ІННОВАЦІЙНІ НАУКОВІ досягнення: перспективи розвитку дитячої неврології

За матеріалами 13-го Конгресу Європейського товариства дитячої неврології (EPNS) (17–21 вересня 2019 р., Афіни, Греція)

А.Г. Кириченко[1], А.Ф. Нечай[2], Н.О. Смульська[2], Т.І. Стеценко[3]

Нещодавно у Греції відбувся 13-й Конгрес Європейського товариства дитячої неврології (EPNS). Його програма відображала назву цьогорічного конгресу: «Дитяча неврологія та рідкісні захворювання: генетика та навколишнє середовище, прогресування та моделювання». Захід співпав із проголошенням 2019-го — «Роком рідкісних захворювань». Президентом організаційного та наукового комітету 13-го Конгресу EPNS став професор неврології та педіатрії Дімітріос І. Зафейріоу (Dimitrios I. Zafeiriou). Разом із ним голова наукового та дослідницького комітету EPNS, професор Barbara Plecko та її команда уклали унікальну наукову програму, яка включала 12 інтерактивних ранкових навчальних семінарів, 6 пленарних сесій, паралельні засідання, сателітні симпозіуми та 491 постерну презентацію. Серед основних тем Конгресу: «Невідкладна та критична неврологічна допомога», «Рідкісні нейрогенетичні та нейрометаболічні захворювання», «Клінічні дослідження та реєстри», «Сон», «Епілепсія», «Рухові та нейром'язові розлади», «Інтелектуальні порушення і розлади аутистичного спектра».

У цьогорічному конгресі взяли участь 1799 делегатів із 75 країн. Розпочався захід із церемонії відкриття, на початку якого зі словами привітання до учасників звернувся президент EPNS професор Самер Зубері (Sameer Zuberi). Як він зазначив, конгрес — це чудовий форум, під час якого можна не лише освіжити основу своїх знань, а і дослідити інновації в галузі дитячої неврології. Наукову програму конгресу за традицією відкрили лекцією лауреата премії Айкарді (Aicardi Award Lecture). Зазначену премію присуджують раз на 2 роки поважним науковцям, які продемонстрували найвагоміші досягнення у сфері дитячої неврології. Цього року з такою лекцією виступив професор дитячої неврології університету м. Лювен (Бельгія), попередній президент EPNS Лівен Лаге (Lieven Lagae).

Його лекція на тему «Міс Розуміння — грецька богиня клінічних досліджень» ('Miss Understanding is the Greek Goddess of Clinical Research') була присвячена проблемам, проривам, успіхам і невдачам клінічних досліджень у галузі дитячої неврології. Професор Лівен Лаге наголосив на зростанні ролі високотехнологічних діагностичних і моніторингових засобів, які стають основою штучного інтелекту — безсумнівного учасника діагностично-лікувального процесу найближчого майбутнього. Він акцентував на важливості спілкування та комунікації дослідників, оскільки сучасний учений усе частіше у своїй науковій діяльності лишається сам на сам у світлі монітора. Доповідач зауважив, що завдяки прориву в галузі генної терапії з'являється нова популяція пацієнтів — із модульованим перебігом захворювання.

Новітні досягнення в галузі епілептології

Темі епілепсії в дітей було присвячено декілька виступів під час пленарних сесій, три паралельні сесії та два ранкові інтерактивні навчальні семінари. Провідними аспектами навчальних семінарів були семіологія судом у дітей із ранніми епілептичними енцефалопатіями та диференційна діагностика епілепсії й неепілептичних нападів у дітей. Доповідачі представляли відеоматеріали, а також відбувалася жвава дискусія. Паралельні сесії відкрили доповіді про: точну терапію при епілепсії — професор Алексіс Арзіманоглу (Alexis Arzimanoglou, Франція); нестабільний перебіг епілепсії та кластерні судоми — професор Хелен Кросс (Helen Cross, Велика Британія); довготривалі результати після нейрохірургічних операцій у дітей з епілепсією — професор Кіз Браун (Kees P.J. Braun, Нідерланди). Точна терапія епілепсії передусім стосується пацієнтів, у яких мутації або є причиною виникнення цього найпоширенішого захворювання нервової системи, або значною мірою чинять вплив на формування епілепсії. Нині точна терапія є реальною, оскільки розуміння природи дефектів надає змогу використовувати для лікування найефективніші чинники, запобігаючи призначенню неефективних або шкідливих препаратів, а також наближає до генної терапії епілепсії (сьогодні стає реальністю генна терапія пацієнтів із синдромом Драве).

Стосовно кластерних судом професор Хелен Кросс зазначила, що вони виникають у 18–60 % тих, хто страждає на епілепсією, найчастіше — у пацієнтів із синдромом

[1] Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, [2] Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1, [3] Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Веста та іншими ранніми епілептичними енцефалопатіями, при синдромі Леннокса–Гасто, генетичних епілепсіях (синдром Драве, мутація PCDH19), лобовій епілепсії (аутосомно-домінантній і структурній), а також є типовими для 40 % жінок з епілепсією в перименструальний період. Для лікування кластерних судом найдієвішими чинниками є бензодіазепіни, фенобарбітал, кетогенна дієта, стероїди та стимулятор блукаючого нерва.

Професор Кіз Браун зауважив, що раннє хірургічне втручання у дітей із підтвердженими структурними епілепсіями сприяє кращому віддаленому прогнозу, зокрема щодо розвитку; для цієї когорти пацієнтів аксіома «час — це мозок» набуває такого ж вагомого значення, як і для пацієнтів з інсультами.

Різноманітні аспекти епідеміології, діагностики та лікування дітей з епілепсією висвітлювали під час усних презентацій. Джозеф Сімондс (Joseph Symonds, Велика Британія) доповів, що під час національного когортного дослідження епілепсії в дітей раннього віку виявлено, що епілептичні напади у дітей віком до 3 років трапляються із частотою 1 : 400 і у 35 % пацієнтів розвивається фармакорезистентна епілепсія. Виступ Рубена Роша (Ruben Rocha, Португалія) був присвячений електричному епілептичному статусу сну та необхідності щонайшвидшого лікування при цьому стані. У дітей із таким розладом часто лишаються когнітивні та поведінкові проблеми; найдієвішими засобами названо стероїди та клобазам.

Професор Лівен Лаге доповів також про результати клінічних досліджень (III фаза) ефективності та безпечності застосування фенфлураміну в дітей із синдромом Драве. Як зауважив Андреас Брунклаус (Andreas Brunklaus, Велика Британія), серед пацієнтів із синдромом Драве простежується підвищений ризик смерті та необхідність обговорення цього аспекту з батьками цих пацієнтів.

Доповідь Барта ван ден Мюнкхофа (Bart van den Munckhof, Нідерланди) була присвячена електричному епілептичному статусу під час сну (ESES) у пацієнтів із перинатальним таламічним ураженням. Як наголосив доповідач, ESES розвивається переважно у пацієнтів із таламічним ураженням, які потребують проведення електроенцефалографічного (ЕЕГ) моніторингу сну раз на рік для своєчасного виявлення цього розладу. Багато виступів присвячували синдрому Драве та епілепсіям, пов'язаним із мутаціями гена SCN1A. Однією з провідних стала доповідь Андреаса Брунклауса щодо створення новітнього програмного інструменту для передбачення розвитку фенотипу в пацієнтів із мутаціями SCN1A залежно від віку дебюту нападів і власне характеристик мутації. Застосування такого інструменту дасть змогу розпочати раннє лікування у цих пацієнтів (нині працюють над створенням веб-порталу для цієї програми).

Невідкладні стани в дитячій неврології

Перше пленарне засідання присвятили питанню ургентної неврології. Тема доповіді професора Фенелли Кіркхем (Fenella Kirkham, Велика Британія) — «незрозуміла кома» («unexplained coma»). Найчастіша причина розвитку коми у дитячому віці — енцефаліт. При визначенні етіології процесу важливим є ретельний збір анамнезу. Як зазначила професор, увагу слід звернути на: наявність висипань (вітряна віспа — varicella zoster virus, розеола — герпесвірус людини 6-го типу (HHV6), контакт із тваринами, комахами), хвороба «котячої подряпини», хвороба Лайма, малярія; герпес або стоматит (HHV6), брак вакцинації (поліомієліт, кір, паротит, краснуха); сімейний анамнез (наявність у матері вірусу імунодефіциту людини — HIV); історія подорожей (для виключення сказу, арбовірусів і малярії). Вона акцентувала увагу на зв'язку між клінічною картиною та можливим етіологічним агентом. У дітей, які перебувають у комі, часто наявні такі захворювання, як гостра некротична енцефалопатія, лімбічний енцефаліт, церебральна малярія, гемолітико-уремічний синдром, грижі (центральні або невідомого розташування). Доповідач наголосила, що обов'язковим методом обстеження залишається магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку.

Професор Лівен Лаге презентував докладну доповідь щодо сучасних тенденцій лікування епілептичного статусу в пацієнтів дитячого віку з урахуванням патогенезу, етіології, вікових характеристик:

- перший етап — догоспітальний/госпітальний — введення бензодіазепінів удома або в школі (спосіб введення може бути різноманітний — букальний, ректальний, внутрішньом'язовий), за потреби — повторне введення;
- другий етап — на основі нових доказів — внутрішньовенне введення леветирацетаму в дозуванні 40 мг/кг (максимально 2500 мг) або фенітоїну в дозуванні 20 мг/кг (максимально 2000 мг), пропоновані раніше вальпроати та фенобарбітал внутрішньовенно нині є неактуальними;
- третій етап — за наявності рефрактерного/суперрефрактерного епілептичного статусу — в умовах реанімаційного відділення — стероїди, імуноглобуліни внутрішньовенно, пропофол (2 мг/кг), кетамін, кетогенна дієта, анакінра (неглікозильована рекомбінантна форма людського антагоніста рецепторів інтерлейкіну 1).

Ведення педіатричних пацієнтів із порушеннями мозкового кровообігу

Доповіді учасників паралельної секції були присвячені питанням інсультів у дитячому віці. Про проблеми в діагностиці, що виникають на ранніх етапах після виникнення гострого інсульту в дитячому віці, доповіла професор Майя Стайнлін (Maja Steinlin, Швейцарія), хоча згодом у суспільстві підвищилася поінформованість про інсульти. Вона зауважила, що нині існує суттєва різниця між діагностикою інсультів у дітей і дорослих, акцентувавши на тому, що диференціальний діагноз на ранніх етапах проводиться між мігренню, судомами, інфекцією та іншими хворобами.

Найінформативнішим методом раннього встановлення діагнозу інсульту в дитячому віці залишається МРТ, що виключає проведення зайвих обстежень. Існує потреба в чіткому алгоритмі дій у разі підозри на інсульт. Стосовно терапії професор наголосила, що таке лікування має бути суто індивідуальним: тромбоектомія може бути проведена при великих судинних оклюзіях, тромболітична терапія — при менш виражених змінах; введення аспірину, як було можливо раніше, використання гепарину — за наявності спеціальних показань. Під час усних презентацій

доповідачі висвітлювали питання епідеміології та ретроспективних спостережень дітей, які перенесли інсульти. Професор Хізер Фуллертон (Heather Fullerton, США) розповіла про інтернаціональну співпрацю лікарів із Канади та США з дослідження впливу вірусу вітряної віспи (VZV) на розвиток фокальних церебральних артеріопатій. Люсія Герст (Lucia Gerst, Німеччина) представила дані національного дослідження за 2015–2017 рр. за участю 164 дітей щодо: поширеності артеріальних ішемічних інсультів і станів, що призвели до розвитку гострого інсульту; аналізу ефективності допомоги в гострому періоді та наявності залишкових явищ. Марія Міліоді (Maria Milioudi, Греція) на прикладі семи пацієнтів зауважила про наявність клінічної обізнаності щодо існуючих васкулопатій у дітей із нейрофіброматозом 1-го типу, які можуть призводити до розвитку інсульту та погіршення загального стану дитини.

Професор Ана Чека-Рос (Ana Checa-Ros, Велика Британія), доктор медичних наук зі спеціальності педіатрія, Університет Астон, при варіаціях рівня білка, що зв'язує кальцій (S100B), у популяції дітей із розладом із дефіцитом уваги та гіперактивністю (РДУГ) запропонувала застосування комбінованої терапії, яка включає метилфенідат, мелатонін та омега-3 жирні кислоти. РДУГ діагностують у дітей віком до 12 років, захворювання проявляється поведінковими розладами та утрудненням під час навчання, у багатьох випадках він зберігається в дорослому віці. Здебільшого при РДУГ достатньо фармакологічного лікування. Особливо цікавим є результати щодо лікарських засобів із подвійним механізмом дії, агоністів слідових амінних рецепторів і сполук із властивостями, що поліпшують когнітивні функції.

Доктор Вольфганг Мюллер-Фельбер (Wolfgang Müller-Felber, Німеччина) університету Людвіга-Максиміліана представив доповідь про гострі паралічі та їх можливі причини. Зокрема, він розповів про диференціальну діагностику між гострими проблемами спинного мозку та гострими спінальними інсультами й запальним мієлітом. Доповідач зауважив, що часто ознаки гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) схожі на прояви мігрені, постіктального стану, конверсійного розладу, енцефаліту. Стани, які мають схожі з ГПМК симптоми, але різну етіологію, зустрічаються у десять разів частіше. Ентеровірус D68 викликає картину в'ялого гострого паралічу, подібну до проявів поліомієліту. Доповідач акцентував на необхідності застосування низки лабораторних тестів. Так, для встановлення відповідного діагнозу слід визначити антитіла проти мієлінового олігодендроцитарного глікопротеїну (анти-MOG) та аквапорину 4, олігоклональні смуги; антинуклеарні антитіла (АНА), застосовувати полімеразну ланцюгову реакцію для виявлення вірусів простого герпесу (HSV), вірусу Епштейна–Барр (EBV), ентеровірусів; проводити серологічні тести для виявлення борелій. Він наголосив на необхідності диференціювання ураження нервової системи та ушкодження м'язів, які також проявляються м'язовою слабкістю, та оцінювання рівня активності креатинфосфокінази в крові. Флоріан Хейнен (Florian Heinen, Німеччина) університету Людвіга-Максиміліана, висвітлюючи тему мігрені, продемонстрував результати дослідження ефективності транскраніальної магнітної стимуляції як методики, що впливає на патогенез мігрені через дію на систему трійчастого нерва.

Діагностика й лікування інфекційних та аутоімунних уражень нервової системи у дітей

Крістін Бенету (Cristine Benetou, Велика Британія), дитячий неврологічний центр Лондона, доповідала про ранню діагностику та лікування педіатричних аутоімунних енцефалітів. Як і при інших енцефалітах, за цих станів слід проводити диференційну діагностику з травматичним, метаболічним, інфекційним, онкологічним та генетичним ураженнями головного мозку. Під час її виступу йшлося про анти-NMDA енцефаліти (спричинені антитілами до NMDA-рецепторів), першими симптомами яких можуть бути епілептичні напади, різноманітні психіатричні симптоми, амнезія, агресія, вегетативні та рухові розлади. Вона наголосила на важливості вчасного діагностування та швидкого призначення імуносупресивної терапії, оскільки для дитини за таких випадків час має ключове значення щодо прогнозу. За спостереженнями, імунна терапія є ефективною при лікуванні дітей.

Доктор Річард Ідро (Richard Idro, Уганда) доповідав про вірусні енцефаліти та їх поширеність у світі. Він представив статистику щодо вірусних енцефалітів у західних країнах — 7,4 випадка на 100 тис. населення. Згідно з даними видання Lancet, 2015 р. від гострого вірусного енцефаліту у світі померло 150 тис. осіб. Найчастіше це був герпетичний енцефаліт, або викликаний вірусами: Західного Нілу, лихоманки Денге, японського енцефаліту, кліщового енцефаліту, вірусом Епштейна–Барр, кору, краснухи. Доповідач акцентував увагу на вірусних енцефалітах, які не зустрічаються в Європі, зокрема тих, які викликані вірусом Західного Нілу, хоча зрідка вони трапляються і в Україні. У 80 % осіб інфікування вірусом має асимптомний характер, у 19,3 % проявляється лихоманкою, а у 0,7 % — енцефалітом. Існує вакцина проти японського енцефаліту та лихоманки Денге.

Лікар Лорен Крупп (Lauren Krupp, США) представила результати дослідження PARADIGMS за участю 213 дітей, присвяченого вивченню перебігу розсіяного склерозу (РС) та ефективності лікування фінголімодом. Продемонстровано ефективність фінголімоду, на відміну від інтерферонів, при дебюті багатовогнищевого склерозу в дітей, зменшення появи нових вогнищ і рецидивів.

Зазначену тему продовжила доктор Алінор Де Шалю (Alienor De Chalus, Франція). Вона доповіла про частоту та особливості багатовогнищевого склерозу, що починається в дитячому віці та зустрічається у 3–10,5 % усіх пацієнтів із РС. На відміну від дорослих, у дітей на початку захворювання відзначається характерне домінування запалення в природі патології, високий ризик рецидивів, когнітивна дисфункція (у 1/3 дітей). Доповідачка розповіла про критерії Макдональда 2017 р. і зауважила, що при відповідній клінічній картині, але за відсутності МРТ-ознак, необхідно проводити дослідження олігоклональних смуг у ліквор. У разі отримання позитивних даних діагностують РС згідно з новими критеріями та розпочинають своєчасне лікування, яке добре впливає на прогноз захворювання. Упровадження в клінічну практику нових критеріїв діагностики засвідчило краще виявлення нових випадків захворювання та сприятливий прогноз щодо його лікування.

Кумапан Дейва (Kumaran Deiva, Франція), експерт із питань нейроімунології з командою, представив доповідь про аутоімунні енцефаліти в дітячій популяції. Він інформував про нейроімунологічні ураження, що пов'язані з антитілами до поверхневих рецепторів нейронів (NMDA, anti-GAD, anti-MOG, LG1, Caspr2, Contactin2, AMPA, GABAa, GABAb, GlyrR, D2R) та онконевральних інтрацелюлярних антитіл (anti-Hu, Ma, Ri, Yo, CV2). Клінічно вони мають стадійний перебіг: перша стадія — катаральні явища, схожі на ознаки гострих респіраторних вірусних інфекцій; на другій — з'являються психічні симптоми, потім рухові дискінетичні симптоми, кататонія аж до коматозного стану. Доповідач зауважив, що 47 % дітей не відповідають на першу імуносупрессивну терапію. Загалом прогноз щодо лікування таких уражень позитивний, лише 12 % дітей мають рецидиви. У лікуванні рекомендовано застосовувати ритуксимаб тільки якщо немає відповіді на перший імуносупресивний курс терапії. Цікавою була інформація про те, що тригером аутоімунного запалення може бути вірус простого герпесу людини, проте слід розрізняти прояв герпетичного первинного енцефаліту та аутоімунного, за якого основними першими скаргами буде поява психіатричних симптомів і порушення сну, чого ніколи не буває в разі герпетичного енцефаліту. Підсумовуючи, він наголосив на зв'язку між нейроімунологічними захворюваннями та потенціальним генетичним ризиком схильності до їх розвитку, однак це питання потребує подальшого вивчення.

Кевін Ротасі (Kevin Rotasy, Німеччина), доповідав про монофазні демієлінізуючі захворювання нервової системи у дітей — гострий розсіяний енцефаломієліт, анти-MOG та анти-аквапорин-4 енцефаліт (синдром Девіка). Під час виступу він зосередив увагу присутніх на патогенезі, діагностиці й ефективному лікуванні, що відрізняється від ведення пацієнтів із множинним склерозом, і кращому прогнозі хвороби.

Доктор Мінг Лім (Ming Lim, Велика Британія) представив доповідь щодо лабораторної діагностики аутоімунних захворювань нервової системи. Він зауважив, що є нагальна потреба у правильному проведенні досліджень спинномозкової рідини. Плеоцитоз (> 50 лімфоцитів у 1 мкл) оцінюють як значущий, нейротрофілія може бути при хворобі Бехчета, синдромі Девіка. Індекс IgG змінюється при порушенні гематоенцефалічного бар'єру. Тому слід визначати додаткові біомаркери та олігоклональні антитіла, які виявляють за різних запальних інфекцій. Доповідач представив цікавий аналіз даних літературних джерел, згідно з якими у 10 % дітей з епілепсією фіксують аутоімунні специфічні біомаркери-антитіла. Насамкінець він зазначив, що на першому місці в діагностиці має бути клінічна оцінка стану дитини, а лише потім застосування необхідного спектра лабораторних тестів.

Лікар Маргарита Носадіні (Margherita Nosadini, Італія) представила сучасну інформацію щодо імунотерапії в педіатричній нейроімунології. Нині як терапію першої лінії продовжують застосовувати пульс-терапію метилпреднізолоном, уведення високих доз імуноглобулінів або плазмаферез. Як другу лінію рекомендовано ритуксимаб або циклофосфамід. Доповідачка наголосила, що при гострих захворюваннях і рецидивах необхідно застосовувати пульс-терапію з поступовим зменшенням дозування оральних кортикостероїдів, а в разі хронічних станів (особливо при хворобі Девіка) — довготривалий прийом орального метилпреднізолону. Є певний підхід до застосування імуноглобулінів: при гострих станах — одноразово; при хронічних — 1 день що 2–4 тижні в дозуванні 0,5–1 г/кга. Як альтернативу імуноглобулінів застосовують плазмаферез, хоча існує велика кількість побічних явищ (до 66 %). Ритуксимаб широко використовують як препарат другої лінії в дозі 375 мг/м^2 щотижня (4 тижні при монофазному перебігу або 1000 мг що 2 тижні, № 2). У разі рецидиву можна повторити курс ритуксимабу через 6 місяців після першого в тому самому дозуванні, тривалістю 4 тижні. Необхідно пам'ятати про ризики побічних явищ, таких як реакція на введення, гіпогаммаглобулінемія, ризик розвитку інфекцій, прогресуюча лейкоенцефалопатія та ін. Додаткова терапія включає мікофенолату мофетил, який активно використовують при інших педіатричних аутоімунних станах. Під час дослідження побічні явища фіксували у 18 % дітей. Як зазначила доповідачка, за недостатньої відповіді на лікування або в разі виникнення побічних явищ необхідно застосовувати метилпреднізолон разом із імуноглобулінами або азатіоприн разом із ритуксимабом або з мікофенолату мофетилом. Із нових препаратів нині випробовують і досліджують екулізумаб і токлізумаб, які дозволені Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) як альтернатива при надзвичайно резистентних випадках хвороби Девіка та хвороби Шегрена. Головний акцент лікарка робила на своєчасно встановлений діагноз і призначення адекватної терапії, тому що кожна година за цих станів відіграє ключову роль.

Теа Джакоміні (Thea Giacomini, Італія) також продовжила тематику аутоімунних уражень нервової системи. Її доповідь була присвячена причинам педіатричного невриту оптичного нерва та анти-MOG енцефалітам. Неврит зорового нерва, який може бути симптомом інших демієлінізуючих захворювань, таких як гострий розсіяний енцефаломієліт, хвороби Девіка, дебюту РС, анти-MOG. У дітей він клінічно відрізняється від перебігу в дорослих, частіше виникає у хлопчиків, його перебіг без ретробульбарного болю; у 13–36 % встановлюють білатеральне ураження й асоціацію з РС (здебільшого у дорослих). На початку захворювання фіксують тяжкі зорові проблеми, проте на тлі лікування відбувається відновлення зору.

Дуже цікавою була доповідь групи вчених із мультицентрового дослідження про синдром Лея. Ця патологія зустрічається в 1 із 40 тис. новонароджених, здебільшого дебютує у віці від 0 до 12 місяців із когнітивних проблем і рухових симптомів. Як зауважили дослідники, цей синдром має мультифакторіальну природу — виявлено понад 80 мітохондріальних і ядерних генів, мутації яких патогенетично викликають захворювання. Зокрема, мутації порушують роботу циклу Кребса та комплексу піруватдегідрогенази. Під час МРТ можна побачити патогномонічні симетричні вогнища в базальних гангліях, а в лікворі збільшується вміст лактату. Діагноз установлюють за допомогою генетичної панелі для мітохондріальної ДНК (Whole Exom) і панелі для рухових порушень.

Нові методи лікування неврологічних захворювань на основі досягнень молекулярної біології та генної інженерії

Окрему секцію конгресу присвятили хворобам із порушенням функцій нейротрансмітерів, до яких належать деякі амінокислоти (гліцин, глутамат, γ-аміномасляна кислота (ГАМК), ацетилхолін), нейропептиди, біогенні аміни (допамін і серотонін).

Томас Опладен (Thomas Opladen, Німеччина) надав сучасну інформацію щодо нейротрансмітерних захворювань. Він пояснив клінічну картину нового захворювання, пов'язаного з дефіцитом сукцинат-семіальдегід-дегідрогенази (SSADH), яка чинить вплив на метаболізм ГАМК у циклі Кребса, внаслідок чого не утворюється сукцинат, а збільшується вміст іншого продукту розпаду ГАМК — γ-гідроксибутирату — та власне ГАМК. Клінічно це проявляється порушенням загального та когнітивного розвитку, гіпотонією, атаксією, поведінковими проблемами, порушенням сну та судомами. Діагноз встановлюють за виявлення порушень вмісту органічних кислот у сечі (високий рівень 4,5-дигідроксигексанової кислоти та γ-гідроксибутирату), а генетична мутація стосується гена ALDH5A1. Судоми контролюють вальпроатами, карбамазепіном і ламотриджином. Доповідач акцентував увагу на симптомах нейротрансмітерних захворювань — так званих симптомах із народження: синдромі млявої дитини із затримкою розвитку з трансформацією надалі в дистонію, гіпотонію тулуба, що супроводжується окулогірними кризами, птозом, паркінсонізмом, вегетативними порушеннями (гіпоглікемія, температурна дизрегуляція, виражена пітливість).

Цікавою була також доповідь, присвячена етіології дистонічної форми дитячого церебрального паралічу. Доктор Ніколетта Смірні (Nikoletta Smyrni, Греція, США) представила роботу великої дослідницької групи з вивчення генетичних мутацій у дітей зі спастико-дистонічною формою дитячого церебрального паралічу (ДЦП) криптогенної етіології. Вона надала статистику криптогенної спастико-дистонічної форми ДЦП у дітей — у 40 % випадків. Група науковців оцінювала дані повноекзомного секвенування у певної групи дітей. Зокрема, виявлено *de novo* мутації CACNA1E, TUBA1A, AUTS2, GRIA3, MED12, NSUN2. У висновках вона акцентувала увагу на необхідності проведення молекулярно-генетичного дослідження при всіх криптогенних спастико-дистонічних формах ДЦП.

Темі вродженої міастенії, нервово-м'язових і нейрогенетичних порушень у дітей були присвячені чотири паралельні сесії. Доповідачі представили не лише презентаційні, але й відеоматеріали для навчання диференційної діагностики та визначення методів лікування нервово-м'язових розладів. Жвава дискусія серед доповідачів та учасників конгресу відбувалася не тільки після кожної доповіді, але й постерних презентацій (загалом їх було 491).

Професор Ульріке Шара (Ulrike Schara, Німеччина), завідувачка кафедри дитячої неврології та заступник директора відділення педіатрії в університетській клініці міста Ессен, розповіла про вроджену міастенію: етіологічні та клінічні особливості перебігу захворювання, утруднення під час діагностики у немовлят, тяжкість міастенічних кризів; а також охарактеризувала нові напрями лікування цієї патології.

Професор Даглас Фельтнер (Douglas E. Feltner, США), лікар, учений і фармацевт із понад 20-річним досвідом у царині розробки клінічних лікарських засобів і трансляційної медицини, зосередив увагу присутніх на дослідженнях із неврології, психіатрії та нейронаук. Він доповів про генно-інженерну терапію при спінальній м'язовій атрофії типу 1 (SMA 1). Спінальна м'язова атрофія, або проксимальна спінальна аміотрофія, — це спадкове захворювання, при якому відбувається порушення функції рухових нервових клітин спинного мозку, що призводить до прогресивного розвитку слабкості м'язів, їх атрофії, а зрештою — до знерухомлення пацієнта. Тяжкість симптомів і вік дебюту захворювання залежать від його типу. SMA1 — рідкісне генетичне захворювання, зумовлене мутацією в гені мотонейрона виживання 1 (SMN1). Ген кодує SMN — білок, що має вирішальне значення для підтримки і функціонування рухових нейронів. За браку функціонального SMN моторні нейрони гинуть, що призводить до виснажливої та часто фатальної м'язової слабкості. SMA, викликаний мутаціями в гені SMN1, зазвичай підрозділяють на кілька підтипів залежно від віку виникнення і ступеня тяжкості захворювання. Зокрема, SMA з інфантильним початком є найтяжчим і найпоширенішим підтипом. Серйозність симптомів SMA переважно пов'язана з тим, наскільки добре інші гени (наприклад, SMN2) можуть компенсувати втрату функції SMN1. Це частково асоціюється з кількістю копій гена SMN2, наявних у хромосомі. Тоді як здорові особи несуть дві копії гена SMN2, в осіб зі SMA може бути варіант між однією і чотирма копіями; чим більша кількість копій SMN2, тим менша тяжкість захворювання. Деякі типи фіксують уже під час або до народження, натомість інші не проявляються до дорослого віку. Кожна 35-та особа є безсимптомним носієм мутації, яка може призводити до розвитку SMA, хоча дитина із цим захворюванням народжується, коли зустрічаються дві такі мутації — з боку матері та батька. Це відбувається приблизно раз на 6 тис. народжень — у сім'ях, де ніхто, як правило, не чув про таку хворобу, де не було родичів із цією патологією або шкідливих чинників середовища, нічого, що могло б спровокувати високий ризик генетичних проблем. Причина захворювання — мутації в гені SMN1, розташованому на 5-й хромосомі. Доповідач навів детальні дані клінічного дослідження фази 1/2-A onasemnogene abeparvovec — засобу генної терапії на основі аденоасоційованих вірусних векторів, який надає повну функціональну копію гена SMN людини в клітини-двигуни-мішені.

Одноразове внутрішньовенне введення призводить до експресії білка SMN в рухових нейронах дитини, що поліпшує м'язові рухи й функції, сприяючи виживанню дитини зі SMA. Також було продемонстровано значне поліпшення здатності досягати основних етапів розвитку моторики, таких як контроль голови і спроможності сидіти без підтримки в дітей із раннім початком терапії, які отримували онасемногеном абепарвовек (onasemnogene abeparvovec), препарат Золдженсма (Zolgensma). Найпоширенішими побічними ефектами терапії є підвищення активності ферментів печінки і блювання. Тому функції

печінки пацієнтів слід контролювати протягом щонайменше 3 місяців після введення онасемногену абепарвовеку.

Доповідь доктора Кевіна Штрауса (Kevin A. Strauss) із колегами (США, Канада та Австралія) теж була присвячена використанню онасемногену абепарвовеку як генної замісної терапії при передсимптомній атрофії м'язів хребта. Омар Даббоус (Omar Dabbous, США) зазначив, що SMA1 є основною генетичною причиною дитячої смертності. Нині з'являються нові методи лікування цієї патології, зокрема і замісна терапія гена AVXS-101 (онасемногену абепарвовеку, препарат Золдженсма). Це потенційне «рятувальне коло» для новонароджених і немовлят, життя яких в іншому разі було б коротким та обтяжливим. Наразі це перша генотерапія з потенціалом відновлення рухової та дихальної функції при SMA1.

Професор Ведрана Міліч Расіч (Vedrana Milic Rasic, Сербія), клініка неврології і психіатрії для дітей та молоді, медичний факультет Белградського університету, інформувала про спільну дію генів SMN2 і SERF1A у пацієнтів із ранньою стадією спінальної м'язової атрофії.

Про ефективне застосування генної замісної терапії (онасемногену абепарвовеку) при спінальній м'язовій атрофії типу 1 і глобальну ключову програму дослідження III фази (STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP) розповів професор Еудженіо Меркурі (Eugenio Mercuri, Італія), кафедра дитячої неврології Католицького університету (Рим).

Із доповіддю про проміжні результати застосування нусінерсену (Spinraza) при SMA виступив Безіл Даррас (Basil T. Darras, США), професор неврології Гарвардської медичної школи, директор відділення клінічної неврології та заступник головного невролога дитячої лікарні Бостона, директор нервово-м'язової програми і клінічної асоціації м'язової дистрофії. Він детально розповів про препарат нусінерсен — антисмисловий олігонуклеотид, який сприяє підвищенню продукування SMN-білка через ген SMN2. Дані 15-місячного мультицентрового рандомізованого подвійного сліпого контрольованого плацебо дослідження III фази CHERISH, присвяченого визначенню ефективності нусінерсену в пацієнтів зі SMA віком 2–12 років із пізнім дебютом (поява симптомів у віці > 6 міс.), засвідчили, що застосування згаданого препарату сприяло прогресивному поліпшенню моторної функції у дітей зі SMA 2 і 3-го типів при загальній хорошій переносимості. Діти з пізнім початком SMA, які отримували нусінерсен внутрішньочеревно, демонстрували значно більше шансів на поліпшення рухової функції порівняно з тими, хто приймали плацебо. Нусінерсен здатний викликати суттєві зміни в клінічному перебігу SMA. Отримані дані, наведені в доповіді, відповідають результатам попередніх відкритих досліджень, де лікування нусінерсеном сприяло поліпшенню рухових функцій у дітей віком до 15 років із пізнім початком SMA.

Про високу діагностичну ефективність методів секвенування наступного покоління (Next-generation sequencing, NGS) при синдромальній розумовій відсталості (секвенування всього екзома і цільового NGS) розповіла доктор Пілар Тірадо-Рекеро (Pilar Tirado-Requero, Іспанія), лікарня Ла Пас. Технологія масивного паралельного секвенування, відома як секвенування наступного покоління, завдяки своїй надвисокій пропускній здатності, масштабованості та швидкості дає змогу дослідникам діагностувати розумову відсталість на такому рівні, який раніше не був доступний.

Про мутацію SUPV3L1: новий ген, який спричиняє розвиток захворювання у людини, розповіла доктор Лідія Грін (Lydia M.C. Green, Велика Британія), професор кафедри дитячої неврології (Лідс). Цей ген кодує АТФ-залежну РНК-геліказу SUPV3L1, мітохондріальний фермент, функції якого включають зв'язування РНК, участь у шляхах рекомбінації та підтримки хроматину, захист клітини від апоптозу, зв'язування з мітохондріальною ДНК. Зокрема, Supv3L1 є еволюційно консервативною геліказою, яка відіграє критичну роль у механізмах спостереження і деградації мітохондріальної РНК. Умовна абляція Supv3L1 призводить до фенотипів передчасного старіння, що включають втрату м'язової маси і жирової тканини та серйозні шкірні аномалії. Supv3L1 — важливий для розвитку геном, мутація якого може призводити до ранньої ембріональної летальності.

Група дослідників (Іспанія, Ізраїль, Греція) представила результати дослідження різноманітних варіантів гену спектрину β-3 (β-III Spectrin) при непрогресуючій вродженій атаксії. Спектрин β-3 належить до сімейства білків, які необхідні для механічної підтримки цілісності структурної мембрани в еритроцитах, стабілізації міжклітинних контактів і локалізації іонних каналів, а також цілісності молекул клітинної адгезії в певних доменах плазматичних мембран. Спектрин β-3 насамперед експресується в нервових тканинах із найвищими рівнями експресії в мозочку, де він виявлений у сомі та дендритах клітин Пуркіньє. Мутації в гені, що кодує спектрин β-3, зумовлюють спіноцеребелярну атаксію типу 5, нейродегенеративні захворювання, яким притаманні прогресуючі витончення молекулярного шару, втрата клітин Пуркіньє і збільшення моторного дефіциту.

Доктор Апостолус Папандреу (Apostolus Papandreou, Велика Британія) Університетського коледжу Лондона (лабораторія молекулярної клітинної біології MRC) доповів про використання орієнтованої на пацієнтів моделі нейрональних клітин β-пропелер-асоційованої нейродегенерації (БПАН) як платформи для скринінгу лікарських засобів і розробки нових методів ліків.

Професор Фолькер Штрауб (Volker Straub, Велика Британія) Інституту генетичної медицини Університету Ньюкасла, директор університетського дослідницького центру м'язової дистрофії ім. Джона Уолтона, розповів про нейромускулярні розлади, м'язову дистрофію Дюшена (МДД) — найпоширеніший тип м'язової дистрофії у дітей, що вражає близько одне немовля з 3500–5000 чоловічої статі, у світі налічується понад 300 тис. пацієнтів із цим захворюванням. МДД викликають мутації в гені, який кодує структурний білок дистрофін, задіяний у підтримці цілісності м'язових клітин. У пацієнтів із МДД у ранньому підлітковому віці здебільшого розвивається м'язова слабкість, що призводить до тяжкої інвалідності. За подальшого прогресування захворювання у пацієнтів зазвичай виникають респіраторні, ортопедичні та серцеві ускладнення. Дослідження в цій групі були спрямовані на вивчення молекулярних механізмів м'язової дистрофії та пов'язаних із ними розладів.

Професор представив методику діагностичного тестування для понад 24 різних генів, які, як відомо, викликають різні форми МДД. Методика ґрунтується на новаторській розробці доктора Луїзи Андерсон (Louise Anderson), а саме на антитілах, які досі є ключем до діагностики багатьох різних типів м'язової дистрофії. Щоб змусити клітини пропускати дефектні ділянки генетичного коду в гені дистрофіну, результатом чого є експресія більш повного, функціонального білка, необхідно при лікуванні МДД застосовувати підхід векторизації пропуску екзонів (вектора AAV для доставки антисмислової послідовності).

Такий підхід може забезпечити значні переваги порівняно зі стратегіями заміни генів мікродистрофінів, що продукують істотно урізаний білок, який може обмежувати ступінь і довговічність корекції захворювання, а також існуючими антисмисловими олігонуклеотидними (АСО) методами лікування, ефективність яких обмежена незадовільним біологічним розподілом у м'язовій тканині.

Нині науковці працюють над розробленням AT702, AAV-антисмислового кандидата, призначеного для індукування пропуску екзона 2 при лікуванні пацієнтів із МДД із дуплікацією в екзоні 2 і мутаціями в екзонах 1–5 гена дистрофіну. Дані доклінічних досліджень мишей із дуплікаціями екзонів 2 AT702 продемонстрували надійну ефективність концепції дозозалежного збільшення продукування білка дистрофіну дикого (або майже дикого) типу і поліпшення м'язової функції. Зокрема, вивчають ефективність застосування AT751 і AT753, додаткових векторизованих кандидатів на пропуск екзонів для лікування пацієнтів із МДД, спричинених генотипами з мутаціями в екзонах 51 і 53. І в AT751, і в AT753 використану таку саму основну векторну конструкцію, що і в AT702. Використання векторизованої платформи пропуску екзонів для розроблення нових продуктів-кандидатів допоможе ефективно лікувати до 80 % пацієнтів із МДД.

Підсумки

Наведений стисло огляд доповідей ще раз підтверджує, що 13-й Конгрес EPNS — це визначна подія для всієї світової неврологічної спільноти. У роботі Конгресу взяли участь світові провідні вчені, які представили дуже цікаві та науково обґрунтовані доповіді, що були присвячені найрізноманітнішим аспектам: фундаментальним проблемам нейронаук, передовим методам нейрогенетики, нейрореабілітації, нейровізуалізації та нейрофізіології, демієлінізуючим і нейродегенеративним захворюванням, проблемам ангіоневрології та епілептології, критичним станам, гострим і хронічним порушенням свідомості.

Приємно також додати, що серед постерних презентацій авторів на сучасні актуальні теми генетики епілепсії, аутоімунних уражень нервової системи та діагностики адренолейкодистрофії з України (м. Київ) було представлено вісім доповідей: доц., к.мед.н. Т.І. Стеценко (чотири постери), к.мед.н. А.Ф. Нечай (один постер), к.мед.н. Н.О. Смульська (один постер) та Г.М. Федушко (два постери).

Робота Конгресу була насичена ґрунтовною науковою програмою, яка включала активні дискусії, лекції провідних світових учених у галузях дитячої неврології (клінічної та теоретичної медицини), обговорення планів на майбутнє. Це була знакова зустріч, яка слугує надійним трампліном для рішучого просування генної діагностики та інноваційних методів у лікуванні нервово-м'язових розладів, а також сучасних даних аутоімунних досліджень при гострих і хронічних станах.

Наступний, 14-й Конгрес EPNS, відбудеться 1–5 червня 2021 р. у м. Глазго (Велика Британія). Докладну інформацію щодо діяльності EPNS та умови вступу до цієї організації можна знайти на офіційній сторінці товариства http://www.epns.info/. Щомісяця на сторінці Асоціації дитячих неврологів України у Facebook @adnua публікуються інформаційні повідомлення про діяльність EPNS.

UA-LEVI-PUB-102019-022

Приборкай енергію **ХВИЛІ**

ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

- Доведена ефективність при парціальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів [1,2]
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії [3-5]
- Один з найдоступніших за ціною леветирацетамів в Україні [6]

Препарат року 2017

acino

Швейцарські стандарти якості

UA-LEVI-IMI-042019-16

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ
Діюча речовина. Леветирацетам. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. **Фармакологічні властивості.** Леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca2+ шляхом часткового пригнічення току через Ca2+ канали N-типу і зниження вивільнення Ca2+ з інтранейрональних депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку і β-карболінами, а також зв'язувався зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2А, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. **Показання.** Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні - парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію, міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судоми, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топірматом), вертиго, назофарингіт, кашель, шкірне висипання, астенія/стомлюваність тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України.** Таблетки: №UA/11396/01/01, №UA/11396/01/02. Наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральний: №UA/11396/02/01, Наказ МОЗ України від 16.03.2016 №197. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Lyseng-Williamson K.A. Drugs, 2011 Mar 5; 71(4):489–514. 2. Kojovic M. et al. Ther Adv Neurol Disord, 2011 Jan;4(1):47–62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324–6. 4. Tonekaboni S.H. et al. 2010 Aug; 90(3):273–7. 5. Chen J. et al. The clinical efficacy and safety of levetiracetam add-on therapy for child refractory epilepsy. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016 Jun;20(12):2689–94. 6. Тижневик «Аптека», http://www.apteka.ua.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua