

Мозкова гемодинаміка та електроенцефалограма у хворих на симптоматичну епілепсію при комплексному лікуванні з використанням транскраніальної мікрополяризації

К.В. Яценко

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ; «Неврологічна клініка доктора Яценко», Київ; e-mail: katelyna.yatsenko@gmail.com

Досліджували вплив комплексного лікування з застосуванням транскраніальної мікрополяризації (ТМП) на мозковий кровообіг у 29 пацієнтів, хворих на симптоматичну епілепсію. До порівняльної групи, яким проводили базисні лікувально-реабілітаційні заходи, увійшло 14 дітей, до основної – 15 дітей, яким на фоні базисної терапії додатково проводили курс ТМП. Метод транскраніальної доплерографії судин голови використовували для дослідження мозкової гемодинаміки дітей з симптоматичною епілепсією до та після комплексного лікування з застосуванням методу ТМП. Після закінчення курсу транскраніальної мікрополяризації у дітей відзначалося виражене покращення електроенцефалографічної картини, а також вірогідно зменшувалися високі значення середньої швидкості кровообігу за цикл по базиллярній артерії (БА), середнім (СМА) та переднім (ПМА) мозковим артеріям (на 20,5, 17,2 та 7,9 % відповідно). У групі порівняння вірогідної позитивної динаміки не спостерігалось. ТМП вірогідно збільшувала низькі значення цього показника по БА, СМА та ПМА (на 25,1, 20,9, 10,2 % відповідно). Статистично вірогідне його зростання на 12,7 % було лише по СМА у пацієнтів групи порівняння. Отримані результати свідчать, що використання ТМП у комплексному лікуванні хворих на симптоматичну епілепсію покращує показники мозкової гемодинаміки у 84 % осіб на відміну від 58 % у групі порівняння. Додавання цього методу у комплексне лікування хворих на симптоматичну епілепсію підвищує ефективність лікування, а також може позитивно впливати на клінічний перебіг захворювання.

Ключові слова: транскраніальна доплерографія судин голови; епілепсія; транскраніальна мікрополяризація.

ВСТУП

Основною причиною виникнення епілепсії, яка характеризується появою нападів, є наявність патологічного вогнища активності нейронів головного мозку з пароксизмальними розрядами. Міжнародна протиепілептична ліга (International League Against Epilepsy - ILAE) дає таке визначення епілепсії: «Хронічний стан мозку, який характеризується стійкою схильністю викликати епілептичні напади і нейробіологічними, когнітивними, психологічними та соціальними наслідками. Визначення епілепсії вимагає виникнення

хоча б одного епілептичного нападу» [1, 2].

У зв'язку з існуванням різних видів епілепсії складно точно оцінити поширеність цього неврологічного розладу. Залежно від причини розрізняють такі види епілепсії у дітей: 1) симптоматична, що спричинена наявністю органічного пошкодження нервової тканини внаслідок первинного захворювання; 2) ідіопатична, яка виникає без явних причин у певному віці і найчастіше має спадковий характер; 3) криптогенна, що має нез'ясований характер.

Використання протиепілептичних препаратів нерідко призводить до виникнення ускладнень, що унеможливорює подальше

проведення медикаментозної терапії. Тому особливий інтерес для лікування симптоматичної епілепсії викликає неінвазивний перспективний інструмент моделювання активності мозку – транскраніальна мікрополяризація (ТМП). Це різновид нейростимуляції, що дає змогу змінювати функціональний стан різних ділянок ЦНС під дією малого постійного струму (до 1 мА), котрий можна порівняти з біопотенціалами нейронів, і таким чином є можливість застосовувати його навіть у малюків [3]. ТМП, завдяки прямому впливу на нейрони, які знаходяться у піделектродному просторі, модулює синаптичну передачу регулюванням таких нейромедіаторів, як ГАМК, глутамат, серотонін, дофамін тощо [4].

Найчастіше основним чинником виникнення епілепсії у дітей є недостатній кровообіг, який призводить до гіпоксії нервової тканини [5]. Унікальною особливістю мозкового кровообігу є тісний структурний і функціональний контакт між кровоносними судинами, нейронами та гліальними клітинами [6]. Відомо, що астроцити відіграють важливу роль у регулюванні мозкового кровообігу [7]. Беручи до уваги тісний взаємозв'язок активності нейронів і мозкового кровообігу, очікується, що ТМП має впливати на гемодинаміку, збільшуючи перфузію мозку [8, 9]. ТМП може бути використана як окремий терапевтичний метод, так і в поєднанні зі стандартною терапією для коригування збудливості кори головного мозку і покращення рухової активності у пацієнтів із різними неврологічними розладами [10]. Вона не спричиняє патологічних реакцій у дітей [11].

Мета нашої роботи – дослідження впливу комплексного лікування з застосуванням ТМП на мозковий кровообіг у пацієнтів, хворих на симптоматичну епілепсію.

МЕТОДИКА

Робота виконувалася на базі «Неврологічної клініки доктора Яценко» (Київ). Дослід-

ження проведене з дотриманням усіх норм біомедичної етики. Перед його початком від усіх пацієнтів було отримано «Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних» та «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування». Обстежено та комплексно проліковано 29 хворих віком від 2 до 12 років з різними формами епілепсії. Дітей було розподілено на дві рандомізовані за своїми основними параметрами (стать і вік) групи. До першої групи (група порівняння), яким проводили базисні лікувально-реабілітаційні заходи, увійшло 14 дітей, до другої (основної) групи – 15 дітей, яким на фоні базисної терапії додатково проводили курс ТМП.

Базисна терапія містила традиційний комплекс лікувально-реабілітаційних заходів, які комбінувалися між собою залежно від індивідуальних потреб пацієнта: кінезіотерапія; біомеханічна стимуляція м'язів; педагогічна та логопедична корекція; масаж та лікувальна фізкультура. Перед початком курсу лікування дітям проводили клінічне обстеження: збір скарг за загальноприйнятою методикою, вивчення анамнезу, соматико-неврологічне обстеження, інструментально-функціональну діагностику (електроенцефалографія, електронейроміографія, транскраніальна доплерографія).

Діагноз епілепсія встановлювали за клінічними проявами судомних нападів та за результатами ЕЕГ-дослідження [2]. За осередковими проявами виділяли фокальні (парціальні) напади і генералізовані. Серед генералізованих розрізняли такі: тоніко-клонічні, абсанси, міоклонічні, клонічні, тонічні й атонічні напади.

За допомогою ЕЕГ оцінювали біоелектричну активність головного мозку в динаміці двічі – до початку лікування та через 3 міс після його закінчення. Електроди розміщували здійснювали за Міжнародною системою 10-20 при скальповій референції в проміжку Fz-Cz. ЕЕГ реєстрували на енцефалографі ДХ-500 (DX-systems, Україна, Харків) за

такою схемою запису біоелектричних потенціалів головного мозку з проведенням функціональних проб: 1) фоновий запис 1-2 хв; 2) проба на відкривання й закривання очей; 3) ритмічна фотостимуляція при частоті від 0,5 до 20 Гц по 10 с; 4) гіпервентиляція 2-3 хв (для дітей старших ніж 3 роки); 5) запис після припинення функціональних навантажень 2-3 хв.

ТМП виконували за допомогою сертифікованого апарату для мікрополяризації «Реамед-Полярис» (Санкт-Петербург, Росія). Електроди розташовували на шкірі голови згідно з розробленими індивідуальними схемами лікування. При спостереженні на ЕЕГ до лікування генералізованої судомної активності електроди розташовували на одній або обох півкулях. Курс лікування – 10 щоденних 40-хвилинних сеансів.

Метод транскраніальної доплерографії (ТДГ) судин голови використовували для дослідження мозкової гемодинаміки дітей, хворих на симптоматичну епілепсію. Це неінвазивний, нешкідливий, високоінформативний та доступний метод ультразвукового дослідження судин головного мозку, що дає змогу оцінити швидкість кровообігу в інтракраніальних судинах для виявлення гемодинамічно значущих змін. Допплерографічне дослідження проводили в положенні лежачи (голова - по середній лінії) у стані спокою на аналізаторі «Ангіодин» («БИОСС», Росія) за стандартною методикою з використанням імпульсного режиму і транскраніального зонда з частотою випромінювання 2 МГц. Локації підлягали магістральні судини голови: середня (СМА), передня (ПМА) мозкові артерії та базилярна артерія (БА). Для оцінки мозкової гемодинаміки та стану кровообігу в магістральних артеріях голови у дітей аналізували максимальну систолічну швидкість кровообігу, кінцеву діастолічну швидкість та середню швидкість кровообігу за цикл (СШК).

Підтвердження терапевтичної ефективності комплексного методу лікування в ос-

новній групі з використанням ТМП відносно групи порівняння здійснювали методом варіаційної статистики. Середні значення досліджуваних показників порівнювали за допомогою критерію *t* Стьюдента при нормальному розподілі показників. Відповідність закону нормального розподілу ознак перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Результати наведені у вигляді середнього арифметичного (*M*) та стандартної похибки вибірки (*m*). Статистично значущими вважали відмінності за умов $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для оцінки терапевтичної ефективності комплексного лікування з використанням ТМП в основній групі аналізували клінічні результати, отримані до та після проведення терапії. До початку лікування та через 3 міс після його закінчення оцінювали біоелектричну активність головного мозку пацієнтів за допомогою ЕЕГ [12] з огляду на тенденції формування варіантів у дитячому віці [13].

Перед початком курсу біоелектрична активність головного мозку хворих дітей характеризувалася різними змінами епілептичного типу: реєстрували повільні множинні спайки, гострі хвилі, піки та епілептиформні комплекси (рис. 1,а). Центральний ритм був слабо виражений або непостійний. Рівень пароксизмальної активності ЕЕГ у таких дітей був високим, також спостерігалася затримка формування кіркової ритмічної активності (відсутність або недостатня вираженість α -ритму, його нерегулярність тощо).

Після закінчення курсу у всіх дітей відзначалося істотне покращення ЕЕГ-картини. Зменшувалася вираженість епілептиформних змін, що проявлялося в зниженні генералізованої пароксизмальної активності, а також кількості та амплітуди поодиноких спайків і епілептичних комплексів. На ЕЕГ реєструвалося збільшення частоти та амплітуди α - та β -ритмів, а також зменшення амплітуди і частоти δ - і θ -ритмів (див. рис. 1,б).

Результати транскраніальної доплерографії судин голови дітей обох груп спостереження свідчили про наявність патології мозкової гемодинаміки різного ступеня. Практично у всіх хворих на симптоматичну епілепсію відзначали ті або інші порушення мозкового кровообігу у магістральних артеріях голови: гемодинамічно значима (більше ніж 15 %) асиметрія кровообігу по

середнім мозковим (СМА) і переднім мозковим артеріям (ПМА); високі швидкості кровообігу по базилярній артерії (БА), СМА і ПМА; низькі швидкості кровообігу по БА, СМА і ПМА та інші. Під впливом проведеної терапії у більшості випадків спостерігалися сприятливі зміни мозкової гемодинаміки: у 84 % пацієнтів основної групи і у 58 % осіб групи порівняння (табл. 1).

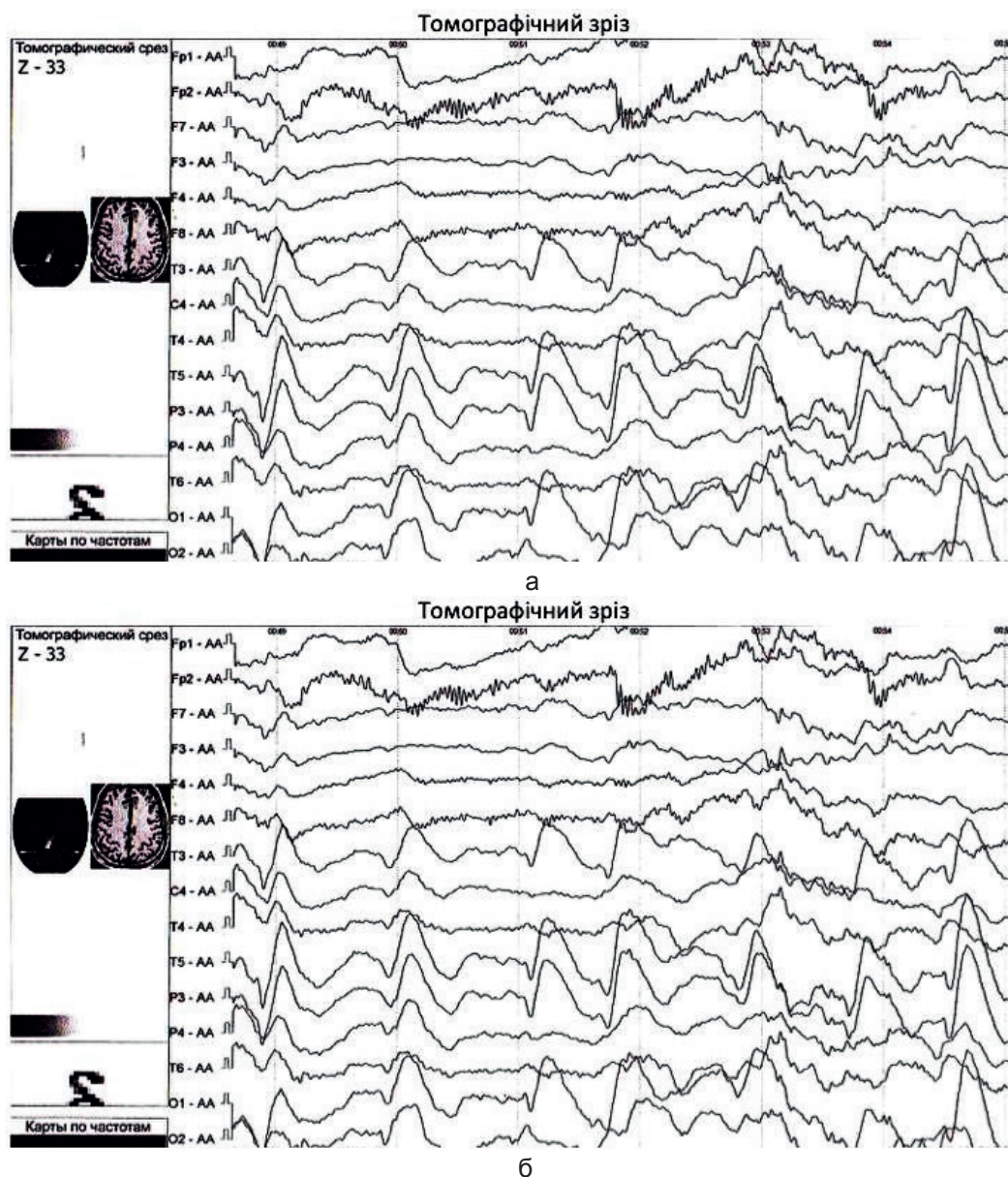


Рис. 1. Електроенцефалограма хворого з симптоматичною епілепсією до (а) та після (б) лікування із використанням мікрополяризації. Швидкість: 30,0 мм/с, підсилення: 100,0 мкВ/см

Таблиця 1. Динаміка патернів (%) транскраніальної доплерографії у дітей із симптоматичною епілепсією під впливом курсу лікування

Показник	Група дітей					
	порівняння (n=14)		Δ, %	основна (n=15)		Δ, %
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
Гемодинамічно значима (понад 15%)						
асиметрія кровообігу по артеріям						
середнім мозковим	41,2	35,4	5,8	40,3	16,8	23,5
переднім мозковим	17,1	12,2	4,9	16,8	5,1	11,7
Високі швидкості кровообігу по						
базиллярній артерії	53,0	41,4	11,6	52,4	16,2	36,2
середнім мозковим артеріям	19,7	16,7	3,0	20,1	5,8	14,3
переднім мозковим артеріям	11,9	7,3	4,6	12,2	2,1	10,1
Низькі швидкості кровообігу по						
базиллярній артерії	41,2	32,7	8,5	40,7	11,2	29,5
середнім мозковим артеріям	68,6	51,4	17,2	69,1	23,4	45,7
переднім мозковим артеріям	29,8	22,3	7,5	32,5	11,3	21,2

Для об'єктивної оцінки мозкової гемодинаміки у дітей, хворих на епілепсію, до та після комплексного лікування із ТМП використовували також такий показник, як середня швидкість кровообігу в БА, СМА і ПМА. Оскільки стан мозкової гемодинаміки залежить від віку дитини, то для оцінки змін цього показника в БА, СМА, ПМА враховували нормативні дані для різних вікових груп (табл. 2).

У дітей основної групи, які проходили комплексне лікування із застосуванням ТМП, висока швидкість кровообігу по БА статистично вірогідно зменшилася на

20,5 %. Також у них вірогідно зменшувалися високі швидкості кровообігу по СМА та ПМА (на 17,2 та 7,9 % відповідно). Позитивну динаміку цього показника відзначали і у пацієнтів групи порівняння, але вона не була статистично вірогідною. Після проведення курсу із ТМП спостерігали статистично вірогідне зростання низьких швидкостей кровообігу по БА, СМА та ПМА (25,1, 20,9, 10,2 % відповідно). У дітей групи порівняння також була позитивна динаміка цих патернів транскраніальної доплерографії, але статистично вірогідно зросла швидкість кровообігу

Таблиця 2. Середня швидкість кровообігу (см/с) у дітей із симптоматичною епілепсією під впливом лікування (M±m)

Патерн транскраніальної доплерографії	Група дітей					
	порівняння (n=14)		Δ, %	основна (n=15)		Δ, %
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
Високі швидкості кровообігу по						
базиллярній артерії	66,2±1,23	61,7±1,12	-6,8	67,2±1,05	53,4±0,68*	-20,5
середнім мозковим артеріям	98,4±1,02	91,5±1,21	-7,0	99,1±0,7	82,1±1,04*	-17,2
переднім мозковим артеріям	65,1±0,79	63,9±1,07	-1,8	64,9±1,2	59,8±1,19*	-7,9
Низькі швидкості кровообігу по						
базиллярній артерії	40,1±1,12	43,1±1,19	+6,9	39,1±0,23	52,2±1,07*	+25,1
середнім мозковим артеріям	54,2±1,11	62,1±1,24*	+12,7	54,7±1,03	69,2±1,14*	+20,9
переднім мозковим артеріям	51,4±0,65	52,8±0,65	+2,7	51,9±0,37	57,8±1,12*	+10,2

Примітки: * P<0,05.

бігу лише по СМА (12,7 %). Таким чином, результати транскраніальної доплерографії судин голови дітей хворих на симптоматичну епілепсію, яким проводили комплексне лікування із застосуванням ТМП, показали, що позитивна динаміка патернів, які характеризують середню швидкість кровообігу, була вірогідно вищою, ніж у групі порівняння. Результати проведеного ТДГ-обстеження свідчать про більшу терапевтичну ефективність комплексного методу з використанням ТМП у лікуванні дітей із симптоматичною епілепсією порівняно з традиційними лікувально-реабілітаційними заходами.

ВИСНОВКИ

1. Після закінчення курсу ТМП у дітей, хворих на симптоматичну епілепсію, відзначалося виражене покращення ЕЕГ.

2. Включення ТМП до лікувально-реабілітаційного комплексу хворих на симптоматичну епілепсію забезпечує позитивну динаміку показників транскраніальної доплерографії судин голови у 84 % пацієнтів основної групи на відміну від 58 % у групі порівняння.

3. ТМП вірогідно зменшувала високі середні швидкості кровообігу по БА, СМА та ПМА (на 20,5, 17,2 та 7,9 % відповідно); у групі порівняння вірогідної динаміки не було відзначено. ТМП вірогідно збільшувала низькі значення середніх швидкостей кровообігу по БА, СМА та ПМА (на 25,1, 20,9, 10,2 % відповідно); статистично вірогідне зростання середніх швидкостей кровообігу на 12,7 % було лише по СМА у пацієнтів групи порівняння.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co authors of the article.

K.V. Yatsenko

CEREBRAL HEMODYNAMICS AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC PATTERN IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC EPILEPSY AT COMBINED TREATMENT WITH TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION

The effect of combined treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS) on cerebral blood flow in patients with symptomatic epilepsy was studied. 29 patients with symptomatic epilepsy were examined and received the course of treatment. The comparison group was formed from 14 children who received the course of basic medical and rehabilitation procedures. The main group included 15 children who, in addition to the same therapy, received a course of tDCS. A transcranial Doppler ultrasound examination of head blood vessels was used for the study of cerebral hemodynamics in children with symptomatic epilepsy before and after combined treatment with tDCS. After the course of tDCS, the children had a marked improvement in the EEG pattern, and also tDCS significantly reduced the high mean blood flow velocity per cycle (MFV) in the basilar artery (BA), MCA and ACA (20.5, 17.2 and 7.9%, respectively); in the comparison group no statistically significant positive dynamics was observed. tDCS significantly increased the low MFV in the BA, MCA and ACA (25.1, 20.9 and 10.2%, respectively); a statistically significant increase of MFV by 12.7% was only in the CMA in the comparison group of patients. Our data indicate that the use of tDCS in the combined treatment of patients with epilepsy improves cerebral hemodynamics in 84% of patients, in contrast to 52.8% in the comparison group. Including the method of tDCS to the complex treatment of patients with epilepsy improves the effectiveness of treatment and may also positively influence the clinical course of the disease.

Key words: Transcranial Doppler, Epilepsy, Transcranial Direct Current Stimulation.

Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; "Neurological clinic of doctor Yatsenko", Kyiv, Ukraine; e-mail: kateryna.yatsenko@gmail.com

К. В. Яценко

МОЗГОВАЯ ГЕМОДИНАМИКА И ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММА У БОЛЬНЫХ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИИ

Исследовали влияние комплексного лечения с применением транскраниальной микрополяризации (ТМП) на мозговое кровообращение у 29 пациентов с симптоматической эпилепсией. В сравнительную группу, которой проводили базисные лечебно-реабилитационные меро-

приятія, вошли 14 дітей, в основную - 15 дітей, которым на фоне базисной терапії додатково проводили курс ТМП. Метод транскраніальної доплерографії судин голови використовували для дослідження мозкової гемодинаміки дітей з симптоматичною епілепсією до і після комплексного лікування з застосуванням методу ТМП. Після закінчення курсу у дітей відзначалося виражене покращення електроенцефалографічної картини, а також достовірно зменшувалися високі середні швидкості кровотоку за цикл (СШК) по базиліарній артерії (БА), середнім (СМА) і переднім (ПМА) мозговим артеріям (на 20,5, 17,2 і 7,9% відповідно); в групі порівняння позитивної динаміки не відзначено. ТМП достовірно збільшувала низькі СШК по БА, СМА і ПМА (на 25,1, 20,9, 10,2% відповідно); статистично достовірне зростання СШК на 12,7% було тільки по СМА у пацієнтів групи порівняння. Отримані результати свідчать про те, що застосування ТМП в комплексному лікуванні хворих на симптоматичну епілепсію покращує показники мозкової гемодинаміки у 84% осіб в порівнянні з 58% в групі порівняння. Додавання цього методу в комплексне лікування хворих з симптоматичною епілепсією підвищує ефективність лікування, а також може позитивно впливати на клінічне перебіг захворювання. Ключові слова: транскраніальна доплерографія судин голови; епілепсія; транскраніальна мікрополяризація.

REFERENCES

1. Fisher RS, Boas WV, Blume WT, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46 (4): 470-2.
2. The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. *Pharmacol Update Clin Guidel* 20. 2012: 21-8.
3. Rivera-Urbina GN, Nitsche MA, Vicario CM, et al. Applications of transcranial direct current stimulation in children and pediatrics. *Rev Neurosci*. 2017; 28 (2): 173-84. doi: 10.1515/revneuro-2016-0045
4. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*. 2008; 1: 206-23.
5. Noam Y, Raol YH, Holmes GL. Searching for new targets for treatment of pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013; 26 (3): 253-60. doi:10.1016/j.yebeh.2012.09.022.
6. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*. 2005; 57: 173-85.
7. Mishra AJ. Binaural blood flow control by astrocytes: listening to synapses and the vasculature. *Physiol*. 2017; 595 (6): 1885-902. doi: 10.1113/JP270979.
8. Han CH, Song H, Kang YG, et al. Hemodynamic responses in rat brain during transcranial direct current stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study. *Biomed Optics Express*. 2014; 13: 1812-21.
9. Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimag*. 2011; 58: 26-33.
10. Gillick B, Menk J, Mueller B, et al. Synergistic effect of combined transcranial direct current stimulation/constraint-induced movement therapy in children and young adults with hemiparesis: study protocol. *BMC Pediatric*. 2015; 15: 178.
11. Moliadze V, Andreas S, Lyzhko E, et al. Ten minutes of 1 mA transcranial direct current stimulation was well tolerated by children and adolescents: Self-reports and resting state EEG analysis. *Brain Res Bull*. 2015; 119 (Pt A): 25-33.
12. Zhyrmunskaya EA, Losev VS, 1994. The system of description and classification of human encephalograms. Moscow: Nauka. [Russian].
13. Novynskaya NL, Horbachevskaya EV, 1980. Comparison of clinical, encephalographic indicators in children with various types of intellectual insufficiency. *Nevrologiya i psihyatriya*. 7, P. 17-23. [Russian].

Матеріал надійшов до редакції 04.10.2017