Новое в эпилептологии

Рубрику ведет
Владимир Игоревич Харитонов – заведующий детским отделением ТМО «ПСИХИАТРИЯ», г. Киев, действительный член Европейской академии эпилептологии (EUREPA) и Международной ассоциации детских неврологов (ICNA)

Адрес для корреспонденции:
vkharytonov69@gmail.com

Уважаемые коллеги, в данной публикации мы продолжаем обзор статьи I. Scheffer et al. «Классификация эпилепсий: новая концепция для дискуссии и дебатов – специальное сообщение комиссии ILAE по классификации и терминологии», опубликованной в журнале *Epilepsia Open* (2016; 1-8). Представленный материал посвящен обсуждению основных вопросов новой классификации эпилепсий ILAE.

В некоторых случаях эпилептический синдром может оставаться недиагностированным, даже тогда, когда этиология определена и может быть установлен 4 уровень классификации. Важно отметить, что эпилептический синдром не имеет полного соответствия этиологическому диагнозу и служит для другой цели, такой как подбор лечения.

Известно, что мутации генов, регулирующих функции натриевых каналов, ассоциируются с эпилепсией. Основная роль вольтажзависимых натриевых каналов состоит в инициации и передаче потенциала действия, необходимого для возникновения нейронального возбуждения. Учеными наиболее изучен ген SCN1A, который локализован в 2q24 хромосоме и кодирует a1-субъединицу вольтажзависимого натриевого канала, которая контролирует его быструю инактивацию. В настоящее время описано большое количество разных мутаций в гене SCN1A, связанных с проявлением эпилепсии, и определены отношения между генотипом и фенотипом. Большинство пациентов с мутациями в гене SCN1A имеет фенотип синдрома Драве.

Еще один пример – нарушения метаболизма – дефицит транспортера глюкозы 1 типа, для лечения которого обычно используют кетогенную диету. Это может быть этиологическим фактором для ряда состояний, значительно отличающихся друг от друга, таких как ювенильная абсанс эпилепсия, эпилепсия с миоклонически-атоническими судорогами. Все эти примеры показывают, что одна генетическая мутация может быть связана с несколькими эпилептическими синдромами. Определяя тип эпилептического синдрома или мутацию гена, появляется возможность подобрать эффективный вид терапии в настоящее время либо в будущем. Удачным примером доказательной медицины, использующей данную парадигму этиологического диагноза, является выявление *de novo* мутации гена KCNT1, кодирующего работу калиевых каналов у 50 % детей с синдромом младенческой эпилепсии с мигрирующими фокальными судорогами.

Так, было проведено исследование с участием трех детей с мутацией гена KCNT1 и тяжелой эпилепсией, целью которого являлось выяснить эффективность антиаритмического и антималярийного препарата хинидин в лечении эпилепсии. По результатам терапии было установлено, что препарат снизил частоту припадков у двух детей, мутация генов которых была связана с наиболее тяжелым фенотипом синдрома младенческой эпилепсии с мигрирующими фокальными приступами. Конечно, далее необходимо проведение двойных слепых рандомизированных исследований для подтверждения эффективности данного вида терапии.

Клиницистам следует более широко оценивать все аспекты эпилепсии пациента на всех уровнях диагностики. У некоторых из них так и не будет определена причина, у других будет найден более чем один этиологический фактор. За последнее время был сформирован целый спектр этиологических групп, часть из которых имеют терапевтическое влияние на течение заболевания. Учеными было выделено шесть подобных групп (генетические, структурные, метаболические, иммунные, инфекционные и неизвестные) с возможностью дальнейшего расширения, которое зависит от поступлений новых данных.

Во многих случаях причины заболеваний могут быть множественными, и это нормально, поскольку одно не исключает другое. Например, туберозный склероз имеет как генетическую, так и структурную этиологию. Поэтому нет однозначного метода лечения, способного избавить пациента от симптомов заболевания. Лечащими врачами назначается как противосудорожная терапия, так и хирургическое лечение (электрокоагуляции, криодеструкция). Пациент может иметь целый список коморбидных состояний, которые могут проявляться симптомами любого заболевания.

С недавнего времени возрастает уровень понимания и диагностики коморбидных состояний. А это значит, что психологические и поведенческие симптомы вовремя выявляются и соответственно корректируются. Описание специфических коморбидностей с определенной этиологией позволяет обнаружить заболевание на ранней стадии, начать адекватную диагностику и назначить своевременное лечение.

Следует отметить, что девочки с мутацией гена PCDH19 находятся в зоне высокого риска развития поведенческих нарушений аутистического спектра, которые могут представлять куда более серьезную проблему, чем судороги в подростковом и взрослом периодах.

На рассмотрение ученых в области эпилептологии был предложен термин «генетический», обсуждение которого вызвало интенсивные дискуссии. Большинство специалистов согласны с тем, что термин «идиопатический» является устаревшим и многие медицинские учреждения более его не используют. Но все же, некоторые эксперты, заявляют о том, что им комфортно употреблять этот термин в работе. Кроме того, возникло большое разночтение в новом варианте, поскольку многие думают, что генетическая мутация, причина данного состояния, уже определена либо наследована. Однако, понятие «генетический» включает в себя несколько концепций, среди которых одна или сразу все могут подходить одному конкретному пациенту. Наиболее простая ситуация, когда причинная генетическая мутация известна. На сегодняшний день мы знаем лишь небольшое количество специфических генетических мутаций, ответственных за возникновение эпилепсии, хотя ученые находят все больше *de novo* мутаций. Это объясняет отсутствие других больных эпилепсией в семье, а также сомнения членов семьи в принятии генетического происхождения заболевания. Этот пример показывает разницу между понятиями генетический и наследственный, поскольку термин «генетический», не значит наследственный. С другой стороны, генетическая мутация может быть унаследованной, но не полностью пенетрантной, а это значит, что данный индивидуум является носителем мутации без клинических проявлений заболевания. В иных ситуациях, сложный паттерн наследования может быть выявлен в комбинации, где ряд генов повышают риск развития заболевания, а мутации одного гена может быть недостаточно для возникновения эпилепсии.

В большинстве случаев термин «генетический» используется для того, чтобы обозначить, что близнецовые и семейные исследования убедительно свидетельствуют в пользу генетической основы. В таких случаях этиологический ген, как правило, бывает неизвестным и научное обоснование зиждется на клинических генетических исследованиях.

Таким образом, идиопатические генерализованные эпилепсии будут относиться либо к генерализованным генетическим эпилепсиям либо генерализованным эпилепсиям с неизвестной этиологией.

Специфично для генерализованных эпилепсий, что обширная группа эпилептических синдромов идиопатических генерализованных эпилепсий хорошо очерчена и используется с термином «идиопатический», что, по существу, обозначает генетический. Эта группа составляет четверть всех эпилепсий. Коллективное название «идиопатические генерализованные эпилепсии» включает в себя синдромы детской абсанс эпилепсии, ювенильной абсанс эпилепсии, ювенильной миоклонической эпилепсии и эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-клоническими припадками. Однако существуют пациенты, симптомы заболеваний которых не подходят ни в один из этих четко описанных синдромов.

Убедительные данные, полученные из семейных и близнецовых исследований показывают, что генетические факторы (обычно неизвестные на сегодняшний день) играют доминирующую этиологическую роль. У пациентов, у которых генерализованная эпилепсия не может быть классифицирована как одна из ранее перечисленных или недостаточно доказательств для подтверждения генетической основы, данное состояние может быть определено как неизвестной этиологии. Это значит, что генерализованная эпилепсия может быть классифицированной генерализованной генетической эпилепсией только в случае, когда в наличии есть достаточно информации, указывающей на генетическую основу. Например, пациент с клиническим диагнозом «специфический синдром генерализованной идиопатической эпилепсии», такой как ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ), при которой эпилептические припадки в семейном анамнезе не выявлялись.

В настоящее время ведущими учеными в области эпилептологии обсуждается вопрос о том, нужно ли классифицировать ЮМЭ как генерализованную эпилепсию неизвестной этиологии либо генерализованную генетическую эпилепсию, основываясь на доказательствах того, что эту генетическую основу было выявлено у других пациентов с таким же синдромом.

Кроме прочего, в некоторых странах термин «генетический» несет значительную культуральную нагрузку, что ведет к возникновению дополнительной стигмы в отношении пациентов с эпилепсией. Это очень важный аспект, и поэтому необходимо найти решение с разъяснением определения «генетический» в контексте этиологии. Следует понимать, что «генетический» это не значит «наследственный», а является лишь обычной причиной множества человеческих заболеваний.

В некоторых странах термин «генетический» в качестве стигмы создает значительные проблемы в плане заключения браков и создания семей. Данная классификация существует для помощи людям с эпилепсией, а не для того, чтобы усложнить их жизнь. Поэтому в подобном случае, клиницисту рекомендуется классифицировать пациента, как имеющего генерализованную эпилепсию неизвестной этиологии в случае, если термин «генерализованная идиопатическая эпилепсия» будет заменен на «генерализованную генетическую эпилепсию».

Еще одним термином, который обсуждается учеными, является «эпилептические энцефалопатии». Эти состояния были четко описаны в работе A. Berg, в которой высказывается идея, что у пациентов, с указанной патологией, эпилептическая активность сама по себе вызывает тяжелые когнитивные и поведенческие нарушения, не соответствующие субстрату поражения. У всех лиц с эпилепсией глобальные или селективные нарушения могут быть различной степени тяжести и могут ухудшаться с течением времени.

Термин «эпилептические энцефалопатии» для специфической группы эпилепсий распространился повсеместно, особенно в отношении тяжелых эпилепсий грудничкового и раннего детского возраста. Это определение включает в себя множество хорошо узнаваемых синдромов таких как синдромы Веста и Леннокса – Гасто. Кроме того, это обозначение можно так же использовать и для множества недавно описанных состояний, таких как энцефалопатии CDKL5 и CHD2.

Продолжение обзора читайте в следующем номере