ЕПІЛЕПСІЯ У ДІТЕЙ: сучасна термінологія та класифікація

За матеріалами 15-го Європейського конгресу з питань епілепсії (7–11 вересня 2024 р., Рим, Італія)

Т. Стеценко,
Медичний центр «Лікарська практика»,
Медичний центр «Євролаб», м. Київ

На початку вересня 2024 року в Римі (Італія) проходив 15-й Європейський конгрес із питань епілепсії, на якому була присутня величезна кількість делегатів, більш ніж 3300 фахівців, що цікавляться питанням надання адекватної сучасної допомоги пацієнтам з епілепсією. Попри те, що це був Європейський конгрес, у ньому взяли участь представники спільноти лікарів зі всіх континентів. Теми доповідей були надзвичайно цікавими та корисними для лікарів-практиків і науковців. Мета цієї статті — поділитися інформацією з українськими лікарями в наступних випусках журналу.

Епілептична енцефалопатія та енцефалопатія розвитку — це різні діагнози?

Одна з ключових актуальних тем, яку обговорювали під час роботи Конгресу не один день і яка турбує всіх дитячих неврологів — це поєднання епілептичної енцефалопатії та енцефалопатії розвитку, їх причини та терапевтичні стратегії. Нагадаю, що «епілептичні енцефалопатії» визначають як захворювання, за яких сама собою епілептична активність на додаток до основної етіології спричинює серйозні когнітивні та поведінкові порушення, тяжкість яких перевищує таку, що очікується лише за основної етіології (ILAE, 2022).

Професорка **Ingrid Sheffer**, дитяча неврологиня та старша наукова співробітниця Інституту неврології та психічного здоров'я Флорі, Університет Мельбурна (Австралія), зупинилася на визначенні епілептичної енцефалопатії та енцефалопатії розвитку. Вона зазначила, що складовими загальної концепції є етіологія, епілептиформна активність і погіршення розвитку, саме в такому порядку. Сьогодні доведено, що 50 % пацієнтів мають генетичну етіологію. У них фіксують епілептиформну активність. Наявність у пацієнтів порушення розвитку без епілептиформної активності свідчить, що вони не мають епілептичної енцефалопатії. Саме ця епілептиформна активність призводить до порушення розвитку, вона є ядром цього діагнозу. Але головне — це етіологія, яка чинить вплив на розвиток як епілептиформної активності, так і на порушення–сповільнення розвитку дитини. З іншого боку, епілептична енцефалопатія — це не тільки судоми, а й мультипроблемне захворювання. Порушення розвитку, сну, ходи, поведінки (розлади спектра аутизму, психоз, депресія), харчової поведінки, рухові порушення, проблеми з м'язово-скелетним апаратом можуть бути важливішими для родини пацієнта, ніж тільки судоми. До таких форм нині належать рання інфантильна епілептична енцефалопатія з початком у віці до 3 місяців, епілепсія немовлят із мігруючими фокальними нападами, інфантильні епілептичні спазми, синдром Драве, епілепсія з міоклонічно-атонічними нападами, епілепсія з міоклоніями повік, синдром Леннокса–Гасто, епілепсія з міоклонічними абсансами, фебрильно провокована епілептична енцефалопатія (FIRES), синдром Расмуссена, прогресуючі міоклонічні епілепсії, епілептична енцефалопатія з активацією комплексів «спайк–повільна хвиля» (EE-SWAS) або синдром Ландау–Клеффнера. Щодо епідеміології, то частіше фіксують синдром інфантильних епілептичних спазмів: 58 випадків на 100 тис. дітей. У Новій Зеландії синдроми Леннокса–Гасто та Ландау–Клеффнера виникають у 13 дітей зі 100 тис.

Крім того, професорка зробила акцент на сучасних генетичних етіологічних чинниках. Так, 2016 року було відомо про 60 генів, мутації яких можуть призводити до розвитку епілепсії. Натепер відомо вже про 900 генів, які можуть бути залучені до розвитку епілептичної енцефалопатії, та понад 1000 генів, пов'язаних із моногенними епілепсіями (спричиненими мутаціями одного гена). Це гени, які кодують іонні канали, транспортери, рецептори γ-аміномасляної кислоти (ГАМК), глутаматні рецептори, сигнальні молекули, метаболічні процеси в клітинах і синапсах.

Ingrid Sheffer навела алгоритм клінічного алгоритму лікаря, який буде вести пацієнта з нападами. Згідно з ним, насамперед слід встановити характер пароксизму, далі визначити тип нападів (фокальний, генералізований або некласифікований); необхідно намагатися визначити етіологію нападів, оскільки без цього лікування буде проблемним і неможливо досягти поставленої мети. Надалі слід встановити тип епілепсії та конкретизувати епілептичний синдром (це є можливим у 70 % пацієнтів). Деякі пацієнти, незалежно від типу епілепсії, можуть мати епілептичну енцефалопатію. Якщо вдалося визначити мутацію, що призвела до розвитку захворювання, слід проаналізувати кореляції між фенотипом і генотипом.

Так, за мігруючих фокальних нападів у немовлят причиною можуть бути мутації 33 генів.

Доповідачка навела різні фенотипи, зумовлені мутаціями гена SCN1A: зазвичай більшість проявляється у вигляді класичних синдромів Драве, але можливий також розвиток генетичних епілепсій із фебрильними судомами плюс (GEFS+), епілепсій із міоклонічно-атонічними нападами (менше випадків, але їх спричиняють мутації генів із втратою функцій); епілепсія немовлят із мігруючими фокальними нападами та рання епілептична енцефалопатія, а також геміплегічна мігрень та інша фокальна епілепсія, із набуттям функції. У таких пацієнтів може бути епілептиформна фокальна активність, але уві сні в них можливо виявити електричний епілептичний статус (ESES) і регрес у набутті навичок мовлення й моторики. Так, у дослідженні за участю пацієнтів із синдромом Ландау–Клеффнера (ESES-SWAS) було виявлено, що 46 % учасників мали різні мутації, серед яких більшість мала мутації гена GRIN2A; половина пацієнтів страждала на каналопатії (Viswanathan et al., 2024).

Цікаву клінічну картину спостерігають у дітей із мутацією гена SLC2A1, який кодує транспортер глюкози: ранні абсанси (до 3 років) у 10 %, міоклонічно-атонічні напади у 5 %, генералізовані ідіопатичні епілепсії у 1 %, а також фокальні епілепсії, які часто поєднуються з епілептичною енцефалопатією. До того ж клінічними ознаками цієї мутації є рухові порушення — атаксії, дискинезії, повільно прогресуюча спастична параплегія. Нещодавно було описано також гемолітичну анемію, спричинену цією мутацією.

Завершуючи доповідь, пані Sheffer зауважила, що необхідно не просто визначити ген і його мутацію, але й також спектр синдромів, які можуть розвинутися у конкретного пацієнта з такою мутацією. Можлива наявність структурної етіології і навіть структурно-генетичної (як-от за туберозного склерозу або мальформацій). Тобто слід зосереджувати увагу на коморбідності епілептичних нападів залежно від етіології. Це важливо для визначення ймовірної резистентності до лікування, а також ризику раптової смерті, що надзвичайно суттєво для пацієнта та його близьких.

Оптимізація лікування (менеджменту)

Професорка **Helen Cross**, завідувачка кафедри дитячої епілепсії та почесний консультант із дитячої неврології у Дитячій лікарні на Грейт-Ормонд-стріт (Лондон, Велика Британія), продовжила тему епілептичної енцефалопатії, але з позиції оптимізації менеджменту. Вона нагадала про найчастішу форму епілептичної енцефалопатії — синдром інфантильних епілептичних спазмів (попередня назва «синдром Веста»), яка проявляється інфантильними спазмами, гіпсаритмією згідно з даними електроенцефалографії (ЕЕГ) та порушенням розвитку у 85 % дітей. За неправильного лікування напади можуть тривати в 60 % дітей. Є алгоритм і протокол лікування, який потрібно застосувати якомога раніше.

Так, згідно з ним слід призначати вігабатрин та гормональну терапію, зокрема в поєднанні. Це дає змогу ефективніше усувати гіпсаритмію, яка чинить негативний вплив на розвиток мозку дитини. Інші неонатальні та ранні епілептичні енцефалопатії та енцефалопатії розвитку пов'язані з генетичною етіологією. Це зумовило появу поняття «таргетна етіологія», а згодом і розвиток «таргетного лікування». Прикладом є застосування блокаторів натрієвих каналів за мутацій генів SCN2A, SCN8A, KCNQ2. І навпаки, заборону використання таких препаратів за синдрому Драве або мутації гена SCN1A.

До нових клінічних настанов щодо лікування синдрому Драве внесено зміни, основою для яких стали результати сучасних досліджень (Gardenal Munoz et al., 2021). Препаратами першої лінії терапії зазвичай є вальпроати, другої лінії — комбінація вальпроатів, клобазаму й стірипентолу, а також топіромат і кетогенна дієта, лікування третьої лінії передбачає застосування канабідіолу та фенфлураміну. На жаль, в Україні наразі доступні тільки вальпроати та топіромат.

Крім того, доповідачка акцентувала увагу на лікуванні пацієнтів із синдромом Леннокса–Гасто — епілептичної енцефалопатії, що може бути зумовлена як мутаціями різних генів, так і різними структурними ушкодженнями головного мозку. Препаратом першої лінії є вальпроат натрію, далі додається ламотриджин (дозу якого слід обережно титрувати, продовжуючи терапію вальпроатом), потім — руфінамід, топіромат або клобазам. Засобом додаткової терапії може бути канабідіол. Блокатори натрієвих каналів можуть погіршувати стан пацієнта й зумовлювати так звані дроп-атаки (атонічні напади). Також використовують нефармакологічне лікування, як-от кетогенну дієту, стимуляцію блукаючого нерва та каллозотомію, особливо за некурабельних дроп-атак.

Як зазначила Helen Cross, попри встановлений діагноз та визначення етіології захворювання, під час ведення пацієнта неможливо фокусувати увагу лише з позиції наявності епілептичних нападів, а й розглядати можливості розвитку дитини та коморбідні порушення. Тобто оптимізувати ведення такого складного пацієнта, що охоплює як медичну, так і психосоціальну складові. Необхідно забезпечити психолого-педагогічну реабілітацію та надати рекомендації батьками щодо виховання таких дітей та управління їхньою поведінкою. Висновок був таким: поліпшення процесу діагностики, особливо визначення етіологічного чинника, сприятиме кращому прогнозу пацієнта.

Семіологія генералізованих епілепсій

Професор **Nicola Specchio,** співголова конгресу, керівник операційного відділення рідкісних і складних епілепсій педіатричної лікарні Бамбіно джезу (Рим, Італія), присвятив свою доповідь темі семіології генералізованих епілепсій у дітей. Він наголосив, що згідно з діагностичним алгоритмом потрібно рухатися від визначення характеру пароксизму до виявлення синдрому; до того ж для встановлення істини необхідне «тріо»: ідентифікація етіології, визначення терапевтичної стратегії та встановлення прогнозу. І саме етіологія буде вирішальною.

Зокрема, 2022 року було оновлено класифікацію епілепсій Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE), згідно з якою генералізовані епілепсії мають чіткі назви й характеристики: дитяча абсансна епілепсія, епілепсія з міоклоніями повік, епілепсія з міоклонічними абсансами, міоклонічна епілепсія в немовлят, епілепсія з міоклонічно-атонічними судомами (яка зараз вважається епілептичною енцефалопатією з енцефалопатією розвитку), ювенільна міоклонічна епілепсія, ювенільна абсансна епілепсія, епілепсія з ізольованими тоніко-клонічними судомами. Генералізовані епілепсії можуть мати ідіопатичну та генетичну етіологію та поєднуватися з епілептичною енцефалопатією (ILAE, 2022).

Під час виконання ЕЕГ простежується типова клінічна картина: генералізовані спайк-хвилі, білатерально синхронні та симетричні; поліспайк-хвилі; реакція на фотостимуляцію, заплющування очей, фіксація; потилична непостійна ритмічна дельта-активність (OIRDA).

Nicola Specchio проаналізував деякі клінічні випадки, охарактеризувавши перебіг дитячої абсансної епілепсії з простими й складними автоматизмами, а також продемонстрував, що міоклонічні автоматизми можуть бути майже у 80 % дітей із дитячою абсансною епілепсією. Моторні автоматизми можуть корелювати з гіршим перебігом хвороби. Епілепсія з міоклоніями повік, імовірно, має генетичну етіологію та проявляється у вигляді міоклоній повік у відповідь на заплющування очей та фотостимуляцію з/без абсансів, надалі можуть виникнути генералізовані тоніко-клонічні напади (які успішно лікують протинападовими препаратами). Спікер наголосив, що за епілепсії з міоклонічними абсансами у 40 % пацієнтів може бути ремісія. Так, за міоклонічно-атонічній епілепсії (за попередньою класифікацією це синдром Дузе) у складі нападів саме міоклонія передує атонічному падінню, що чітко фіксують на міограмі під час виконання ЕЕГ. Продемонструвавши випадок атонічних нападів за фокальної симптоматичної епілепсії внаслідок фокальної кортикальної дисплазії в парацентральній частині мозку, пан Specchio зробив висновок про важливість відеореєстрації нападів, зокрема в домашніх умовах, але зауважив, що класична ЕЕГ у поєднанні з поліграфією можуть дати відповіді на багато запитань.

Семіологія фокальних епілепсій

Професор **Alexis Arzimanoglou**, очільник відділення епілепсії та нейрофізіології Барселонської дитячої лікарні SJD (Іспанія), присвятив свою доповідь проблемі фокальної епілепсії. Лікарям-клініцистам важливо ретельно збирати інформацію про перебіг нападу для встановлення епілептогенного вогнища, яке має свої ознаки згідно з даними топічної нейроанатомії. Спікер наголосив на важливості різниці між перебігом фокальних нападів у дітей і дорослих та акцентував увагу на тому, що дитячим неврологам складно точно встановлювати топіку нападу. За уточненою класифікацією 2022 р., серед фокальних епілепсій виокремлюють вікозалежні самообмежувальні епілепсії, сімейні неонатальні та інфантильні епілепсії в дітей віком до 1 року, самообмежувальну епілепсію з вегетативними симптомами (раніше синдром Панайотопулуса), самообмежувальну епілепсію із центро-темпоральними спайками, дитячу потиличну епілепсію із зоровими нападами (раніше синдром Гасто), фотосенситивну потиличну епілепсію, гіпермоторну епілепсію, пов'язану зі сном (раніше гіперкінетична епілепсія), сімейну фокальну епілепсію з мігруючими фокусами, сімейну мезіотемпоральну епілепсію, епілепсію зі слуховими ознаками, мезіотемпоральну епілепсію з гіпокампальним склерозом. Точно встановити синдром дійсно буває важко, але, на думку доповідача, це вкрай важливо для лікування, а головне — прогнозу. Тому слід дуже ретельно вивчати характеристики кожного синдрому, викладені в повному обсязі на сайті ILAE.

Крім того, пан Arzimanoglou акцентував увагу на тому, що відеомоніторинг (як домашнє відео, так і записи в клініці) змінив сучасну уяву про фокальні напади. Так, було підтверджено, що в дітей раннього віку можуть не бути початкових фокальних симптомів, особливо аури, а одразу розвиватися білатералізація; що епілептичні спазми можуть бути фокальними, а також, що порушення сну в дітей можуть насамперед бути пов'язані з епілепсією. Фокальна лобова епілепсія має особливі характеристики: нічна, із кластерами, із раптовим початком і раптовим закінченням; із короткочасними нападами, із тонічним напруженням; напади можуть бути асиметричні, гіпермоторні; може бути наявна вокалізація; порушення усвідомлення в постіктальний період можуть бути мінімальними; можливі поведінкові маніфестації; зрідка наявний фокальний або генералізований епілептичний статус. Напади з вогнищем в інсулярній частині головного мозку можуть бути і лобні, і скроневі. Поведінкові зміни, спричинені епілепсією, можуть охоплювати перепади настрою, раптове хвилювання, стереотипність, пробудження під час сну. Але як не визначали б епілептичний напад та форму епілепсії, завжди необхідно аналізувати етіологію, зокрема генетичну, за фокальних нападів при синдромі Леннокса-Гасто; епілепсії, пов'язаної з геном калієвого каналу (KCNT-1); синдрому, спричиненого мутаціями в гені циклін-залежної кінази 5 (CDKL5); синдрому, пов'язаного з наявністю кільцевої 20-ї хромосоми; аутосомно-домінантної фокальної лобової епілепсії. Власне, важливо брати до уваги той факт, що фокальні напади в дітей раннього віку мають ознаки швидкої білатералізації та виглядають як первинно генералізовані, на відміну від нападів у старших дітей і дорослих. Тобто відбувається клінічна еволюція фокальних нападів, із віком вони стають вочевидь «більш фокальними». Підсумовуючи, професор Arzimanoglou наголосив на необхідності зіставляти анатомо-клінічну картину нападів, ретельно вивчати дані візуалізації, за потреби використовувати дані щодо метаболізму мозку (отримані методами позитронно-емісійної та комп'ютерної томографії), досліджувати генотип і фенотип пацієнта.

Майже в кожній доповіді фахівці поверталися до теми «енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія», зауважуючи, що це розлади, за яких фіксують порушення розвитку дитини, пов'язане з основною етіологією, незалежно від наявності епілептиформної активності. У багатьох доповідях було наголошено, що порушення розвитку внаслідок епілептиформної активності можна модифікувати за допомогою протинападової терапії. Але необхідно визначити етіологію, проаналізувати перебіг хвороби, а також оцінити саму епілептиформну активність і її індекс, які сьогодні не можуть бути нижче за 50 %. Крім того, без діагнозу «епілепсія» неможливо використовувати термін «епілептична енцефалопатія та енцефалопатія розвитку», а самої лише інтелектуальної недостатності, без епілепсії за встановлених мутацій «генів енцефалопатій» (як-от SCN1A, SCN8A, GRIN2A та інші) майже не існує.

Якщо підсумувати перші доповіді, присвячені проблемі енцефалопатії, то можна дійти висновку, що епілептична енцефалопатія з енцефалопатією розвитку — це складна багатогранна група розладів із різною етіологією, супроводжувана когнітивними та нейроповедінковими порушеннями, із несприятливим довготривалим прогнозом. Ключ до розв'язання цієї проблеми — визначення етіології та оптимізація лікування із залученням багатопрофільної команди фахівців.

Продовження в наступному номері