

Актуальні питання епілептології: перспективні напрямки розвитку

Сьогодні Міжнародна протиепілептична ліга (International League Against Epilepsy) проводить активну роботу з розвитку багатьох напрямків епілептології, відбуваються зміни в базових, теоретичних аспектах. Про найбільш динамічні та перспективні напрямки в епілептології, зміни в розумінні та лікуванні психогенних неепілептичних судом, а також сучасні напрямки розвитку нейрохірургії епілепсії розповідає **Володимир Ігорьович Харитонов**, кандидат медичних наук, дитячий психіатр, дитячий невролог, епілептолог, завідувач відділення дитячої психіатрії Клінічної лікарні «Психіатрія», Київ.



Володимире Ігорьовичу, розкажіть, будь ласка, які зміни відбуваються наразі в базових, теоретичних напрямках епілептології?

В останні декілька років велика увага приділяється базисним напрямкам, таким як удосконалення нової класифікації епілепсії 2017 р. Запропонована нова класифікація епілептичних синдромів. Так, Міжнародна протиепілептична ліга (International League Against Epilepsy — ILAE) рекомендує заміну всіх прізвиськ у назвах синдромів з етичних міркувань, адже, напевно, не кожен вчений мріє, щоб його ім'я пов'язували з тяжкою хворобою. Також проведено формування груп синдромів. Зокрема, у підгрупі генералізованих ідіопатичних епілепсій групи генералізованих генетичних синдромів залишилися тільки 4 синдроми: дитяча абсансна епілепсія, ювенільна абсансна епілепсія, ювенільна міоклонічна епілепсія та генералізована ідіопатична епілепсія з ізольованими тоніко-клонічними судомами. Такі синдроми, як міоклонічно-астатична епілепсія (синдром Дузе), епілепсія з міоклонією повік (синдром Живонса), епілепсія з міоклонічними абсансами (синдром Тассинарі) та міоклонічна епілепсія дитячого віку, відокремлені з групи генералізованих ідіопатичних епілепсій у загальну групу генералізованих генетичних епілепсій як форми, що мають набагато складніший прогноз і більш тяжкий перебіг. Також ILAE не рекомендує використання терміну «доброякісний» (оскільки відомо, що у пацієнтів із епілепсією вірогідність появи нападів зберігається протягом усього життя незалежно від форми епілепсії), замість нього рекомендовано використання терміну «самообмежений», або «фармакочутливий». Створена група епілепсії дитячого віку під назвою «Самообмежені епілепсії», куди включені самообмежена неонатальна епілепсія (термін «сімейні та несімейні неонатальні судоми» залишили тільки в якості описового), самообмежена епілепсія дитячого віку, фебрильні судоми (частина синдрому GEFS+), міоклонічна епілепсія дитячого віку. Синдром Веста змінено на синдром інфантильних спазмів.

Дуже важливо те, що введено поняття «енцефалопатія епілепсії та розвитку» (EER) — стан, при якому симптоми енцефалопатії (когнітивні, моторні, координаторні порушення) не є наслідком епілептичної активності (частоти нападів, епілептиформних змін на електроенцефалограмі — ЕЕГ). Вперше це встановлено на прикладі синдрому Драве, коли вдалося контролювати судомо,

але інтелектуальний та моторний розвиток дитини продовжував погіршуватися. Сьогодні до цієї групи входять рання дитяча ЕЕР, епілепсія дитинства з мігруючими фокальними судомами, синдром інфантильних спазмів, синдром Драве. Зазвичай у пацієнтів із ЕЕР відмічають декілька типів нападів: тоніко-клонічні, фокальні, міоклонічні, атонічні. Початок захворювання може бути вибуховим (міоклонічно-атонічна епілепсія) або поступовим (синдром Драве). Іноді має місце тільки один тип нападів, як при синдромі Живонса (абсанси з міоклонією повік). Але наявність судом не є обов'язковою ознакою, при синдромі Ландау — Клеффнера та електричному епілептичному статусі повільного сну судом може й не бути. З приводу епілептиформної активності, притаманної ЕЕР, фахівці відокремлюють повільні комплекси «спайк — хвиля», гіпсаритмію та мультифокальну активність, при цьому стверджують, що якщо у пацієнта немає і не було подібних патернів на ЕЕГ, то в нього немає ЕЕР. Розвиток дитини до початку хвороби може бути нормальним або затриманим. Після початку захворювання розвиток може бути у вигляді плато або регресу.

Щодо самообмежених фокальних епілепсій, то назву дитячої епілепсії з центротемпоральними спайками (роландичну форму) замінено на самообмежену епілепсію з центротемпоральними спайками, синдрому Панайотопулоса — на самообмежену епілепсію з вегетативними судомами, синдрому Гасто — на дитячу потиличну зорову епілепсію. До цієї групи також додали нові синдроми. Перший, який визнаний, але раніше був відсутній у класифікації, — фотосенситивна потилична епілепсія. Другий — гіпермоторна епілепсія, пов'язана зі сном. Це синдром, до якого увійшли такі синдроми, як гіпногенна нічна пароксизмальна дистонія-епілепсія, нічна лобова епілепсія та аутосомно-домінантна нічна лобова епілепсія. Наступний синдром — сімейна фокальна епілепсія зі змінними вогнищами, в яку включені сімейна фокальна епілепсія зі змінними вогнищами та аутосомно-домінантна фокальна епілепсія зі змінними вогнищами. Епілепсія зі слуховими ознаками — також новий синдром фокальних епілепсій у новій класифікації. Цей синдром містить аутосомно-домінантну латеральну скроневу епілепсію та аутосомно-домінантну фокальну епілепсію зі слуховими ознаками.

Який, на вашу думку, найбільш динамічний та перспективний напрямок в епілептології?

На сьогодні це генетика епілепсії. Після того як було описано, що мутації декількох різних генів може давати один фенотип (наприклад епілепсія з міоклонічно-астатичними судомами (синдром Дузе) може бути наслід-

ком мутації генів *SLC6A1*, *CHD2*, *GABRA3*, *GABRA5*, *SCN2A*), з'явилися публікації про те, що мутація одного гена може викликати появу різних фенотипів (мутація *SCN8A* може викликати розумову відсталість, сімейну міоклонічну епілепсію, доброякісну сімейну дитячу епілепсію, ЕЕР). Наступні роботи були ще більш цікавими тому, що показали, що фенотип також залежить від типу мутації гена, тобто яким чином мутація змінює функцію гена — знижує, підвищує чи діє нейтрально. Наприклад, мутація гена *SCN2A*, що знижує функцію, викликає появу розладу аутистичного спектра, розумову відсталість, шизофренію, а у випадку мутації, що збільшує функцію гена, — доброякісні сімейні неонатально-інфантильні судоми, інфантильну ЕЕР. Враховуючи клінічні особливості генних мутацій, розроблені схеми лікування з урахуванням зміни функції генів:

- *SCN1A*: втрата функції — стирипентол, канабідіол, клобазам, фенфлурамін, вальпроєва кислота, не призначати блокатори натрієвих каналів; надбання функції — призначення блокаторів натрієвих каналів;
- *SCN2A*: надбання функції — блокатори натрієвих каналів у високих дозах, втрата функції — не призначати;
- *SCN8A*: надбання функції — не призначати леветирacetам, призначати блокатори Na-каналів у високих дозах;
- *KCNQ2*: втрата функції — блокатори натрієвих каналів, ретигабін/езогабін;
- *KCNA2*: надбання функції — 4-амінопіридин;
- *GRIN1/GRIN2A/GRIN2B/GRIN2D*: надбання функції — мемантин, втрата функції — L-серин;
- *GABRB3*: втрата функції — ГАМК-ергічні препарати, надбання функції — не призначати.

Дослідження, яке встановило наявність двох фокальних кортикальних дисплазій різного походження, генеративної та соматичної мутації гена *DEPDC5* в одного пацієнта, дає можливість обговорювати нові генетичні механізми і шукати у пацієнтів з цією мутацією другу фокальну кортикальну дисплазію.

Цікавим є наше спільне з австралійськими, нідерландськими та данськими фахівцями дослідження форми епілептичної енцефалопатії NEXMIF, мутації гена *KIA2022*. Ця енцефалопатія цікава тим, що в дівчат і хлопчиків вона має різну презентацію: у дівчат викликає появу аутизму та міоклонічно-атонічну епілепсію, або епілепсію з абсансами з міоклонією повік, у хлопчиків — розумову відсталість з епілепсією з інфантильними спазмами. Ця форма привертає увагу тому, що дає можливість вивчати механізми інактивації X-хромосоми в майбутньому.

Наразі активно проходять дослідження щодо редагування ДНК з використанням вірусних векторів, методи CRISPR/Cas9, а також технології активації або нокауту (інактивації) генів, які можуть бути використані для багатьох генетичних хвороб.

Чи є якісь зміни в розумінні та лікуванні психогенних неепілептичних судом?

Сучасне розуміння цього стану змінилося. Якщо раніше його розвиток пов'язували із сексуальним насильством, то зараз вважають, що цей стан з'являється

на фоні генетично зумовленої вразливості, раннього негативного досвіду (насильство, недбалість), значної психічної травми, яка викликає появу психогенних неепілептичних судом (ПНЕС), які поєднуються з тривогою, занедбаністю, ізоляцією, гнівом, депресією, униканням. Дані досліджень демонструють структурні зміни головного мозку пацієнтів у вигляді збільшення обсягів додаткової моторної кори, а також дорсомедіальної префронтальної кори, а нейрофізіологічні дослідження, кількісний аналіз ЕЕГ демонструють збільшення частки β -активності, що вказує на підвищену емоційну збудливість з поганими можливостями знизити її. Ці дані додатково свідчать, що ПНЕС не є маніпуляцією, як вважали раніше, інколи це можливо, але переважно це окремий психіатричний стан. У дитячому віці ПНЕС дуже добре відповідає на призначене лікування. Психотерапія у вигляді регуляційних інтервенцій, які спрямовані на емоційний та когнітивний рівні, дозволяє досягти 60-денних періодів без ПНЕС у 82% дітей. Щодо лікування дорослих пацієнтів, відмічають тенденцію, окрім психотерапевтичних методів, використання нейромодуляції нейрональних мереж (транскраніальна магнітна стимуляція, нейрофідбек, глибинна стимуляція головного мозку).

Які напрямки розвитку у сфері нейрохірургії епілепсії?

Нейрохірургія епілепсії дуже активно розвивається. Головна ідея цього розвитку — в покращанні діагностики і дуже ретельному відборі пацієнтів. По-перше, пацієнти повинні відповідати критеріям фармакорезистентності, по-друге, хірургічне лікування повинно забезпечувати високу вірогідність позитивного вирішення проблеми, тобто зникнення епілепсії наслідок операції без значних негативних наслідків (геміпарез, втрата мови). Відбір пацієнтів проводять згідно зі встановленим алгоритмом.

Перший етап — ретельний збір анамнезу, неврологічний і психіатричний огляд, стандартна ЕЕГ, магнітно-резонансна томографія за протоколом HARNESSE. Другий етап — довготривалий відео-ЕЕГ-моніторинг з реєстрацією епілептичних нападів, їх семіології, зони початку. Третій етап спрямований на проведення нейророзуміння психологічного обстеження: функціональна магнітно-резонансна томографія, тест Вада, позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія, магнітоенцефалограма. Четвертий етап — інвазивний відео-ЕЕГ-моніторинг з використанням інтракраніальних «strip»-електродів та стерео-ЕЕГ-методики. Останнім часом саме стерео-ЕЕГ набуває великих переваг як метод зі значно меншими негативними наслідками, при якому відмічають менше кровотеч та інфекцій порівняно зі встановленням «strip»-електродів, у той самий час він має набагато більші можливості щодо виявлення епілептичного вогнища в глибинних зонах, таких як інсула або гіпокамп. П'ятий етап — хірургічне видалення епілептичного вогнища — тут також відмічається тенденція до використання лазерної абляції як методу, який мінімізує операційну поверхню до маленького трепанаційного отвору, а самі лазерні абляції дають можливість дуже точно видалити епілептичне вогнище, зберігаючи здорові тканини навколо.