей ориентацией срезов и построением реконструкций в различных плоскостях, дает возможность высокоточной детальной визуализации области гиппокампов и парагиппокампальных структур.

2. Структурные изменения головного мозга при МРТ переменны в зависимости от наличия того или иного варианта младенческих энцефалопатий. Наиболее характерными изменениями являются: ВЖК, пороки развития, порэнцефалические кисты, последствия ОНМК, глиоз, мультикистозные изменения, туберозный склероз.

3. Существуют достоверные клиничско-томографические корреляции между структурными изменениями, выявляемыми на МР-томограммах головного мозга, и предшествующими (недоношенность, пребывание на ИВЛ), текущими (высокая

частота эпилептических приступов, последствия ОНМК) и будущими (летальный исход) клиническими событиями.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Достоверность научных положений определяется достаточным объемом проведенных исследований, применяемых современных методов исследования, статистической достоверностью полученных данных, использованием критериев доказательной медицины.

Результаты исследований доложены и обсуждены на: Международном конгрессе «Невский радиологический форум» (2014, 2015, 2017-2020); Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (2018, 2019); III Съезде Национального общества нейрорадиологов (2016); IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии (2015); XIII и XV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» (2014, 2021); Российской научно-практической конференции «Школа детской неврологии» (2014).

Апробация работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии по нейрохирургии, неврологии и научно-исследовательского отдела лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от «24» февраля 2022 г., протокол № 2-2022.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в работу отделений магнитно-резонансной томографии клиники ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги», а также используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем на основе многолетних целенаправленных исследований.

Автор самостоятельно сформулировал и обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Лично автором была создана электронная база данных пациентов.

Диссертант лично обследовал 141 пациента, проведя им МРТ по оптимизированному протоколу.

Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ полученных данных и написание диссертации – 100%.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в т.ч. 2 публикации в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (134), включающего 69 отечественных и 65 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 9 таблицами, 35 рисунками.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика обследованных пациентов

На базе отделения МРТ СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги» с 2017 по 2019 гг. был обследован 141 пациент. Всем пациентам МРТ выполнялась с применением анестезиологического пособия. Законными представителями всех пациентов подписаны информированные согласия на применение анестезиологического пособия.

Были сформированы следующие группы пациентов:

- группа пациентов с младенческой эпилепсией с эпилептической активностью по данным ЭЭГ без специфических паттернов (n=69);
- группа пациентов с младенческой эпилептической энцефалопатией с эпилептической активностью по данным ЭЭГ и соответствующими паттернами на ЭЭГ: синдром Отахара, синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто (n=72).

Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту. Возраст обследованных варьировал от 0 месяцев 16 лет. Преобладали пациенты в возрасте от 6 месяцев до 4 лет.

Характеристика методов исследования

Клиническое обследование включало осмотр невролога. Методы исследований включали рутинное ЭЭГ, ЭЭГ-видеомониторинг, суточное ЭЭГ-мониторирование. Всем пациентам выполнялась ЭЭГ, проводился ЭЭГ-видео-

мониторинг с записью утреннего сна (в течение 2 часов) и суточное ЭЭГ-мониторирование.

МРТ выполняли на аппарате «Magnetom Espree» (Siemens) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, с использованием головной радиочастотной катушки по оптимизированному протоколу, который включал как стандартные последовательности, так и специализированные.

Нами оптимизирован протокол МРТ головного мозга у пациентов с эпилепсией с применением методики прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей (Таблица 1).

Таблица 1 – Специализированные импульсные последовательности

Тип изображения	ИП	Индукция МП	Плоскость	TR, ms	TE, ms	FOV, mm	N E X	Толщина/интервал, мм	Матрица
T1	SPGR	1,5 Тл	Cor	-	In Phase	240	1	1.6/0.0	256x192
	TIR	1,5Тл	Cor	5373	15	230	1	3.0/1.0	269x512
T2	FSE FatSat	1,5 Тл	Cor	4050	85	200	3	3.0/0.0	256x192
T2	Gradient Echo	1,5 Тл	Ax	500	15	240	1	5.0/1.5	256x192
FLAIR	TIR	1,5 Тл	Sag	8000	342	250	1	1.2/-0.6	177x576

Примечание: Ax – аксиальная; Cor – корональная; FLAIR – FluidAttenuatedInversion-Recovery – (импульсная последовательность) инверсия-восстановление с подавлением сигнала от жидкости; FOV – FieldOfView – поле обзора; FSE – fastspinecho; Sag- саггитальная; TE – Time Echo – время эхо; TR – TimeofRepetition – время повторения

Для лучшей визуализации гиппокампов применяли прицельные T2 FSE FS-ВИ в косой корональной плоскости тонкими срезами и 3D-T1SPGR-ИП. Прицельные T2 FSE FS-ВИ тонкими срезами закладывали блоком срезов толщиной 3 мм перпендикулярно продольной оси гиппокампа по полученным T1-ВИ в сагиттальной плоскости (Рисунок 1).

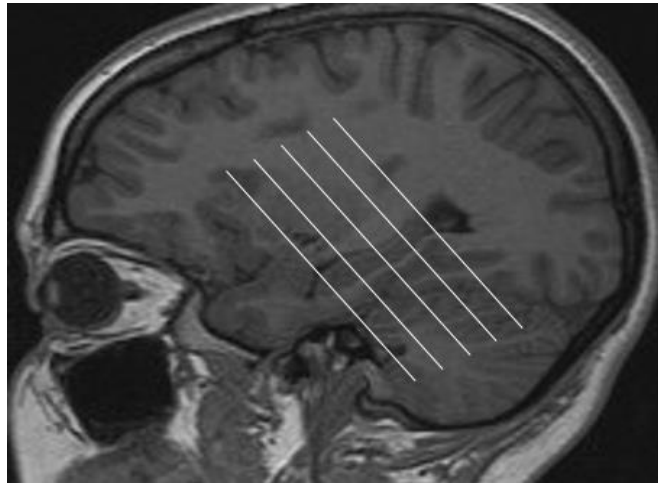


Рисунок 1 – T1-ВИ в сагиттальной плоскости. Ориентация срезов в косо́й корональной плоскости

В результате были получены изображения медиобазальных отделов височных долей в косо́й корональной плоскости, на которых оптимально визуализированы отделы гиппокампа в поперечном разрезе на уровне головки, тела и хвоста; миндалина, парагиппокампальная извилина и височный рог бокового желудочка с гиперинтенсивным сигналом от цереброспинальной жидкости (Рисунки 2, 3).

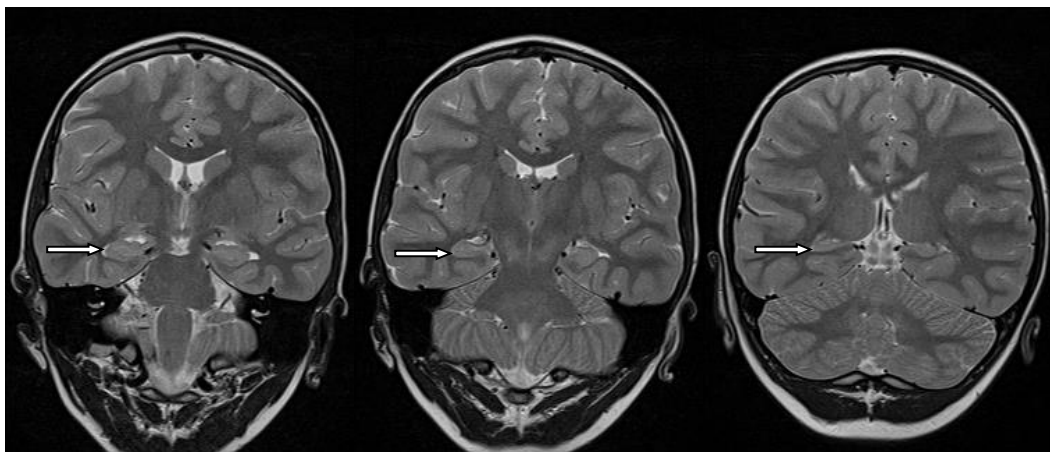


Рисунок 2 – МРТ (T2 FSE ВИ) изображения медиобазальных отделов ВД в косо́й корональной плоскости (уровень головки; уровень тела; уровень хвоста, соответственно)

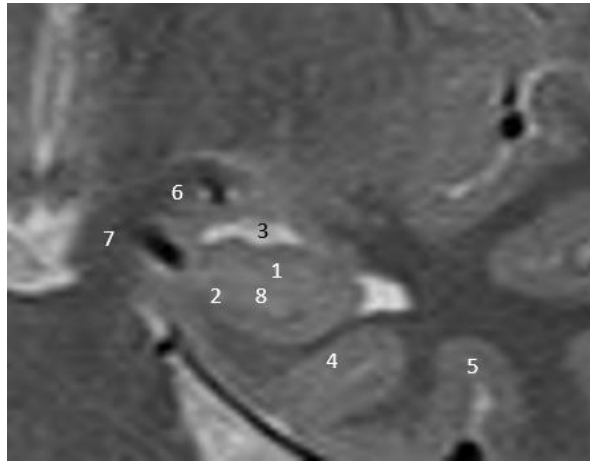


Рисунок 3 – МРТ (T2 FSE fs-ВИ) Прицельное изображение левого гиппокампа на уровне головки. 1 - аммонов рог; 2 - subiculum; 3 - височный рог бокового желудочка; 4- парагиппокампальная извилина; 5 - коллатеральная борозда; 6 - миндалина; 7 - крючок (uncus); 8 - борозда крючка (uncalsulcus)

Для визуализации медиобазальных отделов височных долей в различных плоскостях, а также детальной оценки микроархитектоники гиппокампа были получены 3D T1 SPGR-ИП с последующим реформированием изображений. Построение реконструкций осуществляли в косой аксиальной и, при необходимости, в сагиттальной плоскостях. На изображениях, полученных в сагиттальной плоскости, визуализировались аммонов рог, зубчатая извилина, парагиппокампальная извилина, височный рог бокового желудочка (Рисунок 4).

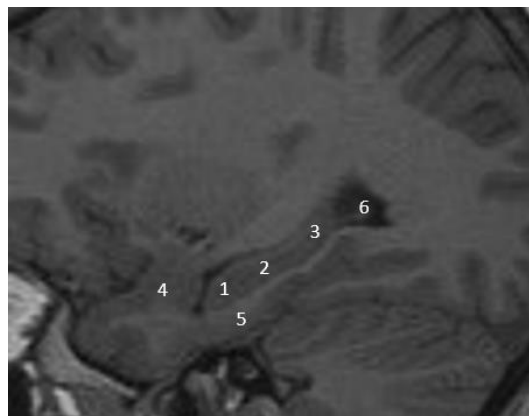


Рисунок 4 – 3D T1 SPGR-ИП. Реконструкция в сагиттальной плоскости. 1 – головка гиппокампа; 2 – тело гиппокампа; 3 - хвост гиппокампа; 4 - миндалина; 5 - парагиппокампальная извилина; 6 - височный рог бокового желудочка

Данная методика была подвергнута оценке экспертной группой в составе 5 врачей-рентгенологов со стажем работы не менее 5 лет по 10-балльной визуальной аналоговой шкале по параметрам «целесообразность»,

«воспроизводимость», «эффективность (повышение возможности визуализации)». По всем параметрам были получены высокие оценки: $9,88 \pm 0,04$, $9,98 \pm 0,01$ и $9,76 \pm 0,21$ баллов, соответственно. При этом использовался метод экспертных оценок медицинских технологий по В.С. Глушанко и соавт. (2000 г.).

Таким образом, при соблюдении прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей, с соответствующей ориентацией срезов и построением реконструкций в различных плоскостях, возможна высокоточная детальная визуализация области гиппокампов и парагиппокампальных структур.

Методы статистической обработки данных

Применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Для параметрической статистики применялся стандартный анализ с использованием t-критерия Стьюдента. Из методов непараметрической статистики применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Для расчета распространенности использовали метод априорной вероятности. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты прицельной визуализации структурных изменений головного мозга у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями с помощью оптимизированной методики

Обследовано 9 пациентов в возрасте от 12 до 48 месяцев со склерозом гиппокампов, как с билатеральными, так и с унилатеральными склеротическими изменениями; у 2 (22,2%) пациентов с сочетанием атрофических изменений соответствующей височной доли, в остальных случаях без других изменений головного мозга. Распространённость двусторонних изменений выявлена у 1 пациента (11,1%), распространённость признаков склероза правого гиппокампа - у 5 (55,6%) пациентов, левого – у 3 (33,3%) пациентов (Рисунок 5).

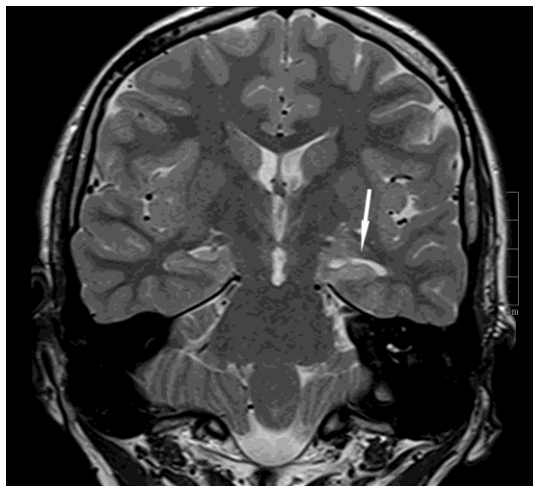


Рисунок 5 – Пациент П., 17 лет (ИБ № 14667 2019 г.). Клинический диагноз: Структурная фокальная височная эпилепсия, фармакорезистентное течение. МРТ демонстрирует склероз левого гиппокампа (стрелка). Т2-ВИ в косой корональной плоскости на уровне головки гиппокампа.

В 5 (55,6%) случаях склероз гиппокампов регистрировался у пациентов с симптоматической энцефалопатией, в 4 (44,4%) случаях склероз гиппокампов был выявлен у пациентов без специфических изменений на ЭЭГ после фебрильных судорог. Распространённость унилатеральных изменений составила 7 (77,8%) случаев; билатерального склероза гиппокампа выявлена у 2 (22,2%) пациентов. У одного (11,1%) пациента выявлена распространённость одностороннего склероза гиппокампа, который сочетался с атрофическими изменениями соответствующей височной доли.

Анализ клинической картины показал, что у пациентов со склерозом гиппокампов наблюдалось течение эпилепсии средней степени тяжести ($r=0,876$, $p<0,05$), при этом унилатеральные изменения гиппокампов преобладали над билатеральными ($r=0,913$, $p<0,05$).

Инфекционные поражения головного мозга выявлены у 11 пациентов в возрасте от 5 до 96 месяцев, из них 6 девочек и 5 мальчиков. Одному из этих пациентов МРТ проводилось многократно с целью динамического контроля. У 6 (54,5%) пациентов установлена распространённость менингоэнцефалита, подтвержденного клиническими и лабораторными данными. В 7 (66,7%) случаев выявлялись атрофические изменения вещества головного мозга (рисунок 6), в том числе у 2 (18,2%) пациентов – с наличием поражений базальных ядер.

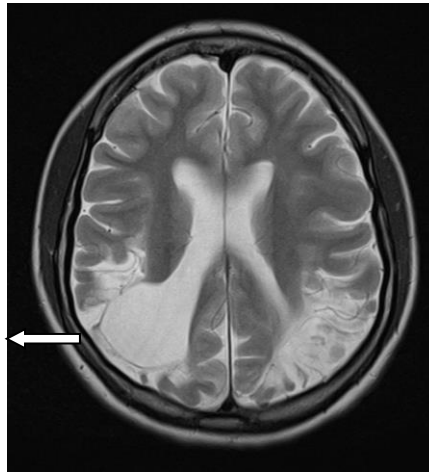


Рисунок 6 – Пациент Л., 4 года (ИБ №11867 2018 г.). Клинический диагноз: ДЦП, симптоматическая эпилепсия. МРТ демонстрирует: Кистозно-атрофические изменения теменно-затылочных долей обеих гемисфер (стрелка). Т2-ВИ в аксиальной плоскости

У 4 (36,4%) пациентов выявлена распространённость атрофии мозга, которая сочеталась с атрофическими изменениями мозолистого тела и изменениями белого вещества по визуализационным характеристикам соответствующим глиозу, в 2 (18,2%) случаях была выявлена субдуральная гигрома. При клинически подтвержденной цитомегаловирусной инфекции изменения при МРТ обнаружены у 5 (45,5%) пациентов. Было выявлено грубое повреждение головного мозга в виде мультикистозной энцефаломалиции как следствие перенесенного ЦМВ в пренатальном периоде, при этом у 2 из 5 пациентов (40,0%) мультикистозная энцефаломалиция была субтотальной и занимала преимущественно лобные доли, у 3 (60,0%) пациентов мультикистозная энцефаломалиция была тотальной, при этом у 1 (20,0%) пациента была выявлена мультикистозная энцефаломалиция, которая сочеталась с субдуральной гематомой, что говорит о перенесенной гипоксии тяжелой степени выраженности с субарахноидальным кровоизлиянием.

Клиническое сопоставление показало, что наличие инфекционно-воспалительного поражения головного мозга характеризуется тяжелой фармако-резистентной эпилепсией не только в острую фазу, но и отсрочено ($r=0,856$, $p<0,05$). Тяжелые клинические проявления и выраженность патологических изменений при ЭЭГ соответствуют степени вовлеченности структур головного мозга ($r=0,911$, $p<0,05$). Тяжесть заболевания может быть обусловлена выраженным вторичным поражением вещества головного мозга (в 66,7% случаев, $r=0,888$, $p<0,05$).

В подгруппу с опухолями вошли 6 пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 месяцев, 3 человека женского пола и 3 человека мужского пола. У 4 (66,8%) пациентов была подтверждена опухоль глиального ряда. У 4(66,8%) пациентов наблюдалось поражение лобных долей, у 1 (16,6%) пациента – теменной доли, у 1 (16,6%) пациента – лобно-височно-теменной области. В 2 (33,3%) случаях опухоль протекала в сочетании с последствиями ОНМК, атрофическими изменениями головного мозга и мозолистого тела. В 2 (33,3%) случаях выявлена дизнейроэпителиальная опухоль (Рисунок 7), в т.ч. у 1 (16,6%) пациента в сочетании с фокальной кортикальной дисплазией.

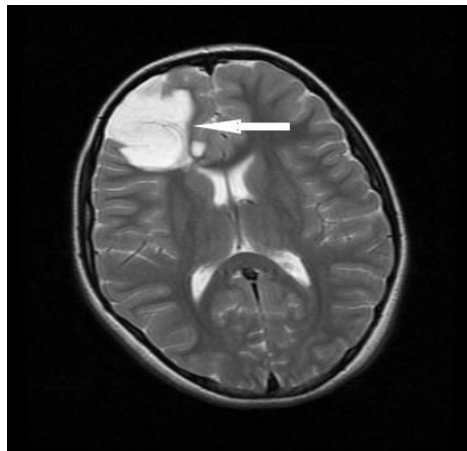


Рисунок 7 – Пациент В. (ИБ №16545 2018 г.). Клинический диагноз: Симптоматическая эпилепсия. Фармакорезистентное течение. МРТ демонстрирует опухоль кистозной структуры правой лобной доли (стрелка), гистологическое заключение: дизнейроэпителиальная опухоль (ДНЭО). T2-ВИ в аксиальной плоскости

При этом локализация очагов эпилептиформной активности по данным ЭЭГ соответствовала расположению опухолей и вовлеченных структур, визуализируемых на МР-томограммах. У пациентов с глиомами изменения характеризовались вовлечением большой площади структур мозга, двух и более долей, с вовлечением базальных ядер и коры. При дизнейроэпителиальной опухоли поражались преимущественно лобные доли. При МР-визуализации опухолей наблюдалась размытость контуров и деформация коры головного мозга, с признаками изменения интенсивности МР-сигнала, в некоторых случаях с компенсаторным расширением боковых желудочков и смещением срединных структур. При анализе клинико-инструментальных данных у всех больных наблюдалась симптоматическая височная эпилепсия.

Результаты клинико-томографических взаимосвязей при младенческих эпилептических энцефалопатиях

Выполнение МРТ позволило визуализировать структурные изменения головного мозга, характерные для младенческих энцефалопатий в целом и для отдельных ее вариантов в частности. Оказалось, что достоверно сопряжены с клиническим диагнозом младенческой эпилептической энцефалопатии такие структурные изменения как внутрижелудочковые кровоизлияния ($p < 0,0001$), пороки развития головного мозга, порэнцефалические кисты, изменения, характерные для последствий острого нарушения мозгового кровообращения ($p < 0,001$), глиоз ($p < 0,01$), мультикистозные изменения, туберозный склероз ($p < 0,05$). Однако, структурные изменения при младенческих энцефалопатиях являются не только полиморфными, но и варибельными в зависимости от наличия того или иного варианта младенческой энцефалопатии, при этом могут наблюдаться дополнительные нозоспецифические особенности.

Так, при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов наличие гипоксически-ишемических поражений достоверно ассоциировано с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний ($r = +0,281$, $p < 0,05$), атрофии мозолистого тела ($r = +0,431$, $p < 0,001$), атрофии головного мозга ($r = +0,345$, $p < 0,01$), гидроцефалии ($r = +0,389$, $p < 0,001$), глиоза ($r = +0,491$, $p < 0,001$), порэнцефалических кист ($r = +0,281$, $p < 0,05$), МРТ-признаками последствий острого нарушения мозгового кровообращения ($r = +0,376$, $p < 0,001$). При синдроме Веста наличие гипоксическо-ишемических поражений достоверно ассоциировано с атрофией головного мозга ($r = +0,238$, $p < 0,05$), атрофией мозолистого тела ($r = +0,317$, $p < 0,01$); при синдроме Отахара с синдроме Леннокса-Гасто – с глиозом ($r = +0,522$, $p < 0,01$).

Также нами выявлено, что при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов наличие порэнцефалических кист достоверно ассоциировано с наличием гипоксически-ишемических поражений ($r = +0,281$, $p < 0,05$), атрофии мозолистого тела ($r = +0,308$, $p < 0,011$), при синдроме Веста наличие порэнцефалических кист достоверно ассоциировано с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний ($r = +0,352$, $p < 0,05$).

Кроме того, выявлен значительный спектр достоверных корреляций между атрофией мозолистого тела и головного мозга и другими структурными изменениями (Таблица 2, 3).

Таблица 2 – Корреляция между атрофией мозолистого тела и другими структурными изменениями головного мозга при различных вариантах младенческих эпилептических энцефалопатий

Группа пациентов	Ассоциированные структурные изменения	Коэффициент корреляции	P
Младенческая энцефалопатия без специфических ЭЭГ-паттернов	ГИП	0,430552	<0,001
	ВЖК	0,307732	<0,01
	Атрофия ГМ	0,291873	<0,05
	Гидроцефалия	0,460786	<0,001
	Порэнцефалические кисты	0,307732	<0,01
Младенческая энцефалопатия со специфическими ЭЭГ-паттернами	ГИП	0,317069	<0,01
	Атрофия ГМ	0,372208	<0,01
	Гидроцефалия	0,388759	<0,001
	Глиоз	0,299861	<0,05
Синдром Веста	ГИП	0,298142	<0,05
	Атрофия головного мозга	0,361449	<0,01
	Гидроцефалия	0,421980	<0,01
Синдром Отахара и синдром Леннокса-Гасто	Глиоз	0,774597	<0,001

Таблица 3 – Корреляция между атрофией ГМ и другими структурными изменениями головного мозга при различных вариантах младенческих эпилептических энцефалопатий

Группа пациентов	Ассоциированные структурные изменения	Коэффициент корреляции	p
Младенческая энцефалопатия без специфических ЭЭГ-паттернов	ГИП	0,345441	<0,01
	Атрофия МТ	0,291873	<0,05
	Гидроцефалия	0,531772	<0,001
Младенческая энцефалопатия со специфическими ЭЭГ-паттернами	ГИП	0,237757	<0,05
	Атрофия МТ	0,372208	<0,01
	Атрофия мозжечка	0,262617	<0,05
Синдром Веста	Атрофия МТ	0,361449	<0,01
	Атрофия мозжечка	0,359398	<0,01
	Гидроцефалия	0,411468	<0,01
Синдром Отахара и синдром Леннокса-Гасто	Глиоз	0,591864	<0,05

При младенческих эпилептических энцефалопатиях со специфическими ЭЭГ-паттернами были отмечены корреляции атрофии мозжечка с другими структурными изменениями. Так, при синдроме Веста наличие атрофии мозжечка достоверно ассоциировано с дис/агенезией мозолистого тела ($r=+0,430$, $p<0,01$), атрофией головного мозга ($r=+0,359$, $p<0,01$). При младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов подобных корреляций отмечено не было. Также было выявлено, что при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов наличие глиоза достоверно ассоциировано с наличием гипоксически-ишемических поражений ($r=+0,491$, $p<0,001$), фокальной кортикальной дисплазией ($r=+0,338$, $p<0,01$). При синдроме Веста наличие глиоза достоверно ассоциировано с гипоксически-ишемическим поражением ($r=+0,289$, $p<0,05$), атрофией мозолистого тела ($r=+0,289$, $p<0,01$), при синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто – с гипоксически-ишемическим поражением ($r=+0,522$, $p<0,05$), атрофией мозолистого тела ($r=+0,775$, $p<0,001$), атрофией головного мозга ($r=+0,592$, $p<0,05$).

Результаты корреляции структурных изменений, выявляемых при МРТ головного мозга у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями, с клиническими событиями

Предшествующие события

Выявлено, что наличие недоношенности в анамнезе характеризуется широким спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ как при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов, так и при их наличии. Так, при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов имели место достоверные положительные корреляции с наличием гипоксически-ишемического поражения ($r=+0,577$, $p<0,001$), атрофией мозолистого тела ($r=+0,510$, $p<0,001$), атрофией головного мозга ($r=+0,287$, $p<0,05$), гидроцефалией ($r=+0,260$, $p<0,05$), глиозом ($r=+0,307$, $p<0,01$), МРТ-признаками мультикистозной энцефалопатии ($r=+0,227$, $p<0,05$), МРТ-признаками последствий острого нарушения мозгового кровообращения ($r=+0,244$, $p<0,005$).

При младенческих эпилептических энцефалопатиях со специфическими ЭЭГ-паттернами выявлены достоверные положительные корреляции с наличием гипоксически-ишемических поражений ($r=+0,341$, $p<0,01$), атрофией мозолистого тела ($r=+0,307$, $p<0,01$), атрофией головного мозга ($r=+0,354$, $p<0,01$), гидроцефалией ($r=+0,370$, $p<0,01$), внутрижелудочковыми кровоизлияниями

($r=+0,390$, $p<0,001$), атрофией мозжечка ($r=+0,306$, $p<0,01$), порэнцефалическими кистами ($r=+0,412$, $p<0,001$). Причем, все эти корреляции сформированы за счет случаев синдрома Веста, при котором имели место положительные корреляции с наличием гипоксически-ишемического поражения ($r=+0,288$, $p<0,05$), атрофией мозолистого тела ($r=+0,522$, $p<0,001$), гидроцефалией ($r=+0,412$, $p<0,01$), ВЖК ($r=+0,400$, $p<0,01$), атрофией мозжечка ($r=+0,387$, $p<0,01$), порэнцефалическими кистами ($r=+0,429$, $p<0,01$). При синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто подобных достоверных корреляций выявлено не было.

При младенческих эпилептических энцефалопатиях со специфическими ЭЭГ-паттернами определяли достоверные положительные корреляции с наличием гипоксически-ишемического поражения ($r=+0,375$, $p<0,01$), атрофией МТ ($r=+0,490$, $p<0,001$), внутрижелудочковых кровоизлияний ($r=+0,332$, $p<0,01$), гидроцефалией ($r=+0,240$, $p<0,05$), атрофией головного мозга ($r=+0,257$, $p<0,05$), порэнцефалическими кистами ($r=+0,283$, $p<0,05$).

Причем, все эти корреляции сформированы за счет случаев синдрома Веста. При синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто в нашем исследовании имела место достоверная корреляция лишь с наличием атрофии МТ ($r=+0,630$, $p<0,01$).

Взаимосвязь с текущими клиническими событиями

Выявлено, что наличие высокой частоты эпилептических приступов характеризуется ограниченным спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов. Так, у пациентов с высокой частотой эпилептических приступов при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов имела место достоверная положительная корреляция с выявлением при МРТ мультикистозных изменений головного мозга ($r=+0,724$, $p<0,001$).

Последствия ОНМК характеризуются широким спектром изменений, выявляемых при МРТ, у пациентов с младенческими эпилепсиями без специфических ЭЭГ-паттернов. Определены достоверные положительные корреляции с наличием гипоксически-ишемического поражения ($r=+0,376$, $p<0,001$), атрофией мозолистого тела ($r=+0,433$, $p<0,001$), атрофией головного мозга ($r=+0,413$, $p<0,001$), гидроцефалией ($r=+0,295$, $p<0,01$), МР-признаками субдуральной гематомы ($r=+0,226$, $p<0,05$). В то же время у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями со специфическими ЭЭГ-паттернами спектр изменений, выявляемых при МРТ, является ограниченным – при синдроме Веста имели место достоверные корреляции с наличием гидроцефалии ($r=+0,348$,

$p < 0,01$) и глиоза ($r = +0,289$, $p < 0,05$). При синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто подобных достоверных корреляций выявлено не было.

Взаимосвязь с предстоящими клиническими событиями

Выявлено, что у пациентов с летальным исходом при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов прижизненно при МРТ были обнаружены мультикистозные изменения головного мозга ($r = +0,368$, $p < 0,01$). При младенческих эпилептических энцефалопатиях со специфическими для синдрома Веста ЭЭГ-паттернами подобная взаимосвязь была выявлена в отношении мультикистозных изменений головного мозга ($r = +0,275$, $p < 0,05$) и туберозного склероза ($r = +0,275$, $p < 0,05$). При синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто подобных достоверных корреляций выявлено не было.

Результаты МРТ головного мозга у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями в прогнозировании течения заболевания

Сопоставление анамнестических данных, клинической картины и вариантов течения заболевания, результатов МРТ показывают, что у пациентов с летальными исходами при задаваемом одном параметре прослеживаются определенные достоверные положительные или отрицательные корреляции с определенными характеристиками и их сочетанием. Так, например, у пациентов с летальным исходом при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов прижизненно при МРТ обнаруживались мультикистозные изменения головного мозга ($r = +0,368$, $p < 0,01$), при этом анамнестически имел место синдром Штурге-Вебера ($r = +0,281$, $p < 0,05$), а клиническая картина характеризовалась высокой частотой эпилептических приступов ($r = +0,336$, $p < 0,01$). Отметим, что при синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто подобных достоверных корреляций выявлено не было. Соответственно, на основании выявленных корреляций можно построить прогностические шкалы клинического течения младенческих эпилептических энцефалопатий с прогнозированием исходов для пациентов с конкретными клиническими признаками. Таким образом, результаты МРТ могут вносить существенный вклад в оценку прогноза заболевания у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Магнитно-резонансная томография является высокоинформативным методом в диагностике эпилепсий в связи с возможностью детального сканирования вещества головного мозга в трех плоскостях, с различной толщиной срезов, построением трехмерных изображений и наиболее детальным исследованием интересующей зоны.

Важность исследования определяется необходимостью максимально ранней и точной диагностики патогенетических вариантов эпилепсий для выбора методов лечения и определения дальнейшего прогноза.

Настоящее исследование показало, что последовательность стандартного протокола МРТ головного мозга не обеспечивает детальную визуализацию медиобазальных отделов височных долей, в том числе гиппокампов, вследствие их косо направленной ориентации и небольших размеров. Оптимизированный нами протокол, включающий методику прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей, с соответствующей ориентацией срезов и построением реконструкций в различных плоскостях, напротив, дает возможность высокоточной детальной визуализации области гиппокампов и парагиппокампальных структур.

ВЫВОДЫ

1. Оптимизированный протокол, включающий методику прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей, с соответствующей ориентацией срезов и построением реконструкций в различных плоскостях, дает возможность высокоточной детальной визуализации области гиппокампов и парагиппокампальных структур. По данным экспертных оценок его целесообразность оценивается $9,88 \pm 0,04$, воспроизводимость $9,98 \pm 0,01$, эффективность $9,76 \pm 0,21$ баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале.

2. Наиболее характерными и часто встречающимися МР-томографическими изменениями головного мозга при младенческой эпилептической энцефалопатии являются такие структурные изменения как внутрижелудочковые кровоизлияния ($p < 0,0001$), пороки развития головного мозга, порэнцефалические кисты, изменения, характерные для последствий ОНМК ($p < 0,001$), глиоз ($p < 0,01$), мультикистозные изменения, туберозный склероз ($p < 0,05$).

3. Наибольшая полиморфность и вариабельность наблюдается при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов, для которой

наиболее характерным и статистически достоверным является сочетание гипоксически-ишемического поражения с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний, атрофией мозолистого тела, атрофией ГМ, гидроцефалией, глиоза, порэнцефалических кист, МРТ-признаками ОНМК; наименьшая полиморфность и вариабельность наблюдается при младенческих энцефалопатиях со специфическими ЭЭГ-паттернами, при этом для синдрома Веста характерно и статистически достоверно наличие гипоксически-ишемического поражения в ассоциации с атрофией головного мозга, атрофией МТ, при синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто в ассоциации с глиозом.

4. Существуют достоверные клиничко-томографические корреляции между структурными изменениями, выявляемыми на МР-томограммах головного мозга, и предшествующими (недоношенность, пребывание на ИВЛ), текущими (высокая частота эпилептических приступов, последствий ОНМК) клиническими событиями и летальным исходом. При этом наиболее значимыми и статистически достоверными в прогнозе томографическими признаками являются при эпилепсии без специфических ЭЭГ-паттернов мультикистозные изменения головного мозга, при синдроме Веста – мультикистозные изменения головного мозга и туберозный склероз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании детей первых месяцев жизни с эпилептическим синдромом при проведении МРТ целесообразно использовать оптимизированный протокол, включающий методику прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей, с соответствующей ориентацией срезов и построением реконструкций в различных плоскостях, для высокоточной детальной визуализации области гиппокампов и парагиппокампальных структур.

2. Детям младшего возраста следует проводить МРТ с применением анестезиологического пособия, на аппаратах с индукцией поля не менее 1,5 Тл, с включением импульсных последовательностей: T2 TSEFS, T2 Flair, SPGR, T2 TSEFS, T1 TIR, T2 GradientEcho, с использованием протоколов с толщиной среза 1-1,5 мм.

3. Результаты МРТ рекомендуется использовать при оценке прогноза течения и исхода младенческих эпилептических энцефалопатий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кукота (Канченко), У.А. Структурные изменения головного мозга у детей с симптоматической эпилепсией, выявленные при проведении магнитно-резонансной томографии / В.А. Фокин, П.А. Попов, У.А. Кукота (Канченко) // Материалы XIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология». – 2014. – С. 207.
2. Кукота (Канченко), У.А. Симптоматическая эпилепсия у детей: роль магнитно-резонансной томографии / В.А. Фокин, П.А. Попов, У.А. Кукота (Канченко) и соавт. // Материалы Российской научно-практической конференции «Школа детской неврологии» – 2014. – С. 245.
3. Кукота (Канченко), У.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике симптоматической эпилепсии у детей / В.А. Фокин, П.А. Попов, У.А. Кукота (Канченко) // Материалы международного конгресса «Невский радиологический форум». – 2014 – С. 147-148.
4. Кукота (Канченко), У.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике симптоматической эпилепсии у детей / В.А. Фокин, П.А. Попов, У.А. Кукота (Канченко) // Материалы международного конгресса «Невский радиологический форум». – 2015 – С. 533-534.
5. Кукота, У.А. МРТ в диагностике младенческих эпилептических энцефалопатий / В.А. Фокин, П.А. Попов, А.Е. Понятишин, У.А. Кукота и соавт. // Материалы IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии. – 2015. – С. 138-139.
6. Кукота, У.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике симптоматической эпилепсии у детей / В.А. Фокин, П.А. Попов, У.А. Кукота // Материалы III Съезда Национального общества нейрорадиологов. – 2016. – С. 56-57.
7. Кукота, У.А. МРТ в диагностике младенческих эпилептических энцефалопатий / В.А. Фокин, П.А. Попов, У.А. Кукота и соавт. // Материалы международного конгресса «Невский радиологический форум». – 2017. – электронный носитель.
8. Кукота, У.А. МРТ в диагностике младенческих эпилептических энцефалопатий / В.А. Фокин, П.А. Попов, У.А. Кукота и соавт. // Материалы международного конгресса «Невский радиологический форум». – 2018. – электронный носитель.
9. Кукота, У.А. МРТ в диагностике детской симптоматической

эпилепсии и младенческих эпилептических энцефалопатий / В.А. Фокин, У.А. Кукота // **Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2018. – С. 7-14.**

10. Кукота, У.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике младенческих эпилептических энцефалопатий / В.А. Фокин, П.А. Попов, У.А. Кукота и соавт. // *Материалы международного конгресса «Невский радиологический форум».* – 2019. – С. 131-132.

11. Кукота, У.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике младенческих эпилептических энцефалопатий / В.А. Фокин, П.А. Попов, У.А. Кукота и соавт. // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения».* – 2019. – С. 272.

12. Кукота, У.А. Клинико-томографические корреляции при младенческих эпилептических энцефалопатиях / У.А. Кукота, О.И. Глебовская, А.Е. Понятишин, В.А. Фокин // **Современные проблемы науки и образования. – 2021. – №5. – С. 29.**

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние;

МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые);

МРТ – магнитно-резонансная томография;

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;

ЭЭГ – электроэнцефалография;

DWE – diffusion weighted imaging – диффузионно-взвешенная визуализация;

FLAIR – FluidAttenuatedInversion-Recovery – (импульсная последовательность) инверсия-восстановление с подавлением сигнала от жидкости;

FOV – Field Of View – поле обзора;

FSE – fast spin echo – быстрое спиновое эхо;

Sag – сагиттальная;

SE – spin echo – спиновое эхо;

TE – Time Echo – время эхо;

TR – Time of Repetition – время повторения.