

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КУКОТА
УЛЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
В ДИАГНОСТИКЕ МЛАДЕНЧЕСКИХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ
ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Фокин Владимир Александрович
Научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент
Труфанов Артем Геннадьевич

Санкт-Петербург

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОСОБЕННОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ МЛАДЕНЧЕСКИХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ.....	14
1.1. Младенческие эпилептические энцефалопатии, определение, виды, особенности	14
1.2. Этиологические факторы развития младенческих эпилептических энцефалопатий.....	23
1.3. Роль МРТ в диагностике и оперативном лечении эпилепсии.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	49
2.1. База исследования	49
2.2. Общая характеристика обследованных пациентов	49
2.3. Характеристика методов исследования.....	50
2.4. Методы статистической обработки данных.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИЦЕЛЬНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С МЛАДЕНЧЕСКИМИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ С ПОМОЩЬЮ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ.....	57
3.1. Результаты прицельной визуализации склероза гиппокампов головного мозга у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями с помощью оптимизированной методики	57
3.2. Результаты прицельной визуализации инфекционных поражений головного мозга у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями с помощью оптимизированной методики	61
3.3. Результаты прицельной визуализации структурных поражений головного мозга у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями с помощью оптимизированной методики	66

3.4. Результаты прицельной визуализации специфичных для эпилепсии структурных изменений головного мозга у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями с помощью оптимизированной методики	69
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ПРИ МЛАДЕНЧЕСКИХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ	74
4.1. Результаты отдельных вариантов клиничко-морфологических взаимосвязей при младенческих эпилептических энцефалопатиях	74
4.2. Обобщающие результаты клиничко-морфологических взаимосвязей при младенческих эпилептических энцефалопатиях	85
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С МЛАДЕНЧЕСКИМИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ, С КЛИНИЧЕСКИМИ СОБЫТИЯМИ	90
5.1. Предшествующие события у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями	90
5.2. Взаимосвязь младенческих эпилептических энцефалопатий с текущими клиническими событиями	93
5.3. Взаимосвязь младенческих эпилептических энцефалопатий с предстоящими клиническими событиями	95
5.4. Результаты МРТ головного мозга у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями в прогнозировании течения заболевания..	95
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	122

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ах – аксиальная

ВД – височная доля

ВЖК - внутрижелудочковое кровоизлияние

ГИП – гипоксическо-ишемическое поражение

ГМ – головной мозг

ДНЭО - дизнейроэпителиальная опухоль

ЗПМР – задержка психомоторного развития

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ЛД – лобная доля

МР - магнитно-резонансная

МРТ – магнитнорезонансная томография

МТ – мозолистое тело

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография;

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

Cor – корональная

СВЭ – симптоматическая височная эпилепсия

СП – стандартный протокол

Т – тесла

ТД – теменная доля

ФКД – фокальная кортикальная дисплазия

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография

DWE – diffusion weighted image;

FLAIR – Fluid Attenuated Inversion-Recovery – (импульсная последовательность)

инверсия-восстановление с подавлением сигнала от жидкости

FOV – FieldOfView – поле обзора

FSE – fast spin echo;

Sag – саггитальная

SE – spin echo;

TE – Time Echo – время эхо

TR – TimeofRepetition – время повторения

ВВЕДЕНИЕ

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). Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что в современных условиях эпилепсия как самостоятельное заболевание в общей популяции встречается примерно у 2-8 на 1000 человек. 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).

Физические последствия и качество жизни могут быть улучшены в случае, если эпилепсия будет выявлена и подвержена лечению в более раннем возрасте (Батышева Т.Т., 2017; Беляева И.А., 2017; Кудлач А.И. и соавт., 2018; Филиппович Е.К. и соавт., 2018; Roth J., 2011; Chiroux M., 2017).

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.

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.

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

В последние годы достигнут значительный прогресс в изучении и диагностике заболеваний, сопровождающихся эпилептическим синдромом. Во многом это связано с активным внедрением в клиническую практику лучевых методов нейровизуализации (Трофимова Т.Н. 2017; Поздняков А.В., 2018; Кооб G.F., Volkow N.D., 2010).

Современная нейровизуализация включает широкий спектр методов, которые основаны на разнообразных физических явлениях. Считается, что 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 более широкое использование противосудорожной терапии для контроля судорог значительно выше в группах с аномальными МРТ-изображениями головного мозга и задержкой развития нервной системы (Lin, Yen-Kuang PhD; Hwang-Bo, Seok, 2021).

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).

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

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 переменными 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 клиническими событиями и прогнозами. Наличие недоношенности в анамнезе, также как и необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), характеризуется широким спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ, как при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов, так и при синдроме Веста.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанная методика 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.

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 выявлено.

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 клиничко-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); 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 года, протокол № 2-2022.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в работу отделения магнитно-резонансной томографии 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

Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована отечественная и иностранная литература по изучаемой проблеме, разработаны методические подходы к проведению исследования. Автор непосредственно производил сбор данных, обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи.

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 135 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОСОБЕННОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ МЛАДЕНЧЕСКИХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ

1.1. Младенческие эпилептические энцефалопатии, определение, виды, особенности

Эпилептическая энцефалопатия описывается как эпилепсия с иктальными и интериктальными эпилептиформными аномалиями (клиническими и ЭЭГ) и прогрессирующей церебральной дисфункцией в соответствии с классификацией и терминологическими критериями Международной лиги против эпилепсии (ILAE). Ниже перечислены синдромы, соответствующие вышеперечисленным критериям: синдром Драве, синдром Доуза, ESES (эпилептический электрический статус медленного сна) или CSWSS (непрерывные спайковые волны медленного сна), синдром Ландау-Клеффнера, синдром Леннокса-Гасто, синдром Охтаха и синдром Веста. Тяжелая эпилепсия с несколькими независимыми очагами недавно была включена в эту группу [6,96, 117].

Стероидчувствительные эпилептические энцефалопатии, такие как энцефалопатия Хашимото, прогрессирующие эпилепсии миоклонуса и неонатальные эпилептические энцефалопатии, не классифицируются в этой группе, но заслуживают упоминания [49].

Синдром Драве или тяжелый миоклонический синдром относится к эпилепсии младенческого возраста и к важной группе эпилептических энцефалопатий, резистентных к лечению. Тяжелая миоклоническая эпилепсия детского возраста, впервые описанная Драве в 1978 году, характеризуется развитием рецидивирующих фебрильных и/или афебрильных, гемиклонических или генерализованных припадков и развитием эпилептического статуса. Развитие ребенка останавливается или замедляется после начала судорожного синдрома [4,132]. Распространенность данного состояния до конца неизвестна.

Заболеваемость составляет 0,5–1/40 000 и развивается в 3-5% и 6,1–8,2% всех эпилепсий в первый год и в течение 3 лет от начала жизни, соответственно. Соотношение мальчиков и девочек составляет 2 : 1. Наиболее распространенной причиной являются генетические расстройства - мутации или делеции гена SCN1A (35%) [98]. Последствия у пациентов, достигших зрелого возраста и наблюдавшихся в течение длительного времени, а также развитие неврологической патологии до конца неизвестны. В медицинских исследованиях сообщается, что пациенты с семейным анамнезом фебрильных судорог или развитием эпилептического статуса составляют 25-71%. Заболеваемость также значительно часто развивается у однояйцевых близнецов. Ген положительный GEFS (+) в большинстве случаев. Десять процентов случаев протекают бессимптомно, и мутация SCN1A отмечается у них в легкой степени у избирательных членов семьи. Показано, что возможными активными генами, которые приводят к развитию эпилепсии, являются SCN1B, GABRG2, PCDH19, SCN2A и 2q SCN [44, 87]. С другой стороны, также подчеркивается связь гена SCN9A с лихорадочными судорогами и синдромом Драве [119]. Общими характеристиками синдрома Драве, отмеченными в исследуемых группах пациентов, являются повышенные межкишечные эпилептиформные разряды или развитие эпилептических припадков из-за чувствительности к повышенной температуре тела, увеличением частоты и тяжести эпилептического статуса из-за процессов старения [31, 130].

Вышеуказанные характеристики относятся к ювенильной форме болезни Драве и основаны на убедительных доказательствах из нескольких исследований. Однако достаточные данные о форме развития такого синдрома для взрослых отсутствуют [6, 99]. Результаты МРТ в большинстве случаев являются неинформативными и нормальными. Взрослая форма синдрома Драве может сопровождаться церебрально-мозжечковой атрофией или только атрофией мозжечка [131]. В возрасте 1-5 лет миоклонические судороги могут проявляться массивными генерализованными миоклоническими судорогами и внезапными приступами обмороков. Миоклонические судороги усиливаются в течение дня и

при эмоциональной лабильности и исчезают во сне. Очаговые эпилептические статусы могут развиваться в 45-80% случаев в возрасте от 4 месяцев до 4 лет в простой частичной моторной или сложной частичной форме, сохраняясь в виде одностороннего припадка или могут перерасти в генерализованный припадок [1, 7]. Показатели ЭЭГ, как правило, нормализуются в течение первых 12 месяцев. Генерализованные комплексы синдрома Драве и атипичные ЭЭГ волны (5-6 сек) могут наблюдаться в нескольких очагах, локализованных в центральных областях, и в 50% случаев регистрируется фоточувствительность к пикам на ЭЭГ [105].

Недавно сообщалось о неожиданных результатах показателей ЭЭГ [2, 129]. Имеется фармрезистентность к нескольким лекарствам. Показано, что карбамазепин и ламотриджин усиливают развитие эпилептических судорог. Эффекты других противосудорожных средств различаются [103].

Так, в Европе более успешные результаты достигаются путем сочетания стирипентола, ингибитора цитохрома P450 с клобазамом, особенно для профилактики эпилептического статуса [3, 128]. Недавние исследования показывают, что добавление блокатора кальциевых каналов такого, как верапамил, к противосудорожной терапии является эффективным и полезным. Кетогенная диета – это еще один метод управления или минимизации частоты приступов [75, 127].

Миоклоническо-астатическая эпилепсия или синдром Доуза – это форма генерализованной эпилепсии, развивающаяся в возрасте от 7 месяцев до 6 лет жизни с миоклоническими приступами, отсутствием либо развитием тонических судорог [57]. Пиковый возраст развитие данного синдрома составляет 1-5 лет, и мальчики более склонны к развитию этого состояния, чем женщины. В одной трети случаев в анамнезе были фебрильные судороги [118]. ЭЭГ может показывать спайк-волновые, волнообразно-множественные спайковые комплексы в иктальном периоде с частотой 2-4 Гц на ЭЭГ. Первоначально это нормально в постиктальном периоде, в более поздние периоды во сне могут наблюдаться скачкообразные разряды с частотой 3 Гц [5, 86]. Пятьдесят восемь процентов

пациентов имеют нормальный уровень интеллекта, в то время как у 20% и 22% наблюдается легкая и тяжелая когнитивная недостаточность, соответственно. Случаи с ухудшением психического состояния обычно устойчивы к лечению. Приступы могут быть купированы через 3 года у определенного процента пациентов [25]. Нейрорадиологические данные, как правило, нормальные по МРТ [66]. Генетическая основа не ясна [50]. При данной патологии этосуксимид по-прежнему является наиболее предпочтительным лекарством для лечения миоклонических припадков [6, 126]. Клоназепам эффективен для лечения генерализованных приступов, но не является предпочтительным, поскольку вызывают изменения в поведении [50]. Ламотриджин может использоваться при генерализованных припадках [76]. Ивигабатрин не рекомендуется к применению при данном состоянии [8, 125].

Топирамат, леветирацетам, ацетазоламид и сультиам являются эффективными для лечения, однако количество случаев и исследований не является достаточным, чтобы назначать данные препараты как средства первой линии [100]. Кетогенные диеты – это эффективно, но трудно придерживаться их в течение длительного времени [85]. Прогрессирующие миоклонические эпилепсии, то есть синдром MERRF (эпилепсия миоклонуса с рваными волокнами), могут быть ошибочно приняты за болезнь Унверрихта-Лундборга и поздний инфантильный нейрональный цероидный липофусциноз. Однако неврологические нарушения на более поздней стадии, непрерывность и персистенция заболевания облегчают дифференциальный диагноз [52].

Эпилептический электрический статус медленного сна (ESES) впервые был выявлен в 1971 году как ювенильная форма эпилептического синдрома, названного субклиническим эпилептическим статусом, характеризуется нейропсихологическими и поведенческими изменениями и развивается во время сна [124]. Распространенность данного состояния до конца неизвестна, но сообщается, что заболеваемость составляет 0,5%. Равная заболеваемость между мальчиками и девочками определяется в ранних исследованиях. Расширенные исследования указывают на более высокую заболеваемость у мальчиков. Могут

наблюдаться генерализованные тонико-клонические припадки, атипичное отсутствие миоклонических и атонических судорог. Когнитивный дефицит, снижение интеллекта, потеря двигательной активности, развитие таких синдромов, как афазия, расстройство поведения, атаксия и диспраксия, сопровождают развитие судорог. Клиническое течение состоит из 3 этапов: начальный, период с судорогами и отсутствием когнитивного дефицита, промежуточный период, состоящий из нейропсихологической регрессии и судорог, и заключительный период, состоящий исключительно из нейропсихологического дефицита. Также отмечаются случаи, когда речь идет исключительно о развитии когнитивного дефицита или расстройстве поведения без развития судорожного синдрома [58, 115]. В этих случаях диагноз подтверждается ночной видеополисомнографией.

В большинстве случаев аномалии на ЭЭГ и нейропсихологические потери продолжаются в период полового созревания, в то же время может наблюдаться регрессия развития судорожных припадков, улучшение поведения и двигательных показателей, и может выглядеть в дальнейшем как нормальные показатели на ЭЭГ. Хотя генетические факторы неизвестны, в исследовании сообщается о связи с семейным анамнезом и монозиготным состоянием, и в 15% случаев это связано с развитием лихорадочных судорог [116]. МРТ и КТ исследования указывают в 33% на наличие очагов односторонней церебральной атрофии [120]. Наилучшие результаты в лечении наблюдаются при применении диазепама [107]. Кортикостероиды эффективны при фармрезистентности при данном состоянии.

Уильям Ландау и Фрэнк Клеффнер впервые сообщили об эпилептической энцефалопатии в 1957 году, при исследовании шести детей, у которых развились различные типы эпилептических статусов. Также упоминалось о развитии приобретенной афазии у этих пациентов [89]. Синдром Ландау-Клеффнера впервые появляется в возрасте от 3 до 7 лет у детей с нормальным моторно-психолингвистическим развитием [123]. В редких случаях диапазон может составлять 2-14 лет. Соотношение мальчиков и девочек составляет 2 : 1. Семейный анамнез отягощен по развитию данного синдрома. Основным

критерием определяется нормальное развитие в преморбидный период, однако ранее существовавшая языковая аномалия отмечается у 13% случаев. Афазия прогрессирует и обычно развивается постепенно. Полная потеря речи развивается примерно через 1 год, а афазия с острым началом встречается редко. Различные типы афазии могут наблюдаться в течение всего курса. Слух обычно нормальный, но у пациентов может развиваться мутизм и невосприимчивость ко всем вербальным и невербальным стимулам. Гиперактивность, агрессивность, импульсивность и дефицит внимания чрезвычайно распространены [59]. ЭЭГ показывает развитие спайк-волны, характерные для временного или центровременного сна. Изменения интраоперационной электрокортикографии и магнитоэнцефалографии локализуются в верхней височной извилине, внутри - и околосолиевской коре. ЭЭГ редко бывает нормальной во сне. В патогенезе, по оценкам, частые разряды ЭЭГ прерывают центральные пути развития речи. Эта связь объясняется развитием аналогичных синдромов, такими как доброкачественная детская эпилепсия с центровременными спайками [69]. Результаты МРТ обычно в пределах нормы. Исследования показывают развитие временного гипо- или гиперметаболизма. Гиперметаболизм связан с активными эпилептическими разрядами [56]. Прогноз синдрома Ландау-Клеффнера неблагоприятен в зависимости от более ранней даты начала заболевания (долингвистический). Однако в некоторых случаях наблюдается значительное улучшение общения во втором и третьем десятилетиях жизни [84]. Управление развитием эпилептических статусов обычно успешно при соответствующем выборе препарата. Более высокое и длительное применение препаратов адренкортикотропного гормона и стероидов настоятельно рекомендуется из-за наблюдаемых положительных результатов. Применение внутривенных иммуноглобулинов так же эффективно, как и стероидов [122].

Синдром Леннокса-Гаста может развиваться при различных формах диффузных энцефалопатий. Синдром Леннокса-Гаста – редкая форма эпилептической энцефалопатии, впервые описанная в 1969 году Ленноксом и Гасто [9, 68]. Классическая триада включает раннее начало с множественными и

различными типами судорог, ухудшением психического состояния и наличием генерализованных медленных спайк-волн на ЭЭГ [78]. Первый приступ возникает в 1-8 лет, достигая пика между 3 и 4 годами, и этиологически подразделяется на симптоматический и криптогенный. Основное место занимают криптогенные случаи. Симптоматические случаи вторичны по отношению к гипоксически-ишемической энцефалопатии, повреждению сосудов, туберозному склерозу, синдрому Дауна, травме, опухоли головного мозга и перинатальному менингоэнцефалиту. Тонические приступы являются наиболее распространенными типами судорог и встречаются в 74-90 % случаев, и их возникновение в начальный период не является обязательным, что затрудняет диагностику [101]. Вторым по частоте симптомом является атипичное отсутствие судорог, за которым следуют атонические припадки и миоклонические припадки.

Неконвульсивный эпилептический статус наблюдается в 54-97% случаев [74]. Результаты по ЭЭГ следующие: развитие генерализованных медленных спайк-волн (2-2,5 с/с) и их всплеск в состоянии бодрствования, всплеск или быстрая волна и медленные полиспайки и генерализованная быстрая активность примерно при 10 с/с во время сна [102]. Противосудорожные препараты, кетогенная диета, гормональная терапия, а также хирургические и реабилитационные методы используются для лечения синдрома Леннокса-Гасто. Применение монотерапии или комбинированной терапии противосудорожными препаратами старого поколения не проявило значимую эффективность. Однако в протоколах лечения бензодиазепины все еще используются. Наиболее перспективными вариантами лечения является применение руфинамида, карисбамата, фторфельбамата, ганаксолон и ремацемида. Данные противосудорожные препараты относятся к средствам будущего [121].

Кетогенная диета эффективна при всех видах трудноизлечимых эпилепсий. Некоторые лекарства, применяемые при эпилепсии, вызывают камни в почках, кетодиета также может приводить к таким последствиям. Известно, что начало приема кортикостероидов через короткое время после начала заболевания,

особенно в криптогенных случаях, является эффективным, но они используются не часто из-за повышенной частоты развивающихся рецидивов. Другие варианты-амантадин, имипрамин, иммуноглобулин IV, стимуляция блуждающего нерва [73, 106].

Немедицинские методы лечения состоят из специального обучения для родственников и пациентов и реабилитации [10, 114]. Прогноз крайне неблагоприятный.

Синдром Охтахаара, впервые описанный в 1976 году Охтахарой и др., характеризующийся тоническими припадками и паттерном подавления всплесков на ЭЭГ, развивается раньше, чем другие формы эпилептических энцефалопатий, устойчив к лечению и имеет один из худших прогнозов среди других типов [79, 113].

Причина неизвестна, но обычно она сопровождается структурными аномалиями головного мозга, такими как синдром Айкарда, миграционные расстройства, пороэнцефалия и гемимегалэнцефалия [112]. Распространённость среди мальчиков и девочек одинакова. Первый приступ может произойти в первый день жизни, но общее начало наступает в течение 1-3 месяцев [11]. Единичные или группы тонических спазмов возникают в состоянии бодрствования или во время сна. Другие типы судорожных статусов встречаются редко. На его долю приходится 0,2–4% всех юношеских эпилепсий. Семьдесят пять процентов случаев превращаются в синдром Веста в течение 3-6 месяцев, а некоторые из них превращаются в синдром Леннокса-Гасто [83, 108].

О мутации гена ARX, мутации Stxbp 1 (MUNC 18-1) при данном синдроме сообщается в некоторых случаях [88, 109]. В долгосрочной перспективе лечение не перспективно [111]. Тяжелая заболеваемость и высокая смертность неизбежны при наличии данного синдрома [96].

Синдром Веста – хорошо известная форма эпилептической энцефалопатии, впервые описанная в 1841 году Джеймсом Уэстом, имеет частоту 0,16–0,42 на тысячу рождений [110]. Триада включает развитие эпилептических припадков, гипсаритмию на ЭЭГ и психомоторную задержку [111]. Обычно это начинается

проявляться в течение первого года жизни и достигает максимума в 5 месяцев. Судороги проявляются различными типами и обычно проявляются в виде внезапных, двусторонних и симметричных сгибателей, разгибателей или спазмов смешанного типа шеи, тела и конечностей. Эти спазмы обычно имеют 20-100 кластеров [104]. Ранняя диагностика и лечение предотвращают ухудшение прогноза и развитие синдрома Леннокса-Гасто.

Существует три формы: симптоматическая, идиопатическая и криптогенная [95]. ЭЭГ показывает случайные высокоамплитудные комплексы медленных волн и спайков и впервые описана Гасто в 1950 году и названа Гиббсом гипсаритмией. Со временем она может приобрести мультифокальный характер или редко может переходить в генерализованные спайковые разряды [12, 60].

Охтаха и др. описали клинические симптомы, также ранее описанные Норьегой-Санчесом и Маркандом, характеризующиеся высокочастотными припадками и искажениями в ЭЭГ, которые обычно затрагивают оба полушария и развиваются вторично по отношению к церебральным патологиям у детей в возрасте 4-7 лет [13].

Реакция электроэнцефалограммы при гипсаритмии была связана и зарегистрирована при детских спазмах (синдром Веста). Различные типы частых генерализованных мелких припадков обычно проявляются наряду с задержкой развития, когнитивным дефицитом. Состояние развивается вторично по отношению к пре-, пери- и послеродовым факторам (дегенеративные расстройства, кожно-нервные заболевания, инфекции, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, гидроцефалия и пороки развития головного мозга), и у пациентов развиваются вышеперечисленные синдромы, продолжая свою жизнь с тяжелыми судорожными припадками и задержкой развития [72, 94]. Для лечения принимают лекарственные препараты, нейрохирургические способы не эффективны [14].

1.2. Этиологические факторы развития младенческих эпилептических энцефалопатий

Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание, поражающее около 65 миллионов человек во всем мире. Этиология судорог часто может быть идентифицирована как генетическая, метаболическая, структурная, иммунологическая или инфекционная, но во многих случаях причина остается неизвестна при использовании современных диагностических инструментов. Эпилептогенез – это процесс, в ходе которого генетические или другие приобретенные этиологии/нарушения приводят к функциональным, структурным или генерализованным изменениям реорганизации в головном мозге, которые могут привести к развитию или прогрессированию спонтанных припадков. В процессе разработки происходят непрерывные изменения в структуре, функциях и работе мозга, которые также демонстрируют половую специфику, что может изменить механизмы, лежащие в основе возникновения припадков (иктогенез) и эпилептогенеза. Понимание этиологии и механизмов эпилептогенеза в раннем возрасте позволит применить рационально разработанные методы лечения, соответствующие возрасту и полу, которые улучшат общее качество жизни пациентов [15, 61, 90].

В то время как большинство эпилептических статусов у новорожденных связано с острой черепно-мозговой травмой, значительное меньшинство является первым симптомом неонатальной эпилепсии, часто связанной с патогенным генетическим вариантом. Этот дефект может нарушить развитие коры головного мозга (например, лиссэнцефалия, фокальная дисплазия коры головного мозга), привести к метаболическим изменениям (например, пиридоксинзависимая эпилепсия, дефицит сульфитоксидазы) или привести к дисфункции коры головного мозга без метаболических или макроскопических структурных изменений (например, каналопатии, STXBP1). Исторически сложилось так, что исследования реакции на лечение и долгосрочных последствий неонатальных припадков сводили все этиологии воедино. Однако было последовательно

доказано, что этиология является наиболее важным фактором, определяющим исход. Здесь мы рассмотрим элементы, отличающие эпилепсию с неонатальным началом от острых симптоматических припадков. Мы рассматриваем некоторые распространенные эпилепсии с неонатальным началом и подчеркиваем, как патогномоничные электроклинические фенотипы, такие как фенотипы, связанные с мутацией гена *KCNQ2* или *KCNT1*, при раннем выявлении могут привести к целенаправленному диагностическому тестированию и лечению точной медициной, что позволяет улучшить результат [27, 91].

В литературе имеются данные об исследованиях прогностических факторов умственного и физического развития и контроля судорожного статуса при синдроме Веста, разделив испытуемых на различные этиологические группы у 200 пациентов с детскими спазмами, все из которых (за исключением 48 умерших) были в возрасте шести лет и старше [16].

Результаты были следующими [26]:

1) Было установлено, что промежуточное (4-12 месяцев) начало является благоприятным прогностическим фактором для контроля припадков в криптогенных случаях, хотя не было никакой связи между возрастом начала и прогнозом в других этиологических группах.

2) Наблюдалась значительная корреляция между задержкой лечения и долгосрочным прогнозом умственного и физического развития только в криптогенных случаях.

Короткая задержка в лечении (0-2 месяца) была связана с хорошим прогнозом. Все криптогенные пациенты, у которых не было рецидива после терапии АКТГ, развивались нормально, хотя в симптоматических случаях не было корреляции между рецидивом и исходом [62].

Целью одного обнаруженного нами зарубежного исследования было оценить исход развития статусов эпилепсии, а также определить прогностические факторы, влияющие на исход синдрома Веста в этиологически четко определенной большой когорте. Демографические особенности, методы лечения, этиология, припадки и исходы развития 216 случаев с синдромом Веста были

зарегистрированы ретроспективно. Десять прогностических факторов, возможно влияющих на исход синдрома Веста, включая (1) пол, (2) возраст в начале, (3) наличие судорог до судорог, (4) наличие асимметричного спазма, (5) наличие аномальных неврологических признаков, (6) задержка лечения, (7) этиология, (8) препарат, выбранный в качестве начального лечения, (9) реакция на начальное лечение независимо от вида, (10) развитие других типов судорог после судорог были оценены с точки зрения судорог и результатов развития. Двенадцать процентов случаев были нормальными с точки зрения развития в конце 2-летнего наблюдения. Продолжающиеся припадки, требующие противоэпилептического лечения при последнем наблюдении, были отмечены в 90 % случаев. Наиболее частыми этиологическими факторами были гипоксия (29 %), нарушения обмена веществ (11 %), инфекционные заболевания (9 %) и нарушения развития головного мозга (8 %). Пять из десяти прогностических факторов (наличие припадков до спазмов, наличие аномальных неврологических признаков, реакция на начальное лечение независимо от вида, этиологии и развития других типов припадков после спазмов) были признаны статистически значимыми прогностическими факторами, предсказывающими исход. В заключение следует отметить, что синдром Веста по-прежнему является катастрофической эпилептической энцефалопатией. Предотвратимые причины по-прежнему составляют значительную часть этиологических причин синдрома Веста. Поэтому профилактика предотвратимых причин, по крайней мере, так же важна, как и лечение [82, 93].

Этиологические факторы и механизмы эпилептогенеза при детских эпилептических синдромах разнообразны и могут включать нарушения траекторий развития нервной системы, синаптического гомеостаза и кортикальных связей, которые могут возникать во время развития мозга, раннего младенчества или детства. Хотя генетические или структурные/метаболические факторы часто связаны с возрастными эпилептическими синдромами, такими как детские спазмы и синдром Веста, другие синдромы могут определяться действием иммунопатогенных механизмов или энергозависимых процессов в ответ на

экологические проблемы, такие как инфекции или лихорадка у нормально развитых детей в раннем или позднем детстве. Иммуноопосредованные механизмы были предложены при отдельных детских эпилептических синдромах, при которых острым и быстро прогрессирующим энцефалопатиям предшествует лихорадка и/или инфекции, такие как синдром эпилепсии, связанный с лихорадочной инфекцией, или при хронических прогрессирующих энцефалопатиях, таких как энцефалит Расмуссена. Определенное участие адаптивных и врожденных иммунных механизмов, обусловленных цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами и нейроглиальными реакциями, было продемонстрировано при энцефалите Расмуссена, хотя запускающий фактор этих реакций остается неизвестным. Несмотря на то, что благоприятный ответ на стероиды и адренокортикотропный гормон при детских спазмах или предшествующей лихорадке или инфекции может подтверждать потенциальную роль нейровоспаления в качестве патогенного фактора, определенной демонстрации такого участия достигнуто не было, и подозреваются генетические или метаболические факторы. Серьезной задачей на будущее является выявление патогенных механизмов и этиологических факторов, которые облегчают внедрение новых мишеней для медикаментозного вмешательства, направленного на вмешательство в механизмы заболевания, и, следовательно, обеспечение предполагаемых методов лечения, модифицирующих заболевание, при этих детских эпилептических синдромах [81, 92].

Патогенетические механизмы эпилептогенеза при детских эпилептических синдромах довольно неоднородны и могут включать перекрывающиеся биологические процессы, которые включают возбудимость нейронов, синаптическую и нейронную связь, адаптивные и генетические механизмы и иммунологические реакции. Хотя аномалии развития нервной системы и генетические факторы определяют механизмы эпилептогенеза при нескольких детских эпилептических синдромах, таких как те, которые проявляются детскими спазмами (IS) [80], другие факторы, такие как иммунно-опосредованные реакции против центральной нервной системы (ЦНС) или проблемы окружающей среды,

такие как лихорадка и /или инфекции, могут влиять на развитие агрессивных форм детской эпилепсии у нормально развитых детей. Роль иммуноопосредованных механизмов или нейровоспаления приписывается отдельным педиатрическим эпилептическим синдромам, таким как энцефалит Расмуссена (RE), хроническая прогрессирующая энцефалопатия [77], и подозревается в других, в которых доминирующей особенностью является наличие судорожных расстройств, связанных с острыми и быстро прогрессирующими энцефалопатиями, которым предшествует лихорадка и /или инфекции, такие как синдром эпилепсии, связанный с лихорадочной инфекцией [71].

Энцефалит Расмуссена (РЭ), также известный как синдром Расмуссена, является редким, прогрессирующим однополушарным неврологическим расстройством у ранее нормальных детей, у которых развиваются трудноизлечимые фокальные припадки, частичная непрерывная эпилепсия и — по мере прогрессирования расстройства — гемипарез и прогрессирующее снижение когнитивных способностей [70]. Скорость прогрессирования интеллектуального и функционального ухудшения может варьироваться по продолжительности от месяцев до лет. По мере прогрессирования заболевания исходом детей с РЭ почти неизменно является пациент с плотным гемипарезом, существенными интеллектуальными нарушениями, продолжающимися судорогами и серьезным ухудшением качества жизни [17]. Энцефалит Расмуссена был первоначально описан Теодором Расмуссеном у пациентов с хроническими формами эпилепсии, при которых невропатологические исследования показали нейровоспалительные изменения коры головного мозга, характеризующиеся активным энцефалитом, периваскулярным сужением, лимфоцитами и микроглиальными узелками, рассеянными по серому и белому веществу, и выраженной потерей нейронов [23]. Хотя Энцефалит Расмуссена считается редкой формой эпилепсии, она не имеет гендерных предпочтений и была описана почти во всех регионах мира. Недавние эпидемиологические исследования, проведенные в Германии и Великобритании, оценивают ежегодную заболеваемость в 1,7–2,4 случая на 107 человек в возрасте ≤ 16 -18 лет [67].

Клинический профиль пациентов с Энцефалитом Расмуссена различен; однако, что характерно, это хроническое прогрессирующее заболевание, которое поражает маленьких детей, но также было описано во взрослом возрасте [18, 65]. Диагноз Энцефалит Расмуссена является клиническим и основан на односторонних судорогах, моторном поражении, исследованиях нейровизуализации и электроэнцефалограммы (ЭЭГ), и может быть подтвержден гистопатологическими изменениями в исследованиях биопсии головного мозга, хотя “отрицательная” биопсия может вводить в заблуждение и не исключает возможности развития энцефалита Расмуссена [64]. Консенсус в отношении диагностических критериев Энцефалит Расмуссена был установлен европейскими группами в 2005 году [63] — руководящие принципы, которые были подтверждены и которые в настоящее время приняты для оценки и диагностики пациентов с энцефалитом Расмуссена [19]. В большинстве случаев Энцефалит Расмуссена может сопровождаться “продромальным периодом”, который может включать легкие двигательные проявления, такие как гемипарез, и припадки, которые развиваются в “острой стадии”, характеризующейся фокальными или мультифокальными припадками, которые остаются в основном односторонними, и которые иногда могут продолжать развиваться в частичную непрерывную эпилепсию или в двусторонние судорожные припадки [55, 117]. Даже при распространении припадков на одну сторону тела припадки не следуют джексоновской схеме; преобладают односторонние парциальные припадки с редкой вторичной генерализацией [20, 54]. Аномалии ЭЭГ при Энцефалит Расмуссена изменчивы и отражают стадию заболевания полушарий, хотя межполушарные аномалии могут наблюдаться в незатронутом полушарии. Такой паттерн контралатеральной активности не указывает на двустороннее заболевание и, по-видимому, не отражает когнитивных изменений [21, 114]. Пациенты на поздних стадиях развития энцефалита Расмуссена часто страдают серьезными когнитивными нарушениями, гемиплегией и некоторыми языковыми нарушениями, такими как афазии, если поражено доминирующее полушарие [53, 119].

Исследования нейровизуализации у пациентов с энцефалитом Расмуссена демонстрируют характерное однополушарное вовлечение. Магнитно-резонансная томография (МРТ) на ранних стадиях энцефалит Расмуссена может выявить незначительные отклонения интенсивности сигнала T2-взвешенного (T2W) и ослабленного жидкостью инверсионного восстановления (FLAIR) в областях коры головного мозга или подкоркового белого вещества. Эти изменения могут прогрессировать с вовлечением других областей коры головного мозга и белого вещества, расширением борозд и расширением желудочковой системы в пределах того же полушария в качестве показателя прогрессирования церебральной атрофии. Часто наблюдается вовлечение структур базальных ганглиев с восстановлением инверсии, ослабленной жидкостью, или аномалиями сигнала T2W и/или атрофией [51]. Хотя скорость прогрессирования атрофических изменений изменчива, объемные исследования показывают, что потеря объема полушарий достигает пика в первые 8 месяцев заболевания [28, 112]. Интересно, что топографический анализ атрофии головного мозга показал, что атрофический процесс преимущественно поражал лобную долю и островок. Степень полушарной, теменной и затылочной атрофии отрицательно коррелировала с возрастом начала заболевания, что указывает на более агрессивное и распространенное заболевание у детей младшего возраста, чем у подростков [36, 130]. Функциональная визуализация головного мозга с помощью фтордезоксиглюкозно-позитронно-эмиссионной томографии часто показывает гипометаболическую активность в пораженном полушарии [45, 102].

Невропатологические исследования при развитии энцефалита Расмуссена выявляют мультифокальное воспаление коры головного мозга, ограниченное 1 полушарием, различную степень потери нейронов и глиоз. Наиболее характерными невропатологическими признаками энцефалит Расмуссена являются наличие скоплений периневрональных лимфоцитов и микроглиальных узелков, наряду с периваскулярным сужением, потерей нейрональных клеток, нейрофагией и выраженной астроглиальной и микроглиальной активацией в коре головного мозга [46, 115]. Скопления Т-клеток и нейроглиальную

инфильтрацию можно увидеть также в белом веществе и темно-серых ядерных структурах. Паттерны повреждения коры головного мозга при энцефалите Расмуссена включают “извилистый паттерн” с вовлечением больших областей верхней или бороздчатой областей извилины и, реже, клиновидные поражения [22, 102]. Очаговые нейровоспалительные изменения могут быть окружены нормальной корой головного мозга, что свидетельствует о том, что при биопсии головного мозга, полученной для диагностики, могут часто возникать ошибки при отборе проб, что приводит к отрицательным результатам, которые могут вводить в заблуждение при определении точного диагноза [47, 131]. При энцефалите Расмуссена были описаны четыре стадии нейropатологического прогрессирования в коре головного мозга, результаты которых демонстрируют прогрессирующее повреждение коры головного мозга, опосредованное Т-лимфоцитами и нейровоспалением. На ранних стадиях патологических изменений выявляются отдельные очаговые инфильтраты Т-клеток и активация микроглии, которые развиваются до промежуточных стадий, а также более обширные нейровоспалительные изменения и потеря нейронов. Патологические изменения конечной стадии включают кавитацию коры головного мозга, выраженный астроглиоз и потерю нейрональных клеток [24, 103]. Эти невропатологические особенности согласуются с иммуноопосредованными механизмами, которые включают как адаптивные иммунные реакции, с реакциями Т-лимфоцитов, так и врожденный иммунитет, облегчаемый активацией как микроглии, так и астроглии [45, 97].

Иммунопатологические исследования показали, что цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты составляют наиболее частое подмножество Т-лимфоцитов, которые проникают в кору головного мозга и белое вещество при энцефалите Расмуссена. Цитотоксические механизмы, запускаемые CD8⁺ Т-лимфоцитами, включают высвобождение гранзима В [29, 87] и активацию путей воспаления, которые включают высвобождение интерлейкина (IL)—1 β и других медиаторов воспаления [43, 76] в микроокружение нейронов и нейроглии - механизмы, которые, по-видимому, играют решающую роль в патогенном нейровоспалении.

тельном процессе, который стимулирует прогрессирование энцефалита Расмуссена. Интересно, что спектральное типирование Т-лимфоцитов, обнаруженных в тканях головного мозга у пациентов с энцефалитом Расмуссена, продемонстрировало, что эти клетки были расширены из отдельных Т-клеток-предшественников, реагирующих на антигенный эпитоп [30, 106], что подтверждает мнение о том, что единичные специфические антигены головного мозга управляют такими Т-клеточными реакциями. В настоящее время идентичность таких антигенов остается неизвестной, но тот факт, что как нейроны, так и астроглия, по-видимому, являются мишенью повреждения Т-лимфоцитов, предполагает, что либо собственные аутоантигены, либо чужеродные антигены нейроинвазивных патогенов (например, вируса) могут присутствовать в этих клетках ЦНС и действовать как триггеры цитотоксичности Т-клеток [32, 96].

Недавние исследования ткани головного мозга, полученной у пациента с энцефалитом Расмуссена, также продемонстрировали повышенную экспрессию РНК-мессенджера генов, связанных с хемокинами, связанными с перемещением лимфоцитов и моноцитов, и цитокинами, участвующими в активации Т-лимфоцитов-хелперов/индукторов и эффекторов памяти/памяти, таких как CCL5, CXCL10, CCL22, CCL23 и CXCL9 и интерферона- γ [33, 132]. Аналогичным образом, экспрессия нескольких генов, связанных с инфламмасомой, таких как IL-1 β , IL18, NLRP1, NLPR3 и CASP1, была значительно повышена в тканях головного мозга по сравнению с контролем мезиального височного склероза и, по-видимому, коррелировала с величиной клинического поражения [35, 103]. Эти результаты подтверждают мнение о том, что адаптивные иммунные реакции играют центральную роль в процессе заболевания при энцефалите Расмуссена. К сожалению, терапевтические подходы, использующие иммуномодулирующие и иммуносупрессивные препараты, оказывают ограниченное влияние на конечный исход энцефалита Расмуссена [34, 106], и многие пациенты подвергаются гемисферэктомии или хирургическому лечению в качестве единственного подхода для контроля судорожной активности, а также когнитивного и

неврологического снижения, связанного с прогрессированием заболевания [42, 105]. Потенциальное использование новых иммуномодулирующих препаратов, которые модулируют транспорт лимфоцитов (например, натализумаб) [38] в ЦНС, может принести пользу, но могут потребоваться более масштабные исследования для определения соотношения рисков и преимуществ при длительном применении в педиатрической популяции [39, 86].

Потенциальная роль аутоантител в патогенезе эпилепсии широко изучалась в последние годы [40, 116]. Интересно, что роль антител к антинейрональным мембранным рецепторам была впервые отмечена на животных моделях и была предложена для участия в патогенезе энцефалита Расмуссена после демонстрации антител против GluR3 и временного улучшения частоты приступов у пациента с энцефалитом Расмуссена, получавшего плазмаферез [41, 103]. Это первоначальное наблюдение не было подтверждено последующими исследованиями, которые показали, что антитела против GluR3 не были специфичными для энцефалита Расмуссена и что лишь немногие пациенты с энцефалитом Расмуссена обладают такими антителами [66]. Аналогичным образом, в других исследованиях были обнаружены антитела против других нейрональных антигенов, таких как α -7 никотиновый ацетилхолиновый рецептор или Munc-18-1, у нескольких пациентов с энцефалитом Расмуссена [37], но отсутствие повторения таких наблюдений снизило энтузиазм по поводу их потенциального участия. Интересно, что недавний всплеск интереса к открытию энцефалита, опосредованного антителами к рецептору анти-N-метил-D-аспартата (NMDA) [108], вызвал интерес к поиску аутоантител при эпилепсии, включая энцефалит Расмуссена. Антитела к нейрональным антигенам, таким как богатая лейцином глиома, инактивированная 1 (LGI1), рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты (AMPA) и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), были обнаружены у пациентов с лимбическим энцефалитом, при котором судороги могут быть основным компонентом клинического профиля [76]. Последствия этих наблюдений особенно важны для клинической диагностики, поскольку некоторые неврологические расстройства, опосредован-

ные этими антителами, могут имитировать начальные стадии энцефалита Расмуссена [105]. Однако в случае энцефалита Расмуссена распространенность антинейронных антител невелика, и их присутствие, вероятно, представляет собой эпифеномен, вторичный по отношению к патологическому процессу, а не причинный фактор. Кроме того, отсутствие значимого терапевтического ответа на подходы, истощающие антитела, такие как плазмаферез [96], подтверждает мнение о том, что механизмы, опосредованные антителами при энцефалите Расмуссена, не имеют отношения к патогенному процессу. Эмпирические подходы с терапией, истощающей В-лимфоциты, такие как ритуксимаб, использовались при энцефалите Расмуссена [130], но на сегодняшний день отсутствует достоверная доказательная база об эффективности применения данной терапии.

Хотя адаптивные иммунные реакции, такие как реакции, опосредованные Т-лимфоцитами, являются важным фактором повреждения ЦНС, врожденные иммунные реакции, опосредованные активацией микроглии и астроглии, также играют центральную роль в патогенном процессе при энцефалите Расмуссена. Активация микроглии является одной из основных невропатологических особенностей, которые наблюдались при энцефалите Расмуссена с момента его первоначального описания [65]. Величина активации микроглии соответствует характеру прогрессирования энцефалита Расмуссена, соответствует величине инфильтрации Т-лимфоцитов и наблюдается на ранних стадиях поражения коры головного мозга [101]. Роль микроглии на ранних стадиях патогенеза остается неопределенной, но, вероятно, представляет собой первую линию врожденного иммунного ответа на неизвестные факторы, которые вызывают нейрональную дисфункцию при энцефалите Расмуссена. Микроглия представляет собой важный источник провоспалительных иммунных медиаторов и элементов инфламмосомы, таких как провоспалительные цитокины [85]. Микроглия высвобождает IL-1 β , цитокин, который, как показано, повышен в областях коры головного мозга в головном мозге и который имеет решающее значение для эпилептогенных механизмов [96]. Интересно, что микроглия также является критическим

участником механизмов синаптической пластичности и дендритного моделирования, поэтому предположение о том, что микроглия играет только уникальную провоспалительную роль при энцефалите Расмуссена, может быть неверным, учитывая их роль в синаптической обрезке и пластичности [77].

В дополнение к реакциям микроглии, активация астроглии довольно заметна на всех стадиях поражения коры головного мозга и параллельна как активации микроглии, так и инфильтрации Т-лимфоцитов [94]. Астроциты играют важную роль в нейронально–нейроглиальных взаимодействиях во время эпилептогенеза [53] и играют центральную роль в механизмах детоксикации глутамата, поскольку они участвуют в процессах переработки и транспортировки глутамата [121]. Иммунопатологические исследования показывают, что астроциты как нейроны могут быть мишенью цитотоксичности, опосредованной Т-клетками, и их количество может быть уменьшено во время процесса заболевания при энцефалите Расмуссена [130]. Нарушение нейронно–нейроглиальных взаимодействий и, в частности, функции астроцитов, может иметь важные последствия для механизмов эксайтотоксичности и повреждения нейронов [87].

Со времени первоначального описания энцефалита Расмуссена наличие изменений хронического энцефалита побудило к поиску инфицированных патогеном клеток в областях повреждения коры головного мозга. Из-за патологических особенностей и хроничности нейровоспалительных процессов вирусы, в частности, являются первыми подозреваемыми среди патогенов. Локализованная и медленно прогрессирующая вирусная инфекция может объяснить однополушарные энцефалитные изменения при энцефалите Расмуссена. Однако обширные исследования по изучению наличия вирусов, связанных с хорошо известным энцефалитом (например, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, энтеровирус), не смогли продемонстрировать причинно–следственную связь с энцефалитом Расмуссена [76, 104]. Весьма вероятно, что новые технологии глубокого секвенирования нуклеиновых

кислот, микробиома и метагеномные исследования мозга вновь рассмотрят вопросы, связанные с вирусными инфекциями при энцефалите Расмуссена [96].

Исследований о роли генетических факторов в развитии энцефалита Расмуссена недостаточно, и нет никаких свидетельств семейного наследования. В одном исследовании была обнаружена мутация в гене SCN1A у пациента с некоторыми клиническими признаками, напоминающими энцефалит Расмуссена, но без патологического подтверждения [85]. Интересно, что ассоциация мутаций гена в STXBP1 (MUNC-18-1) с некоторыми эпилептическими синдромами и детскими энцефалопатиями, а также наличие аутоантител против Munc-18 у подгруппы пациентов с энцефалитом Расмуссена [105] может повысить вероятность того, что мутации в STXBP1 могут присутствовать у пациентов с энцефалитом Расмуссена. Хотя редкость развития энцефалита Расмуссена затрудняет проведение генетических исследований, потенциальный подход должен быть сосредоточен на оценке генетической восприимчивости к иммунологическим реакциям как потенциального предрасполагающего фактора у пациентов с энцефалитом Расмуссена. Этот вопрос особенно важен, поскольку предыдущие отчеты показали подгруппу пациентов с энцефалитом Расмуссена с сопутствующими вторичными патологиями, такими как туберозный склероз и лежащие в основе фокальные дисплазии коры головного мозга [109], результаты которых свидетельствуют о том, что генетические нарушения развития или постмиграционные аномалии коры головного мозга могут предшествовать развитию нейровоспаления и/или запускать каскады реакций, ответственных за эпилептогенез. Необходимы более масштабные клинические и neuropathological исследования, чтобы определить обоснованность этих потенциальных ассоциаций [53].

Загадка одностороннего вовлечения полушарий при энцефалите Расмуссена занимает центральное место в понимании этиологии и патогенеза. Возможность того, что местные факторы в пораженном полушарии вызывают специфические иммунные реакции, подтверждается доказательствами того, что как только “провоцирующие” области удаляются после ранней гемисферэктомии, пациенты

останавливают процесс ухудшения состояния и снижения когнитивных способностей [87]. Из этих наблюдений может возникнуть несколько гипотез. Во-первых, аномалии коры головного мозга, определяемые соматическими мутациями, приводящими к односторонним аномалиям развития нервной системы или нарушениям расслоения коры, дисгенезии или дисплазии, вызывают судороги и последующие иммунологические реакции у людей, генетически предрасположенных к развитию такой “агрессивной” иммунной активации. Во-вторых, могут быть задействованы однополушарные вирусные инфекции, которые вызывают развитие изменений хронического энцефалита, которые в конечном итоге увековечат повторение судорожной активности и дальнейшее прогрессирование дегенеративных изменений в пораженном полушарии. Гипотеза о первичных аутоиммунных реакциях против ЦНС или системных иммунологических заболеваниях не подтверждается характерным поражением одного полушария и тем фактом, что пациенты хорошо себя чувствуют после хирургического лечения или гемисферэктомии [43, 114].

Триада – задержка развития нервной системы и хаотическая, мультифокальная эпилептическая и дезорганизованная интериктальная ЭЭГ (гипсаритмия) составляют синдром Веста (инфальтильный спазм) [67, 66], названный в честь Уильяма Джеймса Уэста, первого человека, сообщившего о своем собственном сыне [102]. Инфальтильные спазмы имеют характерную возрастную специфику, обычно проявляясь на первом году жизни, хотя сообщалось также о случаях позднего начала. В большинстве случаев (60-90 %) выявляется известная основная этиология, будь то генетическая или другая структурная /метаболическая; только у меньшинства младенцев с инфальтильными спазмами этиология остается неизвестной [87].

Этиологий и патологий, лежащих в основе развития инфальтильных спазмов, множество. Инфальтильные спазмы отличаются от других приступов тем, что рекомендуемая начальная терапия включает адренкортикотропный гормон (АКТГ) и высокие дозы стероидов или ингибитор ГАМК-аминотрансферазы вигабатрин, тогда как противосудорожные препараты, такие

как фенитоин или карбамазепин, не оказывают эффекта [65]. Время от времени появляются данные о реакции на определенные противоэпилептические методы лечения (например, кетогенная диета, вальпроевая кислота, топирамат), но они нуждаются в дальнейшей оценке в проспективных контролируемых исследованиях. Генетические, развивающие и иммунологические механизмы были постулированы в качестве потенциальных патогенных факторов [77].

Многочисленные гены были связаны с ранними детскими эпилептическими энцефалопатиями с синдромом Веста, хотя общая частота встречаемости каждой из этих индивидуальных генетических аномалий у младенцев с инфальтильными спазмами довольно низкая [37]. Истинная общая частота генетических дефектов у пациентов с инфальтильными спазмами не очень хорошо известна, поскольку генетические исследования проводятся у подгруппы младенцев без какой-либо выявленной этиологии, в зависимости от наличия генетических тестов. Сообщалось, что среди младенцев с инфальтильными спазмами неизвестной этиологии примерно у 7-8 % наблюдаются варианты аномалий числа копий [86]. Кроме того, генетические мутации или дефекты появляются или передаются по аутосомно-рецессивному, доминантному или X-сцепленному типу. Следует отметить, однако, что генетические дефекты могут быть выявлены у пациентов с метаболическими или определенными типами структурных этиологий (например, пороки развития головного мозга или опухоли) [104].

Пораженные гены участвуют в нейротрансмиссии, высвобождении везикул или перемещении органелл, взаимодействиях цитоскелета или плазматической мембраны, подавлении опухолей, внутриклеточном метаболизме, восстановлении ДНК и развитии мозга. Очевидно, что функциональное нарушение этих генов может потенциально повысить возбудимость мозга прямо или косвенно из-за возникающих пороков развития мозга и/или опухолей, которые могут predispose к развитию инфальтильных спазмов.

Также сообщалось о случаях инфальтильных спазмов у трети пациентов с синдромом Дауна, и они могут быть чувствительными — по крайней мере, на начальном этапе — к медикаментозному лечению [132].

Благоприятный ответ при инфальтильных спазмов на стероиды и АКТГ подтвердил гипотезы, связывающие нейровоспалительные механизмы с развитием инфальтильных спазмов. Цитокины и другие маркеры воспаления периодически исследовались у пациентов с инфальтильными спазмами. В группе пациентов, получавших лечение до АКТГ, наблюдалось увеличение популяции CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов, соотношение CD4⁺/8⁺ Т-клеток и более высокие концентрации IL-1 β , IL-12 и воспалительного белка макрофагов 1 β в сыворотке крови по сравнению с группой пациентов, получавших лечение после АКТГ [93]. Аналогичным образом, антагонист рецептора IL (IL-1ra), по-видимому, снижается во время активной стадии синдрома Веста (инфальтильного спазма) и увеличивается после устранения симптомов. Сообщалось также о повышении уровня IL-2, интерферона- α и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови пациентов с инфальтильными спазмами [86]. Эти результаты были одинаково актуальны для обоих пациентов с инфальтильными спазмами структурной/метаболической или неизвестной этиологией [94]. Однако концентрации классического провоспалительного IL-6 в спинномозговой жидкости (ликворе) у пациентов с инфальтильными спазмами были значительно ниже, чем у пациентов с генерализованными тонико–клоническими припадками, вызванными инфекцией или травмой [64]. Интересно, что среди моделей на животных воспалительные процессы являются одним из триггеров инфальтильных спазмов в модели множественного попадания [75]. Более того, недавние исследования показали, что одни только воспалительные реакции могут вызывать эпилептические спазмы у очень молодых крыс [90]. Эти клинические и доклинические данные указывают на то, что воспалительные каскады могут быть мишенью для открытия методов терапии. Противовоспалительные эффекты современных (АКТГ, стероиды) и экспериментальных (рапамицин) методов лечения, безусловно, являются перспективными в этом целевом пути.

Фрост и Грачовый [87] выдвинули гипотезу о том, что генетические или другие нарушения могут избирательно нарушать нормальное созревание определенных целевых путей или областей мозга, и что эта временная

десинхронизация между созреванием затронутых и незатронутых процессов развития может вызвать хаотический, эпилептический фон, характерный для гипсаритмии. Чтобы остановить очаговое созревание областей коры и/или гиппокампа, Ли и др. [121] разработали модель тетродотоксина, в которой хроническая инфузия тетродотоксина (блокатора натриевых каналов, который подавляет потенциалы действия) в областях коры или гиппокампа в конечном итоге вызывает эпилептические спазмы, другие припадки и фон, подобный гипсаритмии. Поведенческие особенности модели не зависели от возраста, так как они наблюдались у постпубертатных и взрослых крыс. Гипсаритмия не была задокументирована на животных моделях, разработанных у молодых крыс, главным образом из-за технических трудностей при размещении нескольких электродов в очень маленьком и хрупком черепе новорожденных или младенческих грызунов.

Гипотеза стресса при инфальтильных спазмах предполагает, что чрезмерная активация кортикотропин-рилизинг-гормона в ответ на ранние послеродовые стрессоры может привести к развитию инфальтильных спазмов [106].

Как указывалось ранее, структурная/метаболическая этиология лежит в основе большинства случаев развития инфальтильных спазмов. Они сильно различаются по своему характеру, местоположению или тяжести. Однако их наличие приводит к ухудшению результатов и увеличивает вероятность отказа от лечения доступными препаратами. Этиологии могут включать гипоксию–ишемию в раннем возрасте, пороки развития головного мозга, структурные повреждения от TSC (например, клубни), инфекции ЦНС, перинатальные инсульты, нарушения обмена веществ или аутоиммунные состояния. В настоящее время ИИ рассматриваются как нарушение работы сети, затрагивающее корковые и подкорковые структуры [99]. Патологическая активация задействованной сети в любой триггерной точке теоретически может вызвать спазмы. До сих пор единственной зарегистрированной экспериментальной моделью на животных, демонстрирующей структурные повреждения, является модель крысы с множественным попаданием [87]. Подобно клиническому синдрому, индукция

корковых и подкорковых поражений доксорубицином и липополисахаридом в модели с множественным попаданием создает хронический фенотип, включающий ранний период скопления спазмов, последующее появление других припадков, а также нарушения развития нервной системы и когнитивные нарушения. Текущие найденные нами исследования направлены на выявление новых терапевтических целей для лечения, которые могли бы помочь контролировать лекарственно-устойчивые спазмы и проявлять эффекты, модифицирующие заболевание [98].

Механизмы эпилептогенеза при детских эпилептических синдромах широко изучались в последние несколько лет. Предполагалось, что иммуноопосредованные процессы участвуют в эпилептогенезе таких синдромов. Однако убедительные доказательства таких процессов были продемонстрированы только при РЭ, расстройстве, при котором возникают избирательные реакции Т-клеток против нейронов и глиии, хотя запускающий фактор, который инициирует такие реакции, остается загадкой. Хотя предполагалось, что первичные иммунные факторы и нейровоспаление связаны с этиологией развития эпилептической энцефалопатии, в настоящее время фактические данные минимальны и находятся в стадии исследования. В случае развития синдрома Веста, по-видимому, задействовано несколько этиопатогенных факторов (включая структурные, метаболические, генетические, нейроиммунные или воспалительные факторы). Однако реакция на АКТГ и стероиды в высоких дозах, а также случайные клинические сообщения о нарушениях цитокинов или инфекционной и аутоиммунной этиологии повышают вероятность того, что нейровоспалительные пути могут быть вовлечены в этиологию развития эпилепсии, по крайней мере, у некоторых пациентов. Воспалительный процесс представляет собой основную проблему, поскольку основные этиопатогенные факторы остаются неизвестными, хотя возможно, что смесь метаболических, генетических и иммунных механизмов являются причиной развития сложного эпилептического синдрома. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на выявлении пускового фактора (факторов), связанного с нейровоспалением, и на определении наличия инфекции

или аутоиммунного механизма. Аналогичным образом, исследования воспалительных реакций должны быть сосредоточены на выявлении генетических/метаболических нарушений или потенциальных инфекций, которые могут быть вовлечены в их патогенез. Задача будущих исследований включает дальнейшее выяснение этиопатогенных механизмов и внедрение потенциальных терапевтических вмешательств для изменения течения эпилептических синдромов у детей.

1.3. Роль МРТ в диагностике и оперативном лечении эпилепсии

Основные исследования о роли МРТ в диагностике и лечении детских эпилептических статусов направлены на оценку аномалий, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) при детских спазмах и других эпилептических расстройствах, соотношении их с клиническими характеристиками и описанием результатов повторной визуализации [120].

Нами найден обзор литературы, где был проведен ретроспективный обзор пациентов с детскими спазмами, классифицировавших аномальную МРТ на подгруппы развития, приобретенные и неспецифические.

В результате выявлено, что МРТ были аномальными у 52 из 71 пациента с детским спазмом (23 развивающихся, 23 приобретенных и 6 неспецифических) без корреляции с клиническими характеристиками детского спазма. Как в развивающихся, так и в приобретенных подгруппах наблюдались аномалии серого и/или белого вещества головного мозга. Дополнительные аномалии глубоких корковых структур, ствола головного мозга, мозолистого тела и потери объема мозга произошли в структурно приобретенной подгруппе. Повторная МРТ показала более точное определение степени существующих пороков развития.

Следовательно, нами выявлено, что при структурных детских спазмах подгруппы развития/приобретенные показали различия в характере аномалий МРТ, но не коррелировали с клиническими характеристиками [129].

Детские спазмы являются наиболее частым синдромом эпилепсии у детей с синдромом Дауна. Считается, что при ДС клеточные (синаптические/дендритные изменения) и молекулярные механизмы способствуют эпилептогенезу, а не грубым структурным аномалиям. Нейровизуализация является стандартной частью оценки недавно диагностированной детской эпилепсии, включая инфантильные спазмы, и в этой возрастной группе часто требуется седативное лечение. Неясно, предоставляет ли нейровизуализация дополнительную клинически полезную этиологическую информацию при инфантильных спазмах, связанных с синдромом Дауна [87].

Нами были обнаружены данные в литературе, которые указывали о проведении ретроспективного обзора диаграмм и подробный обзор нейровизуализации у 36 пациентов (24 мальчиков) с инфантильными спазмами, находящихся на лечении в Бостонской детской больнице.

Случайные находки при визуализации были частыми (42%), но потенциально значимые этиологические нарушения были редкими (16%). Структурные врожденные или приобретенные аномалии были связаны с продолжающимся приемом противоэпилептических препаратов (АЭП) ($p = 0,02$), а также рефрактерной эпилепсией ($p = 0,04$). Однако данные нейровизуализации, определяемые с помощью МРТ, не изменили план лечения ни одного из этих пациентов.

Таким образом, клиницисты должны тщательно взвесить преимущества и риски нейровизуализации у младенцев с эпилептическими сложными статусами, поскольку нейровизуализация не приводит к каким-либо изменениям в клиническом ведении пациентов, но может предоставить информацию о прогнозе [109].

За последние три десятилетия в диагностике и хирургическом лечении эпилепсии были достигнуты огромные успехи, что сопровождалось достижениями в области технологий и электрофизиологического понимания нейронных связей. В рамках новых технологий были определены отдельные зоны, каждая из которых взаимодействует и играет определенную роль в возникновении

приступов. Инвазивные и неинвазивные методы определения эпилептогенного поражения или области позволили более точно определить, какие пациенты являются оптимальными кандидатами для лечения, когда возникающие у них эпилептические статусы невосприимчивы к традиционному консервативному лечению. Абляционные, паллиативные и разъединяющие хирургические методики были разработаны в качестве альтернативы традиционным методам открытой резекции, и в недавних исследованиях они показали превосходный контроль над развитием судорожных статусов и привели к снижению развития осложнений. В литературе обсуждается эволюция хирургических достижений в лечении эпилепсии, описаны современные и будущие методы нейрохирургической терапии [96].

В больницах во всем мире растет число специализированных центров по борьбе с эпилепсией, при этом постоянно возрастает роль визуализации, методы которой обсуждаются на междисциплинарных конгрессах. Визуализация имеет первостепенное значение в диагностике, лечении и принятии хирургических решений при эпилептических заболеваниях с поражением структуры головного мозга и без него. Помимо того, что каждый клиницист знает о технических разработках в области визуализации, которые могут повлиять на выбор тактики лечения пациентов, знакомство с клиническими и хирургическими аспектами эпилепсии имеет основополагающее значение для лучшего понимания ведения пациентов. Необходимо подчеркнуть значимость диагностической, терапевтической и хирургической визуализации при эпилепсии. Наконец, с увеличением частоты процедур, связанных с лечением эпилепсии, и их аппаратного обеспечения обсуждаются вопросы безопасности МРТ [93].

Хирургическое вмешательство при эпилепсии является эффективным методом лечения у отдельных пациентов с трудноизлечимой эпилепсией, связанной с локализацией, в частности, у детей. Успех операции по лечению эпилепсии частично зависит от выявления поражения на МРТ. У младенцев хирургические эпилептогенные субстраты включают фокальную дисплазию коры головного мозга (FCD), гемимегалэнцефалию, комплекс туберозного склероза,

синдром Стерджа Вебера, гипоксически-ишемическое или цереброваскулярное повреждение и опухоль низкой степени тяжести. На чувствительность МРТ при выявлении эпилептогенного субстрата влияет природа эпилептогенного субстрата, техника МРТ и опыт врача-рентгенолога. Особенности МРТ некоторых поражений, таких как FCD, могут отличаться у младенцев по сравнению с детьми и взрослыми; белое вещество, прилегающее к FCD, может демонстрировать более низкий сигнал T2 и более высокий сигнал T1 у некоторых младенцев из-за незавершенной миелинизации, в то время как у других белое вещество демонстрирует более высокий сигнал T2 или более низкий сигнал T1 из-за демиелинизации, дисмиелинизации или глиоза, как у детей и взрослых. Внешний вид некоторых поражений, таких как FCD, может изменяться со временем из-за созревания мозга или изменений, связанных с припадками [101].

МРТ для пациентов с трудноизлечимой эпилепсией, связанной с локализацией, должна иметь высокое разрешение, многоплоскостность и многопоследовательность. У младенцев рекомендуется проводить объемную визуализацию T1 и T2 с высоким разрешением. Последовательности чувствительности и плотности протонов менее полезны у младенцев из-за недостатка миелина в белом веществе. Врач, интерпретирующий сканирование, должен быть знаком с визуальными проявлениями эпилептогенных субстратов, и ему может потребоваться просмотреть сканирование более одного раза, если при первоначальном осмотре не обнаружено поражения [130].

Предоперационная диагностика включает в себя несколько этапов: найти и определить участок эпилептического поражения; определить, является ли аномалия хирургически исправимой; определить тип и объем хирургического вмешательства; оценить потребность во внутрочерепном ЭЭГ и функциональном картировании убедительно значимых областей; провести сравнение с результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ); определить функциональную площадь на фМРТ [103].

Также МРТ позволяет провести внутрочерепную ЭЭГ с планом размещения внутрочерепных электродов, определения направления и глубины установки электродов, проверкой точного анатомического распределения контактов. В постоперационной реабилитации роль МРТ важна для определения объема резекции и наличия осложнений, а также контроля опухоли после резекции для определения рецидива и обнаружения других образований [76].

Основные особенности при склерозе гиппокампа на МРТ: первичные признаки (атрофия гиппокампа, изменение МР-сигнала от гиппокампа, нарушение внутреннего строения гиппокампа); вторичные признаки в височной доле (расширение височного рога, атрофия височной доли, сопутствующая атрофия белого вещества головного мозга, двусторонняя атрофия коры головного мозга), в экстрависочной области (атрофия таламуса, атрофия головки хвостатого ядра, атрофия мамиллярного тела, атрофия свода мозолистого тела) [96].

Основные признаки при пороках развития головного мозга по МРТ: нечеткие контуры и границы между серым и белым веществом, утолщение коры головного мозга (ФКД), гиперинтенсивный МР-сигнал от серого вещества головного мозга, агирия, пахигирия, полимикрогирия, шизэнцефалия, изменения в строении борозд, гетеротопия серого вещества, эпендимальная или субкортикальная гетеротопия, расширение межполушарной щели [97].

Перечисленные выше признаки (семиотика) позволяют выявить органический субстрат при эпилепсии.

Таким образом, эпилептическая энцефалопатия описывается как эпилепсия с иктальными и интериктальными эпилептиформными аномалиями (клиническими и ЭЭГ) и прогрессирующей церебральной дисфункцией в соответствии с классификацией и терминологическими критериями Международной лиги против эпилепсии (ILAE). Ниже перечислены синдромы, соответствующие вышеперечисленным критериям: синдром Драве, синдром Доуза, ESES (эпилептический электрический статус медленного сна) или CSWSS (непрерывные спайковые волны медленного сна), синдром Ландау-Клеффнера,

синдром Леннокса-Гасто, синдром Охтахаара и синдром Веста. Тяжелая эпилепсия с несколькими независимыми очагами недавно была включена в эту группу.

Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание, поражающее около 65 миллионов человек во всем мире. Этиология часто может быть идентифицирована как генетическая, метаболическая, структурная, иммунологическая или инфекционная, но во многих случаях причина не определяется с помощью современных диагностических инструментов. Эпилептогенез – это процесс, в ходе которого генетические или другие приобретенные этиологии /нарушения приводят к функциональным, структурным или генерализованным изменениям реорганизации в головном мозге, которые могут привести к развитию или прогрессированию спонтанных припадков. В процессе разработки происходят непрерывные изменения в структуре, функциях и работе мозга, которые также демонстрируют половую специфику, что может изменить механизмы, лежащие в основе возникновения припадков (иктогенез) и эпилептогенеза. Понимание этиологии и механизмов эпилептогенеза в раннем возрасте позволит применить рационально разработанные методы лечения, соответствующие возрасту и полу, которые улучшат общее качество жизни пациентов.

Механизмы эпилептогенеза при детских эпилептических синдромах широко изучались в последние несколько лет. Предполагалось, что иммуноопосредованные процессы участвуют в эпилептогенезе таких синдромов. Однако убедительные доказательства таких процессов были продемонстрированы только при РЭ, расстройстве, при котором возникают избирательные реакции Т-клеток против нейронов и глиии, несмотря на то, что запускающий фактор, который инициирует такие реакции, остается загадкой. Хотя предполагалось, что первичные иммунные факторы и нейровоспаление связаны с этиологией развития эпилептической энцефалопатии, в настоящее время фактические данные минимальны и находятся в стадии исследования. В случае развития синдрома Веста, по-видимому, задействовано несколько этиопатогенных факторов (включая структурные, метаболические, генетические, нейроиммунные или

воспалительные факторы). Однако реакция на АКТГ и стероиды в высоких дозах, а также случайные клинические сообщения о нарушениях цитокинов или инфекционной и аутоиммунной этиологии повышают вероятность того, что нейровоспалительные пути могут быть вовлечены в этиологию развития эпилепсии, по крайней мере, у некоторых пациентов. Воспалительный процесс представляет собой основную проблему, поскольку основные этиопатогенные факторы остаются неизвестными, хотя возможно, что смесь метаболических, генетических и иммунных механизмов являются причиной развития сложного эпилептического синдрома. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на выявлении пускового фактора (факторов), связанного с нейровоспалением, и на определении наличия инфекции или аутоиммунного механизма. Аналогичным образом, исследования воспалительных реакций должны быть сосредоточены на выявлении генетических/метаболических нарушений или потенциальных инфекций, которые могут быть вовлечены в их патогенез. Задача будущих исследований включает дальнейшее выяснение этиопатогенных механизмов и внедрение потенциальных терапевтических вмешательств для изменения течения эпилептических синдромов у детей.

Основные исследования о роли МРТ в диагностике и лечении детских эпилептических статусов направлены на оценку начальных аномалий магнитно-резонансной томографии (МРТ) при детских спазмах и других эпилептических расстройствах, соотношение их с клиническими характеристиками и описание результатов повторной визуализации.

Следовательно, нами выявлено, что при структурных детских спазмах подгруппы развития/приобретения показали различия в характере аномалий МРТ, но не коррелировали с клиническими характеристиками.

За последние три десятилетия в диагностике и хирургическом лечении эпилепсии были достигнуты огромные успехи, что сопровождалось достижениями в области технологий и электрофизиологического понимания нейронных связей. В рамках новых технологий были определены отдельные зоны, каждая из которых взаимодействует и играет определенную роль в возникновении

приступов. Инвазивные и неинвазивные методы определения эпилептогенного поражения или области позволили более точно определить, какие пациенты являются оптимальными кандидатами для лечения, когда возникающие у них эпилептические статусы невосприимчивы к традиционному консервативному лечению. Абляционные, паллиативные и разъединяющие хирургические методики были разработаны в качестве альтернативы традиционным методам открытой резекции, и в недавних исследованиях они показали превосходный контроль над развитием судорожных статусов и привели к снижению развития осложнений. В литературе обсуждается эволюция хирургических достижений в лечении эпилепсии, описаны современные и будущие методы нейрохирургической терапии.

В больницах во всем мире растет число специализированных центров по борьбе с эпилепсией, при этом постоянно возрастает роль визуализации, методы которой обсуждаются на междисциплинарных конгрессах. Визуализация имеет первостепенное значение в диагностике, лечении и принятии хирургических решений при эпилептических заболеваниях с поражением структуры головного мозга и без него. Помимо того, что каждый клиницист знает о технических разработках в области визуализации, которые могут повлиять на выбор тактики лечения за пациентами, знакомство с клиническими и хирургическими аспектами эпилепсии имеет основополагающее значение для лучшего понимания в ведении пациентов. Необходимо подчеркнуть значимость диагностической, терапевтической и хирургической визуализации при эпилепсии. Наконец, с увеличением частоты процедур, связанных с лечением эпилепсии, и их аппаратного обеспечения обсуждаются вопросы безопасности МРТ.

Хирургическое вмешательство при эпилепсии является эффективным методом лечения у отдельных пациентов с трудноизлечимой эпилепсией, связанной с локализацией, в частности, у детей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. База исследования

На базе отделения МРТ СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги» с 2017 по 2019 гг. было проведено исследование; был обследован 141 пациент.

2.2. Общая характеристика обследованных пациентов

Нами 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 эпилептической энцефалопатией 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.

Сведения о возрасте и поле приведены в таблице 1. Значимых различий в распределении пациентов по полу не наблюдалось.

Таблица 1 – Распределение обследованных пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями по полу и возрасту, n (%)

Пол	Возраст (мес.)			Всего	
	0-12*	13-36	37-192	Абс.	Доля, %
М	42	40	4	86	59,2%
Ж	34	19	7	60	40,8%
Всего	76	59	11	147	100%

Примечание: *0 – возраст 4 дня

2.3. Характеристика методов исследования

Основным материалом исследования явились данные клинико-инструментального обследования пациентов.

Клиническое обследование включало осмотр невролога. Всем пациентам проводилась ЭЭГ. Основным критерием отбора пациентов явились клинико-инструментальные данные, свидетельствующие о наличии определенного эпилептического синдрома, эпилептической активности и данных о локализации эпилептического паттерна на ЭЭГ.

Электронеурофизиологические методы включали рутинное ЭЭГ, ЭЭГ-видеомониторинг, суточное ЭЭГ-мониторирование. Всем пациентам выполнялась ЭЭГ, проводился ЭЭГ-видеомониторинг 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.

Стандартная методика МРТ-исследования головного мозга предусматривала следующий порядок (Таблица 2).

Таблица 2 – Набор программ стандартного протокола МРТ исследования
головного мозга для томографов Siemens «Magnetom Espree» 1,5 Тл

Плоскость	ИП	Тип изобра жения	TR, ms	TE, ms	FOV, mm	NEX /NS A	Толщи на/ интервал, мм	Матрица
localize	-	T1	-	-	240	1	5.0/5.0	256x128
Ax	SE	T1	575	Min	240	1	5.0/2.0	256x256
	FSE	T2	335 0	102	240	1	5.0/2.0	256x224
Ax	FLAIR	T2	900 0	120	240	1	5.0/2.0	224x224
Sag	SE	T2	575	Min	240	1	5.0/1.5	256x256
Cor	FLAIR	T1	200 0	Min Full	240	2	5.0/1.5	256x256
Ax	SE	DWI 1000 b	800 0	Min	300	1	5.0/2.0	128x128

Примечание: Ax – аксиальная; Cor – корональная; DWE – diffusion weighted imagine; FLAIR – Fluid Attenuated Inversion-Recovery – (импульсная последовательность) инверсия-восстановление с подавлением сигнала от жидкости; FOV – Field Of View – поле обзора; Sag- саггитальная; SE – spin echo; TE – Time Echo – время эхо; TR – Time of Repetition – время повторения

Исследование проводили в положении пациента лежа на спине с фиксацией головы в катушке для минимизации артефактов от произвольных движений. Эти изображения в дальнейшем использовали для позиционирования и выполнения срезов в других плоскостях.

Нами оптимизирован протокол МРТ головного мозга у пациентов с эпилепсией с применением методики прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей (Таблица 3).

Таблица 3 – Специализированные импульсные последовательности

Тип изображения	ИП	Индукция МП	Плоскость	TR, ms	TE, ms	FOV, mm	NE 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

Оптимизированная методика прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей имела следующие особенности. Учитывая размеры головного мозга у детей, а также меньшие размеры самих гиппокампов, угол наклона использовался на 13 градусов больше, в отличие от усовершенствованных протоколов у взрослых, для более детальной визуализации структуры гиппокампов и парагиппокампальных извилин.

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).

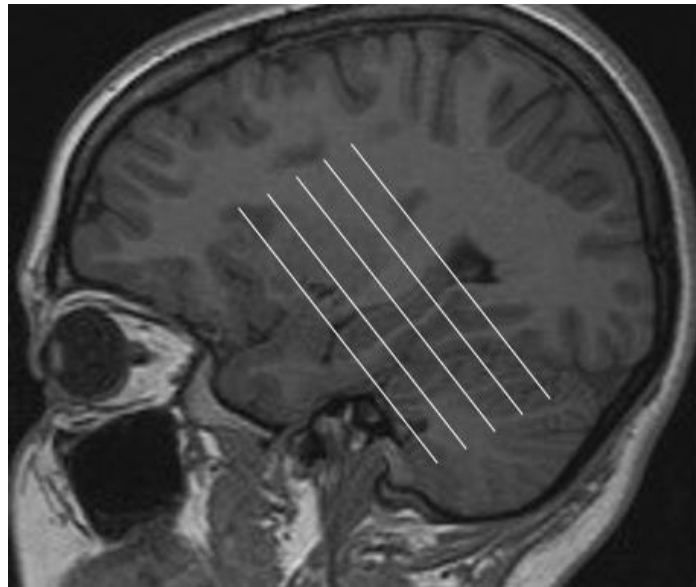


Рисунок 1 – T1-ВИ в сагиттальной плоскости. Ориентация срезов в косо корональной плоскости

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

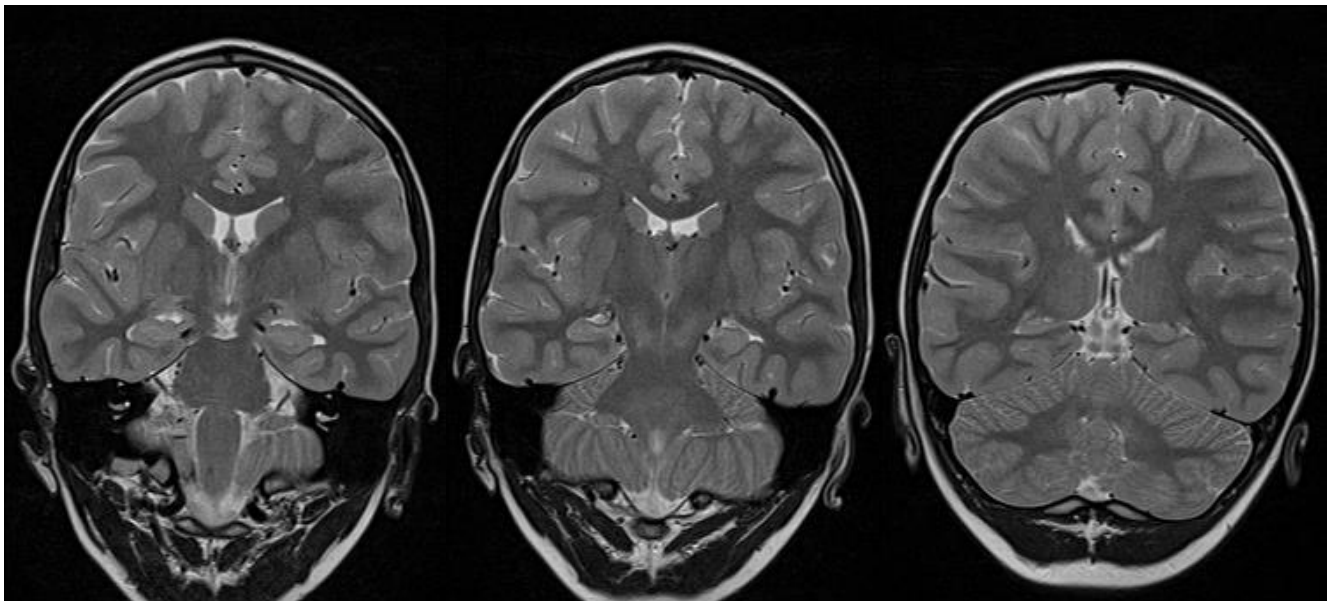


Рисунок 2 – МРТ (T2 FSE ВИ) изображения медиобазальных отделов ВД в косо корональной плоскости (уровень головки; уровень тела; уровень хвоста, соответственно)

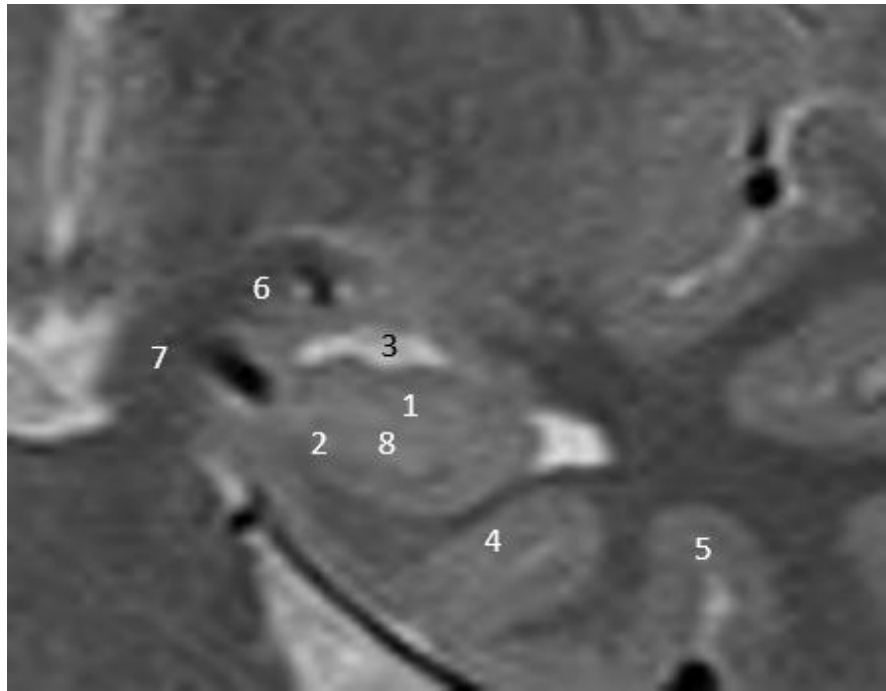


Рисунок 3 – МРТ (T2 FSE fs-ВИ) Прицельное изображение левого гиппокампа на уровне головки. 1 - аммонов рог (собственно гиппокамп); 2 – subiculum (основание гиппокампа); 3 - височный рог бокового желудочка; 4- парагиппокампальная извилина; 5 - коллатеральная борозда; 6 - миндалина; 7 – uncus (крючок);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

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).

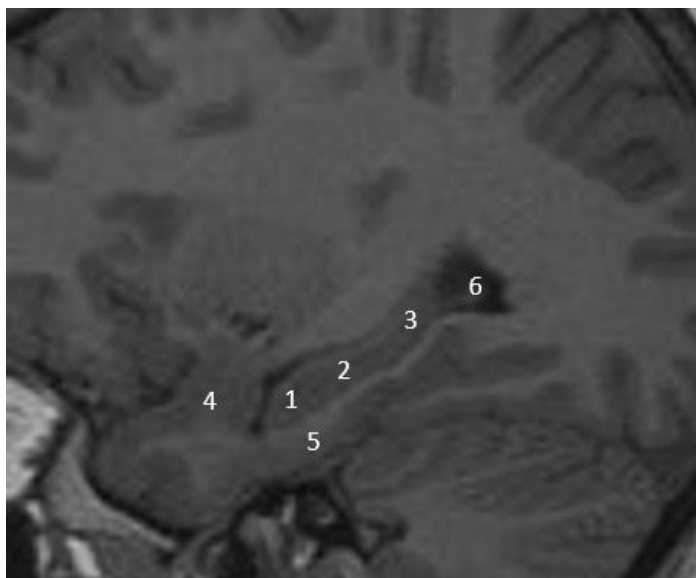


Рисунок 4 – 3D TI SPGR-ИП. Реконструкция в сагиттальной плоскости. 1 – головка гиппокампа; 2 – тело гиппокампа; 3 - хвост гиппокампа; 4 - миндалина; 5 - парагиппокампальная извилина; 6 - височный рог бокового желудочка

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.

2.4. 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 $p < 0,05$.

Оптимизированная разработанная нами методика прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей имела следующие особенности. Учитывая размеры головного мозга у детей, а также меньшие размеры самих гиппокампов, угол наклона использовался на 13 градусов больше, в отличие от усовершенствованных протоколов у взрослых, для более детальной визуализации структуры гиппокампов и парагиппокампальных извилин.

Разработанная 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.).

Данные обработаны стандартными методами статистической обработки.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИЦЕЛЬНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С МЛАДЕНЧЕСКИМИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ С ПОМОЩЬЮ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ

3.1. Результаты прицельной визуализации склероза гиппокампов головного мозга у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями с помощью оптимизированной методики

Для оценки эффективности применения оптимизированного подхода обследовано 9 пациентов в возрасте от 12 до 48 месяцев со склерозом гиппокампов, как с билатеральными, так и с унилатеральными склеротическими изменениями.

Унилатеральные изменения характеризовались уменьшенным объема гиппокампа с истончением зубчатой извилины (Рисунки 5, 6).

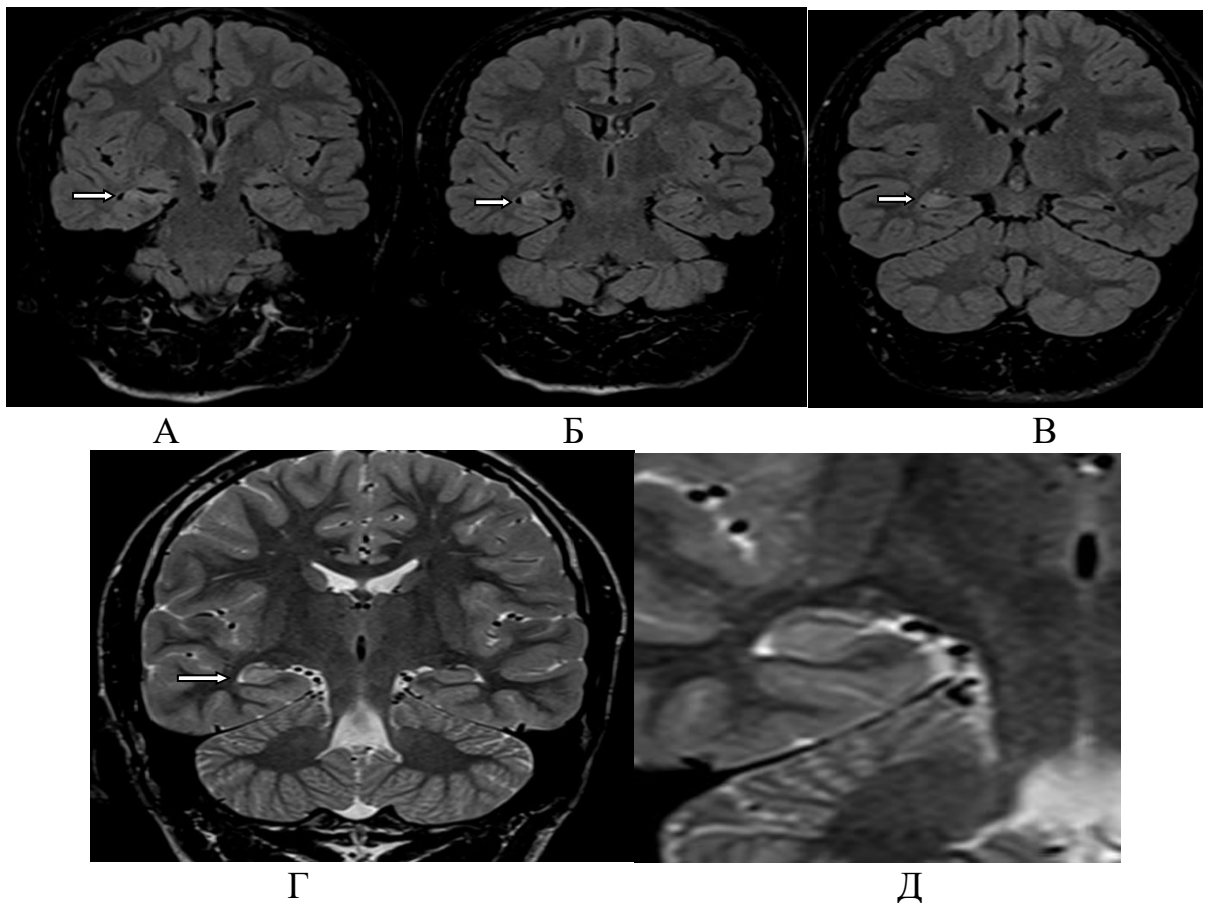
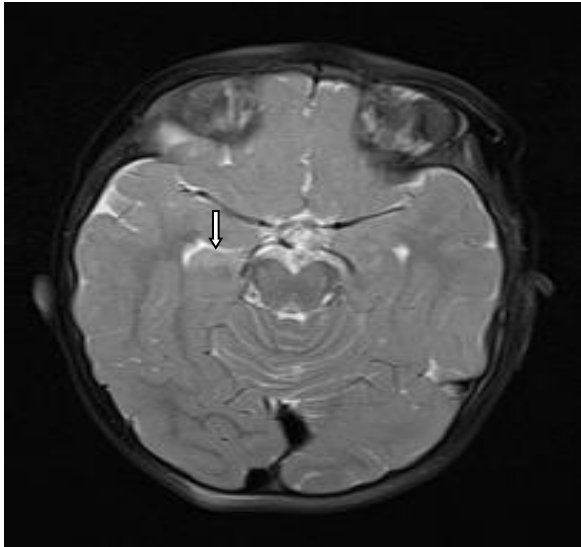
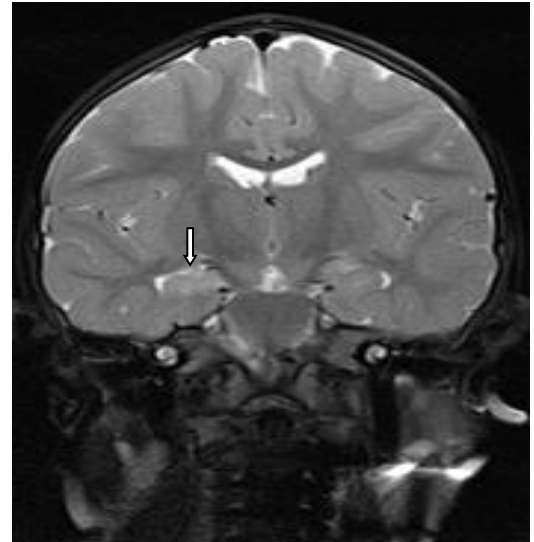


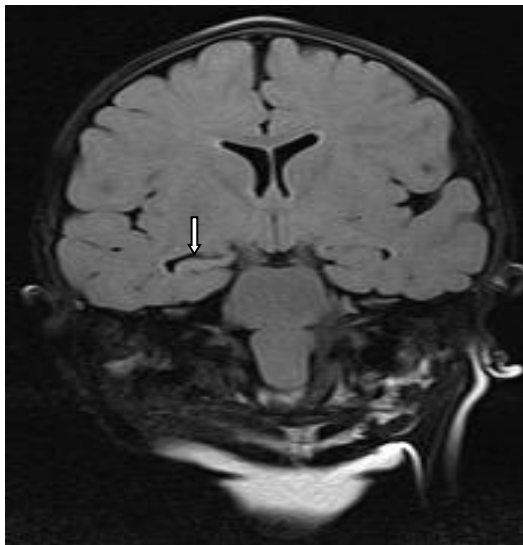
Рисунок 5 – Пациент Г., 8 лет (ИБ №16374 2017 г.). Больная с парциальной лобной эпилепсией, с редкими эпизодами пароксизмального расстройства сознания с 3,7 лет. ЭЭГ: эпилептический фокус в правой лобной доле. Асимметрия гиппокампов в виде незначительного уменьшения объема правого гиппокампа (стрелка) с повышением МР-сигнала от серого вещества.



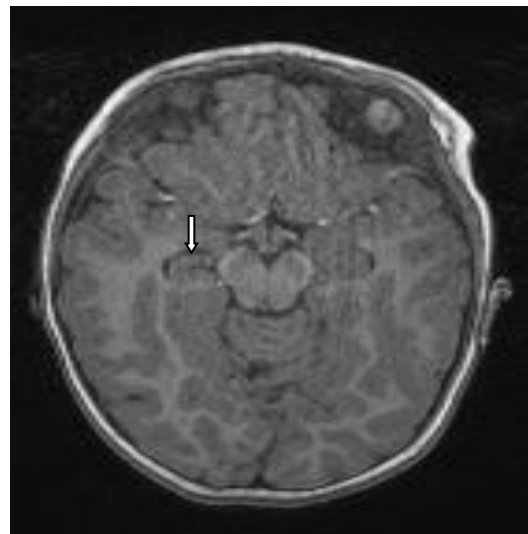
А



Б



В



Г

Рисунок 6 – Пациент К., 12 месяцев (ИБ №45948 2019 г.). Анамнез: перинатальное ГИП ЦНС, приступы с 5 месяцев. Клинический диагноз: СЭ, задержка психомоторного развития. МРТ: правосторонний СГ. А – T2-FS-ВИ 3 мм Ax; Б – T2-FS-ВИ 3 мм Cor в косой плоскости перпендикулярно продольной оси гиппокампа; В – TIRM ИП 2,3 мм Cor в косой плоскости перпендикулярно продольной оси гиппокампа; Г – T1-MPR 3D 1 мм. Выявляется уменьшение объема правого гиппокампа и повышение сигнала от него на T2-ВИ и TIRM (стрелки) с компенсаторным расширением височного рога правого бокового желудочка

При МР-визуализации билатерального склероза наблюдалось уменьшение объема гиппокампов с обеих сторон (Рисунок 7).

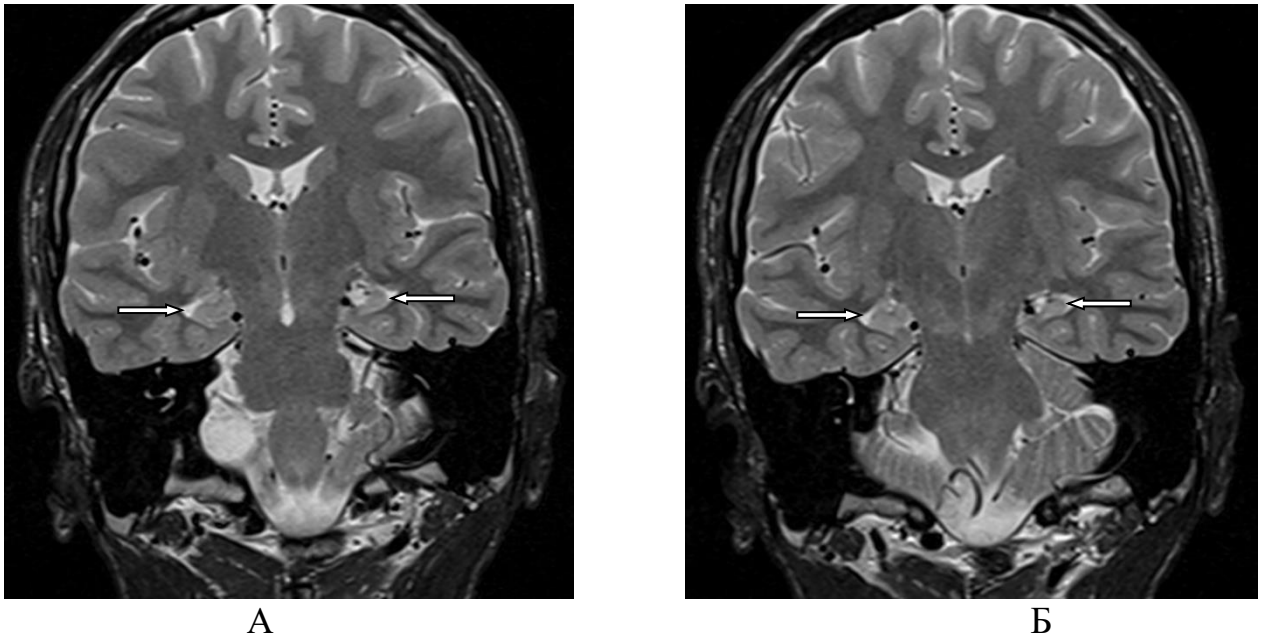


Рисунок 7 – Пациент Ш., 5 лет (ИБ №18475 2019 г.). Приступы с 10 месяцев. А, Б – T2-ВИ Cor в косой плоскости перпендикулярно продольной оси гиппокампов. Выявляется двустороннее уменьшение объема гиппокампов умеренной степени (стрелки)

У 2 (22,2%) пациентов изменения были выявлены с сочетанием атрофических изменений соответствующей височной доли (Рисунок 8), в остальных случаях без других изменений головного мозга.

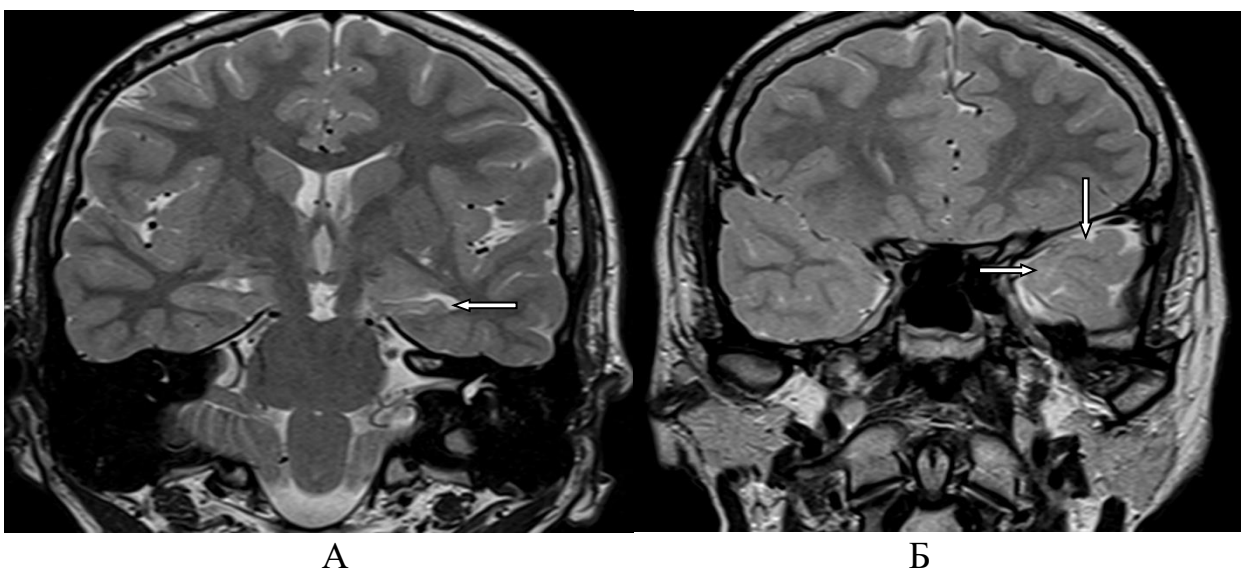


Рисунок 8 – Пациент Б., 4 года (ИБ №48272 2018 г.). Приступы с 2 лет после черепно-мозговой травмы. Клинический диагноз: парциальная височная

эпилепсия. МРТ: левосторонний МТС. А, Б – Т2-ВИ Сог в косой плоскости перпендикулярно продольной оси гиппокампа. Выявляется одностороннее уменьшение объема левого гиппокампа выраженной степени (стрелка, рисунок слева) с компенсаторным расширением височного рога левого бокового желудочка, а также уменьшение объема левой височной доли в виде атрофических изменений: расширения и углубления борозд, истончения извилин (стрелки, рисунок справа)

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 9).

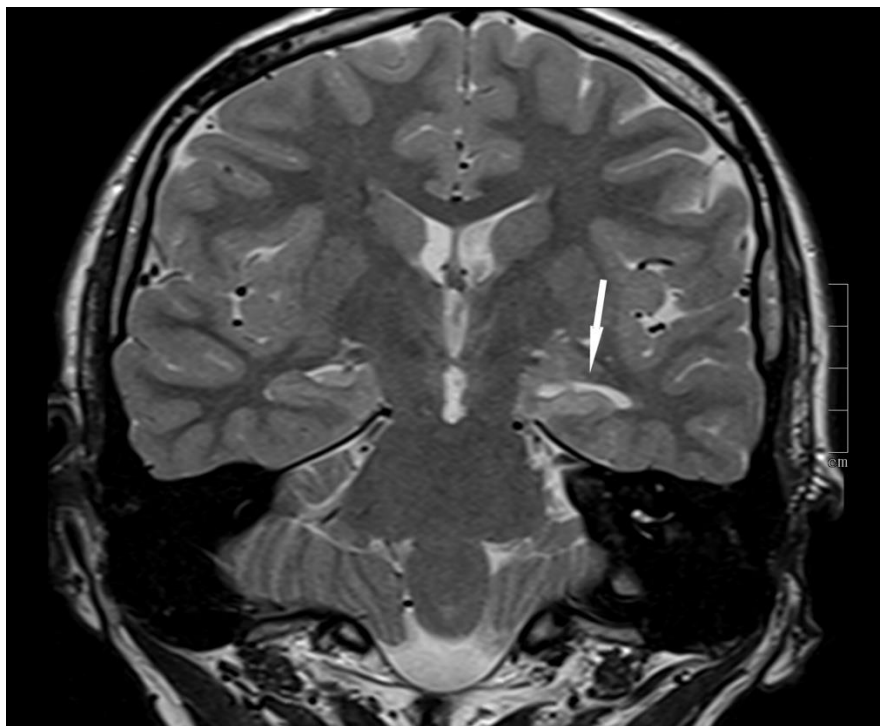


Рисунок 9 – Пациент П., 17 лет (ИБ №14667 2017 г.). Клинический диагноз: Структурная фокальная височная эпилепсия, фармакорезистентное течение. МРТ демонстрирует склероз левого гиппокампа (стрелка). Т2-ВИ в косой корональной плоскости на уровне головки гиппокампа

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 унilaterальные изменения гиппокампов преобладали над билатеральными ($r=0,913$, $p<0,05$).

3.2. Результаты прицельной визуализации инфекционных поражений головного мозга у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями с помощью оптимизированной методики

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%) случаях выявлялись атрофические изменения вещества головного мозга (рисунок 10,11,12), в том числе у 2 (18,2%) пациентов – с наличием поражений базальных ядер.

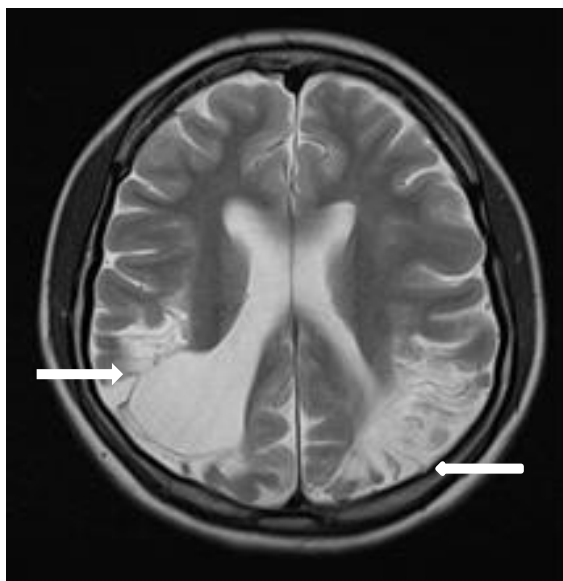
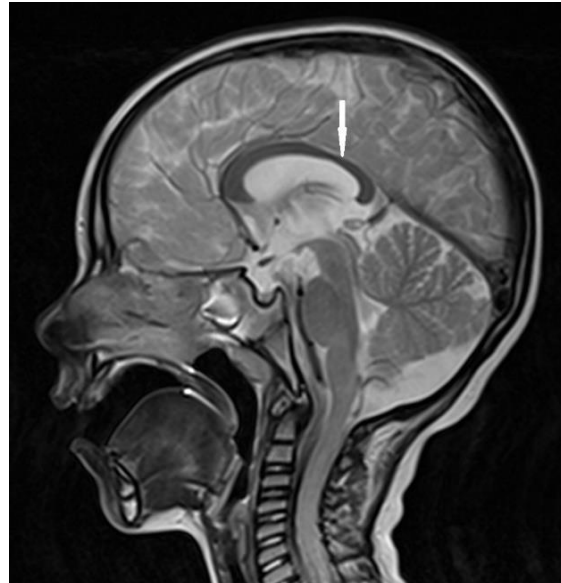


Рисунок 10 – Пациент Л., 4 года (ИБ №11867 2016 г.). Клинический диагноз: ДЦП, симптоматическая эпилепсия. МРТ демонстрирует: Кистозно-атрофические

изменения теменно-затылочных долей обеих гемисфер с дилатационным расширением затылочного рога правого бокового желудочка. Т2-ВИ в аксиальной плоскости

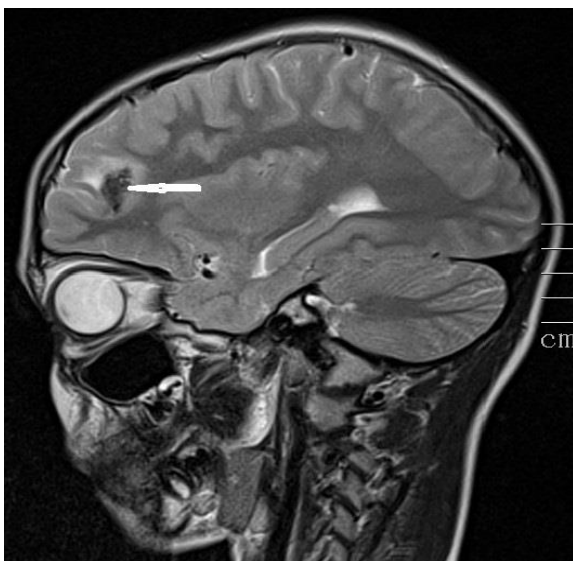


А

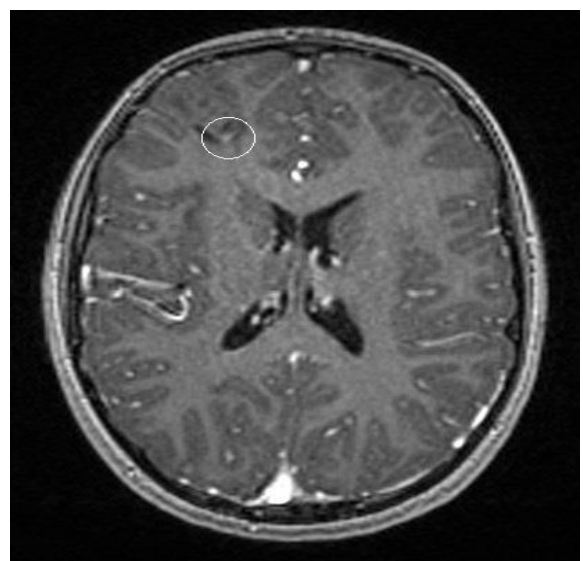


Б

Рисунок 11 – Пациент С., 4 года (ИБ №21126 2016 г.). Клинический диагноз: симптоматическая эпилепсия, задержка психоречевого развития. А. 3D MPR в аксиальной плоскости с контрастным усилением. МРТ демонстрирует пороки развития коры головного мозга: полимикрогирию (белые стрелки), субэпендимальную гетеротопию (красные стрелки). Б. Т2-ВИ в сагиттальной плоскости. МРТ демонстрирует дисгенезию мозолистого тела (белая стрелка)



А

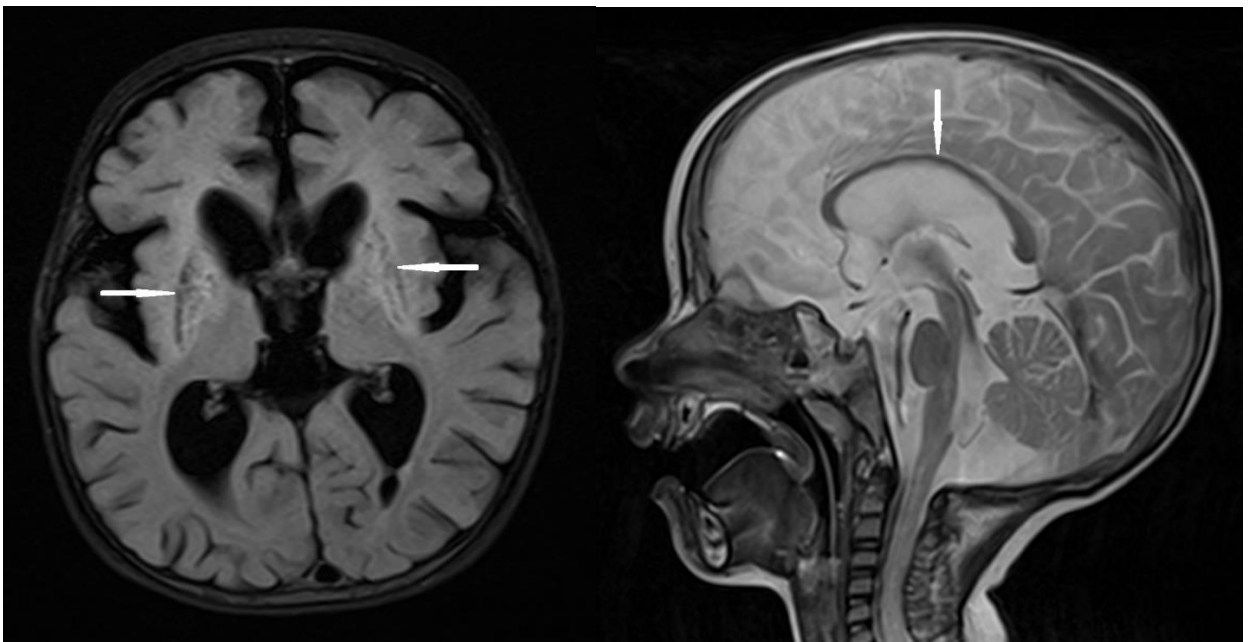


Б

Рисунок 12 – Пациент Л., 7 лет (ИБ №15306 2017 г.). Клинический диагноз: симптоматическая эпилепсия. МРТ демонстрирует наличие фокальной

кортикальной дисплазии правой лобной доли с наличием кальцинатов (белая стрелка) и участка накопления контрастного препарата (белый контур). Гистологическое заключение: ФКД 3 типа по Blumcke, ассоциированная с дизейроэпителиальной опухолью. А. T2-ВИ в сагиттальной плоскости. Б. 3D MPR в аксиальной плоскости с контрастным усилением

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%) случаев была выявлена субдуральная гигрома (Рисунок 13).



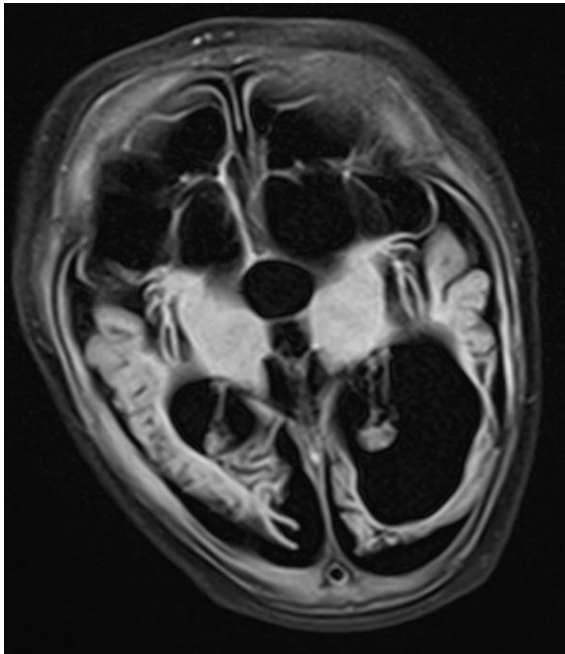
А

Б

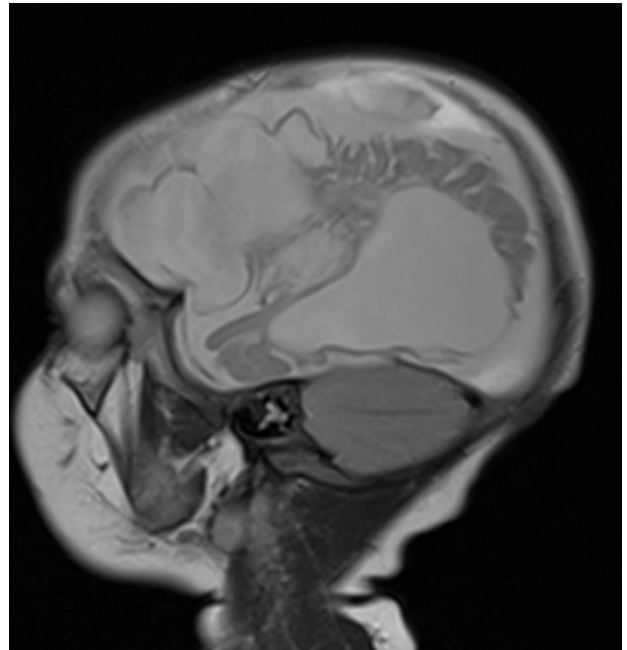
Рисунок 13 – Пациент Л., 1 год 3 месяца (ИБ №10750 2015 г.). В анамнезе внутриутробная герпетическая инфекция. А. Flair в аксиальной плоскости. МРТ демонстрирует симметричные зоны кистозно-глиозных изменений в области базальных ядер (белые стрелки). Б. T2-ВИ в сагиттальной плоскости. МРТ демонстрирует атрофические изменения мозолистого тела (белая стрелка)

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

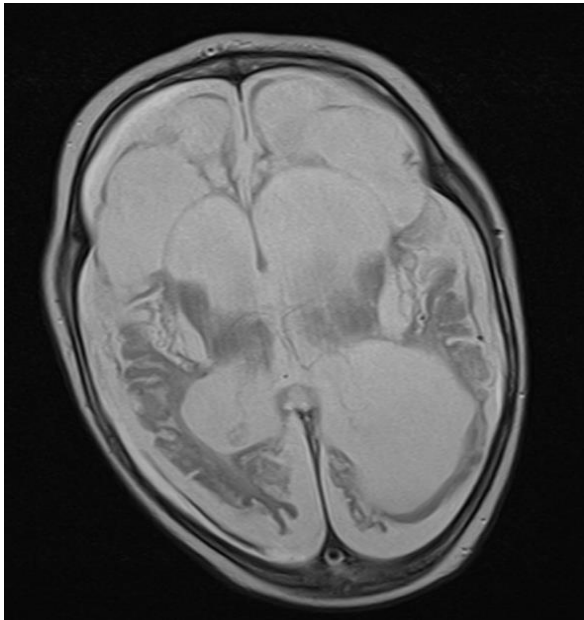
преимущественно лобные доли, у 3 (60,0%) пациентов мультикистозная энцефаломалиция была тотальной, при этом у 1 (20,0%) пациента была выявлена мультикистозная энцефаломалиция, которая сочеталась с субдуральной гематомой, что говорит о перенесенной гипоксии тяжелой степени выраженности с субарахноидальным кровоизлиянием (Рисунок 14, 15).



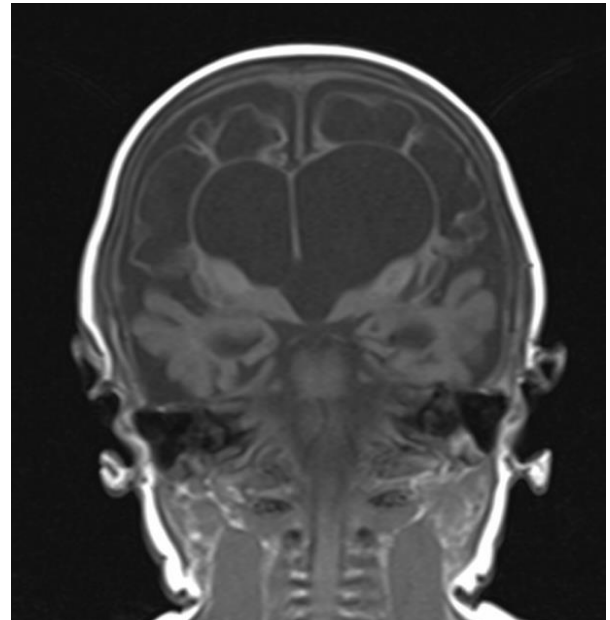
А



Б



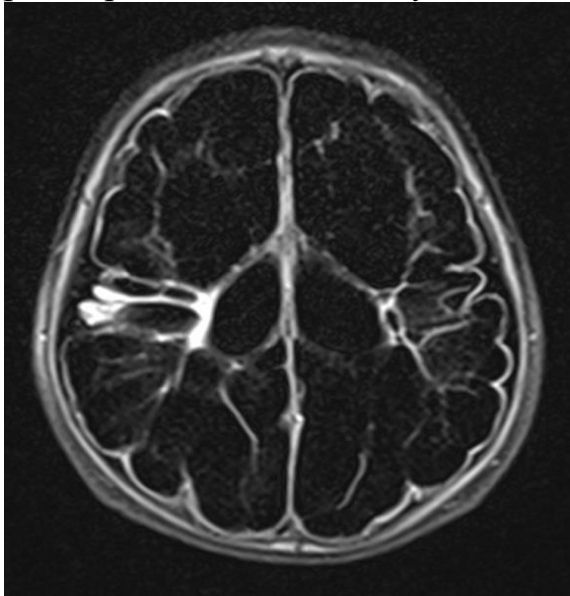
В



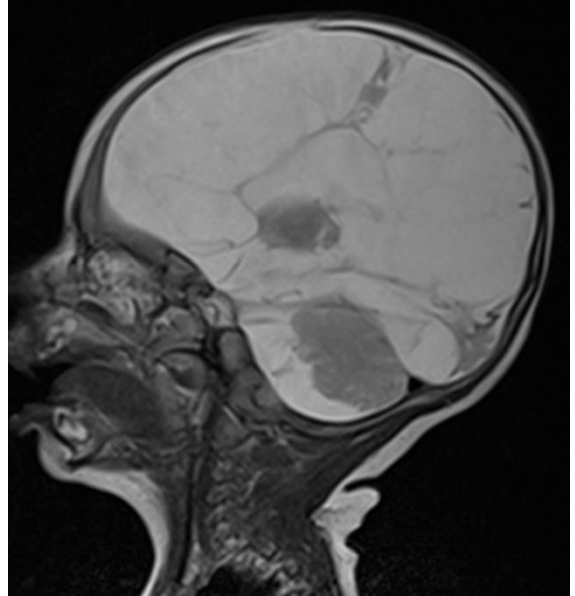
Г

Рисунок 14. Пациент Г., 6 месяцев (ИБ №18847 2015 г.). Клинический диагноз: симптоматическая генерализованная эпилепсия. Анамнез: цитомегаловирусная инфекция. МРТ: субтотальная мультикистозная

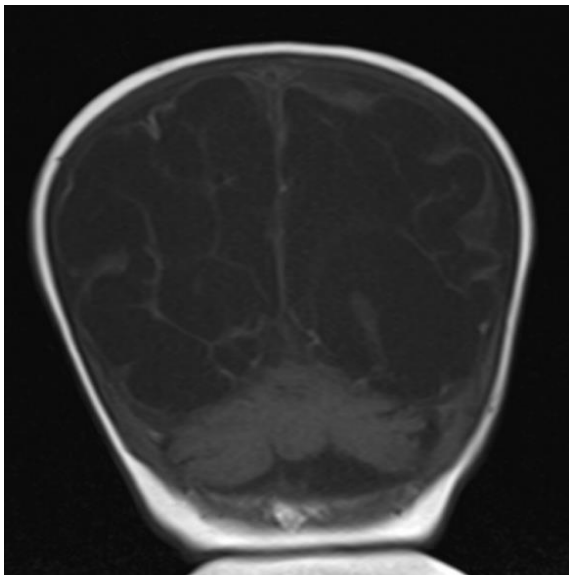
энцефаломалация. А – FLAIR-ИП Ах; Б – T2-ВИ Sag; В – T2-ВИ Ах; Г – T1-ВИ Cor. Выявляется субтотальное замещение вещества головного мозга кистами разных размеров, частично сохранена мозговая ткань височных, теменных и затылочных долей, мозжечка, отмечается значительное асимметричное расширение боковых желудочков, дилатация III желудочка



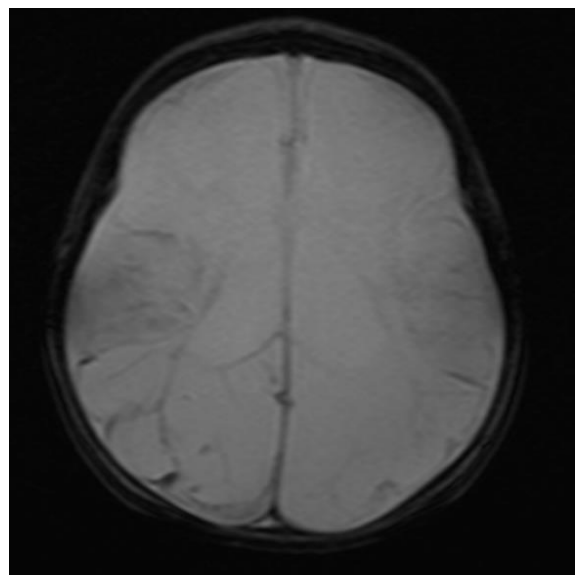
А



Б



В



Г

Рисунок 15 – Пациент А., 5 месяцев (ИБ №45773 2016 г.). Клинический диагноз: симптоматическая генерализованная эпилепсия. Анамнез: цитомегаловирусная инфекция. МРТ: тотальная мультикистозная энцефаломалация. А – FLAIR-ИП Ах; Б – T2-ВИ Sag; В – T1-ВИ Cor; Г – Немо ИП Ах. Выявляется тотальное замещение вещества головного мозга кистами разных размеров, частично сохранена мозговая ткань базальных ядер и мозжечка, расширение боковых желудочков

Клиническое сопоставление показало, что наличие инфекционно-воспалительного поражения головного мозга характеризуется тяжелой фармакорезистентной эпилепсией не только в острую фазу, но и отсрочено ($r=0,856$, $p<0,05$).

3.3. Результаты прицельной визуализации структурных поражений головного мозга у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями с помощью оптимизированной методики

В подгруппу с опухолями вошли 6 пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 месяцев, 3 пациента женского пола и 3 пациента мужского пола.

У 4 (66,8%) пациентов была подтверждена опухоль глиального ряда.

У 4(66,8%) пациентов наблюдалось поражение лобных долей (Рисунок 16), у 1 (16,6%) пациента – теменной доли (рисунок 17), 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, в т.ч. у 1 (16,6%) пациента в сочетании с фокальной кортикальной дисплазией.

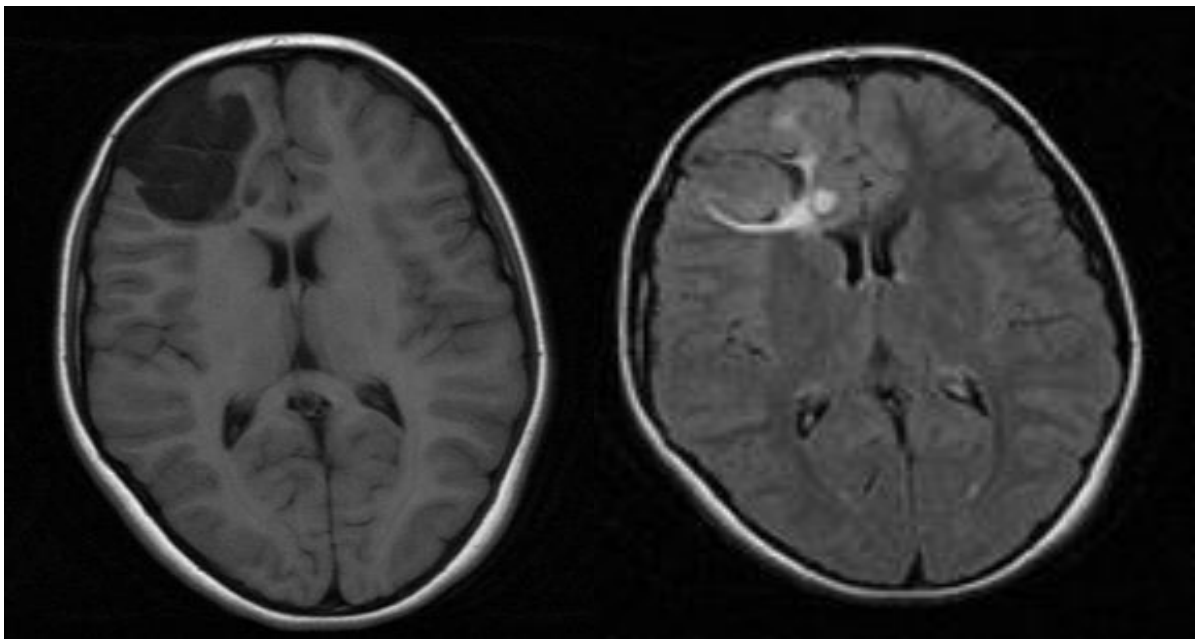


Рисунок 16 – Пациент В., 10 лет (ИБ №16545 2020 г.). Клинический диагноз: Симптоматическая эпилепсия. Фармакорезистентное течение. МРТ

демонстрирует опухоль кистозной структуры правой лобной доли, гистологическое заключение: дизнейроэпителиальная опухоль (ДНЭО). Т2-ВИ в аксиальной плоскости

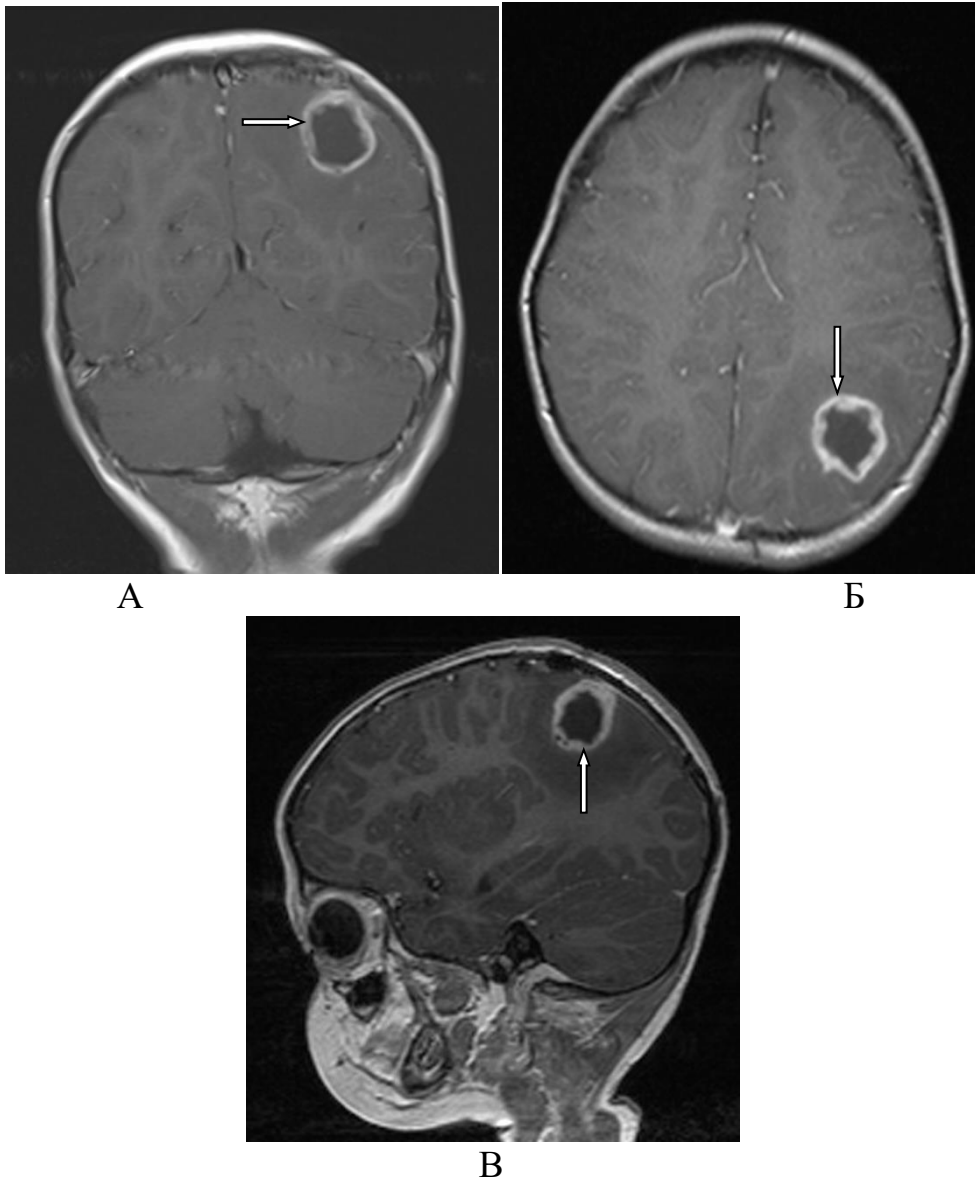


Рисунок 17 – Больной В., 1 год 6 месяцев (ИБ №18646 2020 г.). Клинический диагноз: СЭ. ЭЭГ: фокусы эпилептической активности в левой ТД. МРТ: объемное образование левой теменной доли. А – постконтрастное Т1-ВИ Cor; Б – постконтрастное Т1-ВИ Ax; В – постконтрастное Т1-ВИ Sag. В проекции левой теменной доли выявляется крупное патологическое образование (стрелка) неоднородной кистозно-солидной структуры, окруженное отеком, с масс-эффектом, накапливающее контрастный препарат по периферии, что свидетельствует об опухоли глиального ряда

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 дизенейроэпителиальной 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 (Рисунок 18).

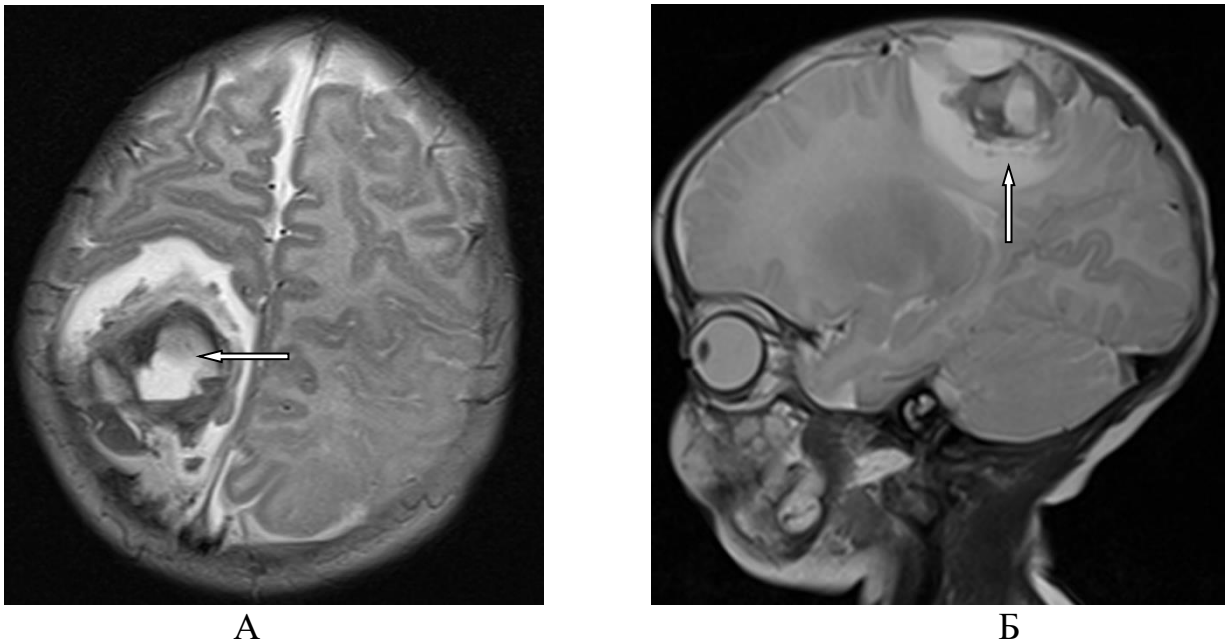


Рисунок 18 – Больная А., 1 месяц (ИБ №1836 2017 г.). Клинический диагноз: СЭ. ЭЭГ: фокусы эпилептической активности в правой ЛД. МРТ: объемное патологическое образование правой лобно-теменной области. А – T2-ВИ Ax; Б – T2-ВИ Sag. В проекции правой лобно-теменной области визуализируется объемное патологическое образование (стрелка) неоднородной структуры, с выраженным масс-эффектом, окруженное отеком

При анализе клинико-инструментальных данных у всех больных наблюдалась симптоматическая височная эпилепсия.

3.4. Результаты прицельной визуализации специфичных для эпилепсии структурных изменений головного мозга у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями с помощью оптимизированной методики

По данным клинического диагноза преобладали пациенты с младенческими эпилептическими энцефалопатиями – 36 человек (92,3%), из них синдром Отахара – 5 пациента (13,9%), синдром Веста – 26 пациента (72,2%), синдром Леннокса-Гасто – 5 пациентов (13,9%).

Всем пациентам выполнялось МРТ исследование по оптимизированной тактике.

Выявленные структурные изменения были как изолированными, так и сочетанными. Данные представлены на рисунках 19,20,21.

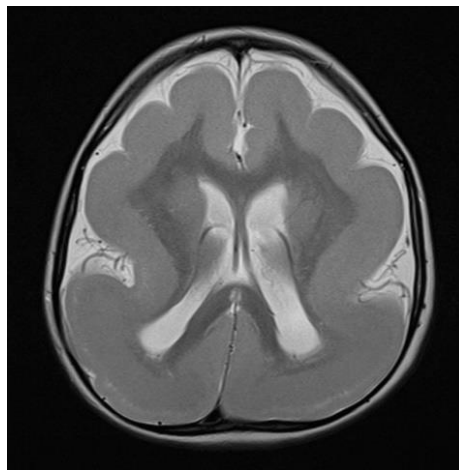


Рисунок 19 – Пациент Л., 3 года 4 месяцев (ИБ №468 2014 г.). Клинический диагноз: Синдром Леннокса-Гасто. МРТ демонстрирует аномалию развития коры головного мозга – лиссэнцефалия. T2-ВИ в аксиальной плоскости

Так, при развитии синдрома Леннокса-Гасто нами было обнаружено наличие лиссэнцефалии (Рисунок 20).

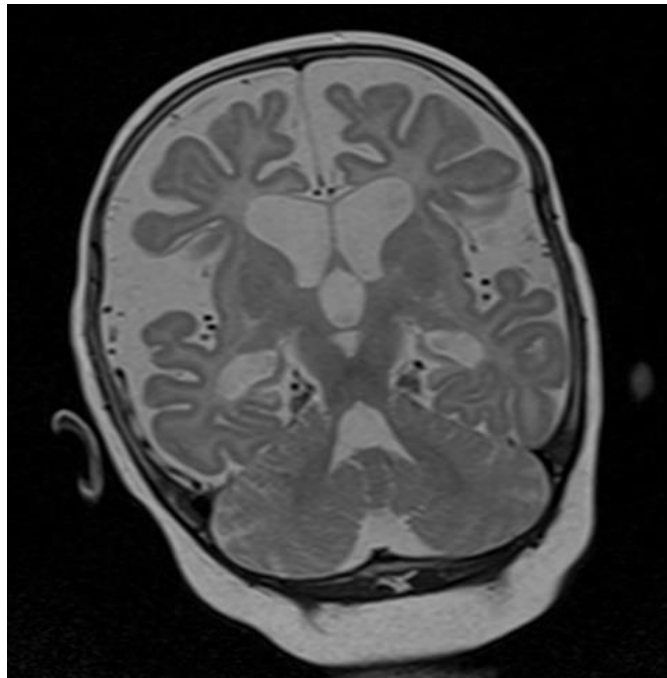
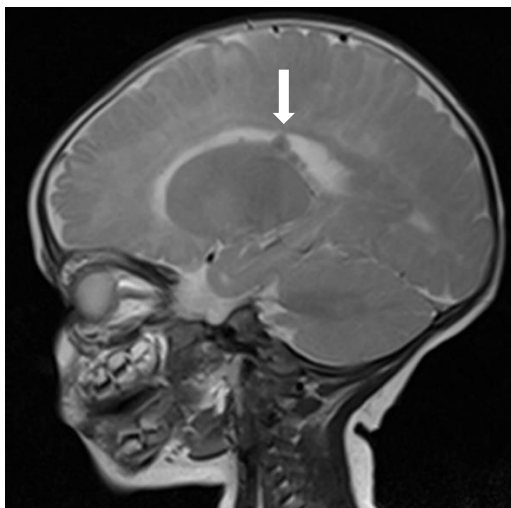
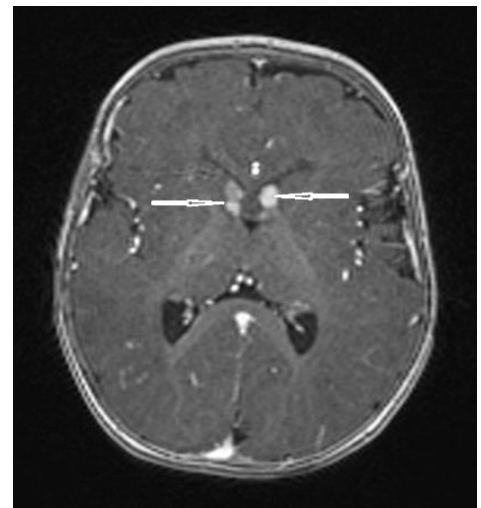


Рисунок 20 – Пациент А., 6 месяцев (ИБ №18676 2018 г.). Клинический диагноз: Синдром Леннокса-Гасто. МРТ демонстрирует диффузную церебральную атрофию, микроцефалию. T2-ВИ в корональной плоскости

Так, при другом случае развития синдрома Леннокса-Гасто нами было обнаружено наличие диффузной церебральной атрофии, микроцефалии (Рисунок 21).



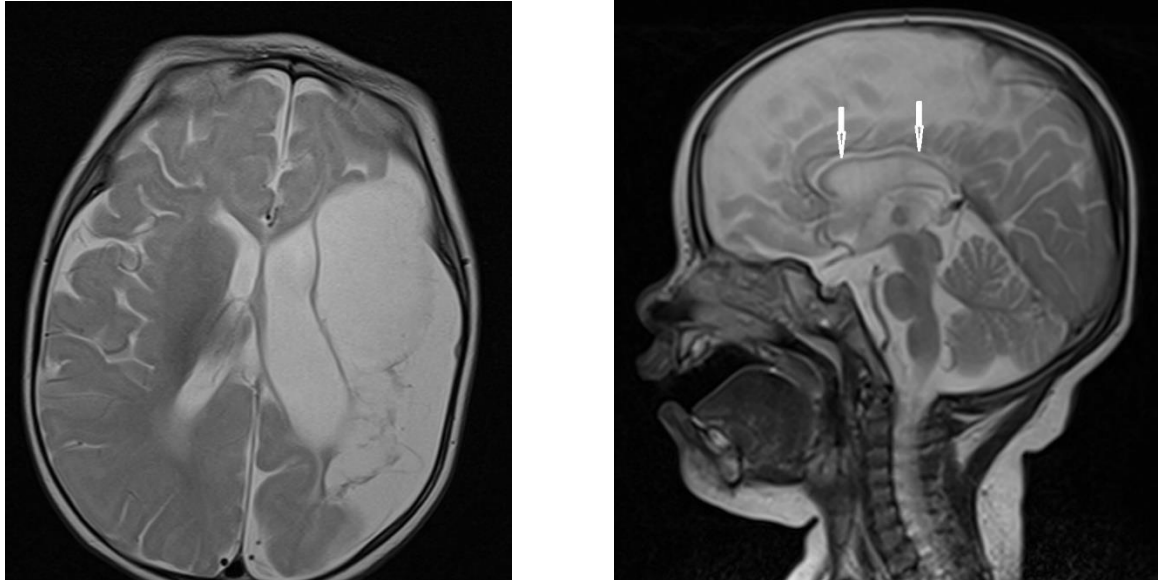
А



Б

Рисунок 21 – Пациент А., 6 месяцев (ИБ №14012 2015 г.). Клинический диагноз: Синдром Веста, туберозный склероз. МРТ демонстрирует наличие кортикальных туберсов (Рис. А), субэпендимальных узлов (Рис. Б), накапливающих контрастный препарат. А. T2-ВИ в сагиттальной плоскости. Б. 2 3D MPR в аксиальной плоскости с контрастным усилением

При развитии синдрома Веста нами было обнаружено наличие кортикальных туберсов, субэпендимальных узлов, накапливающих контрастный препарат (Рисунок 22).



А

Б

Рисунок 22 – Пациент Н., 7 месяцев (ИБ №13708 2015 г.). Клинический диагноз: Синдром Веста, задержка психомоторного развития. В анамнезе внутриутробная гипоксия плода, острое нарушение мозгового кровообращения. МРТ демонстрирует обширную зону кистозно-атрофических изменений в левой гемисфере (рис. А), атрофические изменения мозолистого тела (рис. Б). А. T2-ВИ в аксиальной плоскости. Б. T2-ВИ в сагиттальной плоскости

При другом случае развития синдрома Веста на МРТ нами было обнаружено наличие обширной зоны кистозно-атрофических изменений в левой гемисфере, атрофических изменений мозолистого тела (Рисунок 23).

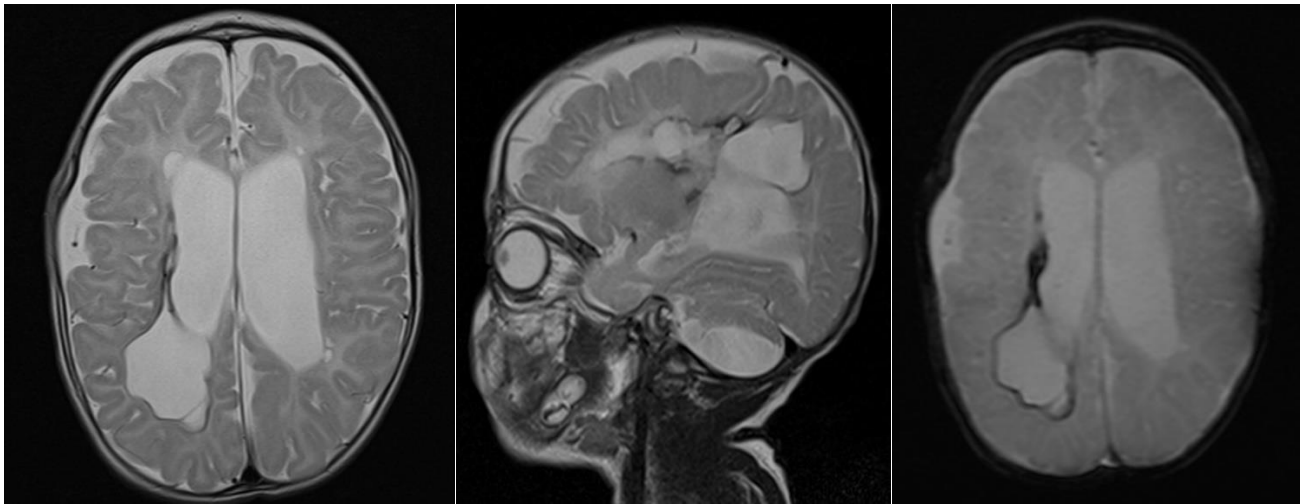
**А****Б****В**

Рисунок 23 – Пациент П., 7 месяцев (ИБ №4695 2016 г.). Клинический диагноз: Синдром Отахара, задержка психомоторного развития. В анамнезе внутрижелудочковое кровоизлияние. МРТ демонстрирует порэнцефалию в правой гемисфере, зоны отложения гемосидерина. А. T2-ВИ в аксиальной плоскости. Б. T2-ВИ в сагиттальной плоскости. В. 3 T2gre*

При диагностировании синдрома Веста нами было обнаружено на МРТ наличие атрофических изменений вещества головного мозга, микроцефалии (Рисунок 24).

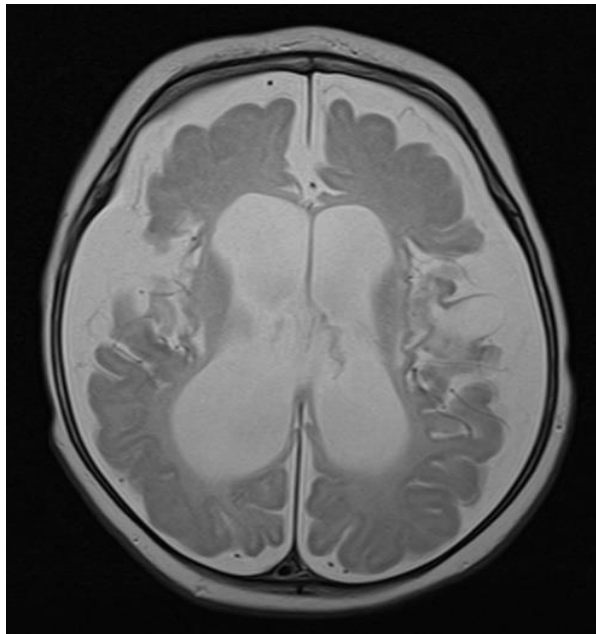


Рисунок 24 – Пациент Ч., 4 месяца (ИБ №13255 2014 г.). Клинический диагноз: Синдром Веста. МРТ демонстрирует атрофические изменения вещества головного мозга, микроцефалию. T2-ВИ в аксиальной плоскости

При диагностировании синдрома Отахара нами было обнаружено на МРТ наличие порэнцефалии в правой гемисфере, зон отложения гемосидерина.

Таким образом, в ходе этой части исследования нами было обследовано 9 пациентов в возрасте от 12 до 48 месяцев со склерозом гиппокампов. 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 ($r=0,913$, $p<0,05$).

В подгруппу с опухолями вошли 6 пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 месяцев. В 2 (33,3%) случаях выявлена дизнейроэпителиальная опухоль (рисунок 7), в т.ч. у 1 (16,6%) пациента в сочетании с фокальной кортикальной дисплазией.

При этом локализация очагов эпилептиформной активности по данным ЭЭГ соответствовала расположению опухолей и вовлеченных структур, визуализируемых на МР-томограммах. При анализе клинико-инструментальных данных у всех больных наблюдалась симптоматическая височная эпилепсия.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ 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.

4.1. Результаты отдельных вариантов клинико-морфологических взаимосвязей при младенческих эпилептических энцефалопатиях

Рассмотрим пациентов со структурными изменениями в зависимости от клинического диагноза.

В 3 (30%) случаях полимикрогирии протекали изолированно, в 7 (70%) случаях сочетались со структурными изменениями, из которых атрофия вещества головного мозга различной степени выраженности, включая атрофию мозжечка у 5 пациентов (71,4%), атрофия мозолистого тела у 3 пациентов (42,8), дисгенезия мозолистого тела у 1 больного (14,2%), гидроцефалия различной степени выраженности у 6 больных (85,7%), постгипоксические глиозные изменения у 3 пациентов (42,8%), у 1 больного (14,2%) визуализировалась киста хороидалльной щели, не специфичная для эпилепсии.

Гипоксически-ишемические изменения вещества головного мозга были выявлены у большинства пациентов с эпилепсией (n=31). 29 из них (93,5%) протекали изолированно, у 1 пациента (3,2%) сочетались с туберозным склерозом, у 1 (3,2%) с мультикистозной энцефаломалиацией.

Преобладали гидроцефалией разной степени выраженности (n=26), атрофические изменения мозолистого тела (n=22) и затем атрофические изменениями вещества головного мозга различной степени выраженности (n=19).

Атрофические изменения преимущественно локализовались в лобно-теменных, лобно-височно-теменных областях, реже с захватом затылочных долей.

В 15 случаях атрофические изменения определялись в обоих полушариях головного мозга (Рисунок 25, 26, 27).

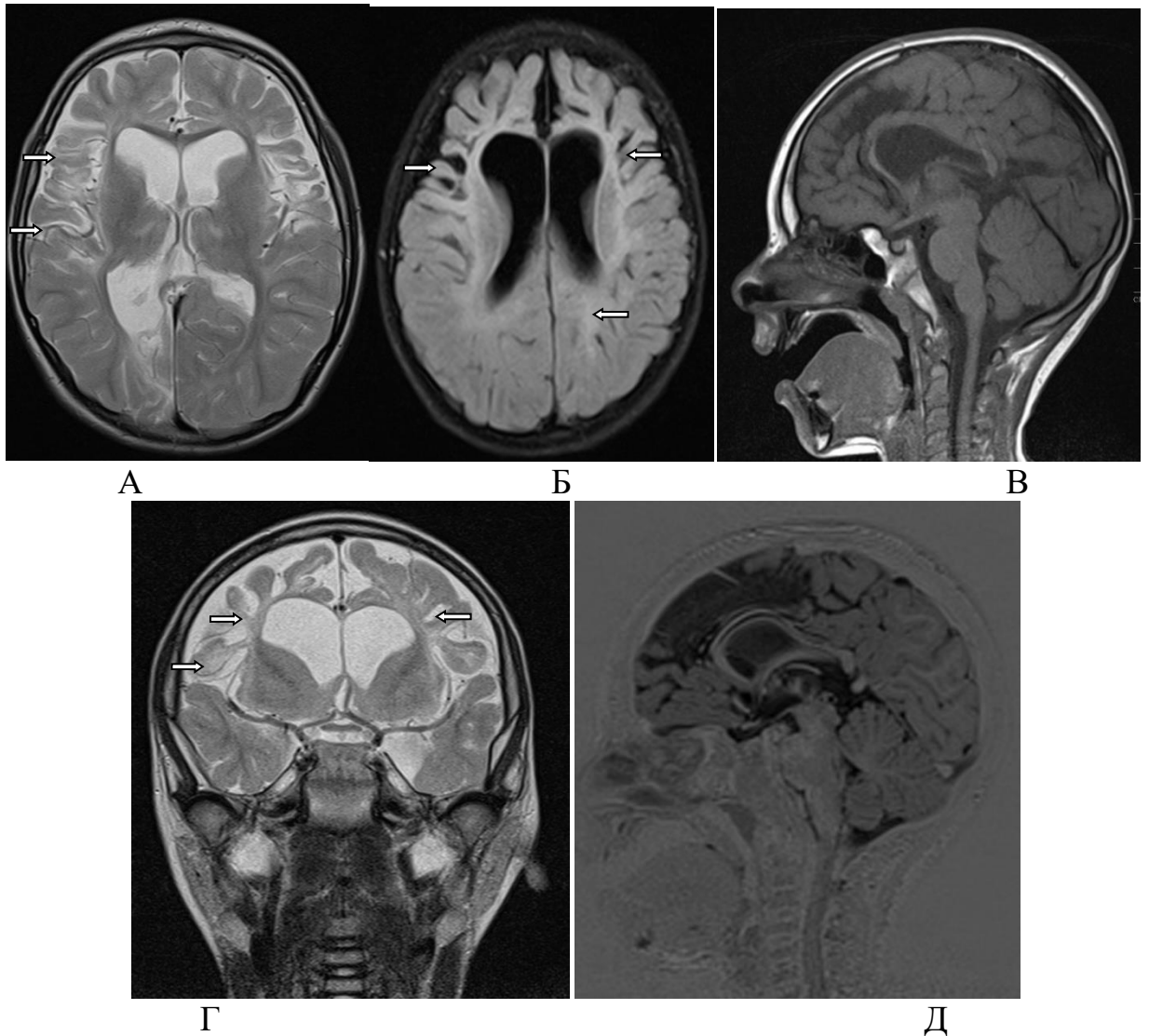


Рисунок 25 – Пациент М., 2 года, 4 месяца (ИБ №2056 2017 г.). Анамнез: тяжелое перинатальное ГИП ЦНС, роды на 28 неделе, оценка по шкале Апгар 4/5 баллов. Клинический диагноз: СЭ, ДЦП. МРТ: кистозно-глиозно-атрофические изменения вещества головного мозга в лобно-височных областях, атрофия мозолистого тела, заместительная сообщающаяся гидроцефалия. Визуализируется кистозно-атрофические изменения вещества головного мозга в лобных и височных долях обеих гемисфер, окруженные глиозом, глиозные поражения перивентрикулярного белого вещества (белые стрелки). Мозолистое тело резко истончено, боковые желудочки значительно дилатированы

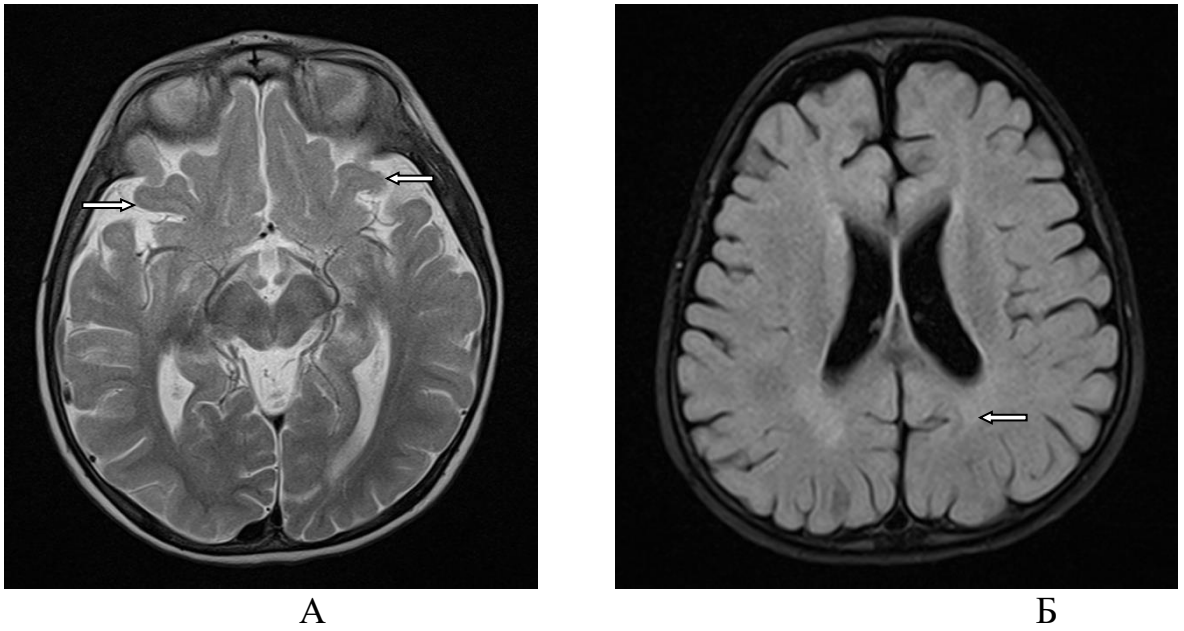
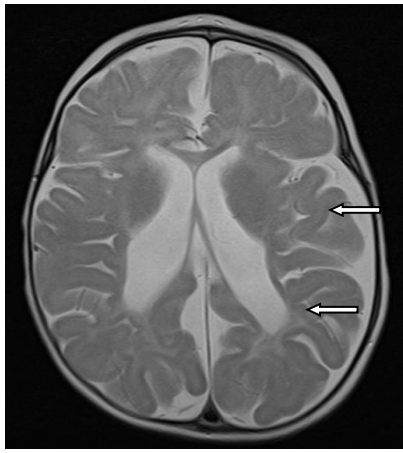
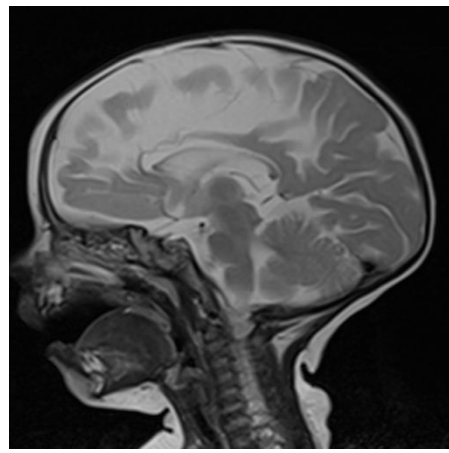


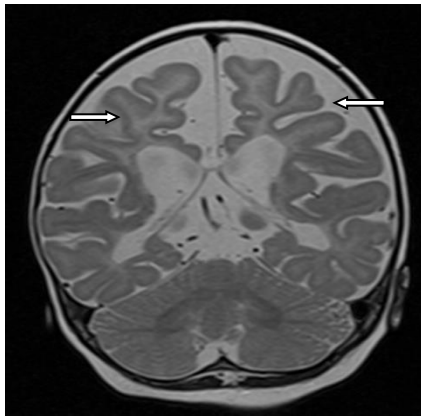
Рисунок 26 – Пациент Ю., 3 года (ИБ №13917 2019 г.). Анамнез: ГИП ЦНС, роды матери в срок. Клинический диагноз: синдром Леннокса-Гасто, ЗПМР. МРТ: атрофические изменения вещества головного мозга, перивентрикулярный глиоз, задержка миелинизации. А – T2-ВИ Ax; Б – FLAIR-ИП Ax; В – T2-ВИ Sag; Г – MPRAGE. Визуализируется диффузное повышение МР-сигнала от белого вещества головного мозга на T2-ВИ за счет незавершенной миелинизации, атрофические изменения в виде углубления и расширения борозд, истончения извилин, преимущественно вдоль Сильвиевых щелей (А), глиозное поражение вокруг боковых желудочков (Б)



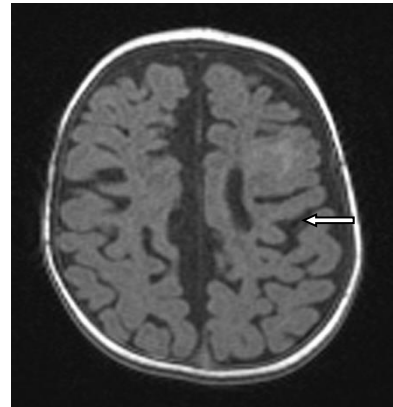
А



Б



В



Г

Рисунок 27. Больная Л., 9 месяцев (ИБ №9278 2018 г.). Анамнез: ГИП ЦНС, недоношенность, ИВЛ. Клинический диагноз: синдром Веста. МРТ: атрофические изменения вещества головного мозга, мозолистого тела, умеренно выраженная смешанная заместительная гидроцефалия, незавершенная миелинизация (возрастная норма). А – T2-ВИ Ах; Б – FLAIR-ИП Ах; В – T2-ВИ Sag; Г – T2-ВИ Cor, 2,3 мм, в косой коронарной плоскости перпендикулярно продольной оси гиппокампа; Д – 3D T1 MPR-ИП. Визуализируется уменьшение объема вещества головного мозга (белые стрелки) преимущественно левого полушария вследствие атрофических изменений (истончение извилин, расширение глубоких отделов борозд). Мозолистое тело резко истончено (Рис. Б). Наружные стенки боковых желудочков деформированы, желудочки умеренно дилатированы

Во всех случаях атрофические вещества изменения головного мозга сочетались с заместительной гидроцефалией (смешанная – 12, наружная – 4, внутренняя – 10) и частота эпилепсии при подобном сочетании протекала чаще 31%.

У одного пациента атрофические изменения головного мозга сочетались с агенезией мозолистого тела (Рисунок 28), в четырех случаях с атрофическими изменениями мозжечка.

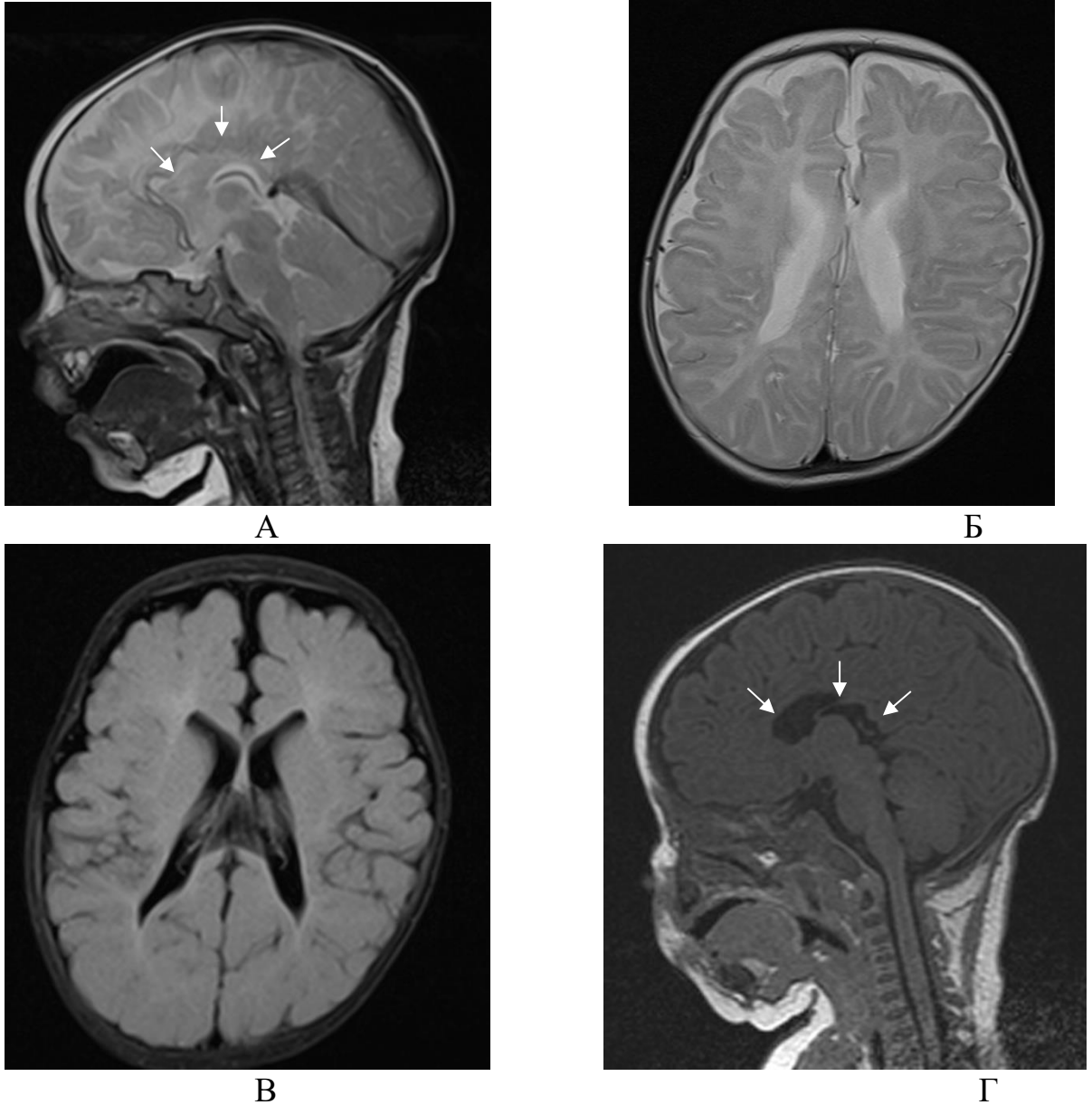


Рисунок 28 – Пациент М., 4 месяца (ИБ №41112 2020 г.). Анамнез: перинатальное ГИП ЦНС. Роды в срок. Клинический диагноз: СЭ, ДЦП. МРТ: агенезия мозолистого тела, незавершенная миелинизация (возрастная норма). А – T2-ВИ Sag; Б – T2-ВИ Ах; В – FLAIR-ИП Ах. Г – томограмма мозолистого тела. Мозолистое тело не сформировано – агенезия (белые стрелки), боковые желудочки широко расставлены, деформированы вдоль наружных контуров (Рис. Б, В)

Атрофические изменения гемисфер головного мозга с развитием напряженной гидроцефалии были выявлены у 4 пациентов (Рисунок 29).

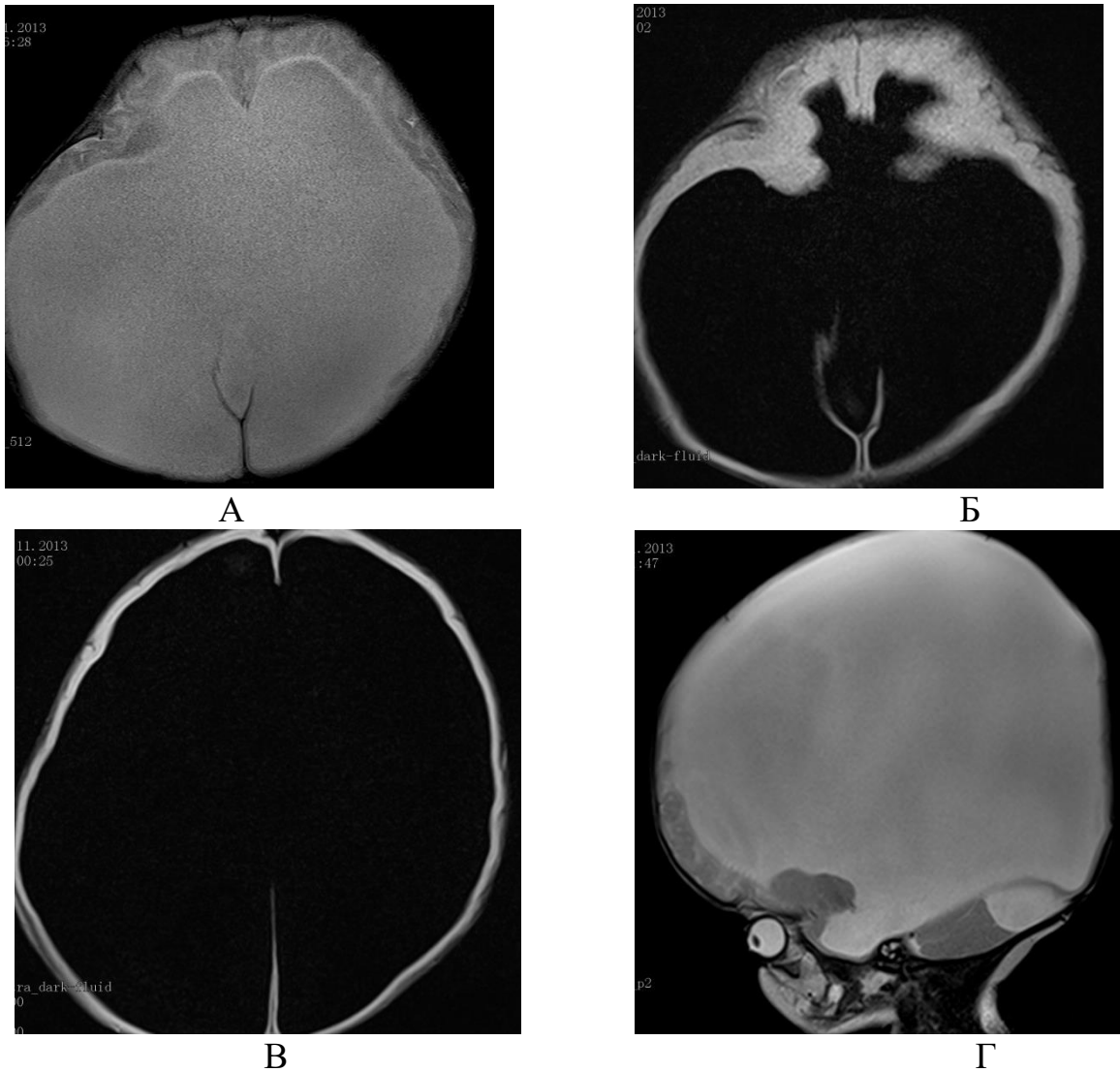


Рисунок 29 – Пациент С., 1 месяц (ИБ №30941 2014 г.). Роды на 32 неделе, при рождении оценка по шкале Апгар 3/4, ИВЛ. Клинический диагноз: СЭ, гидроцефалия, ЗПМР. МРТ: выраженная внутренняя окклюзионная гидроцефалия. А – T2-ВИ Ах; Б, В – FLAIR-ИП Ах. Г – T2-ВИ Sag. Выявлены выражено расширенные боковые желудочки с атрофическими изменениями вещества головного мозга

У 4 пациентов в анамнезе имелось ВЖК с соответствующими впоследствии изменениями на МРТ, а также в 1 случае в сочетании с ОНМК (рисунок 30). У одного больного последствия ВЖК сочетались с субдуральной гематомой (Рисунок 31).

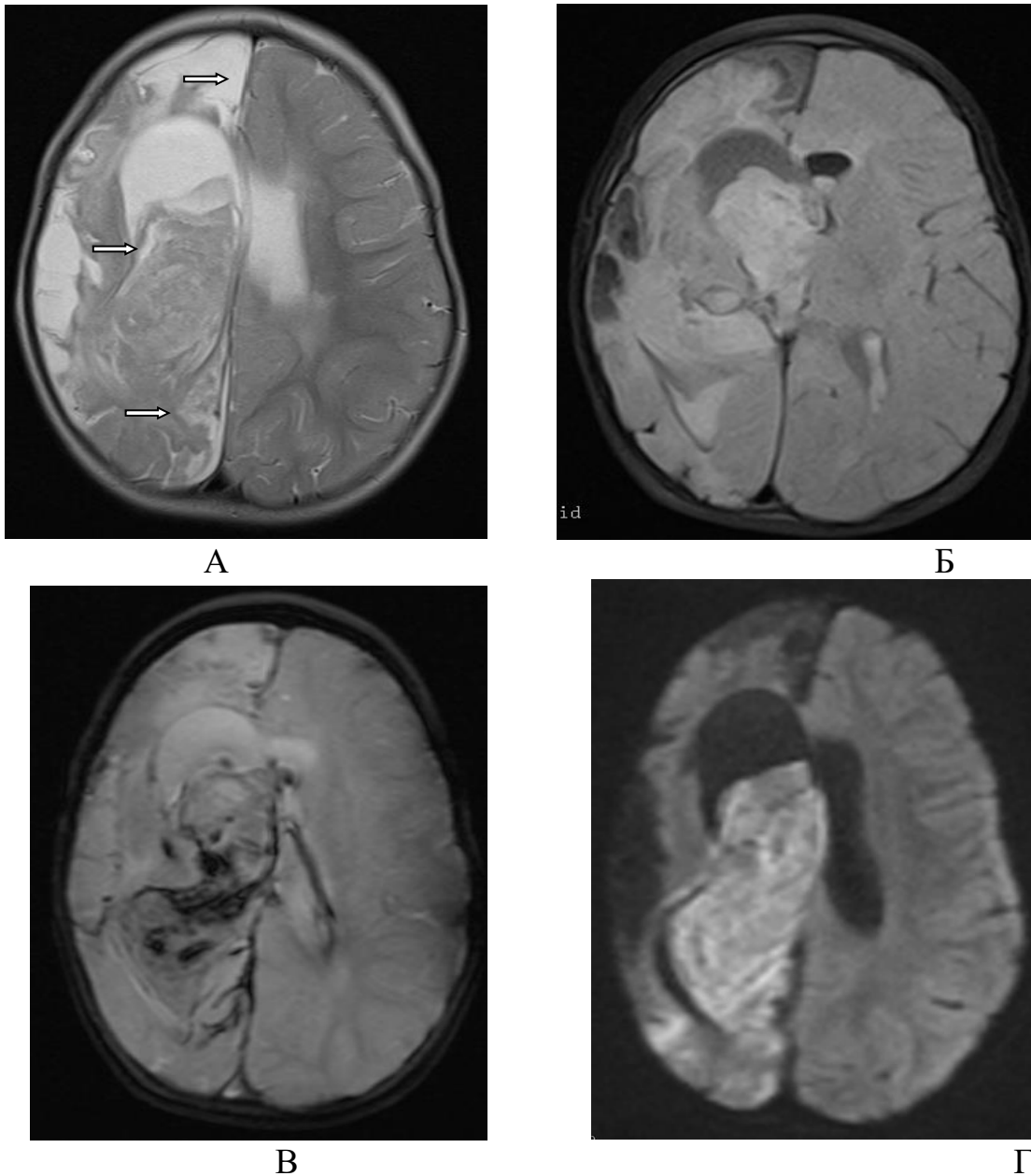


Рисунок 30 – Пациентка К., 1 год 6 месяцев (ИБ №10809 2018 г.). Анамнез: тяжелое перинатальное ГИП ЦНС, недоношенность, ИВЛ, ВЖК. Клинический диагноз: СЭ. МРТ: острое ВЖК, острое ОНМК в бассейне правой ЗМА, кистозно-атрофические изменения вещества головного мозга правого полушария, последствия ОНМК в бассейнах правых ПМА, СМА. А – T2-ВИ Ax; Б – FLAIR-ИП Ax; В – Немо ИП Ax; Г – DWI (b=1000) Ax. Визуализируются кистозно-глиозно-атрофические изменения вещества головного мозга правого полушария вследствие перенесенного ОНМК в бассейнах правых СМА, ПМА (белые стрелки), значительно расширенный и заполненный кровью правый боковой желудочек, с повышением сигнала от крови на DWI (Рис. Г), что свидетельствует об острой фазе кровоизлияния, также зона повышения сигнала на DWI в правой затылочной области, что говорит о цитотоксическом отеке – ОНМК в бассейне правой ЗМА, острая фаза. Умеренная дислокация срединных структур

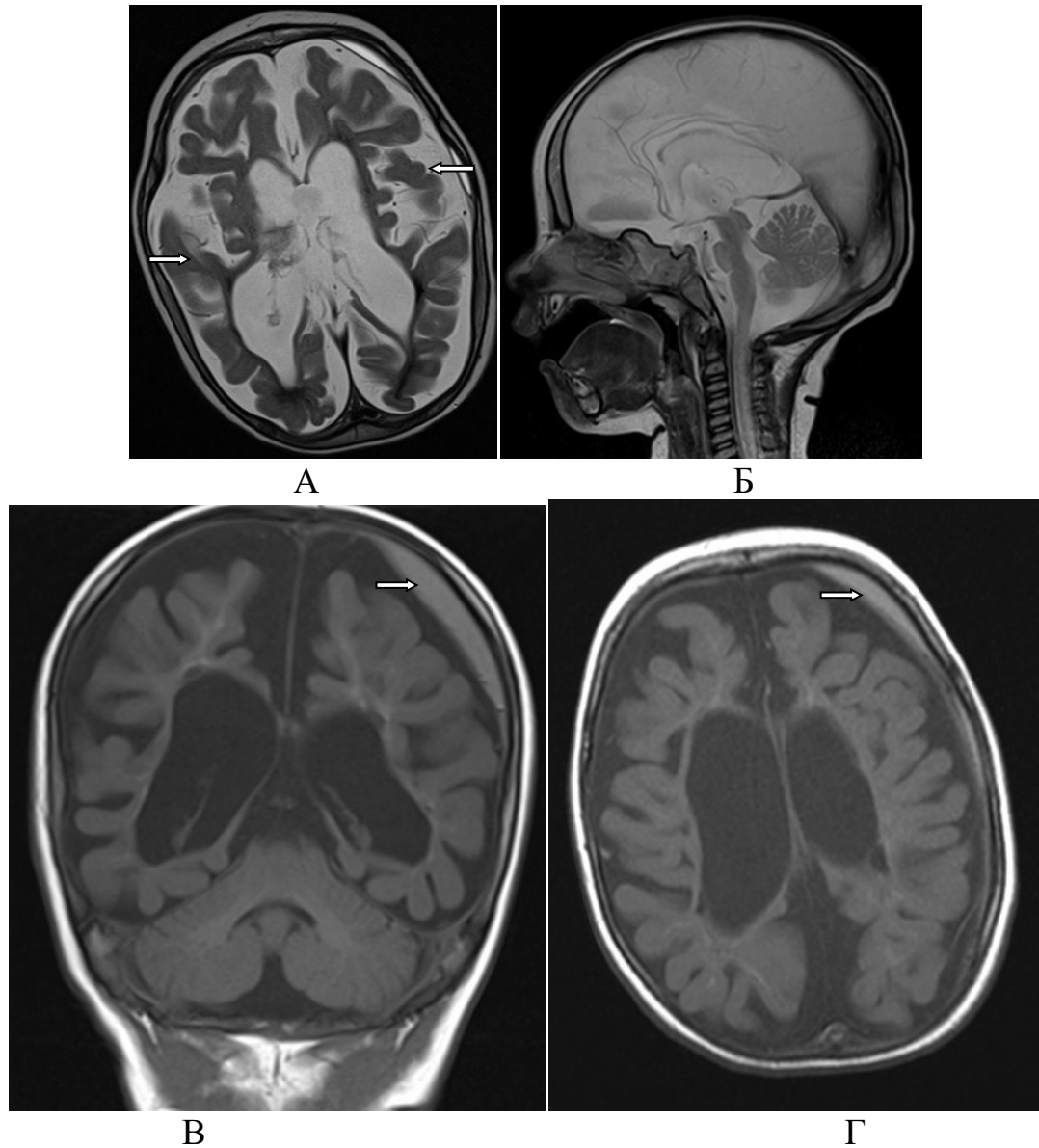


Рисунок 31 – Пациент Д., 11 месяцев (ИБ №38912 2018 г.). Анамнез: тяжелое перинатальное ГИП ЦНС. Клинический диагноз: синдром Веста, ДЦП. МРТ: атрофические изменения вещества головного мозга (белые стрелки). Мозолистое тело резко истончено, боковые желудочки дилатированы. Субдуральная гигрома в левом полушарии (В, Г)

У 1 пациента выявлен синдром Денди-Уокера в виде гипоплазии мозжечка и червя мозжечка с расширением четвертого желудочка и большой цистерны мозга. МРТ этому пациенту было выполнено после оперативного вмешательства – вентрикулоперитонеального шунтирования (Рисунок 32).

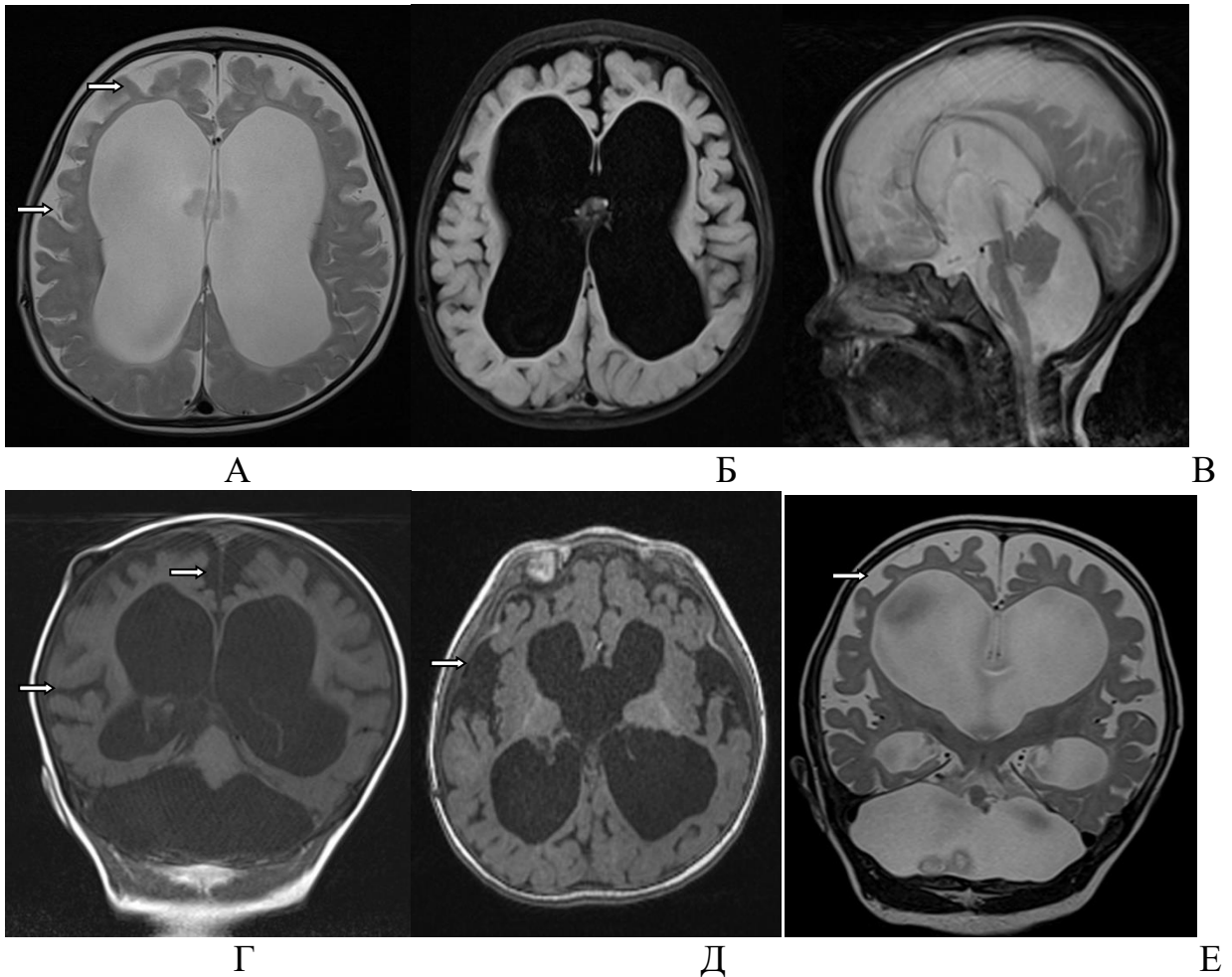
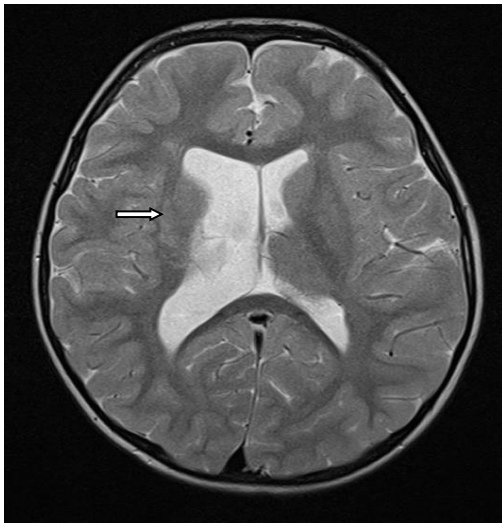


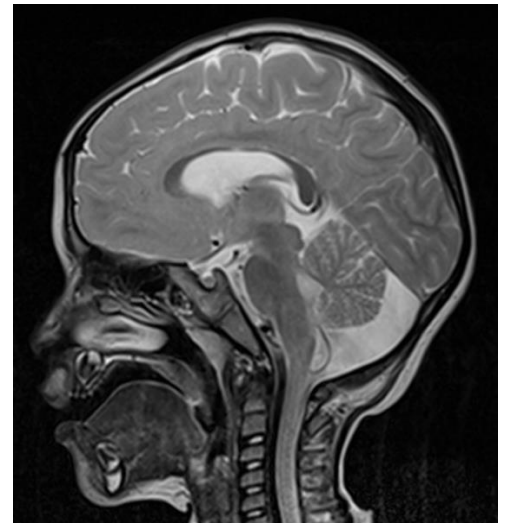
Рисунок 32. Пациент М., 1 год 1 месяц (ИБ №43297 2017 г.). Анамнез: ГИП ЦНС, недоношенность, ИВЛ. Клинический диагноз: синдром Веста, аномалия Денди-Уокера, состояние после ВПШ по поводу окклюзионной гидроцефалии. МРТ: атрофические изменения вещества головного мозга. Визуализируются выраженные атрофические изменения вещества головного мозга, расширение и углубление борозд, истончение извилин (белые стрелки). Мозолистое тело резко истончено, боковые желудочки значительно дилатированы. Гиппокампы атрофичны, височные рога боковых желудочков компенсаторно расширены. Отмечается атрофия полушарий мозжечка, червя мозжечка, выраженное расширение большой цистерны мозга – аномалия Денди-Уокера (В, Г, Е).

В одном случае выявлены признаки микроцефалии

У 14 пациентов были выявлены глиозные изменения белого вещества, которые явились последствиями гипоксически-ишемических поражений в родах (Рисунки 33, 34).



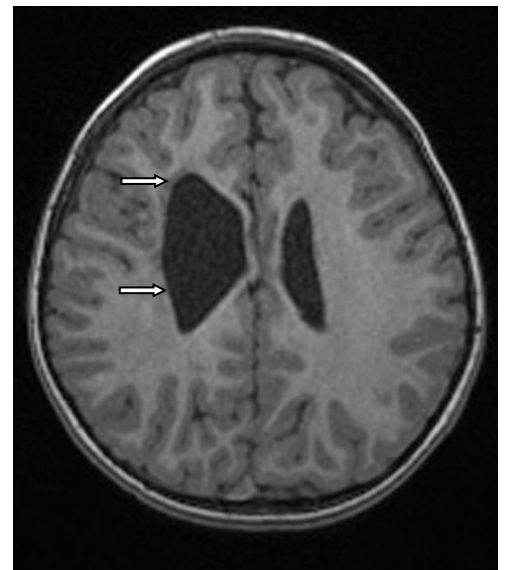
А



Б

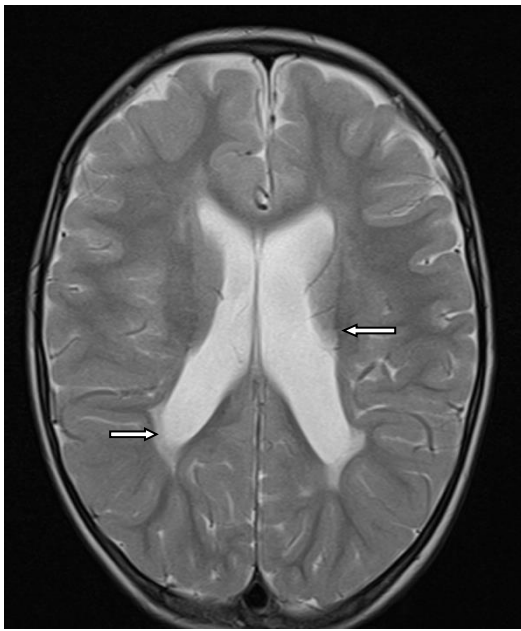


В

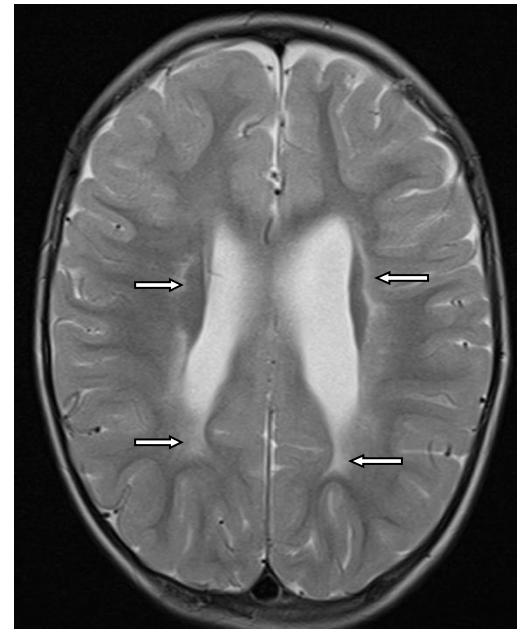


Г

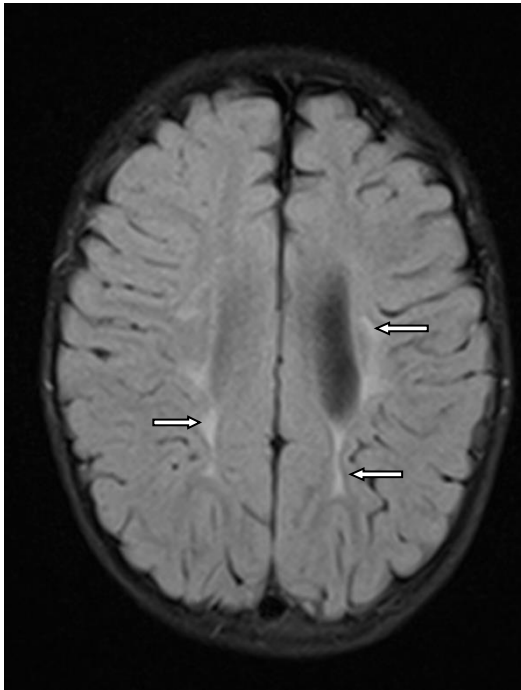
Рисунок 33 – Пациент Ю., 3 года (ИБ №28587 2020 г.). Роды на 38 неделе, ГИП, при рождении оценка по шкале Апгар 6/7. Клинический диагноз: синдром Леннокса-Гасто, ЗПМР. При МРТ выявлены последствия гипоксически-ишемического поражения вещества головного мозга в виде глиоза, внутренней моновентрикулярной гидроцефалии, атрофических изменений мозолистого тела. А – T2-ВИ Ax; Б – T2-ВИ Sag; В – T2-ВИ Cor, 2,3 мм, в косой корональной плоскости перпендикулярно продольной оси гиппокампа; Г – 3D T1 MPR-ИП. Видны глиозные изменения перивентрикулярного белого вещества вдоль правого бокового желудочка (белые стрелки), дилатация правого бокового желудочка, атрофические изменения мозолистого тела. Регистрируется правосторонняя АГ (В). Компенсаторно расширен височный рог правого бокового желудочка. Ретроцеребеллярная киста



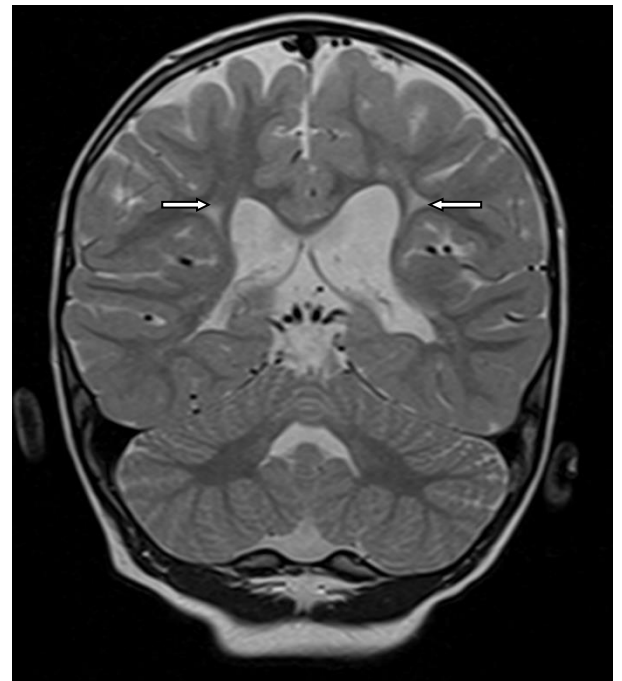
А



Б



В



Г

Рисунок 34 – Пациент С., 1 год 7 месяцев (ИБ №59372 2019 г.). Анамнез: ГИП ЦНС, роды матери в срок. Клинический диагноз: СЭ, болезнь Литтла (ДЦП). МРТ: перивентрикулярный глиоз, бивентрикулярная дилатация. А, Б – T2-ВИ Ах; В – FLAIR-ИП Ах; Г – T2-ВИ Cor, 2,3 мм, в косой корональной плоскости перпендикулярно продольной оси гиппокампа. Визуализируется повышение МР-сигнала от белого вещества головного мозга на T2-ВИ и FLAIR за счет глиозного поражения вокруг боковых желудочков и с распространением субкортикально (стрелки). Боковые желудочки несколько расширены

4.2. Обобщающие результаты клинико-морфологических взаимосвязей при младенческих эпилептических энцефалопатиях

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 вариабельными в зависимости от наличия того или иного варианта младенческой энцефалопатии, при этом могут наблюдаться дополнительные нозоспецифические особенности.

Так, при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов наличие гипоксическо-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 эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов наличие порэнцефалических кист достоверно ассоциировано с наличием гипоксическо-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 4, 5).

Таблица 4 – 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 5 – Корреляция между атрофией ГМ и другими структурными изменений головного мозга при различных вариантах младенческих эпилептических энцефалопатий

Группа пациентов	Ассоциированные структурные изменения	Коэффициент корреляции	p
1	2	3	4
Младенческая энцефалопатия без специфических ЭЭГ-паттернов	ГИП	0,345441	<0,01
	Атрофия МТ	0,291873	<0,05
	Гидроцефалия	0,531772	<0,001

1	2	3	4
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 эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов подобных корреляций отмечено не было.

Также было выявлено, что при младенческих эпилептических энцефалопатиях 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 ($r=+0,592$, $p<0,05$).

По результатам данного этапа исследования нами выявлено, что 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 ($p < 0,0001$), мультикистозные изменения, туберозный склероз ($p < 0,05$). Однако, структурные изменения при младенческих 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.

Так, при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов наличие гипоксическо-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 ($r = +0,522$, $p < 0,01$).

Заключение к главе 4.

При младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов наличие порэнцефалических кист достоверно ассоциировано с наличием гипоксическо-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. 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 эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов подобных корреляций отмечено не было.

Также было выявлено, что при младенческих эпилептических энцефалопатиях 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 ($r = +0,592$, $p < 0,05$).

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С МЛАДЕНЧЕСКИМИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ, С КЛИНИЧЕСКИМИ СОБЫТИЯМИ

5.1. Предшествующие события у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями

Выявлено, что наличие недоношенности в анамнезе характеризуется широким спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ как при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов, так и при их наличии.

Так, при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов имели место достоверные положительные корреляции с наличием гипоксически-ишемическим поражением ($r=+0,577$, $p<0,001$), 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 (Таблица 6).

Таблица 6 – Корреляции между недоношенностью и структурными изменениями, выявляемыми при МРТ-исследовании, у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями

Группа пациентов	Ассоциированные структурные изменения	Коэффициент корреляции	p
Младенческая энцефалопатия без специфическими ЭЭГ-паттернов	ГИП	0,576829	<0,001
	Атрофия МТ	0,306707	<0,01
	Атрофия ГМ	0,353935	<0,01
	Гидроцефалия	0,259779	<0,05
	Глиоз	0,306707	<0,01
	Мультикистозные изменения	0,226681	<0,05
	ПОНМК	0,243727	<0,05
Младенческая энцефалопатия со специфическими ЭЭГ-паттернами	ГИП	0,34098	<0,01
	ВЖК	0,390115	<0,001
	Атрофия МТ	0,509629	<0,001
	Атрофия ГМ	0,287281	<0,05
	Атрофия мозжечка	0,306107	<0,01
	Гидроцефалия	0,370293	<0,01
	Порэнцефалические кисты	0,412124	<0,001
Синдром Веста	ГИП	0,287879	<0,05
	ВЖК	0,400022	<0,01
	Атрофия МТ	0,521749	<0,001
	Атрофия мозжечка	0,387298	<0,01
	Гидроцефалия	0,411594	<0,01
	Порэнцефалические кисты	0,428571	<0,01
Синдром Отахара и синдром Леннокса-Гасто	Признаков с достоверными корреляциями не выявлено	-	-

В ходе исследования мы изучили взаимосвязь факта необходимости перевода на ИВЛ с наличием тех или иных структурных изменений, обнаруживаемыми при МРТ-исследовании (Таблица 7).

Таблица 7 – Корреляции между необходимостью перевода на ИВЛ и структурными изменениями, выявляемыми при МРТ-исследовании, у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями

Группа пациентов	Ассоциированные структурные изменения	Коэффициент корреляции	p
Младенческая энцефалопатия без специфическими ЭЭГ-паттернов	ГИП	0,408977	<0,001
	ВЖК	0,486654	<0,001
	Атрофия МТ	0,385316	<0,001
	Гидроцефалия	0,294173	<0,01
	Порэнцефалические кисты	0,44627	<0,001
	Глиоз	0,233191	<0,05
	Субдуральная гематома	0,266818	<0,05
	Признаки ОНМК	0,451110	<0,001
Младенческая энцефалопатия со специфическими ЭЭГ-паттернами	ГИП	0,375239	<0,01
	ВЖК	0,332078	<0,01
	Атрофия МТ	0,490431	<0,001
	Атрофия ГМ	0,257309	<0,05
	Гидроцефалия	0,239795	<0,05
	Порэнцефалические кисты	0,283129	<0,05
Синдром Веста	ГИП	0,404112	<0,01
	ВЖК	0,363012	<0,01
	Атрофия МТ	0,448464	<0,001
	Гидроцефалия	0,319895	<0,05
	Порэнцефалические кисты	0,307895	<0,05
Синдром Отахара и синдром Леннокса-Гасто	Атрофия МТ	0,629941	<0,01

Была изучена взаимосвязь факта необходимости перевода на ИВЛ с наличием тех или иных структурных изменений, обнаруживаемыми при МРТ. Оказалось, что необходимость перевода на ИВЛ коррелирует с широким

спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ как при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов, так и при их наличии.

Так, при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов имели место достоверные положительные корреляции с наличием гипоксически-ишемического поражения ($r=+0,409$, $p<0,001$), атрофией мозолистого тела ($r=+0,385$, $p<0,001$), внутрижелудочковыми кровоизлияниями ($r=+0,487$, $p<0,001$), гидроцефалией ($r=+0,294$, $p<0,01$), глиозом ($r=+0,233$, $p<0,05$), наличием порэнцефалических кист ($r=+0,446$, $p<0,001$), ПОНМК ($r=+0,451$, $p<0,001$), субдуральной гематомы ($r=+0,267$, $p<0,05$).

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 ($r=+0,630$, $p<0,01$).

5.2. Взаимосвязь младенческих эпилептических энцефалопатий с текущими клиническими событиями

Выявлено, что наличие высокой частоты эпилептических приступов характеризуется ограниченным спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов.

Так, у пациентов с высокой частотой эпилептическими приступов при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-

паттернов имела место достоверная положительная корреляция с выявлением при МРТ мультикистозных изменений головного мозга ($r=+0,724$, $p<0,001$).

При младенческих эпилептических энцефалопатиях со специфическими ЭЭГ-паттернами с высокой частотой эпилептических приступов достоверных корреляций при наличии с наличием структурных изменений головного мозга, выявляемых при МРТ, выявлено не было.

Последствия ОНМК характеризуются широким спектром изменений, выявляемых при МРТ, у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями 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 (Таблица 8).

Таблица 8 – Корреляции между ПОНМК и структурными изменениями, выявляемыми при МРТ-исследовании, у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями

Группа пациентов	Ассоциированные структурные изменения	Коэффициент корреляции	P
1	2	3	4
Младенческая энцефалопатия без специфическими ЭЭГ-паттернов	ГИП	0,375960	<0,001
	Атрофия МТ	0,432622	<0,001
	Атрофия ГМ	0,412948	<0,001
	Гидроцефалия	0,295094	<0,01
	Субдуральная гематома	0,226817	<0,05

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
Младенческая энцефалопатия со специфическими ЭЭГ-паттернами	Гидроцефалия	0,320537	<0,05
Синдром Веста	Гидроцефалия	0,347674	<0,01
	Глиоз	0,288675	<0,05
Синдром Отахара и синдром Леннокса-Гасто	Признаков с достоверными корреляциями не выявлено	-	-

5.3. Взаимосвязь младенческих эпилептических энцефалопатий с предстоящими клиническими событиями

Выявлено, что у пациентов с летальным исходом при младенческих эпилептических энцефалопатиях 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.

5.4. 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 эпилептических энцефалопатиях 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. Например, можно спрогнозировать, что у пациентов с синдромом Штурге-Вебера риск летального исхода в случае развития младенческой эпилептической энцефалопатии повышается при высокой частоте эпилептических приступов и при обнаружении по результатам МРТ мультикистозных изменений головного мозга (Таблица 9).

Таблица 9 – Корреляции между летальным исходом у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями и анамнестическими, клиническими и МРТ-характеристиками

Группа пациентов	Ассоциированные структурные изменения	Коэффициент корреляции	p
1	2	3	4
Младенческая энцефалопатия без специфическими ЭЭГ-паттернов	ГИП	-0,286154	0,05
	Высокая частота эпилептических приступов	0,336578	0,01
	Склероз гиппокампа	-0,247339	0,05
	Глиоз	-0,293919	0,01
	Мультикистозные изменения	0,368005	0,01
	ПОНМК	-0,236318	0,05
	Синдром Штурге-Вебера	0,281124	0,05

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4
Младенческая энцефалопатия со специфическими ЭЭГ-паттернами	Гидроцефалия	-0,233838	0,05
Синдром Веста	Мультикистозные изменения	0,27501	0,05
	Тубулярный склероз	0,27501	0,05
Синдром Отахара и синдром Леннокса-Гасто	Признаков с достоверными корреляциями не выявлено	-	-

Таким образом, результаты МРТ могут вносить существенный вклад в оценку прогноза заболевания у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями.

Нами выявлено, что наличие недоношенности в анамнезе характеризуется широким спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ как при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов, так и при их наличии. Так, при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов имели место достоверные положительные корреляции с наличием гипоксически-ишемических поражений ($r=+0,577$, $p<0,001$), 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 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.

Была изучена взаимосвязь факта необходимости перевода на ИВЛ с наличием тех или иных структурных изменений, обнаруживаемых при МРТ. Оказалось, что необходимость перевода на ИВЛ коррелирует с широким спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ как при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов, так и при их наличии. Так, при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов имели место достоверные положительные корреляции с наличием гипоксически-ишемического поражения ($r=+0,409$, $p<0,001$), атрофией мозолистого тела ($r=+0,385$, $p<0,001$), внутрижелудочковыми кровоизлияниями ($r=+0,487$, $p<0,001$), гидроцефалией ($r=+0,294$, $p<0,01$), глиозом ($r=+0,233$, $p<0,05$), наличием порэнцефалических кист ($r=+0,446$, $p<0,001$), ПОНМК ($r=+0,451$, $p<0,001$), субдуральной гематомы ($r=+0,267$, $p<0,05$).

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 ($r=+0,630$, $p<0,01$).

Выявлено, что наличие высокой частоты эпилептических приступов характеризуется ограниченным спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических

ЭЭГ-паттернов. Так, у пациентов с высокой частотой эпилептическими приступов при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов имела место достоверная положительная корреляции с выявлением при МРТ мультикистозных изменений головного мозга ($r=+0,724$, $p<0,001$).

При младенческих эпилептических энцефалопатиях со специфическими ЭЭГ-паттернами с высокой частотой эпилептических приступов достоверных корреляций при наличии структурных изменений головного мозга, обнаруженных при МРТ, выявлено не было.

Последствия ОНМК характеризуются широким спектром изменений, выявляемых при МРТ, у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями 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.

Выявлено, что у пациентов с летальным исходом при младенческих эпилептических энцефалопатиях 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.

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 эпилептических энцефалопатиях 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.

Резюме к главе 5.

На основании выявленных корреляций можно построить прогностические шкалы клинического течения младенческих эпилептических энцефалопатий с прогнозированием исходов для пациентов с конкретными клиническими признаками. Например, можно спрогнозировать, что у пациентов с синдромом Штурге-Вебера риск летального исхода в случае развития младенческой эпилептической энцефалопатии повышается при высокой частоте эпилептических приступов и при обнаружении по результатам МРТ мультикистозных изменений головного мозга.

Таким образом, результаты МРТ могут вносить существенный вклад в оценку прогноза заболевания у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных инвалидизирующих заболеваний центральной нервной системы, которое по частоте встречаемости занимает второе место после нарушений мозгового кровообращения и приводит к необратимой инвалидизации в молодом возрасте. По данным Всемирной организации здравоохранения во всем мире около 50 миллионов человек страдают эпилепсией.

По данным J. Sander и соавт. (2005), заболеваемость эпилепсией распространены в 40,2 % во всем мире, при этом по данным авторов А. Б. Пальчик, Л.В. Шалькевич, N. Ока и соавт. (2016) преобладают среди мальчиков.

Возрастзависимые эпилептические синдромы – формы эпилепсии, дебютирующие строго в определенные периоды жизни человека, начиная с самого рождения. В Санкт-Петербурге дети с впервые развившимися эпилептическими приступами различного генеза или с эпилепсией составляют 60-70 % всех случаев экстренной госпитализации в неврологические отделения многопрофильного стационара, из них не менее третьей части – это пациенты первых двух лет жизни.

Дети раннего возраста во время эпилептической атаки имеют более сильные приступы, более длительное лечение. Авторы А.Т. Berg, A.R. Brooks-Kayal (2013 г.) отмечают в своих работах, что фармакорезистентная эпилепсия имеет повышенный риск возникновения нейрокогнитивных проблем и сопутствующих заболеваний.

В многочисленных работах Т.Т. Батышева, И.А. Беляева, А.И. Кудлач и соавт., Е.К. Филиппович и соавт., M.Chiroux, J. Roth (2015 г.) показано, что физические последствия и качество жизни могут быть улучшены в случае, если эпилепсия будет выявлена и подвержена лечению в более раннем возрасте.

Таким образом, эпилепсия по частоте встречаемости занимает второе место после нарушений мозгового кровообращения. В педиатрической практике наряду с бронхиальной астмой и сахарным диабетом эпилепсия является наиболее частым хроническим заболеванием в популяции детей различного возраста.

Возрастзависимые эпилептические синдромы – формы эпилепсии, дебютирующие строго в определенные периоды жизни человека. Во всем мире около 50 миллионов человек страдают эпилепсией. В настоящее время установлено, что эпилептические приступы максимально часто манифестируют у детей раннего возраста, эти показатели все еще остаются значительными в подростковой популяции, в дальнейшем происходит резкое снижение частоты встречаемости эпилепсии, однако цифры вновь возрастают у людей пожилого возраста. Два разных скачка развития эпилепсии, вероятно, связаны с анатомо-функциональными особенностями развития и инволюции мозга, а также разнообразием спектра этиологических факторов, потенциально являющихся «эпилептогенными», которые встречаются у людей в данные периоды жизни. В связи с этим следует подчеркнуть, что всеобъемлющих и полноценных эпидемиологических исследований распространенности эпилепсии в младенческом возрасте практически не существует. Известно, что встречаемость эпилепсии среди детей снижается по мере их взросления. D. Hsieh и соавт. (2008 г.) при анализе большого контингента пациентов различного возраста показали, что в 28,7 % случаев дебют эпилепсии приходится на первые два года жизни детей. При этом примерно у каждого третьего-четвертого ребенка с эпилепсией впоследствии формируется истинная фармакорезистентность, и соответственно, большая группа этих пациентов является потенциальными кандидатами для хирургического лечения, что, к сожалению, остается еще малодоступным методом лечения заболевания в нашей стране.

Новая классификация эпилепсий, предложенная ILAE от 2017 г., представляет собой многоуровневую классификацию, предназначенную для определения эпилепсии в различных клинических условиях. Это подтверждает широкое разнообразие ресурсов по всему миру, что означает возможность различать уровни классификации в зависимости от ресурсов, доступных для клинициста, поставившего диагноз. Там, где это возможно, следует искать диагноз на всех трех уровнях, а также этиологию эпилепсии человека.

Синдром эпилепсии относится к группе особенностей, включающих типы судорог, ЭЭГ и функции визуализации, которые, как правило, встречаются вместе. Такие синдромы имеют типичный возраст начала приступов, специфические типы приступов и характеристики ЭЭГ и часто другие особенности, которые, взятые вместе, позволяют диагностировать специфический синдром эпилепсии. Идентификация синдрома эпилепсии полезна, поскольку она предоставляет информацию о том, какие основные этиологии следует учитывать и какие противосудорожные препараты могут быть наиболее полезными. Некоторые синдромы эпилепсии демонстрируют обострение судорог с помощью определенных противосудорожных препаратов, которых можно избежать с помощью соответствующей ранней диагностики синдрома эпилепсии.

Термин «эпилептическая энцефалопатия» означает, что сама эпилептическая активность способствует тяжелым когнитивным и поведенческим нарушениям сверх и вне того, что можно ожидать от одной только основной патологии (например, порока развития коры). Глобальные или избирательные нарушения могут ухудшаться со временем. Эти нарушения можно наблюдать по всему спектру тяжести и по всем эпилепсиям.

Концепция эпилептической энцефалопатии может быть применима к эпилепсии в любом возрасте и должна использоваться более широко, чем просто для тяжелых эпилепсий в раннем детстве. Многие синдромы эпилепсии, такие как синдром Веста, связанные с энцефалопатией, имеют генетическую этиологию. В равной степени такие синдромы могут иметь приобретенную причину, такую как гипоксически-ишемическая энцефалопатия или инсульт, или могут быть связаны с пороком развития кортикального слоя, который также может иметь генетическую или приобретенную этиологию.

При эпилептической энцефалопатии обильная эпилептиформная активность препятствует развитию, что приводит к замедлению познавательной способности и часто к регрессу, а иногда связано с психиатрическими и поведенческими последствиями.

Методы диагностики эпилепсии:

1. Установление факта наличия и клинико-анамнестическое описание пароксизмального события, судорожного приступа (жалобы родителей, подробный анамнез).

2. Корректная классификация всех типов эпилептических приступов, встречающихся у пациента (анамнез, непосредственное наблюдение приступа, видеофиксация приступа, рутинная ЭЭГ, холтеровская ЭЭГ, видео-ЭЭГ мониторинг). Первичный диагноз эпилепсии ставится на основании клинико-анамнестических данных, но ЭЭГ играет ведущую роль в диагностике эпилепсий. Однако отсутствие изменений на рутинной ЭЭГ не исключает диагноз эпилепсии. Рутинная ЭЭГ может не выявить эпилептиформную активность, поэтому необходимо проводить активационные процедуры (гипервентиляция, фотостимуляция, сон и депривация сна).

3. Диагностика формы эпилепсии, т.е. выделение самостоятельного эпилептического синдрома (полные клинико-неврологические данные, видео-ЭЭГ мониторинг, нейровизуализация). Если рутинная ЭЭГ и ЭЭГ после депривации сна не выявили патологии, то применяют длительный ЭЭГ-мониторинг, который увеличивает диагностические возможности исследования межприступных и/или приступных изменений.

4. Определение этиологии заболевания (МРТ и другие специальные методики нейровизуализации (нейрорадиологические). Эти методы проводят с целью поиска структурных нарушений головного мозга (врожденные пороки развития, опухоли, травматические повреждения и др.).

В соответствии с рекомендациями Международной Противоэпилептической Лиги, каждому пациенту с эпилепсией следует проводить высококачественное МРТ-исследование головного мозга, включающее специализированный HARNESS-MPT протокол, позволяющий выявить патологические изменения в 85% случаев при нормальных результатах стандартного МР-исследования. В настоящее время пациентам с эпилепсией не всегда выполняется МРТ головного мозга с применением специализированных протоколов, в результате чего

информативность исследования низкая и может иметь неправильную интерпретацию.

Считается, авторы Броун Т.Р., Холмс Г.Л. (2016 г.), что магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее чувствительным методом для обнаружения эпилептических поражений головного мозга.

В соответствии с рекомендациями Международной Противозепилептической Лиги от 2017 г. каждому пациенту с эпилепсией следует проводить высококачественное МРТ-исследование головного мозга.

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, авторы Трофимова Т.Н., Поздняков А.В. (2019 г.) Также отмечено Алихановым А.А., Хачатрян В.А., Толстых Н.В. (2013 г.), что МРТ является методом выбора в предоперационном обследовании больных эпилепсией. Актуальность проведенного нами исследования определяется необходимостью максимально ранней и точной диагностики патогенетических вариантов эпилепсий для выбора методов лечения и определения дальнейшего прогноза. Нами было доказано, что необходимо внедрить специализированные протоколы МРТ исследования головного мозга у детей, страдающих эпилепсией, позволяющие более детализированнее охарактеризовать выявленные структурные изменения головного мозга.

Магнитно-резонансная томография имеет преимущества перед ультразвукографией и рентгеновской компьютерной томографией в диагностике изменений головного мозга при эпилептических синдромах, таких как мальформация кортикального развития, опухоли головного мозга, постгипоксические глиозные поражения, метаболические нарушения, задержки миелинизации, а также в выявлении гиппокампального склероза. МРТ позволяет выявить минимальные фокальные корковые дисплазии и другие изменения в коре головного мозга, которые могут быть причиной эпилепсии.

Также велика роль МРТ в оперативном лечении эпилепсии. Предоперационная диагностика включает в себя несколько этапов: найти и определить участок эпилептического поражения; определить, является ли аномалия хирургически исправимой; определить тип и объем хирургического вмешательства; оценить потребность во внутричерепном ЭЭГ и функциональном картировании убедительно значимых областей.

МРТ позволяет провести внутричерепную ЭЭГ с планом размещения внутричерепных электродов, определения направления и глубины установки электродов, проверкой точного анатомического распределения контактов. В постоперационной реабилитации роль МРТ играет важную роль для определения объема резекции и наличия осложнений, а также контроля опухоли после резекции для определения рецидива и исследования других образований.

Основные особенности при склерозе гиппокампа на МРТ: первичные признаки (атрофия гиппокампа, изменение МР-сигнала от гиппокампа, нарушение внутреннего строения гиппокампа); вторичные признаки в височной доле (расширение височного рога, атрофия височной доли, сопутствующая атрофия белого вещества головного мозга, двусторонняя атрофия коры головного мозга), в экстрависочной области (атрофия таламуса, атрофия головки хвостатого ядра, атрофия мамиллярного тела, атрофия свода).

Основные признаки при пороках развития головного мозга по МРТ: нечеткие контуры и границы между серым и белым веществом, утолщение коры головного мозга (ФКД), гиперинтенсивный МР-сигнал от серого вещества головного мозга, макрогирия, пахигирия, полимикрогирия, шизэнцефалия, изменения в строении борозд, гетеротопия серого вещества, эпендимальная или субкортикальная, ленточная гетеротопия, расширение межполушарной щели.

В проведенном нами диссертационном исследовании уточнена семиотика младенческих эпилептических энцефалопатий с учетом результатов МРТ-исследований головного мозга. Показана полиморфность признаков, при это уточнено, что наиболее характерными структурными изменениями являются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), пороки развития головного мозга,

порэнцефалические кисты, изменения, характерные для последствий острого нарушения мозгового кровообращения (ПОНМК), глиоз, мультикистозные изменения, туберозный склероз.

В данном проведенном исследовании показано, что структурные изменения при младенческих 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 эпилептических энцефалопатиях без специфических электроэнцефалографических (ЭЭГ) паттернов наличие гипоксическо-ишемических повреждений (ГИП) достоверно ассоциировано с наличием ВЖК, атрофией мозолистого тела (МТ), атрофией головного мозга (ГМ), гидроцефалией, глиозом, порэнцефалическими кистами, МРТ-признаками последствий ОНМК; при синдроме Веста наличие ГИП достоверно ассоциировано с атрофией ГМ, атрофией МТ; при синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто наличие ГИП достоверно ассоциировано с глиозом.

Впервые описаны клинико-морфологические корреляции между структурными изменениями головного мозга и предшествующими, текущими и будущими клиническими событиями. Показано, что наличие недоношенности в анамнезе, так же, как и необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), характеризуется довольно широким спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ-исследовании как при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов, так и при синдроме Веста. В ходе исследования получены убедительные данные о том, что наличие высокой частоты эпилептических приступов характеризуется довольно ограниченным спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ-исследовании при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов (в частности, с мультикистозными изменениями головного мозга), в то же время при младенческих эпилептических энцефалопатиях со специфическими ЭЭГ-паттернами с высокой частотой эпилептических приступов достоверных

корреляций при наличии с наличием структурных изменений головного мозга, выявляемых при МРТ исследовании, не обнаруживается.

Показано, что наличие последствий ОНМК характеризуется широким спектром изменений, выявляемых при МРТ-исследовании, у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями без специфических ЭЭГ-паттернов, в то же время у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями со специфическими ЭЭГ-паттернами спектр изменений, выявляемых при МРТ-исследовании, является довольно 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. Получены данные о том, что у мультикситозные поражения мозга могут служить предиктором неблагоприятного (летального) исхода у пациентов при любых вариантах младенческих эпилептических энцефалопатий, а при синдроме Веста дополнительным предиктором может служить тубулярный склероз.

Следовательно, можно сделать вывод, что МРТ является информативным методом при прогрессирующем течении заболевания, появлении эпилептических приступов после «мозговой катастрофы» (черепно-мозговая травма, менингоэнцефалит, инсульт и др.), при любых формах эпилепсии с парциальными (очаговыми) приступами, очаговой неврологической симптоматики, фокальных стойких изменениях на ЭЭГ, резистентности приступов к противоэпилептическим препаратам.

Таким образом, 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.

Актуальность проведенного диссертационного исследования определялась необходимостью максимально ранней и точной диагностики патогенетических

вариантов эпилепсий для выбора методов лечения и определения дальнейшего прогноза.

Настоящее исследование показало, что структурные изменения головного мозга, выявляемые при МРТ, при младенческих энцефалопатиях являются полиморфными и вариабельными в зависимости от наличия того или иного варианта младенческой энцефалопатии. Наиболее характерными структурными изменениями являются ВЖК, пороки развития головного мозга, порэнцефалические кисты, изменения, характерные для последствий ОНМК, глиоз, мультикистозные изменения, туберозный склероз.

Существуют достоверные клинико-морфологические корреляции между структурными изменениями, выявляемыми при МРТ головного мозга, и предшествующими (недоношенность, пребывание на ИВЛ), текущими (высокая частота эпилептических приступов, последствия острого нарушения мозгового кровообращения) и будущими (летальный исход) клиническими событиями. Соответственно, на основании выявленных в работе корреляций можно строить прогностические шкалы клинического течения младенческих эпилептических энцефалопатий с прогнозированием исходов для пациентов с конкретными клиническими признаками.

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.

Структурные изменения головного мозга, выявляемые при МРТ, при младенческих энцефалопатиях являются полиморфными и вариабельными в зависимости от наличия того или иного варианта младенческой энцефалопатии. Наиболее характерными структурными изменениями являются ВЖК, пороки развития головного мозга, порэнцефалические кисты, изменения, характерные для последствий ОНМК, глиоз, мультикистозные изменения, туберозный склероз.

Существуют достоверные клинико-морфологические корреляции между структурными изменениями, выявляемыми при МРТ головного мозга, и предшествующими (недоношенность, пребывание на ИВЛ), текущими (высокая частота эпилептических приступов, последствия острого нарушения мозгового кровообращения) и будущими (летальный исход) клиническими событиями. Соответственно, на основании выявленных в работе корреляций можно строить прогностические шкалы клинического течения младенческих эпилептических энцефалопатий с прогнозированием исходов для пациентов с конкретными клиническими признаками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы достигнут значительный прогресс в изучении и диагностике заболеваний, сопровождающихся эпилептическим синдромом. Во многом это связано с активным внедрением в клиническую практику лучевых методов нейровизуализации.

Современная нейровизуализация включает широкий спектр методов, которые основаны на разнообразных физических явлениях. Считается, что МРТ является наиболее чувствительным методом для обнаружения эпилептических поражений головного мозга.

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. МРТ является методом выбора в предоперационном обследовании больных эпилепсией.

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, позволяющей улучшить визуализацию области гиппокампов и парагиппокампальных структур.

На базе отделения МРТ СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги» с 2017 по 2019 гг. нами был обследован 141 пациент.

Оптимизированная разработанная нами методика прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей имела следующие особенности. Учитывая размеры головного мозга у детей, а также меньшие размеры самих гиппокампов, угол наклона использовался на 13 градусов больше, в отличие от усовершенствованных протоколов у взрослых, для более детальной визуализации структуры гиппокампов и парагиппокампальных извилин.

Разработанная методика была подвергнута оценке экспертной группы 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.). Данные обработаны стандартными методами статистической обработки.

В результате было обследовано 9 пациентов в возрасте от 12 до 48 месяцев со склерозом гиппокампов.

В подгруппу с опухолями вошли 6 пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 месяцев. В 2 (33,3%) случаях выявлена дизнейроэпителиальная опухоль, в т.ч. у 1 (16,6%) пациента в сочетании с фокальной кортикальной дисплазией.

По результатам следующей части исследования нами выявлено, что 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 ($p < 0,0001$), мультикистозные изменения, туберозный склероз ($p < 0,05$).

Однако, структурные изменения при младенческих 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.

Так, при младенческих эпилептических энцефалопатиях без специфических ЭЭГ-паттернов наличие гипоксическо-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 и 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. 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 ($r=+0,592$, $p<0,05$).

Нами выявлено, что наличие недоношенности в анамнезе характеризуется широким спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ как при младенческих эпилептических энцефалопатиях 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-ишемическим поражением ($r=+0,577$, $p<0,001$), 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.

Была изучена взаимосвязь факта необходимости перевода на ИВЛ с наличием тех или иных структурных изменений, обнаруживаемыми при МРТ. Оказалось, что необходимость перевода на ИВЛ коррелирует с 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 ($r=+0,409$, $p<0,001$), атрофией мозолистого тела ($r=+0,385$, $p<0,001$), внутрижелудочковыми кровоизлияниями ($r=+0,487$, $p<0,001$), гидроцефалией ($r=+0,294$, $p<0,01$), глиозом ($r=+0,233$, $p<0,05$), наличием порэнцефалических кист ($r=+0,446$, $p<0,001$), ПОНМК ($r=+0,451$, $p<0,001$), субдуральной гематомы ($r=+0,267$, $p<0,05$).

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 ($r=+0,630$, $p<0,01$).

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 эпилептическими приступов при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов имела место достоверная положительная корреляция с выявлением при МРТ мультикистозных изменений головного мозга ($r=+0,724$, $p<0,001$).

При младенческих эпилептических энцефалопатиях со специфическими ЭЭГ-паттернами с высокой частотой эпилептических приступов достоверных корреляций при наличии структурных изменений головного мозга, выявляемых при МРТ, обнаружено не было. 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.

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.

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.

Например, можно спрогнозировать, что у пациентов с синдромом Штурге-Вебера риск летального исхода в случае развития младенческой эпилептической энцефалопатии повышается при высокой частоте эпилептических приступов и при обнаружении по результатам МРТ мультикистозных изменений головного мозга. Таким образом, результаты МРТ могут вносить существенный вклад в оценку прогноза заболевания у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями.

Таким образом, 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.

Настоящее исследование показало, что структурные изменения головного мозга, выявляемые при МРТ, при младенческих энцефалопатиях являются полиморфными и вариабельными в зависимости от наличия того или иного варианта младенческой энцефалопатии. Наиболее характерными структурными изменениями являются ВЖК, пороки развития головного мозга, порэнцефалические кисты, изменения, характерные для последствий ОНМК, глиоз, мультикистозные изменения, туберозный склероз.

Существуют достоверные клинико-морфологические корреляции между структурными изменениями, выявляемыми при МРТ головного мозга, и предшествующими (недоношенность, пребывание на ИВЛ), текущими (высокая частота эпилептических приступов, последствия острого нарушения мозгового кровообращения) и будущими (летальный исход) клиническими событиями. Соответственно, на основании выявленных в работе корреляций можно строить прогностические шкалы клинического течения младенческих эпилептических энцефалопатий с прогнозированием исходов для пациентов с конкретными клиническими признаками.

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 является сочетание гипоксическо-ишемического поражения с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний ($r = +0,281$, $p < 0,05$), атрофией мозолистого тела ($r = +0,431$, $p < 0,001$), атрофией ГМ ($r = +0,345$, $p < 0,01$), гидроцефалией ($r = +0,389$, $p < 0,001$), глиоза ($r = +0,491$, $p < 0,001$), порэнцефалических кист ($r = +0,281$, $p < 0,05$), МРТ-признаками ОНМК ($r = +0,376$, $p < 0,001$); наименьшая полиморфность и вариабельность наблюдается при младенческих энцефалопатиях со специфическими ЭЭГ-паттернами, при этом для синдрома Веста характерно наличие гипоксическо-ишемического поражения в ассоциации с атрофией головного мозга ($r = +0,238$, $p < 0,05$), атрофией МТ ($r = +0,317$, $p < 0,01$), при синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто в ассоциации с глиозом ($r = +0,522$, $p < 0,01$).

4. Существуют достоверные клинико-морфологические 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 в прогнозе томографическими признаками являются при эпилепсии без специфических ЭЭГ-паттернов мультикистозные изменения головного мозга ($r=+0,368$, $p<0,01$), при синдроме Веста – мультикистозные изменения головного мозга ($r=+0,275$, $p<0,05$) и туберозный склероз. ($r=+0,275$, $p<0,05$).

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 целесообразно 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 целесообразно использовать при оценке прогноза течения и исхода младенческих эпилептических энцефалопатий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Айвазян, С.О. Неэпилептические пароксизмальные состояния, имитирующие эпилепсию у детей / С.О. Айвазян // Эпилепсия и пароксизм. состояния. - 2016. - Т. 8., № 4. - С. 23.
2. Белоусова, Е.Д. Эпилепсия при врожденных дефектах метаболизма / Е.Д. Белоусова // Эпилепсия и пароксизм. состояния. - 2016. - Т. 8., № 1. - С. 55-61.
3. Бобылова, М.Ю. Резистентные формы эпилепсии, ассоциированные с фебрильно провоцируемыми приступами (синдромы Драве, DESCV, ННЕ) (лекция) / М.Ю. Бобылова // Русский журнал детской неврологии. – 2012. – Т. VII. – № 4. – С. 31–40. – Режим доступа: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2012-7-4-31-40>.
4. Возрастзависимая эффективность и безопасность применения топирамата у пациентов с различными формами эпилепсии / А.А. Холин, Н.Н. Заваденко, Е.С. Ильина [и др.] // Эпилепсия и пароксизм. состояния. - 2013. - Т. 5, N. 3. - С. 34-40.
5. Войтенков, В.Б. Вызванные потенциалы головного мозга у детей с пароксизмальными состояниями / В.Б. Войтенков, Е.Ю. Горелик, Н.В. Скрипченко, А.В. Климкин // Эпилепсия и пароксизм. состояния. - 2017. - Т. 9, N 2. - С. 67-73.
6. Волкодав, О.В. Внутримозговые кровоизлияния в неонатальной практике невролога и нейрохирурга / О.В. Волкодав, С.А. Зинченко, Л.Л. Корсунская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - Т. 119, № 5-2. - С. 97.
7. Воробьева, О.В. Клоназепам в терапии эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний / О.В. Воробьева, В.Л. Голубев // Мед. алфавит. - 2015. - Т. 2, N. 19. - С. 18-22.
8. Воропанова, Е.Б. Острая атаксия, возникшая после острой респираторной вирусной инфекции у девочки 2 лет как дебют клинических

проявлений синдрома Ангельмана / Е.Б. Воропанова, М.Ю. Бобылова, М.Б. Миронов, А.В. Куликов // Рус. журн. дет. неврологии. - 2015. - Т. 10, N 1. - С. 64-70.

9. Галимуллина, Д.И. Частота развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с хронической болезнью почек на примере нейрореабилитационного отделения гбуз рб гкб № 5 г. Уфы / Д.И. Галимуллина, Д.Ш. Талипова, Е.Р. Якупова, Э.Р. Набиева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2019. - № S1. - С. 197-202.

10. Гузева, В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей: руководство / В.И. Гузева. - Москва: Медицинское информационное агенство, 2007. - 568 с.

11. Гусев, Е.И. Неврология / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 880 с.

12. Гусев, Е.И. Эпилепсия и ее лечение / Е.И. Гусев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 320 с.

13. Дементьев, А.С. Неврология. Стандарты медицинской помощи / А.С. Дементьев. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 784 с.

14. Детская неврология: клинические рекомендации / под ред. В.И. Гузевой. - Москва: Специальное издательство медицинских книг, 2015. – Вып. 1. – 328 с.

15. Заболевания нервной системы у детей: в 2 т. - М.: Издательство Панфилова: БИНОМ. – 2013. – Т.2. - 1036 с.

16. Заваденко, Н.Н. Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы: научно-практическое руководство / Н. Н. Заваденко, С.А. Немкова. - Москва: Специальное издательство медицинских книг, 2016. - 360 с.

17. Заваденко, Н.Н. Эпилепсия при наследственной патологии / Н.Н. Заваденко, Г. Р. Мутовин // Эпилепсия и пароксизм. состояния. - 2013. - Т. 5, N 4. - С. 35-36.

18. Иванец, Н.Н. Психиатрия и медицинская психология: учебник / И. И. Иванец. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 896 с.
19. Иммунообусловленные эпилепсии у детей / Е.Д. Белоусова, М.И. Яблонская, М.К. Тагирова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2015. - Т. 60, N 5. - С. 26-32.
20. Кадыкова, А.С. Практическая неврология / А.С. Кадыкова, Л.С. Манвелова, В.В. Шведкова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 432 с.
21. Калабашина, П.М. Проблема комплаентного поведения пациентов и его окружающих в педиатрической практике / П.М. Калабашина, Т.П. Епанешникова, С.С. Широких // Проблемы биологии и медицины. - 2020. - № 1-1 (117). - С. 288.
22. Карлов, В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей / В.А. Карлов. - М.: Бином, 2019. – 896 с.
23. Кваскова, Н.Е. Фокальный эпилептический миоклонус: дифференциальный диагноз и прогноз / Н.Е. Кваскова, К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов // Рус. журн. дет. неврологии. - 2014. - Т. 9, No 3. - С. 6-12.
24. Клинический полиморфизм митохондриальных энцефаломиопатий, обусловленных мутациями гена полимеразы гамма / С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, П.Г. Цыганкова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2012. - Т. 57, N 4-2. - С. 51-61.
25. Корсунская, Л.Л. Соматически ассоциированный гидроцефальный синдром в неонатальной практике. Взгляд на проблему / Л.Л. Корсунская, О.В. Волкодав, С.А. Зинченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - Т. 119, № 5-2. - С. 108.
26. Котов, А.С. Фармакорезистентная эпилепсия. Руководство для врачей / А.С. Котов, К.В. Фирсов. - Москва, 2022.
27. Кулагин, В.Н. К вопросу диагностики и лечения синдрома Дживонса / В.Н. Кулагин, Н.В. Михайличенко // Рус. журн. дет. неврологии. - 2014. - Т. 9, N 2. - С. 55-59.

28. Куликова, С.Л. Эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой, у детей школьного возраста (FIRES): обзор литературы и собственные наблюдения / С.Л. Куликова, С.А. Лихачев, С.А. Белая // Русский журнал детской неврологии. – 2016. – 11(4). – С. 45-53. – Режим доступа: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-4-45-53>

29. Курек, В.В. Руководство по неотложным состояниям у детей: руководство / В.В. Курек, А.Е. Кулагин. - 2-е изд. - Москва: Медицинская литература, 2012. - 624 с.

30. Лунев, Д.В. Использование программы who anthropus для анализа физического развития школьников города Уфы / Д.В. Лунев, Р.Н. Зигитбаев, Р.Ф. Усманов, А.А. Титова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2018. - № S3-2. - С. 785-789.

31. Миронов, М.Б. Агравация эпилептического негативного миоклонуса у детей при назначении карбамазепина и окскарбазепина / М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, В.С. Какаулина // Фарматека. - 2012. - N 1 (234). - С. 67-71.

32. Миронов, М.Б. Анализ основных причин ошибочной диагностики эпилептических приступов и эпилептических синдромов (клинические особенности эпилептических приступов) / М.Б. Миронов // Рус. журн. дет. неврологии. - 2014. - Т. 9., № 4. - С. 40-48.

33. Мутация в гене *aldh7a1* у пациента с пиридоксин-зависимой неонатальной эпилептической энцефалопатией: клинический случай / Т.В. Кожанова, С.С. Жилина, Т.И. Мещерякова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2019. - Т. 11, № 1. - С. 70-78.

34. Мухин, К.Ю. Типичные абсансы (результаты собственных исследований) / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов // Рус. журн. дет. неврологии. - 2015. - Т. 10, N 2. - С. 6-12.

35. Мухин, К.Ю. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) / К. Ю. Мухин, М. Б. Миронов, К. С.

Боровиков, А. С. Петрухин // Рус. журн. дет. неврологии. - 2010. - Т. 5, N 1. - С. 3-18.

36. Мухин, К.Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинико-электро-нейровизуализационные характеристики / К.Ю. Мухин // Русский журнал детской неврологии. - 2016. - Т. 11, № 2. – С. 8-24.

37. Мухин, К.Ю. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев) / К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева // Русский журнал детской неврологии. - 2017. - Т. 12, № 3. - С. 7-33.

38. Мухин, К.Ю. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин. - М.: АртСервис Лтд, 2011. - 680 с.

39. Мухин, К.Ю. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей: руководство / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин, А. А. Холин. - М.: АртСервис Лтд, 2011. - 680 с.

40. Неврология и нейрохирургия. В 2 т. Т. 1. Неврология: учебник / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова; под ред. А.Н. Коновалова, А.В. Козлова. - 4-е изд., доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 640 с.

41. Неврология: национальное руководство / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 1040 с.

42. Незнанов, Н.Г., Психиатрия: учебник / Незнанов Н.Г. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 496 с.

43. Никифоров, А.С., Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 704 с.

44. Обуховец, Т.П., Основы сестринского дела: практикум / Т.П. Обуховец - Ростов н/Д: Феникс, 2016. - 603 с.

45. Организация специализированного сестринского ухода: учеб. пособие / Н. Ю. Корягина; под ред. З. Е. Сопиной. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2015. – 464 с.

46. Основы сестринского дела / Т. П. Обуховец, О. В. Чернова; под ред. Б. В. Кабарухина. - Изд. 22-е, стер. - Ростов н/Д: Феникс, 2015. - 766 с.

47. Особенности эпилепсии в раннем детском возрасте / Л.Б. Новикова, А.П. Акоюн, К.М. Шарапова [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2019. - № S1. - С. 1548-1554.
48. Пизова, Н. В. Инсульты при митохондриальных заболеваниях / Н.В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2012. - № 2. - С. 73-78.
49. Поздеев, В.К. Дефекты формирования рекомендаций использования противосудорожных препаратов и основы патогенетической метаболической терапии эпилепсии. Сообщение II. Диагностика и терапия эпилептиформных состояний, вызванных нарушениями клеточной энергетики. митохондриальные болезни / В.К. Поздеев // Психическое здоровье. - 2021. - № 2. - С. 26-56.
50. Понятишин, А.Е. Возрастзависимые эпилептические синдромы у детей первого года жизни: принципы диагностики и лечения / А. Е. Понятишин. - СПб.: Коста, 2012. - 292 с.
51. Пособие для детей с эпилепсией и их родителей: методическое пособие для детей, воспитателей и родителей / В.И. Гузева, В.А. Карлов, О.В. Гузева [и др.]. — СПб, 2020. — 36 с.
52. Проблемы дифференциальной диагностики миоклонус-эпилепсии, ассоциированной с мутацией гена *rolg*, и юношеской миоклонической эпилепсии: клинический случай / О.С. Шилкина, Н.А. Шнайдер, И.П. Артюхов [и др.]. // Рус. журн. дет. неврологии. - 2018. - Т. 13, N 1. - С. 57-63.
53. Ранняя миоклоническая энцефалопатия - самая ранняя форма младенческой эпилептической энцефалопатии / А.А. Холин, Е.С. Ильина, К.В. Воронкова [и др.]. // Лечебн. дело. - 2010. - N 4. - С. 73-81.
54. Роль перинатальных повреждений нервной системы в формировании неврологической патологии детского возраста / В.Ф. Прусаков, Е.А. Морозова, В.И. Марулина [и др.]. // Вестник современной клинической медицины. - 2016. - Т. 9, № 2. - С. 65-70.
55. Руководство по детской неврологии / В.И. Гузева. – 3-е изд. – Москва: Медицинское информационное агенство, 2009. – 640 с.

56. Сестринская помощь в неврологии: учебник для средних медицинских учебных заведений / А. М. Спринц. — СПб.: СпецЛит, 2014. — 415 с.
57. Сестринский уход в неврологии: Учебное пособие. – СПб.: Издательство «Лань», 2018. – 440 с.
58. Сестринский уход в терапии: МДК 02.01 Сестринский уход при различных заболеваниях и состояниях / Э.В. Смолева; под ред. Кабарухина Б.В. - Ростов н/Д: Феникс, 2017. - 365 с.
59. Сестринское дело в неврологии: учебник / С. В. Котов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 256 с.
60. Сестринское дело в невропатологии и психиатрии с курсом наркологии / Бортникова С.М. (Цыбалова), Зубахина Т.В., Кабарухина А.Б.; под ред. Кабарухина Б.В. - Ростов н/Д: Феникс, 2016. - 475 с.
61. Смолева, Э.В., Сестринское дело в терапии с курсом первичной медицинской помощи / Э.В. Смолева. - Ростов н/Д: Феникс, 2016. - 473 с.
62. Тарасевич, Т.В., Сестринское дело: учеб. / Т.В. Тарасевич - Минск: РИПО, 2017. - 587 с.
63. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. В. И. Гузевой. - Москва: Специальное издательство медицинских книг, 2016. - 656 с.
64. Частота встречаемости фармакорезистентной эпилепсии в Красноярском крае (по данным неврологического центра университетской клиники) / Н. А. Шнайдер, М. С. Пилюгина, Д. В. Дмитренко [и др.]. // Эпилепсия и пароксизм. состояния. - 2010. - Т. 2, N 4. - С. 32-36.
65. Шалькевич, Л.В. Особенности и характер течения у детей синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES) / Л.В. Шалькевич, О.А. Львова, А.И. Кудлач, В.В. Комир // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 65–71.
66. Эпилепсия, ассоциированная с эпилептическим миоклонусом век / М.Б. Миронов, М.Ю. Бобылова, М.О. Абрамов [и др.]. // Эпилепсия и пароксизм. состояния. - 2016. - Т. 8, N 3. - С. 52- 62.

67. Юношеская миоклоническая эпилепсия: фокус на эффективность терапии и частоту рецидивов по данным длительного катамнеза / К.Ю. Мухин, Н.В. Фрейдкова, Л.Ю. Глухова [и др.]. // Рус. журн. дет. неврологии. - 2015. - Т. 10, N 4. - С. 7-16.

68. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis / H. Sakuma, Y. Awaya, M. Shiomi [et al.]. // Acta Neurol Scand. - 2010. - 121(4). – P. 251-256.

69. Altered integrity of corpus callosum in generalized epilepsy in relation to seizure lateralization after corpus callosotomy / PC. Chen, SA. Messina, E. Castillo [et al.]. // Neurosurg Focus. – 2020. - 48(4). - E15. – Режим доступа: 10.3171/2020.1.FOCUS19791.

70. An initial cost-effectiveness analysis of intraoperative magnetic resonance imaging (iMRI) in pediatric epilepsy surgery / MF. Sacino, SS. Huang, RF. Keating [et al.]. // Childs Nerv Syst. – 2018. - 34(3). – P. 495-502.

71. An Initial Cost-Effectiveness Analysis of Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy in Pediatric Epilepsy Surgery / M. Sacino, SS. Huang, H. Alexander [et al.]. // Pediatr Neurosurg. – 2020. - 55(3). – P. 141-148.

72. Analysis of surgical strategies for children with epileptic spasms / Y. Liu, W. Zhou, B. Hong [et al.]. // Epileptic Disord. – 2021. - 23(1). – P. 85-93.

73. Armour, EA. Underrepresented Populations in Pediatric Epilepsy Surgery / EA. Armour, AJ. Yiu, DW. Shrey, SB. Reddy // Semin Pediatr Neurol. – 2021. – 39. - 100916. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.spen.2021.100916.

74. Assessing the localization accuracy and clinical utility of electric and magnetic source imaging in children with epilepsy / E. Tamilia, M. AlHilani, N. Tanaka [et al.]. // Clin Neurophysiol. – 2019. - 130(4). – P. 491-504.

75. Bernardo, P. Epilepsy in NF1: a systematic review of the literature / P. Bernardo, G. Cinalli, C. Santoro // Childs Nerv Syst. – 2020. - 36(10). – P. 2333-2350.

76. Cerebral imaging in epileptic children: study of 140 cases / S. Ben Aneur, H. Aloulou, L. Sfaihi [et al.]. // Tunis Med. – 2014. - 92(1). – P. 24-28.

77. Clinical and genetic characteristics of children with STXBP1 encephalopathy / JJ. Cao, XN. Ji, YY. Mao [et al.]. // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2020. - 58(6). – P. 493-498.
78. Concordance Between Transcranial Magnetic Stimulation and Functional Magnetic Resonance Imaging (MRI) Derived Localization of Language in a Clinical Cohort / K. Schiller, AF. Choudhri, T. Jones [et al.]. // *J Child Neurol.* – 2020. - 35(6). – P. 363-379.
79. Copy number variants in adult patients with Lennox–Gastaut syndrome features / C. Lund, E. Brodtkorb, O. Risby [et al.]. // *Epilepsy Res.* – 2013. - 105(1–2). – P. 110–117.
80. D'Alonzo, R. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians / R. D'Alonzo, D. Rigante, E. Mencaroni, S. Esposito // *Clin Drug Investig.* – 2018. - 38(2). – P. 113-124.
81. Detailed Magnetic Resonance Imaging (MRI) Analysis in Infantile Spasms / C. Harini, S. Sharda, AM. Bergin [et al.]. // *J Child Neurol.* – 2018. - 33(6). – P. 405-412.
82. Diagnostic, treatment, and surgical imaging in epilepsy / LM. Nagae, N. Lall, H. Dahmouh [et al.]. // *Clin Imaging.* – 2016. - 40(4). – P. 624-636.
83. Dravet syndrome: new potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings / E. Gaily, AK. Anttonen, L. Valanne [et al.]. // *Epilepsia.* -2013. - 54(9). – P. 1577–1585.
84. Effect of levetiracetam in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures during acute and chronic phase / R. Ueda, Y. Saito, K. Ohno [et al.]. // *Brain.* – 2015. - 37(5). – P. 471-477.
85. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES) / R. Nabbout, M. Mazzuca, P. Hubert [et al.]. // *Epilepsia.* – 2010. - 51(10). – P. 2033-2037.
86. Emerging Roles of PET/MR in the Pediatric Hospital / S. Saade-Lemus, SR. Teixeira, A. Vossough [et al.]. // *PET Clin.* – 2020. - 15(3). – P. 253-269.

87. Epileptic Encephalopathies of Childhood: The New Paradigm of Genetic Diagnosis / R. Martins, O. Moldovan, AB. Sousa // *Acta Med Port.* – 2020. - 33(6). – P. 415-424.

88. Etiologic classification of infantile spasms using positron emission/magnetic resonance imaging and the efficacy of adrenocorticotrophic hormone therapy / H. Dang, L. Zou, J. Tian [et al.]. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2020. - 47(6). – P. 1585-1595.

89. Features of the neuroradiological picture of ganglioglioma on the example of 20 clinical cases / VS. Khalilov, AA. Kholin, KS. Gazdieva [et al.]. // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* – 2020. - 120(11). – P. 90-98.

90. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a non-encephalitic encephalopathy in childhood / A. Van Baalen, M. Häusler, R. Boor [et al.]. // *Epilepsia.* – 2010. - 51(7). – P. 1323-1328.

91. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children / U. Kramer, C.S. Chi, K.L. Lin [et al.]. // *Epilepsia.* – 2011. - 52(11). – P. 1956-1965.

92. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients / R.H. Caraballo, G. Reyes, M.F. Avaria [et al.]. // *Seizure.* – 2013. - 22(7). – P. 553-559.

93. Focal cortical hypermetabolism in atypical benign rolandic epilepsy / SR. Curnow, SJ. Vogrin, S. Barton [et al.]. // *Epilepsy Res.* – 2020. – 161. - 106288. – Режим работы: 10.1016/j.epilepsyres.2020.106288.

94. Garcia-Penas, JJ. Infantile epileptic encephalopathies: what matters is genetics / JJ. Garcia-Penas, M. Jimenez-Legido // *Rev Neurol.* – 2017. - 64(s03). - S65-S69.

95. Garcia, PJ. Evaluation of a child with a first unprovoked seizure / PJ. Garcia // *J. Medicina (B Aires).* – 2018. – 78. – P. 6-11.

96. Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission / R. Ottman, S. Hirose, S. Jain [et al.]. // *Epilepsia.* – 2010. - 51(4). – P. 655–670.

97. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epilepticencephalopathy with burst suppression / HE. Olson, M. Kelly, CM. LaCoursiere [et al.]. // *Ann Neurol.* – 2017. - 81(3). – P. 419-429.

98. GRIN2A mutations in acquired epileptic apha- sia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction / G. Lesca, G. Rudolf, N. Bruneau [et al.]. // *Nat Genet.* – 2013. - 45(9). – P. 1061–1066.

99. GrivIe, E. Evaluation of different ulegyria patterns with magnetic resonance imaging / E. GrivIe, B.J. Vrevik // *Clin Neurosci.* – 2018. - 58. – P. 148-155.

100. Intraoperative magnetic resonance imaging in epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis / C. Englman, CB. Malpas, AS. Harvey [et al.]. // *J Clin Neurosci.* – 2021. – 91. – P. 1-8.

101. Juhviz, C. Utility of MRI, PET, and ictal SPECT in presurgical evaluation of non-lesional pediatric epilepsy / C. Juhviz, F. John // *Seizure.* – 2020. – 77. – P. 15-28.

102. Kulaseharan, S. Identifying lesions in paediatric epilepsy using morphometric and textural analysis of magnetic resonance images / S. Kulaseharan, A. Aminpour, M. Ebrahimi, E. Widjaja // *Neuroimage Clin.* – 2019. - 21. - 101663. – Режим доступа: [10.1016/j.nicl.2019.101663](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101663).

103. Large-scale structural alteration of brain in epileptic children with SCN1A mutation / YJ. Lee, MS. Yum, MJ. Kim [et al.]. // *Neuroimage Clin.* – 2017. – 15. – P. 594-600.

104. Madaan, P. Pediatric Epilepsy Surgery: Indications and Evaluation / P. Madaan, A. Gupta, S. Gulati // *Indian J Pediatr.* – 2021. - 88(10). – P. 1000-1006.

105. Magnetic resonance imaging findings in children with spasms nutans / M. Bowen, JH. Peragallo, SF. Kralik // *J AAPOS.* – 2017. - 21(2). – P. 127-130.

106. Magnetic source imaging in presurgical evaluation of paediatric focal drug-resistant epilepsy and its predictive value of surgical outcome in lesional cases: A single-centre experience from South India / B. Gautham, A. Abdulhak, RC. Mundlamuri [et al.]. // *Seizure.* – 2021. – 91. – P. 22-28.

107. Magnetoencephalographic Identification of Epileptic Focus in Children With Generalized Electroencephalographic (EEG) Features but Focal Imaging Abnormalities / G. Shukla, J. Kazutaka, A. Gupta [et al.]. // *J Child Neurol.* – 2017. - 32(12). – P. 981-995.

108. Malagon, VJ. Transional syndrome: from West to Lennox-Gastaut syndromes / VJ. Malagon // *Medicina (B Aires).* – 2018. – 78, 2. – P. 2-5.

109. Molecular diagnosis of epileptic encephalopathy of the first year of life applying a customized gene panel in a group of Argentinean patients / M. Juanes, G. Veneruzzo, M. Loos [et al.]. // *Epilepsy Behav.* – 2020. – 111. - 107322. – Режим доступа: 10.1016/j.yebeh.2020.107322.

110. MRI essentials in epileptology: a review from the ILAE Imaging Taskforce / I. Wang, A. Bernasconi, B. Bernhardt [et al.]. // *Epileptic Disord.* – 2020. - 22(4). – P. 421-437.

111. Mulley, JC. Epilepsy and the new cytogenetics / JC. Mulley, HC. Mefford // *Epilepsia.* – 2011. - 52(3). – P. 423–432.

112. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes / JR. Lemke, D. Lal, EM. Reinthaler [et al.]. // *Nat Genet.* – 2013. - 45(9). – P. 1067–1072.

113. Mutations in SCN3A cause early infantile epileptic encephalopathy / I Helbig, SD DeBrosse, AC Bergqvist [et al.]. // *Ann Neurol.* – 2018. - 83(4). – P. 703-717.

114. Nabbout, R. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus / R. Nabbout, A. Vezzani, O. Dulac, C. Chiron // *Lanc Neurol.* – 2011. - 10(1). – P. 99-108.

115. Oguz, KK. Magnetic resonance imaging in epilepsy / KK. Oguz // *Adv Tech Stand Neurosurg.* – 2012. – 39. – P. 61-83.

116. Outcome of epilepsy in patients with mitochondrial disorders: Phenotype genotype and magnetic resonance imaging correlations / PS. Bindu, K. Sonam, P. Govindaraj [et al.]. // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2018. – 164. – P. 182-189.

117. Quantitative magnetic resonance imaging evidence for altered structural remodeling of the temporal lobe in West syndrome / T. Fosi, C. Chu, WK. Chong [et al.]. // *Epilepsia*. – 2015. - 56(4). – P. 608-616.

118. Quantitative positron emission tomography-guided magnetic resonance imaging postprocessing in magnetic resonance imaging-negative epilepsies / Y. Lin, YD. Fang, G. Wu [et al.]. // *Epilepsia*. – 2018. - 59(8). – P. 1583-1594.

119. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies / HC. Mefford, SC. Yendle, C. Hsu [et al.]. // *Ann Neurol*. – 2011. - 70(6). – P. 974–85.

120. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force / A. Bernasconi, F. Cendes, WH. Theodore [et al.]. // *Epilepsia*. – 2019. - 60(6). – P. 1054-1068.

121. Revised terminology and concepts for organisation of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 / A.T. Berg, S.F. Berkovic, M.J. Brodie [et al.]. // *Epilepsia*. – 2010. - 51(4).

122. Scheffer, IE. Genetics of the epilepsies: Genetic twists in the channels and other tales / IE. Scheffer, YH. Zhang, Z. Gecz, L. Dibbens // *Epilepsia*. – 2010. – 51, 1. – P. 33–36.

123. Singh, RK. Cognitive outcomes in febrile infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet / RK. Singh // *Pediatracs*. – 2014. - 134(5). – P. 1431-1435.

124. Specchio, N. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis / N. Specchio, L. Fusco, D. Claps, F. Vigeveno // *Brain*. – 2010. - 32(1). – P. 51-56.

125. SPTAN1 encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes / J. Tohyama, M. Nakashima, S. Nabatame [et al.]. // *J Hum Genet*. – 2015. - 60(4). – P. 167-173.

126. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics / JM. Wilmshurst, WD. Gaillard, KP. Vinayan [et al.]. // *Epilepsia*. – 2015. - 56(8). – P. 1185-1197.

127. Tahta, A. Focal cortical dysplasia: etiology, epileptogenesis, classification, clinical presentation, imaging, and management / A. Tahta, M. Turgut // Childs Nerv Syst. – 2020. - 36(12). – P. 2939-2947.

128. The epileptology of GNB5 encephalopathy / G. Poke, C. King, A. Muir [et al.]. // Epilepsia. – 2019. - 60(11). - e121-e127.

129. The phenotypic spectrum of X-linked, infantile onset ALG13-related developmental and epileptic encephalopathy / AN. Datta, N. Bahi-Buisson, T. Bienvenu [et al.]. // Epilepsia. – 2021. - 62(2). – P. 325-334.

130. Vanishing white matter disease with different faces / G. Güngör, O. Güngör, S. Çakmaklı [et al.]. // Childs Nerv Syst. – 2020. - 36(2). – P. 353-361.

131. Visual analysis of automated segmentation in the diagnosis of focal cortical dysplasias with magnetic resonance imaging / MM. Sepvilveda, GM. Rojas, E. Faure [et al.]. // Epilepsy Behav. – 2020. – 102. - 106684. – Режим доступа: 10.1016/j.yebeh.2019.106684.

132. Watanabe, S. A case of acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures successfully controlled by veryhigh-dose phenobarbital therapy found in a boy / S. Watanabe, Y. Okumura, H. Aiba // No To Hattatsu. – 2014. - 46(6). – P. 443-446.

133. Xue, F. Postoperative Outcomes of Magnetic Resonance Imaging (MRI)-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) in the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Meta-Analysis / F. Xue, T. Chen, H. Sun // Med Sci Monit. – 2018. -24. – P. 9292-9299.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	А-ов А. Д.	18676	44	К-на К.К.	10809
2	А-ев Н.О.	438	45	К-па А.Н.	56674
3	А-ва А.Н.	3487	46	К-ян В.Г.	11453
4	А-ов Р.Н.	2967	47	К-ва Н.Р.	14656
5	А-ва П.Г.	8215	48	К-ва В.А.	6845
6	А-ва П.А.	47822	49	К-ев И.Н.	5243
7	А-ев А.Н.	48626	50	К-ов Р.О.	52454
8	А-ич И.В.	4847	51	К-на М.П.	12455
9	А-ва В.И.	27615	52	К-ва Ф.Г.	24554
10	А-ва Н.В.	38292	53	К-ва Г.Н.	5423
11	А-ев А.А.	386	54	Л-ов А.Р.	356
12	А-ва С.С.	3927	55	Л-ев А.А.	9278
13	А-ов А.З.	48362	56	Л-ов К.В.	468
14	А-ов А.А.	1836	57	Л-ко А.А.	15306
15	А-ев М.А.	14829	58	Л-ов Д.Е.	11867
16	А-на Е.С.	387	59	Л-ко С.А.	10750
17	А-ин А.Н.	45773	60	М-ов М.Е.	41112
18	А-ва Л.К.	83736	61	М-ян А.А.	2056
19	А-ов К.А.	39383	62	М-ев Г.А.	43297
20	А-ин Л.М.	490	63	М-ич Е.М.	8756
21	А-ва К.Ю.	3827	64	М-ов А.К.	5654
22	Б-ев Б.П.	48272	65	М-ий Л.Д.	3456
23	Б-ов А.Б.	48372	66	Н-ко А.А.	85753
24	Б-ов М.С.	397	67	Н-ко А.С.	13708
25	Б-ев Д.Н.	1782	68	Н-иг Л.И.	45477
26	Б-ов Д.Ю.	1389	69	Н-на В.А.	4568
27	Б-ов Е.С.	18376	70	Н-ва О.Р.	23678
28	В-ов К.С.	2987	71	Н-ов А.Г.	46789
29	В-ов А.Д.	18646	72	Н-ко Н.А.	3299
30	В-ва Е.А.	16545	73	Н-ко К.П.	3256
31	Г-ов А.С.	16374	74	Н-ян С.С.	32567
32	Г-ва Д.В.	44827	75	О-ва А.А.	7664
33	Г-ко И.А.	43982	76	О-ян А.А.	456
34	Г-ва М.М.	18847	77	О-ва М.Е.	3677
35	Д-ин В.В.	17382	78	О-ва С.М.	6743
36	Д-ов С.Х.	1587	79	О-ва Е.М.	3665
37	Д-ва М.П.	31837	80	О-ва В.С.	365
38	Д-ин Н.Ю.	38912	81	О-ва А.С.	5457
39	Е-ов Г.А.	39282	82	О-ук М.Е.	2434
40	Ж-ва К.А.	29486	83	П-ля М.В.	14667
41	З-ов С.Г.	12876	84	П-ов К.С.	4695
42	И-ов Д.И.	13982	85	П-ов А.В.	3567
43	К-он Л.В.	45948	86	П-ов Л.Л.	3467

87	П-ая Г.А.	93726	137	Ю-ко Р.А.	4674
88	П-ян М.А.	39272	138	Ю-ов А.С.	28587
89	П-ак Ю.А.	38766	139	Ю-ин В.Е.	13917
90	П-ов Р.С.	12987	140	Я-ин Р.А.	2345
91	П-ов О.А.	13927	141	Я-ий О.Д.	554
92	П-ва А.И.	14726			
93	П-ко Е.Н.	2827			
94	П-ян К. В.	1373			
95	П-дзе К.О.	39282			
96	Р-на Е.А.	15837			
97	Р-ов Т.И.	169373			
98	Р-ва И.Т.	39272			
99	Р-ва Н.О.	287			
100	Р-ов Н.И.	3987			
101	Р-ян А.А.	39282			
102	С-ев К.В.	30941			
103	С-ин Д.А.	21126			
104	С-ва В.В.	59372			
105	С-ва И.Д.	39281			
106	С-ян А.Р.	33837			
107	С-ва Н.И.	48373			
108	С-ва Н.О.	48626			
109	С-ов В.Ю.	12947			
110	С-ва Е.А.	1387			
111	С-ва К.А.	17353			
112	С-ва Г.О.	16353			
113	Т-ов Т.Т.	13282			
114	Т-ва Д.С.	13029			
115	Т-ук А.Д.	1284			
116	Т-ин Г.А.	13927			
117	Т-ен Д.А.	12847			
118	Т-ва Т.А.	12847			
119	Т-ов А.И.	12873			
120	У-ва К.Д.	11982			
121	У-ин Д.В.	1836			
122	У-ва С.А.	3847			
123	У-ва М.Б.	33837			
124	У-ов Н.Ю.	38372			
125	Ф-ва Е.Л.	385767			
126	Ф-да В.Л.	1297			
127	Ф-ов Н.Д.	4836			
128	Ф-ва Е.А.	38377			
129	Ф-ов А.Г.	3305			
130	Ц-ов Г.В.	38365			
131	Ц-ва Е.	48944			
132	Ч-ов Г.Г.	4567			
133	Ч-ов Л.А.	13255			
134	Ч-ев Д.П.	5477			
135	Ш-ва Л.Н.	18475			
136	Ш-ев Г.Е.	7436			

