

Никитина Вероника Владленовна¹,
д.м.н., доцент по нервным болезням,
доцент кафедры неврологии и мануальной медицины
факультета повышения образования
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9582-8019>,
e-Library SPIN код ABC-9426-0109, AuthorID: 395578
Nikitina Veronika Vladlenovna¹,
Grand PhD in (Medical) sciences, docent for nervous system,
docent of neurology and manual medicine of the faculty
of advanced education of I.P. Pavlov First St. Petersburg
State Medical University, St. Petersburg
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9582-8019>,
e-Library SPIN code 9426-0109

Гусева Виталина Романовна², студентка,
Частного Образовательного Учреждения Высшего
Образования Санкт-Петербургский Медико-Социальный Институт,
Санкт-Петербург,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-0593>
Guseva Vitalina Romanovna ²,
student of a Private educational Institution of Higher
Education Saint Petersburg Medical and Social Institute,
Saint Petersburg,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-0593>

РОЛЬ КОМПЛАЕНСА В КОНТРОЛЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ THE ROLE OF COMPLIANCE IN THE CONTROL OF GENETIC EPILEPSY

Аннотация: Генетическая эпилепсия представляет собой орфанное заболевание с тяжелыми неврологическими расстройствами у детей, пациентов молодого возраста. В статье проанализированы современные данные об эффективности диагностики и терапии больных с эпилептическими энцефалопатиями.

Abstract: Genetic epilepsy is an orphan disease with severe neurological disorders in children and young patients. The article analyzes current data on the effectiveness of diagnosis and therapy of patients with epileptic encephalopathies.

Ключевые слова: генетическая эпилепсия, орфанное заболевание.

Keywords: genetic epilepsy, orphan disease.

Генетические эпилепсии представляют собой группу тяжелых эпилепсий с ранним началом, характеризующиеся рефрактерными приступами, задержкой развития или регрессом, связанными с продолжающейся эпилептической активностью, и, как правило, неблагоприятным прогнозом у пациентов [7] Частота эпилепсии составляет почти 70 случаев на 100 000 детей младше 2 лет. Генетические эпилепсии составляют более 0,4% населения в целом, что составляет 30% всех эпилепсий [8, 12] Критериями генетической генерализованной



эпилепсии были тонико-клонические припадки, отсутствие или миоклонические припадки с генерализованными спайк-волновыми разрядами на ЭЭГ, и отсутствие признаков приобретенной причины. В редких случаях от критерия диагностической ЭЭГ отказывались, когда четкие клинические данные указывали на миоклонические припадки или их отсутствие с тонико-клоническими припадками и отсутствовали доказательства приобретенной причины.

Дополнительными методами диагностики генетической эпилепсии являются нейровизуализационные и лабораторные. Международная лига борьбы с эпилепсией приняла термин "генетическая генерализованная эпилепсия" для синдромов, ранее известных как идиопатическая или первично генерализованная эпилепсия, ввиду убедительных доказательств генетической основы, полученных в генетических эпидемиологических исследованиях и исследованиях близнецов, и отсутствия выявленных приобретенных факторов. В генетическую группу включено большое количество заболеваний – хромосомных, моногенных, полигенных. В этих случаях эпилепсия может быть единственным проявлением заболевания или она входит в структуру заболевания наряду с другими симптомокомплексами [9] Наследственные эпилепсии – группа генетически гетерогенных заболеваний, возникающих в результате мутаций в генах, количественных или структурных перестройках хромосом. В зависимости от этиологии можно выделить три основные группы наследственных эпилепсий: моногенные заболевания и синдромы, хромосомные синдромы и мультифакторные эпилепсии. Существует несколько групп моногенных заболеваний, в структуре симптомокомплекса, которых отмечаются судороги: изолированные моногенные эпилепсии, моногенные синдромы и пороки развития головного мозга, дегенеративные заболевания нервной системы, наследственные болезни обмена веществ. В настоящее время идентифицировано более 700 генов, мутации в которых приводят к возникновению судорог.

В последние годы были сделаны важные открытия, позволяющие идентифицировать гены при моногенных формах эпилепсии. Секвенирование следующего поколения (NGS) потенциально может выявлять ассоциированные с эпилепсией мутации генов, участков генома и расширять возможности молекулярной диагностики для различных фенотипических проявлений эпилепсии [3] В исследовании панель NSG была разработана таким образом, чтобы охватывать все кодирующие экзоны и все участки сращивания экзон/интрон в 18 генах пациентов. Были выявлены 9 (28%) вариантов, включая 1 вероятный патогенный вариант в гене SCN1A у пациентов. Недавние исследования показывают, что 70-80% случаев эпилепсии имеют генетические причины [5] Технологии NGS позволили проанализировать сотни генов, связанных с различными синдромами эпилепсии. Синдромы Драве, Охтахары и Веста являются одними из наиболее хорошо изученных младенческих эпилептических энцефалопатий. Синдром Драве был описан в 1978 году, характеризуется началом приступов у нормально развивающегося ребенка в возрасте до 20 месяцев с последующими нарушениями развития нервной системы, наблюдаемыми со второго года жизни [15] Синдром Драве – тяжелая, редкая и сложная в развитии эпилептическая энцефалопатия, поражающая 1 из 16 000 живорожденных и характеризующаяся лекарственно-устойчивой эпилепсией, когнитивными, психомоторными и речевыми нарушениями, а также поведенческими расстройствами, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, и расстройствами аутистического спектра, нарушениями сна, нарушениями движений, атаксиями [4] Синдром Драве преимущественно вызывается патогенными вариантами в гене натриевого канала SCN1A, у пациентов обычно развиваются множественные типы приступов, чаще всего тонико-клонические, гемиклонические, миоклонические и с фокальным нарушением сознания, которые могут быть лихорадочными или афебрильными [6] Тяжесть и частота приступов, как правило, снижаются в подростковом и взрослом возрасте, и наблюдается переход к ночным судорожным припадкам, преобладающему типу припадков у взрослых.



Однако до этого приступы возникают часто и могут быть длительными. Несмотря на использование медикаментозной помощи, длительные приступы, заканчивающиеся эпилептическим статусом часто связаны с госпитализацией в отделение интенсивной терапии. Тяжесть когнитивных, поведенческих нарушений, пирамидная недостаточность, парезы, мозжечковая атаксия сохраняются и усиливаются во взрослом возрасте у больных. Фармакологическая терапия пациентов с синдромом Драве осуществляется препаратами вальпроевой кислоты. Вторым этапом терапии у пациентов возможно применять стирипентол. Препарат показан к применению в сочетании с клобазамом, вальпроевой кислотой, топираматом в качестве дополнительной терапии рефрактерных генерализованных тонико-клонических припадков [5] Третьим этапом противоэпилептической терапии является назначение леветирацетама, клоназепама, зонисамида, этосукусмида, фенобарбитала [4]

Дополнительно у пациентов с синдромом Драве используется иглорефлексотерапия, физиотерапия, кетогенная диета и стимуляция блуждающего нерва. Синдром Отахары – это одна из форм ранней эпилептической энцефалопатии с детской генетической эпилепсией с рефракторными к противоэпилептической терапии приступами и прогрессирующим ухудшением развития нервной системы [1, 13] Впервые синдром описан Отахарой в 1976 году. Это клинический синдром, характеризующийся частыми генерализованными тоническими судорогами, верифицированными при выполнении электроэнцефалографического исследования (ЭЭГ). Для лечения больных с синдромом Отахары применяются препараты вальпроевой кислоты, этосуксимид, бензодиазепины, вигабатрин, фенитоин, зонисамид, кетодиета. Антиэпилептические препараты имеют лишь частичную эффективность.

Хирургическое лечение при синдроме Отахара показано при обнаружении четкого структурного дефекта, обуславливающего доминирующий эпилептогенный очаг в головном мозге при абсолютной фармакорезистентности. Синдром Веста – эпилептическая энцефалопатия – был описан Уильямом Джеймсом Уэстом в 1841 году, характеризовался классической триадой (1) детские инфантильные спазмы аксиальной мускулатуры; (2) гипсаритмиями на ЭЭГ и (3) задержкой психомоторного развития у детей младенческого возраста [11] В течение почти 50 лет «золотым стандартом» в лечении инфантильных спазмов считалось применение адренокортикотропного гормона, эффективность которого варьировала от 50 до 90% случаев. В настоящее время возможно начать с болюсного парентерального введения пиридоксина в дозе 150 мг для исключения пиридоксинзависимой эпилепсии пациентам с клиническими проявлениями синдрома Веста, подтвержденной с помощью ЭЭГ. Наиболее эффективными противоэпилептическими препаратами у больных с синдромом Веста являются нитразепам, леветирацетам, вальпроат натрия, топирамат, зонисамид, руфинамид, клобазам, перампанел, вигабатрин в качестве монотерапии или в различных комбинациях [14] Также было обнаружено, что кетогенная диета и модифицированная диета Аткинса эффективны у пациентов с синдромом Веста. Заключение. Комплексное неврологическое, нейрофизиологическое с использованием ЭЭГ, нейровизуализационное исследования у пациентов детского возраста с генетическими эпилепсиями способствует ранней диагностике эпилептических энцефалопатий [2] В настоящее время продолжают осуществляться нейрохирургическое лечение пациентов с очаговыми поражениями головного мозга с эпилептическими энцефалопатиями в виде функциональной гемисферэктомии с благоприятными исходами [10].

Список литературы:

1. Ахмадеева Л.Р., Вашкевич А.Г., Воронцова Л.М. Синдром Отахара II как пример редкой эпилептической энцефалопатии. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (1): 123–126.



2. Лемешко И.Д., Воронкова КВ. Клинико-электроэнцефалографические характеристики отдельных форм эпилептических энцефалопатий у детей раннего возраста: данные собственных наблюдений в катамнезе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; (спецвыпуск 1):41–46.
3. Atlı E., Gürkan H., Güldiken B., Eker D., Yalçıntepe S., Demir S., Atlı E.İ. Investigation of the Genetic Etiology in Idiopathic Generalized Epileptic Disorders by Targeted Next-generation Sequencing Technique. *Balkan Med J*. 2023;40 (1):13-20. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-7-55.
4. Cardenal-Muñoz E., Auvin S., Villanueva V., Cross J.H., Zuberi S.M., Lagae L., Aibar J.Á. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open*. 2022;7 (1):11-26. doi: 10.1002/epi4.12569.
5. Chang Y.T., Hong S.Y., Lin W.D., Lin C.H., Lin S.S., Tsai F.J., Chou I.C. Genetic Testing in Children with Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Review of Advances in Epilepsy Genomics. *Children (Basel)*. 2023;10 (3):556. doi: 10.3390/children10030556.
6. Claes L., Del-Favero J., Ceulemans B., Lagae L., Van Broeckhoven C., De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*. 2001;68 (6):1327-32. doi: 10.1086/320609.
7. Hebbar M., Mefford H.C. Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-185. doi: 10.12688/f1000research.21366.1.
8. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies: Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*. 2014;13 (9):893–903. doi: 10.1016/S1474-4422 (14)70171-1.
9. Lemke J.R., Riesch E., Scheurenbrand T., Schubach M., Wilhelm C., Steiner I., Hansen J., Courage C., Gallati S., Bürki S., Strozzi S., Simonetti B.G., Grunt S., Steinlin M., Alber M., Wolff M., Klopstock T., Prott E.C., Lorenz R., Spaich C., Rona S., Lakshminarasimhan M., Kröll J., Dorn T., Krämer G., Synofzik M., Becker F., Weber Y.G., Lerche H., Böhm D., Biskup S. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia*. 2012;53 (8):1387-98. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03516.x.
10. Malik S.I., Galliani C.A., Hernandez A.W., Donahue D.J. Epilepsy surgery for early infantile epileptic encephalopathy (ohtahara syndrome). *J Child Neurol*. 2013;28 (12):1607-17. doi: 10.1177/0883073812464395. Epub
11. Pavone P., Polizzi A., Marino S.D., Corsello G., Falsaperla R., Marino S., Ruggieri M. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2020;41 (12):3547-3562. doi: 10.1007/s10072-020-04600-5.
12. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G.W., Moshé S.L., Nordli D.R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y.H., Zuberi S.M.. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58 (4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
13. Sivaraju A., Nussbaum I., Cardoza C.S., Mattson R.H. Substantial and sustained seizure reduction with ketogenic diet in a patient with Ohtahara syndrome. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2015;3:43-5. doi: 10.1016/j.ebcr.2015.03.003.
14. Song J.M., Hahn J., Kim S.H., Chang M.J. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017;40 (2):63-84. doi: 10.1097/WNF.0000000000000200
15. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Therapeutic advances in Dravet syndrome: a targeted literature review. *Exp Rev Neurotherapeut*. 2020;20:1065–1079. doi: 10.1080/14737175.2020.1801423.

