

*М. В. Гекова, Л. М. Танцура***ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ ВИКЛИКАНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ У ДІТЕЙ З ЕПІЛЕПСІЄЮ ПРЕПУБЕРТАТНОГО ТА ПУБЕРТАТНОГО ВІКОВОГО ПЕРІОДУ***М. В. Гекова, Л. Н. Танцура***Особенности использования метода вызванных потенциалов у детей с эпилепсией препубертатного и пубертатного возрастного периода***M. V. Gekova, L. M. Tantsura***Features of use of evoked potential method on children with epilepsy of pre- and puberty age-old period**

У статті вивчено використання метода викликаних потенціалів (ВП) у пацієнтів з епілепсією. Описана коротка характеристика метода. Було проведено пілотне дослідження слухових довголатентних та зорових на спалах ВП у 19 дітей з різними формами епілепсії, що перебувають в довготривалій ремісії, а також з фармакорезистентними нападами. Виявлено, що більш інформативними є зорові ВП порівняно зі слуховими. Здебільшого виявлено зниження амплітуди та подовження латентності ВП. Крім того, за наявності вогнищевих змін реєструвалася міжкокулярна та міжауральна різниця. Отже, потрібно дослідження особливостей ВП в процесі лікування з метою прогнозування перебігу захворювання та ефективності терапії, що проводиться. Отримані дані будуть покладені нами в основу подальшого дослідження метода ВП у дітей, хворих на епілепсію.

Ключові слова: епілепсія, діти, викликані потенціали, зорові ВП на спалах, слухові довголатентні ВП

В данной работе изучено применение метода вызванных потенциалов (ВП) у пациентов с эпилепсией. Описана краткая характеристика метода. Было проведено пилотное исследование слуховых длинноталентных и зрительных на вспышку ВП у 19 детей с различными формами эпилепсии, находящихся в длительной ремиссии, а также с фармакорезистентными приступами. Выявлено, что более информативны зрительные ВП по сравнению с слуховыми. В большинстве случаев выявлено снижение амплитуды и удлинение латентности ВП. Кроме того, при наличии очаговых изменений регистрировалась межкокулярная или межауральная разницы. Таким образом, необходимо исследование особенностей ВП у детей с эпилепсией в процессе лечения с целью прогнозирования течения заболевания и эффективности проводимой терапии. Полученные данные будут положены нами в основу дальнейшего исследования метода ВП у детей, больных эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, вызванные потенциалы, зрительные ВП на вспышку, слуховые длинноталентные ВП

This paper of the usage of the evoked potential method is studied, in patients with epilepsy. A brief description of the method is described. A pilot study of auditory long-latency and visual on the outbreak of evoked potential was carried out in 19 children with various forms of epilepsy, who are in long-term remission, and also with pharmacoresistant seizures. It was found that the visual evoked potentials are more indicative than auditory evoked potential. In most cases, a decrease in the amplitude and lengthening of evoked potentials latencies was revealed. Moreover, in the presence of focal changes, interocular or interaural differences were recorded. In that way, it is necessary to study the features of evoked potentials in children with epilepsy, study evoked potentials in the course of treatment in order to predict the course of the disease and the effectiveness of the therapy. The obtained data will serve as the basis for further research of the evoked potential method in children with epilepsy.

Key words: epilepsy, children, evoked potential, visual evoked potentials on flash, auditory long-latent evoked potential.

Епілепсія є одним з поширених неврологічних захворювань та становить серйозну медичну та соціально-економічну проблему.

Поширеність епілепсії в популяції дорівнює 0,5—1 %. Загальна кількість хворих на епілепсію на планеті — понад 50 млн, а в Україні — близько 500 тисяч. Для епілепсії характерна вікова специфіка маніфестації: в дитячому віці її частота в 4,5—5 разів вища, ніж в загальній популяції, а другий «пік» захворюваності припадає на вік після 65—70 років [1].

Оскільки поширеність епілепсії у дітей становить велику частину в структурі загальної неврологічної патології, потрібна оптимізація підходів діагностики та лікування.

Завдяки значному прогресу в сфері діагностики та лікування епілепсії, на тепер це захворювання вважається курабельним [2], але приблизно 30—40 % пацієнтів ніколи не досягають ремісії, напади залишаються рефрактерними до лікування [3, 4]. Такі форми епілепсії вважають фармакорезистентними.

Робоча група Міжнародної протиепілептичної ліги (МПЕЛ) 2009 року сформулила визначення фармакорезистентної епілепсії — це відсутність контролю напа-

дів від призначення двох адекватно обраних для певної форми епілепсії та використаних в адекватних терапевтичних дозах протиепілептичних препаратів (ПЕП) у вигляді монотерапії або в комбінації [5].

Підбір адекватної протиепілептичної терапії, що спрямована не тільки на пригнічення нападів, але і на патогенетичні механізми хвороби, є одним з основних завдань клінічної епілептології. Не менш складним завданням є подальший адекватний контроль ремісії епілепсії та прийняття рішення про відміну протиепілептичного лікування. Відсутність пароксизмальної активності на рутинній електроенцефалограмі (ЕЕГ) не може достовірно підтвердити низьку ймовірність нападу. Сьогодні стандартом для хворого на епілепсію з ремісією епілептичних нападів є тривалий моніторинг ЕЕГ. Але ця методика потребує немало часу та матеріальних затрат, не завжди доступна для пацієнтів.

Останнім часом все більше місце серед нейрофізіологічних досліджень займає метод реєстрації викликаних потенціалів (ВП) головного мозку, котрий дає змогу вирішити два основних завдання при різноманітних неврологічних захворюваннях: оцінити стан центральних ланок сенсорних систем мозку і провідних шляхів на різних рівнях та провести картування за локалізацією функцій мозку. Реєстрація ВП одночасно з ЕЕГ

поступово стає одним з провідних методів функціональної візуалізації головного мозку [6].

Метод ВП — це метод виокремлення слабких змін електричної активності головного мозку на зовнішні подразники чи на виконання розумових задач [7]. Дослідження ВП є абсолютно неінвазивним, що дає змогу проводити багаторазові дослідження в динаміці з метою уточнення рівня та ступеня ураження головного мозку, прогнозу перебігу захворювання, моніторингу стану хворого в процесі лікування [8].

ВП генеруються тими ж структурами, що й спонтанна ЕЕГ, та реєструються з електродів, що розташовують на поверхні голови хворого, одночасно зі спонтанною ритмікою, що для ВП є шумом, який істотно перебільшує його за амплітудою. Виокремлення ВП проходить внаслідок багаторазової подачі стимулів (синхронного накопичення) та додавання кожної наступної відповіді до попередньої [8].

ВП на зовнішні стимули класифікують за їх модальністю: слухові, зорові, соматосенсорні, нюхові, смакові та інші. Найбільшу діагностичну цінність становлять три види: слухові, зорові, соматосенсорні [7].

Серед зорових ВП розрізняють: зорові викликані потенціали на спалах (ЗВПс) та на реверсивний шаховий паттерн.

ЗВПс можуть бути поділені на первинний, чи ранній компонент відповіді до 100 мс та вторинні, чи пізні компоненти відповіді — вище 100 мс. Для негативних піків використовують позначення літерою *N* та позитивних — *P*. Більшість авторів розглядають найбільш виражений пік *P2* з латентністю близько 100 мс (*P100*) [9].

Залежно від умов аналізу можуть бути виокремлені відповіді, що належать до різних рівнів слухового аналізатора. Вся відповідь слухового аналізатора представлена як коротколатентна відповідь — перші 10 мс (стволові слухові ВП), середньолатентні ВП — від 10 до 50 мс та довголатентні слухові ВП (ДСВП) — понад 50 мс. ДСВП є акустичними ВП кори мозку. Найбільш чітко реєструється *V*-хвиля, що являє собою негативно-позитивний комплекс з латентністю піка *N* від 70 до 90 мс та *P* від 150 до 200 мс. Ця хвиля є суперпозицією потенціалів ближнього поля від зон первинної слухової кори [9, 11].

Використання ВП є неоцінимим засобом для раннього виявлення та прогнозу неврологічних розладів при різноманітних захворюваннях, а саме: розсіяний склероз та інші демієлінізуючі захворювання, інсульт, пухлини головного мозку, наслідки черепно-мозкової травми та інші, зокрема і епілепсія [9].

Аналіз літератури показав нечисленність робіт із застосуванням метода ВП у хворих на епілепсію та їх суперечливість. До тепер в дослідженні ВП, що стосуються епілепсії, немає єдиних діагностичних критеріїв. Різні дослідники описують як підвищення, так і зниження амплітуди потенціалів, подовження латентних періодів, так і відсутність достовірних розбіжностей. Суперечливі дані пов'язані з різним контингентом хворих (дорослі, діти) та складністю в інтерпретації результатів ВП. Крім того, відомо, що низка ПЕП впливають на функціональний стан аналізаторів, зокрема зорових, слухових. За цих обставин актуальним є досліджування проведення імпульсу зоровими, слуховими шляхами з метою вивчення ефективності

протисудомної терапії, а також небажаних побічних дій препаратів [10].

Метою нашого дослідження було розробити нові підходи до діагностики, оцінити ефективність лікування та розробити критерії прогнозу перебігу епілепсії у дітей препубертатного та пубертатного вікового періоду за допомогою методу ВП.

Ми провели пілотне дослідження 19 дітей, хворих на епілепсію (хлопчиків — 10; дівчаток — 9), віком від 9 до 18 років (середній вік був $12,7 \pm 2,5$ років), що відповідає препубертатному та пубертатному віковому періоду [12, 13]. Досліджувані діти за перебігом захворювання поділені на 2 групи: до першої групи увійшли 8 дітей с фармакорезистентними формами епілепсії, а до другої групи — 11 дітей з нападами, що контролюються за допомогою ПЕП.

В процесі дослідження застосовували такі методи: клініко-анамнестичний; клініко-неврологічний; нейрофізіологічні — ЕЕГ (із використанням проби «закрити — відкрити очі», проведенням навантажень у вигляді фотостимуляції, гіпервентиляції); ВП — зорові на спалах та слухові довголатентні викликані потенціали; нейровізуалізаційний (магнітно-резонансна томографія — МРТ головного мозку); аналіз отриманих результатів.

Ми обрали ЗВПс та ДСВП тому, що ці методики абсолютно неінвазивні, прості у виконання та можна багаторазово проводити дослідження. ЗВПс характеризується меншою залежністю від рефракції та гостроти зору, є можливість проведення у хворих, у яких немає фіксації погляду. Ці методики дають змогу об'єктивно оцінити функціональний стан центральних ланок слухового та зорового аналізаторів при різноманітних формах ураження центральної нервової системи.

За допомогою методу ВП докладно вивчали: зміни латентності, амплітуду ВП; форму кривої; міжауральну та міжкокулярну різниці ВП. Під час проведення пілотного дослідження визначення ВП проводили двічі, з інтервалом приблизно 6 місяців.

Аналіз отриманих результатів показав, що у досліджуваних дітей епілепсія представлена різними формами. Найчастіше це була симптоматична епілепсія — у 12 (63 %) дітей, тоді як ідіопатична та криптогенна форми були зафіксовані рідше — у 4 (21 %) та 3 (16 %) дітей відповідно. Під час порівняння між групами за етіологією спостерігалась така тенденція: у дітей 1-ї групи діагностовано симптоматичну форму (26 %) та криптогенну (10 %), тоді як у дітей 2-ї групи — симптоматичну (37 %), криптогенну (5 %), ідіопатичну (21 %).

Дебютувала епілепсія від 2 до 15 років, в середньому у віці 10 років, а тривалість захворювання варіювала від 1 до 7 років. Під час МРТ-дослідження структурні зміни були виявлені у 7 (37 %) дітей, з них у 4 (21 %) дітей — з першої групи. Найчастіше це були вогнищеві зміни, що відповідали наслідкам гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи. Крім того, були виявлені об'ємне утворення невизначеного ґенезу, пахігірія, склеротичні зміни в гіпокампі, ангиома потилочної ділянки, вогнища енцефаломалачії.

Під час ЕЕГ-дослідження різні епілептиформні феномени фіксувалися у 13 (68 %) дітей. В 2-й групі дітей, незважаючи на медикаментозну ремісію, епілептиформні зміни фіксувалися в 6 (32 %) випадках, що потребувало корекції дози ПЕП.

Усі діти з фармакорезистентними формами епілепсії були на політерапії. Друга група поділилася так: 9 (75 %) дітей отримували лікування одним протисудомним препаратом, а у 3 (25 %) пацієнтів напади були призупинені двома протиепілептичними препаратами. Найчастіше застосовували препарати вальпроєвої кислоти. Препаратом другої лінії, зазвичай, був леветирацетам. Найменше використовували карбамазепін та окскарбамазепін.

За період спостереження зрив медикаментозної ремісії спостерігався у 4 (21 %) досліджуваних.

Привертає до себе увагу більша вираженість змін під час вивчення зорових ВП порівняно з довголатентними слуховими ВП. Виявлено подовження латентності зорових ВП у 12 (63 %) дітей, з них у 7 (37 %) дітей з фармакорезистентною формою. Тоді як під час досліджування слухових ВП подовження відзначалось у 4 (21 %) дітей, усі випадки — з першої групи.

У дітей з епілепсією препубертатного та пубертатного періоду з наявними вогнищевими змінами в речовині головного мозку виявлялась міжочулярна асиметрія латентності зорових ВП, меншою мірою вираженості ці зміни були відзначені під час досліджування слухових ВП. Суттєву міжочулярну асиметрію латентності ВП зафіксовано, якщо були вогнища енцефаломаліації у дітей з фармакорезистентними формами епілепсії. За амплітудними характеристиками у 5 (26 %) дітей реєструвалося достатнє зниження амплітуди зорових ВП праворуч та ліворуч, одна дитина перебувала в довготривалій ремісії, у решти спостерігалися напади, що повторюються, крім того ці діти отримували політерапію протисудомними препаратами. Виразене зниження амплітуди слухових ВП реєструвалося в 2 (10 %) випадках у дітей з фармакорезистентною формою. Подовження латентності зорових ВП реєструвалося як у дітей з поточними нападами, так і у дітей, що перебувають в тривалій медикаментозній ремісії, які отримують протисудомну терапію в терапевтичних дозах. Під час досліджування в динаміці у трьох дітей (15 %) першої групи на фоні зриву адаптації спостерігалось подовження латентності ЗВПс.

Проведене дослідження дало змогу дійти таких висновків:

Встановлено, що у дітей з епілепсією препубертатного та пубертатного вікового періоду реєструються більш виражені зміни під час досліджування зорових ВП, ніж слухових довголатентних ВП.

Застосування політерапії, порівняно з монотерапією ПЕП, приводить до більш суттєвих змін, які були виявлені в дослідженні. Зокрема, у дітей, які приймали декілька протисудомних препаратів, спостерігалось подовження латентності зорових ВП на спалах, зниження їх амплітуди.

Зрив медикаментозної ремісії супроводжувався подовженням латентності ВП, при їх досліджуванні в динаміці — до та після зриву.

Вогнищеві зміни, які були виявлені під час МРТ-дослідження, корелюють з фіксацією міжочулярної асиметрії у пацієнтів, хворих на епілепсію.

Список літератури

1. Литовченко Т. А. Эпилепсия: современное решение проблемы // *НейроNEWS*. 2006. 1(1): URL: <https://neuronews.com.ua/ru/archive/2006/1%281%29/article-4/epilepsiya-sovremennoe-reshenie-problemy#gsc.tab=0>.

2. Мухин К. Ю. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описание клинических случаев) / К. Ю. Мухин, О. А. Пылаева // *Русский журнал детской неврологии*. 2017. Т. 12 (3). С. 7—33. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33>.

3. Kwan P. Early identification of refractory epilepsy / P. Kwan, M. J. Brodie // *N Engl J Med*. 2000, 342 (5), 314—39. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503.

4. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation / A. T. Berg, B. G. Vickrey, F. M. Testa [et al.] // *Ann Neurol*. 2006, 60, 73—9. DOI: 10.1002/ana.20852.

5. Епілепсії. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах : Додаток 8 до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дітей», затв. наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.04.2014 № 276. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/72894___72894#n1161.

6. Вызванные потенциалы мозга в диагностике эпилепсии у пациентов разных возрастных групп / В. А. Калинин, И. Е. Поверинова, А. В. Якунина [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. Т. 4, № 15, 39—42. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2497>.

7. Топорина Г. Г. Вызванные потенциалы : руководство для врачей. Москва : МЕДпресс-информ, 2016. URL: https://static-sl.insales.ru/files/1/1080/2122808/original/Вызванные_потенциалы.pdf.

8. Колкер И. А. Зрительные вызванные потенциалы в неврологии // *Международный неврологический журнал*. 2006, 5(9). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2411>.

9. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике / под ред. В. В. Гнездицкого, А. М. Шамшиновой. Москва : АОЗТ «Антидор», 2001. 480 с.

10. Вызванные потенциалы головного мозга у детей с пароксизмальными состояниями / [В. Б. Войтенков, Е. Ю. Горелик, Н. В. Скрипченко, А. В. Климкин] // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2017. Т. 9 (2). С. 67—72. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vyzvannye-potentsialy-golovnogomozga-u-detey-s-paroksizmalnymi-sostoyaniyami>.

11. Колкер И. А. Слуховые вызванные потенциалы в неврологии // *Международный неврологический журнал*. 2006. Т. 6 (10). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2343>.

12. Gluckman P. D. Evolution, development and timing of puberty / P. D. Gluckman, M. A. Hanson // *Trends in endocrinology and metabolism*. 2006, 17(1), 7—12. DOI: 10.1016/j.tem.2005.11.006.

13. Terasawa E. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates / E. Terasawa, D. L. Fernandez // *Endocrine reviews*. 2001, 22(1), 111—51. DOI: 10.1210/edrv.22.1.0418.

Надійшла до редакції 18.10.2021

ГЕКОВА Марина В'ячеславівна, молодший науковий співробітник відділу*; e-mail: gekova@ukr.net

ТАНЦУРА Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, керівник відділу*; e-mail: _tantsura@ukr.net

* — відділ дитячої психоневрології та пароксизмальних станів Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

ГЕКОВА Maryna, Junior Researcher of the Department**, e-mail: gekova@ukr.net

TANTSURA Lyudmila, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department**, e-mail: _tantsura@ukr.net

** — Department of Pediatric Psychoneurology and Paroxysmal States of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine