

Талабаев М.В., Куликова С.Л., Соловьева А.Ю., Венегас К.Ф.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Talabaev M., Kulikova S., Salauyeva H., Venegas K.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Особенности клинической манифестации новообразований функционально значимых отделов коры головного мозга у детей

Features of the Clinical Manifestation of Neoplasms of Functionally Significant Parts of the Cerebral Cortex in Children

Резюме

Введение. Широкое разнообразие клинических проявлений опухолей головного мозга (ГМ) у детей обуславливает сложность и несвоевременность постановки диагноза. Знание особенностей симптоматики заболевания, которая напрямую зависит от типа опухоли, ее локализации, размера, а также возраста пациента, позволяет своевременно поставить правильный диагноз и начать необходимое лечение.

Цель. Изучить особенности клинических проявлений новообразований, расположенных в функционально значимых отделах (ФЗО) коры головного мозга у детей.

Материалы и методы. В исследование вошли результаты обследования и лечения 39 пациентов детского возраста от 0 до 18 лет с новообразованиями, расположенными в проекции функционально значимых отделов коры больших полушарий головного мозга, проходивших обследование и лечение на базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии с 2015 по 2020 г.

Результаты. Наиболее частым первым симптомом новообразований функционально значимых отделов коры ГМ явились судороги (79,5%). В большинстве случаев развивался один тип припадков (83,9%) и приступы носили фокальный характер (87,1%), при неоплазмах двигательной локализации это фокальные моторные приступы без нарушения сознания (66,7%). Низкозлокачественные опухоли оказались несколько более эпилептогенными (77,8% против 66,7%), имели более короткий диагностический период (медиана 39 дней против 61) и меньший максимальный линейный размер на момент первичной диагностики.

Заключение. У пациентов с опухолями ФЗО доминировали симптомы раздражения коры головного мозга (приступы) над симптомами выпадения (парезы, нарушение речи). Наиболее частым первым симптомом новообразований функционально значимых отделов коры ГМ являются судороги, среди которых преобладают фокальные припадки.

Ключевые слова: опухоли головного мозга у детей, симптомы, эпилепсия, функционально значимые отделы головного мозга, новообразования.

Abstract

Introduction. A wide variety of clinical symptoms of brain tumors in children causes a complex and untimely diagnosis. Being aware of the features of disease symptoms that directly depend on the type of tumor, its location, size, as well as the age of a patient, lets to timely correct the diagnosis and start the necessary treatment.



Purpose. To study the features of the clinical manifestations of neoplasms located in functionally significant parts of the cerebral cortex in children.

Materials and methods. The research is based on the results of examination and treatment of 33 patients aged 0–18 years with EBATs located in cerebral hemi-sphere eloquent cortex that underwent diagnostic examination and treatment in the Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery within 2015–2020.

Results. The most frequent initial symptom of pediatric EBATs of eloquent cortex was seizures (79.5%). In most cases, one type of seizures developed (83.9%), and the seizures were focal (87.1%). Focal motor seizures without impaired consciousness appeared in case of motor area neoplasms (66.7%). Low-grade tumors were slightly more epileptogenic (77.8% vs 66.7%) having a shorter diagnostic period (median – 39 days vs 61) and a smaller maximum linear size at the time of initial diagnosis.

Conclusion. The most frequent clinical symptom for pediatric EBATs patients is the cortical irritation (seizures), which prevails over other symptoms (paresis, speech disorders). The most frequent initial symptom of EBATs of eloquent cortex is epileptic seizures with the prevalence of focal seizures.

Keywords: pediatric brain tumors, clinical symptoms, epilepsy, eloquent cortex tumors.

■ ВВЕДЕНИЕ

Опухоли центральной нервной системы у детей стоят на втором месте по частоте встречаемости после лейкозов. Около 40% из них являются супратенториальными и 60% субтенториальными. В возрасте до 3 лет превалирует супратенториальная локализация, с 4 до 10 лет чаще диагностируются неоплазмы, расположенные в задней черепной ямке, после 10 лет одинаково часто встречаются супратенториальные и субтенториальные [5].

Около 20% супратенториальных опухолей расположены в функционально значимых отделах (ФЗО) коры больших полушарий головного мозга. Употребление выражения «функционально значимые» (eloquent) в научной литературе начато в 1950-х годах, и ему предшествовало описание «немых» отделов ГМ в отношении лечения артериовенозных мальформаций. Spetzler и Martin в их градации артериовенозных мальформаций определили ФЗО как отделы мозга, повреждение которых приводит к обязательному «выключению» функции [12].

Клинические проявления опухолей головного мозга у детей весьма разнообразны и зависят от типа опухоли, ее локализации, размера, а также возраста пациента. Знание симптоматики заболевания позволяет своевременно поставить правильный диагноз и начать необходимое лечение.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности клинических проявлений новообразований, расположенных в ФЗО коры ГМ у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли результаты проспективного исследования 39 пациентов детского возраста от 0 до 18 лет с новообразованиями, расположенными в проекции ФЗО коры больших полушарий ГМ, проходивших обследование и лечение на базе РНПЦ неврологии и

нейрохирургии с 2015 по 2020 г. Медиана возраста составила 11,3 года, минимальный возраст – 0,7 года, максимальный – 17,5 года, мальчиков было 20 (51,3%), девочек – 19 (48,7%).

К ФЗО коры ГМ относили отделы коры головного мозга, отвечающие за функцию движения – прецентральная извилина (поле Бродмана 4) и постцентральная извилина или первичная соматосенсорная кора (поля Бродмана 1, 2, 3), а также премоторная или дополнительная моторная кора (поле Бродмана 6). Отделы коры, отвечающие за функцию речи, – зона Брока (поле Бродмана 44 и 45) и зона Вернике (поля Бродмана 22, 39, 40), соответствующие супрамаргинальной, ангулярной, задней трети верхней височной извилин. Отделы коры, отвечающие за функцию зрения, расположенные в полюсе затылочных долей (поля Бродмана 17, 18, 19). В соответствии с этим у 28 (71,8%) пациентов новообразование располагалось в двигательных отделах, у 10 (25,6%) в речевых отделах коры больших полушарий и у одного пациента (2,6%) новообразование располагалось в проекции коркового центра зрения.

В предоперационное обследование входили: оценка уровня сознания и неврологического статуса, структурная магнитно-резонансная томография (МРТ), и 23 (59%) пациентам выполнена функциональная МРТ (фМРТ). Для пациентов с судорожным синдромом в анамнезе изучалась семиология приступов, проводилось электроэнцефалографическое обследование (ЭЭГ-холтеровское мониторирование или ЭЭГ-видеомониторинг), приступы были классифицированы согласно классификации ILAE 2017.

Гистологически новообразования были представлены низкоквалифицированными нейронально-глиальными опухолями – 27 (69,2%) и высококачественными опухолями (HGG) – 12 (30,8%) ($p=0,12$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Симптомы

В нашем исследовании эпилептический приступ (ЭП) оказался наиболее частым первым клиническим проявлением поражения опухолью ФЗО коры ГМ у детей. Он встречался у 31 (79,5%) пациента. При локализации процесса в проекции двигательной коры судороги имели место у 21 (75%) из 28, в проекции речевых отделов у всех 10 (100%) пациентов ($p=0,12$).

Вторым наиболее частым симптомом оказалась головная боль, она имела место у 12 (30,8%) пациентов. Из них у 10 процесс располагался в двигательных отделах и у одного в доминантной инселе. Среди общемозговых симптомов только у 4 (10,3%) имела место тошнота и рвота, все с двигательной локализацией процесса. Во всех случаях это были высококачественные новообразования (у 2 – атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, 1 – анапластическая ганглиоглиома, 1 – астроblastoma) больших размеров, максимальный линейный размер которых составлял от 61 до 74 мм.

Третьими по частоте встречаемости оказались очаговые симптомы, непосредственно связанные с локализацией новообразования в ФЗО, гемипарез у 7 (18%) и сенсорные расстройства у 2 (5,1%). В обоих случаях нарушение чувствительности было связано с поражением постцентральной извилины, у одного из пациентов в сочетании с гемипарезом.

**Таблица 1**

Вовлеченность проводящих путей белого вещества и коры, а также судороги у пациентов с гемипарезом

Table 1

Involvement of white matter and cortex pathways, as well as convulsions in patients with hemiparesis

Гистология	ППБВ (+/-)	Кора (+/-)	Судороги (+/-)	Наибольший линейный размер (мм)
Глиобластома (IV)	+	+	+	46
Анапластическая астроцитома (III)	+	+	+	89
Астробластома (IV)	+	+	+	65
Инфильтративная ганглиоглиома (I)	+	+	–	102
Тератоидно-рабдоидная опухоль (IV)	+	+	–	61
Тератоидно-рабдоидная опухоль (IV)	+	+	–	66
Тератоидно-рабдоидная опухоль (IV)	+	+	–	75

Примечание: ППБВ – проводящие пути белого вещества.

Из 7 пациентов с гемипарезом у 6 были высокозлокачественные опухоли и только у одного инфильтративная низкоккачественная ганглиоглиома. При исследовании причины гемипареза у всех 7 пациентов имелось поражение коры в области прецентральной извилины и проводящих путей белого вещества (кортикоспинальных трактов). Из них судороги диагностированы у 3 пациентов (табл. 1).

Ни у одного из 10 пациентов с расположением опухоли в речевых отделах коры не было нарушений речи до операции.

Характеристика эпилептических припадков

Из 39 пациентов с новообразованиями ФЗО коры ГМ у 31 (79,5%) заболевание манифестировало с ЭП. ЭП имел место у 21 (75%) из 28 пациентов с двигательной локализацией и у всех 10 пациентов с речевым

Таблица 2

Характеристика эпилептических приступов в зависимости от локализации опухоли

Table 2

Characteristics of epileptic seizures depending on the location of the tumor

Тип приступа	Движение, n=21	Речь, n=10	p
Фокальный моторный в сознании, n=14	11 (52,4%)	3 (30%)	0,008
Фокальный немоторный в сознании, n=2	2 (9,5%)	1 (10%)	0,44
Фокальный моторный с нарушением сознания, n=4	2 (9,5%)	2 (20%)	0,26
Фокальный немоторный с нарушением сознания, n=0	0	0	0
Билатеральный, n=2	1 (4,8%)	1 (10%)	0,44
Неуточненный, n=3	3 (14,3%)	0 (0%)	0,37
Фокальный моторный в сознании + билатеральный, n=1	0 (0%)	1 (10%)	0,09
Фокальный немоторный в сознании + неуточненный, n=1	0 (0%)	1 (10%)	0,09
Фокальный немоторный с нарушением сознания + билатеральный, n=1	0 (0%)	1 (10%)	0,09
Фокальный моторный в сознании + фокальный моторный с нарушением сознания, n=1	1 (4,8%)	0 (0%)	0,54
Фокальный моторный в сознании + фокальный немоторный в сознании, n=1	1 (4,8%)	0 (0%)	0,54

расположением неоплазмы ($p=0,12$) (табл. 2). У пациента со зрительной локализацией процесса имел место приступ фокальный немотормный в сознании.

Фокальные припадки отмечались у 28 (87,1%) пациентов. Из них моторные у 22 (71%), немотормные у 5 (16,1%). Установлено, что фокальные моторные припадки в сознании встречались достоверно чаще у пациентов с двигательной локализацией и не встречались при речевой локализации неоплазмы ($p<0,05$). 26 пациентов (83,9%) имели один тип приступов, у 5 (16,1%) отмечалось два и более типа. Приступы с вторичной генерализацией, в ночное время и с неустановленным дебютом чаще встречались при опухолях речевой локализации, что соответствует семиологии припадков, исходящих из латеральных отделов височной и оперкулярной областей [11].

При низкоккачественных опухолях приступы встречались у 21 (77,8%) из 27 пациентов, при высококкачественных у 8 (66,7%) из 12 ($p=0,63$).

Диагностический период

Под диагностическим периодом мы понимали время от появления первого симптома заболевания до постановки диагноза, который во всех случаях совпадал с проведением нейровизуализации методом компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Считая, что рост злокачественных новообразований происходит быстрее, мы проанализировали отдельно этот показатель в зависимости от степени злокачественности опухоли. С низкоккачественными опухолями было 24 пациента, медиана диагностического периода составила 61 день, в то время как для 9 пациентов с высококкачественными он оказался почти в два раза короче и составил 39 дней ($p=0,56$).

Длительность диагностического периода не зависела от того, в какой функциональной зоне располагалось новообразование. Его медиана для опухолей двигательного расположения составила 46,6 дня, речевого – 55 дней.

Размер опухоли

Учитывая то, что опухоли располагались в ФЗО коры ГМ, мы изучили размер новообразования на момент первичной диагностики. Для сравнения был выбран максимальный размер опухоли независимо от направления скана по результатам МР-исследования. При низкоккачественных новообразованиях измерения проводились в T2 и FLAIR последовательностях, при высококкачественных – T1 с контрастом [9, 15]. Для опухолей, расположенных в двигательных отделах коры, данный параметр колебался от 9 до 102 мм, медиана 35 мм, для опухолей речевого расположения от 24 до 64 мм, медиана 27 мм. Различия в размере оказались незначимыми ($p=0,58$).

После изучения параметра размера в зависимости от степени злокачественности оказалось, что минимальный размер низкоккачественных опухолей составил 10 мм, максимальный 102 мм. Для высококкачественных: минимальный размер – 9 мм, максимальный – 89 мм. Несмотря на то, что эти цифры казались достаточно равноценными, медианы показали существенное различие. Медиана максимального



размера для низкоккачественных составила 27,5 мм, для высококачественных – 61,0 мм ($p=0,13$).

Симптомы опухолей ФЗО

На официальном сайте клиники Мейо, в разделе, посвященном клиническим проявлениям опухолей головного мозга (ОГМ) у детей, говорится, что наиболее частыми клиническими симптомами этой патологии являются головная боль, ощущение повышения давления в голове, беспричинная тошнота и рвота, а также проблемы со зрением, такие как двоение в глазах. Среди прочих симптомов указывается взбухание родничка (у младенцев), судороги, косоглазие и др.

Системный метаанализ симптомов опухолей головного мозга у детей, включающий 74 работы и 4171 пациента, установил, что наиболее частыми симптомами ОГМ являются: головная боль (33%), тошнота и рвота (32%), нарушение походки и координации движений (27%), отек дисков зрительных нервов (ДЗН) (13%). Макроцефалия (41%), тошнота и рвота (30%), раздражительность (24%) и вялость (21%) характерны для детей в возрасте до 4 лет. Снижение остроты зрения (41%), экзофтальм (16%) и атрофия зрительного нерва (15%) у детей с внутричерепной опухолью, ассоциированной с нейрофиброматозом. Тошнота и рвота (75%), головная боль (67%), шаткая походка и нарушение координации движений (60%), а также отек ДЗН (34%) при опухолях задней черепной ямки. При супратенториальной локализации признаки повышенного внутричерепного давления (47%) были на первом месте, а на втором судороги (38%). Головная боль (49%), глазодвигательные нарушения (21%), косоглазие (21%), тошнота и рвота (19%) при опухолях среднего мозга. Симптомы повышения внутричерепного давления не встречаются более чем у половины пациентов детского возраста [14]. Развитие судорожного синдрома более характерно для локализации опухоли в перироландической области и в височной доле, по сравнению с другими отделами головного мозга [1, 2].

Интересен факт, что очаговая неврологическая симптоматика нечасто является симптомом опухолей, расположенных в ФЗО коры ГМ, несмотря на их локализацию и нередко достаточно большой размер. Так, в работе Н. Duffau из 77 пациентов с низкоккачественными новообразованиями функционально значимых отделов коры очаговый неврологический дефицит до операции выявлен только у 3 (3,9%) пациентов, что авторы связывают с феноменом нейропластичности [3]. Реализации данного феномена способствует то, что большинство новообразований относятся к низкоккачественным с характерным для них медленным ростом. Работы последних лет говорят, что их диаметр в среднем увеличивается на 4 мм в год [6]. Но несмотря на это, нельзя забывать о риске злокачественной трансформации, который в итоге приведет к инвалидизации и в конечном итоге смерти [10].

В нашем исследовании у пациентов детского возраста с новообразованиями, расположенными в ФЗО коры ГМ, наиболее частым симптомом заболевания явились судороги, они встречались у 79,5% пациентов, из них преобладали фокальные моторные в сознании (66,7%), также для большинства был характерен один тип эпилептического припадка (83,9%). На втором месте общемозговая симптоматика в виде

головной боли (30,8%), всего же на долю общемозговых симптомов пришлось 41%. Симптомы выпадения в нашем исследовании встречались только при процессах, расположенных в двигательных отделах, отсутствие их у пациентов с речевой локализацией можно связать с недостатком большим числом наблюдений в этой группе. Таким образом, при опухолях функционально значимых отделов преобладали симптомы раздражения (79,5%), по сравнению с симптомами выпадения (23,1%) и общемозговыми (41%).

Факторы, влияющие на вероятность развития ЭП у пациентов с опухолями ГМ, изучаются и до настоящего времени однозначно не установлены. Считается, что они во многом зависят от гистологии неоплазмы и ее расположения в ГМ. К наиболее эпилептогенным опухолям относятся низкоквалифицированные глиомы (LGG) и глионевральные опухоли, такие как дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (DNET), ганглиоглиомы (GG) и олигодендроглиомы [4]. В исследовании, включающем 298 детей с опухолями ГМ, судороги были более частыми среди опухолей, вовлекающих кору больших полушарий (53%), по сравнению с другими локализациями [13]. Новообразования височной и перироландической локализации чаще являются причиной эпилепсии, чем опухоли других локализаций [4, 8]. Сегодня считают, что причиной судорог является не сама опухоль, а измененный под ее воздействием мозг. Механизмы, с помощью которых опухоли вызывают эпилепсию, крайне сложны и до конца не изучены. Среди них выделяют метаболические и нейротрансмиттерные изменения в окружающем опухоль мозге, морфологические изменения, связанные в том числе с продуктами распада крови, глиозом и некрозами [4, 16]. Для некоторых опухолей, таких как GG, характерно сочетание их с другой эпилептогенной структурной патологией коры мозга – фокальной кортикальной дисплазией [16]. Кроме того, инфильтративно растущие неоплазмы выделяют фактор роста опухоли, который может повреждать кортикальные и субкортикальные структуры мозга, становясь причиной эпилептогенеза [16].

Длительность диагностического периода при низкоквалифицированных новообразованиях была больше, чем при высококвалифицированными. Медиана для низкоквалифицированных составила 61 день, для высококвалифицированных – 39 дней ($p=0,56$). Низкоквалифицированные опухоли были более эпилептогенны, вызывали приступы у 75%, что соответствует литературным данным [7].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее частым первым симптомом новообразований функционально значимых отделов коры ГМ являются судороги, т. е. симптомы раздражения доминировали над симптомами «выпадения» (парезы, речевые нарушения) и общемозговыми. В большинстве случаев развивался один тип припадков и приступы носили фокальный характер, при неоплазмах двигательной локализации это фокальные моторные приступы без нарушения сознания. Низкоквалифицированные опухоли оказались несколько более эпилептогенными, имели более короткий диагностический период и меньший максимальный линейный размер на момент первичной диагностики.



Вклад авторов: Талабаев М.В. – идея, обзор литературы, написание; Куликова С.Л. – идея, написание, редактирование; Соловьева А.Ю. – сбор материала, обзор литературы, подготовка данных; Венегас К.И. – сбор материала, подготовка данных.

Authors' contribution: Talabaev M. – idea, literature review, writing; Kulikova S. – idea, writing, editing; Salauyeva H. – collection of material, literature review, preparation of data; Venegas K. – collection of material, preparation of data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kazaryan A., Melikyan A., Arkhipova N. (2010) Surgical treatment of temporal epilepsy in children. *Ukrainskiy Neyrokhirurgicheskiy Zhurnal Ukrainian Neurosurgical Journal*, pp. 3–29 (in Russian).
- Khachatryan W. (2016) Some actual problems in epilepsy treatment. *Neyrokhirurgiyai Nevrologiya Detskogo Vozrasta*, vol. 4, no 50, pp. 8–15.
- Duffau H., Capelle L., Denvil D., Sichez N., Gatignol P., Lopes M., Mitchell M., Sichez J., van Effenterre R. (2003) Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, vol. 74 (7), pp. 901–907. doi: 10.1136/jnnp.74.7.901
- Fernández I., Løddenkemper T. (2017) Seizures caused by brain tumors in children. *Seizure*, vol. 44, pp. 98–107. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.028
- Hart I. (2002) II. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatric Neurology*, vol. 27 (5), pp. 333–342. doi: 10.1016/s0887-8994(02)00459-9
- Jakola A., Bouget D., Reinertsen I., Skjulsvik A., Millgård Sagberg L., Bø H., Gulati H., Sjøvik K., Solheim O. (2020) Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 146 (2), pp. 373–380. doi: 10.1007/s11060-020-03391-1
- Jehi L. (2008) Mesial temporal lobectomy: post-surgical seizure frequency. *Epilepsy surgery*. London: Informa UK Ltd., pp. 1223–1235.
- Lopez J. (2015) Brain-tumor-related epilepsy in children. *Epilepsy and brain tumors*. Boston: Academic, pp. 65–99.
- Paldino M., Barboriak D. (2009) Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, vol. 17, pp. 277–289. doi: 10.1016/j.mric.2009.01.007
- Potts M., Smith J., Molinaro A., Berger M. (2012) Natural history and surgical management of incidentally discovered low-grade gliomas. *Journal of Neurosurgery*, vol. 116 (2), pp. 365–372. doi: 10.3171/2011.9.JNS111068.
- Rudzinski L.A., Shih J.J. (2010) The classification of seizures and epilepsy syndromes. *Continuum (Minneapolis, MN)*, vol. 16 (3), pp. 15–35. doi: 10.1212/01.CON.0000368230.11492.d5
- Sughrue M., Yang I. (2019) *New Techniques for Management of Inoperable glioma*. London: Academic Press.
- Ullrich N., Pomeroy S., Kapur K., Manley P., Goumnerova L., Løddenkemper T. (2015) Incidence, risk factors, and longitudinal outcome of seizures in long-term survivors of pediatric brain tumors. *Epilepsia*, vol. 56, pp. 1599–1604. doi: 10.1111/epi.13112
- Wilne S., Collier J., Kennedy C., Koller K., Grundy R., Walker D. (2007) Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology*, vol. 8 (8), pp. 685–695. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70207-3
- Yanagihara T., Grinband J., Rowley J., Cauley K., Lee A., Garrett M. (2016) A simple automated method for detecting recurrence in high-grade gliomas. *American Journal of Neuroradiology*, vol. 37, pp. 2019–2025. doi: 10.3174/ajnr.A4873
- You G., Sha Z., Jiang T. (2012) The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure*, vol. 21 (3), pp. 153–159. doi: 10.1016/j.seizure.2011.12.016.

Подана/Submitted: 09.09.2021

Принята/Accepted: 23.09.2021

Контакты/Contacts: talabaevm@inbox.ru