

УДК: 616.853-009-24

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Вафоева Г.Р.

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт

Саидходжаева С.Н

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт

Аннотация: *Эпилепсия – одна из наиболее распространенных неврологических патологий, особенно в детском и подростковом возрасте. Заболеваемость составляет от 15 до 113 случаев на 100 тыс. населения, с максимумом среди детей 1-го года жизни. Распространенность эпилепсии в популяции высока и составляет от 5 до 8 случаев (в отдельных регионах – 10 случаев) на 1000 детей в возрасте до 15 лет. Настоящее учебное пособие содержит классификацию эпилепсии международной противэпилептической лиги от 2017 года, клинику, диагностику, терапию эпилепсии детского возраста и пароксизмальных состояний у детей, меры профилактики и реабилитации эпилепсии.*

Ключевые слова: *эпилепсия, дети, генетическое обследование*

БОЛАЛАРДА ЭПИЛЕПТИК ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ.

Вафоева Г.Р.

Тошкент Педиатрия Тиббиёт Институтини

Саидходжаева С.Н.

Тошкент Педиатрия Тиббиёт Институтини

Аннотация: *Эпилепсия – энг кенг тарқалган неврологик касалликлардан бири бўлиб, айниқса, болалик ва ўсмирлик даврида учрайди. Касаллик 1 ёшли болаларда кўп учрайди ва 100 минг аҳоли бошига 15 дан 113 гача тарқалган. Эпилепсияни тарқалиши 15 ёшгача бўлган болаларда 1000 болалардан 5 дан 8 гача (айрим регионларда – 10 ҳодиса) учрайди. Ушбу қулланмада 2017 йил эпилепсияга қарши курашиш лигасининг ҳалқаро таснифи, эпилепсия ва болалардаги пароксизмал ҳолатларнинг клиникаси, ташҳислаш, даволаш, олдини олиш ва реабилитация усуллари батафсил тавсифланган.*

Калит сўзлар: *эпилепсия, болалар, генетик текширувлар*

GENETIC ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY IN CHILDREN.

Vafoeva G.R.

Tashkent Pediatric Medical Institute

Saidkhodzhaeva S.N.

Tashkent Pediatric Medical Institute

Annotation: *Epilepsy is one of the most common neurological pathologies, especially in childhood and adolescence. The incidence ranges from 15 to 113 cases per 100 thousand population, with a maximum among children of the 1st year of life. The prevalence of epilepsy in the population is high and ranges from 5 to 8 cases (in some regions - 10 cases) per 1000 children under the age of 15 years. This tutorial contains the classification of international epilepsy antiepileptic league from 2017, clinic, diagnosis, treatment of epilepsy in children and paroxysmal conditions in children, measures for the prevention and rehabilitation of epilepsy.*

Keywords: *epilepsy, children, genetic examination*

Эпилепсия – одна из наиболее распространенных неврологических патологий, особенно в детском и подростковом возрасте. Заболеваемость составляет от 15 до 113 случаев на 100 тыс. населения, с максимумом среди детей 1-го года жизни. Распространенность эпилепсии в популяции высока и составляет от 5 до 8 случаев (в отдельных регионах – 10 случаев) на 1000 детей в возрасте до 15 лет [1].

Изучение этиологии и патогенеза эпилепсии, разработка новых подходов к диагностике и лечению данного заболевания являются актуальными вопросами современной неврологии. Об этом свидетельствуют большое количество публикаций в отечественных и зарубежных периодических изданиях, разработка новых классификационных подходов [2,4,6,8], активное внедрение современных хирургических методов лечения и регулярное появление на фармацевтическом рынке новых антиэпилептических препаратов [5]. Между тем современные представления об эпилепсии претерпели внушительную эволюцию от эмпирических воззрений Гиппократов о болезненном образовании слизи в голове как причине судорог [5,10], до четко проработанной концепций эпилептических систем [2] и концепции функциональных зон коры головного мозга в наши дни [3]. Важным этапом развития учения об эпилепсии является период второй половины XIX века, ознаменовавшийся активными экспериментальными поисками причины и условий развития «падучей» болезни, а также совершенствования способов ее лечения.

При эпилепсии существуют разные типы наследования: моногенное, или менделевское, наследование; мультифакторное наследование; митохондриальный тип наследования (материнский, или цитоплазматический); импринтинг; передача потомству хромосомных аномалий. Пока значительные успехи достигнуты в изучении генетики моногенных эпилепсий. В ближайшее время в связи с улучшением лабораторной базы крупных учреждений, занимающихся диагностикой и лечением эпилепсии, ожидается увеличение числа генетических исследований в этой области. Поэтому важно понимать, каков алгоритм генетического тестирования при эпилепсии у детей. На наш взгляд, он предусматривает несколько клинических ситуаций:

1. По полученным результатам обследования мы можем предположить наличие определенной моногенной генетической эпилепсии у ребенка. На сегодняшний день описано достаточно много моногенных эпилепсий и иногда мутаций разных генов при одном эпилептическом синдроме. Когда мы четко понимаем, с какой именно генетической эпилепсией столкнулись, можно подтвердить ее наличие поиском наиболее характерных для нее и частых мутаций. Остановимся на генетической диагностике синдрома Драве (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества). При этом синдроме эпилептические приступы начинаются у здорового ребенка в возрасте около 6 мес., часто с фебрильного статуса (фокального или генерализованного). Гемиклонии могут носить альтернирующий характер. Затем появляются другие типы приступов – миоклонии, парциальные, атонические и абсансы. Часто приступы провоцируются повышением температуры. Психоречевое развитие на 1-м году жизни нормальное, но потом темпы развития ребенка замедляются и может наблюдаться регресс психоречевого развития. В неврологическом статусе со временем возможно появление пирамидных симптомов и атаксии. Несмотря на частые приступы, электроэнцефалограмма (ЭЭГ) у ребенка в возрасте до 2 лет может быть нормальной, затем появляются генерализованные эпилептиформные разряды. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга также не выявляется отклонений от нормы или отмечается неспецифическая атрофия. Синдром Драве может служить примером успешного применения генетических методов для понимания этиологии и патогенеза заболевания и углубления знаний о его фенотипе. Моногенная природа заболевания доказана недавно: была выявлена наиболее частая мутация $\alpha 1$ -субъединицы натриевых каналов – SCNA1. Важно отметить, что у тех 10% пациентов, у которых при обследовании не обнаруживаются наиболее частые мутации, характерные для синдрома Драве, имеются вариации числа копий, включая делецию экзона или дупликацию экзона, нескольких экзонов и целого гена. Генетическая диагностика привела к уточнению фенотипа заболевания. Известно, что это – тяжелая эпилептическая энцефалопатия, резистентная к большинству противосудорожных

препаратов. Кроме того, известно, что мутации α 1-субъединицы натриевых каналов в 95% случаев является мутацией *de novo*, что облегчает прогноз деторождения.

2. Иногда становится не понятно, с какой именно генетической эпилепсией имеем дело, и тогда необходимо исключать сразу несколько генетических эпилепсий со схожим фенотипом. Особенно актуален поиск генетической этиологии у ребенка с эпилептической энцефалопатией, при которой приступы и/или эпилептиформная активность вызывают регресс развития. К генетическим энцефалопатиям можно отнести такой катастрофический эпилептический синдром, как синдром Отахара, 35% случаев которого вызваны мутацией гена *SNXBP1*, инфантильные спазмы с ранним началом (мутации *STK9/CDKL5* выявляются у 10–17% пациентов), X-сцепленные инфантильные спазмы (с мутацией гена *ARX* – у 5% пациентов) и многие другие. Все эти синдромы протекают тяжело и нечувствительны к АЭП; они достаточно схожи между собой клинически и электроэнцефалографически. Поэтому сегодня в мире применяют специальные диагностические панели для определения наиболее частых мутаций, вызывающих эти заболевания [7]. Известно, что этот синдром является частично обратимой возраст-зависимой эпилептической энцефалопатией, для которой характерна триада симптомов: продолженная спайкволновая активность во сне (электрический эпилептический статус в фазу медленного сна), судороги и нейропсихологические нарушения. Примерно в трети случаев невозможно установить этиологию этого тяжелого заболевания, кроме того, даже при установленной этиологии неясно, почему у детей в определенном возрасте активизируется эпилептиформная активность и развивается электрический эпилептический статус сна.

3. В случаях когда не находят моногенных мутаций определяются вариации числа копий – вид генетического полиморфизма, к которому относят различия индивидуальных геномов по числу хромосомных сегментов размером от 1 тыс. до нескольких миллионов пар оснований. Так, в исследовании С. Lund и соавт. при синдроме Леннокса – Гасто у 38% пациентов выявлены редкие вариации числа копий, которые, видимо, повлияли на их фенотип, а у 19% детей вариации числа копий являлись причиной болезни; у 3 пациентов отмечались известные хромосомные синдромы (22q13.3; 2q23.1; МЕСР2) [3]. В мире ведутся поиск вариаций числа копий при самых разных неврологических и психических заболеваниях, включая эпилепсию, их учет и сопоставление клинических и генетических данных, что в итоге позволит описать новый класс болезней.

4. В некоторых случаях не получается подтвердить генетическую природу заболевания, тогда проводят полногеномное секвенирование. Примером того, насколько важны генетические исследования при эпилепсии у детей, особенно у детей с эпилептическими энцефалопатиями, является синдром Веста. Синдром

полиэтиологичен и наблюдается более чем при 200 самых разных заболеваниях. При установлении диагноза довольно легко из общей группы выделить детей с приобретенной (не генетической) этиологией болезни. Это последствия как внутриутробных, так и приобретенных инфекций (менингит, энцефалит) и гипоксически-ишемические энцефалопатии. Остальные причины – в основном генетические. Большая группа – пороки головного мозга. Конечно, часть из них не имеют генетической природы. Генетически детерминировано появление туберов, субэпендимальных узлов и других изменений в головном мозге при синдроме Веста, обусловленном туберозным склерозом. При некоторых генетически детерминированных дефектах метаболизма, вызывающих синдром Веста (в частности, нарушениях обмена аминокислот и органических кислот, митохондриальных энцефаломиопатиях), возможно молекулярно-генетическое подтверждение диагноза. Существуют хромосомные перестройки, приводящие к развитию синдрома Веста (синдромы Дауна и Миллера–Дикера) и т.д. Таким образом, этиологическая диагностика синдрома Веста сложна и часто невозможна без молекулярно-генетического обследования. Выше обсуждалась диагностика моногенных эпилепсий, и очевидно, что пока это довольно сложный процесс. Но самый большой вызов в генетических исследованиях эпилепсии – уточнение генетики идиопатических (генетических) генерализованных эпилепсий. Их основные характеристики: высокая популяционная частота (>1 на 1 тыс. населения), более высокая распространенность среди родственников, чем в общей популяции, несоответствие менделевскому наследованию, зависимость риска развития заболевания от степени родства – подтверждают мультифакторное (сложное) наследование. Возможно, в их развитии необходимо участие нескольких генов наряду с факторами внешней среды (какими именно, не определено). Число генов, обуславливающих подобные состояния, также неизвестно. Тем не менее увеличение вариаций числа копий у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями указывает на то, что определенные структурные изменения генома могут быть сопряжены со значительным риском развития эпилепсии. В целом сложные молекулярные исследования показывают, что большинство распространенных эпилепсий полигенны (за исключением отдельных моногенных состояний) и пока нет доказательств того, что какой-то ген определяет значительный или среднезначительный риск развития эпилепсии. При установлении диагноза довольно легко из общей группы выделить детей с приобретенной (не генетической) этиологией болезни [7,9].

В целом сложные молекулярные исследования показывают, что большинство распространенных эпилепсий полигенны (за исключением отдельных моногенных состояний) и пока нет доказательств того, что какой-то ген определяет значительный

или среднезначительный риск развития эпилепсии. В дальнейшем уточнение генов, которые определяют или увеличивают риск развития эпилепсии, будет иметь большое практическое и научное значение. С практической точки зрения обнаружение мутации, вызвавшей развитие эпилепсии, позволяет избежать дальнейших дорогостоящих диагностических процедур, иногда более точно прогнозировать течение заболевания и оптимизировать терапию, в некоторых случаях помогает прогнозировать дальнейшее деторождение. С научной точки зрения исследование последствий уже известных мутаций (и их влияния на развитие мозга ребенка) позволяет уточнить основные процессы эпилептогенеза.

Таким образом, эпилепсия в детском и подростковом возрасте является одной из важных социально-медицинских проблем современности. Заболевание представляет собой обширную группу патологических состояний, весьма разнообразных по своей этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям. Эпилепсия у детей является основным «источником» эпилепсии у взрослых, в связи с чем профилактику этого заболевания начинают проводить в детском возрасте, с перинатального периода. Большое значение имеют изучение заболеваемости, распространенности, смертности в различных возрастных группах, анализ структуры инвалидности больных эпилепсией и факторов, на них влияющих. Эпилепсия детей и подростков относится к числу комплексных проблем, решением которых занимаются неврологи, педиатры, психологи, психиатры в сотрудничестве с педагогами, совместно осуществляя многообразные медико-педагогические и медико-социальные мероприятия по реабилитации больных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Jean Aicardi. Disease of the Nervous System in Childhood, 3th Edition, 2-Volume Set, 2013, 568 p.
2. Эпилептология детского возраста. Руководство для врачей/под редакцией профессора Петрухина А.С. - М., Медицина, 2000. – 624 с.: ил.- ISBN 5-525-04415-8
3. Scheffer IE, Zhang YH, Gecz Z, Dibbens L. Genetics of the epilepsies: Genetic twists in the channels and other tales. *Epilepsia*, 2010;51 Suppl 1:33–6 . DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02440.x.
4. Scheffer IE, Zhang YH, Gecz Z, Dibbens L. Genetics of the epilepsies: Genetic twists in the channels and other tales. *Epilepsia*, 2010;51 Suppl 1:33–6 . DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02440.x.
5. Авакян Г. Н. Вопросы современной эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7 (4): 16-21.

6. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические состояния у детей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 568 с.

7. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Частота встречаемости различных форм идиопатической фокальной эпилепсии у детей // Эпилепсия. – 2011. – №3. – С. 33-37.

8. Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*. 2010;51(4):655–70. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02429.x. Epub 2010 Jan 19.

9. Winawer M.R., Shin J., Beck E.S., Hammer J. E., Epstein M.P. Genetic Effects on sleep-wake distribution variation of seizures. *Epilepsia*. 2016; 57 (4): 557-562.

10. Banach R, Boskovic R, Einarson T, et al. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*. 2010;33(1):73-9. doi: 10.2165/11317640-000000000-00000