

Епілепсії, епілептичні енцефалопатії, розлади аутистичного спектра у дітей: проблемні питання

Під час Науково-практичної конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи у дітей», яка відбулася 19–20 вересня 2019 р. в Харкові, особлива увага була приділена теоретичним аспектам, генетичним особливостям, питанням своєчасної діагностики та ефективного лікування пацієнтів із епілепсіями, епілептичними та неепілептичними нападами, розладами аутистичного спектра у дітей.

Оптимізація діагностики та лікування епілепсії у дітей



Ольга Сухоносова, доцент кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти, розповіла про оптимізацію діагностики та лікування епілепсії у дітей, зазначивши, що це захворювання вважається одним із найпоширеніших органічних церебральних розладів. Частота епілепсії в різних країнах світу становить 1,5–6,7 випадку на 1 тис. населення. В Україні зазначена патологія займає 3-тє місце у структурі захворювань нервової

системи у дітей. Слід пам'ятати, що перебіг епілепсії та ефективність їх терапії залежить від своєчасної правильної діагностики для оптимізації вибору терапевтичної тактики, оскільки неконтрольовані напади призводять до когнітивних порушень, дезінтеграції, соціальної дезадаптації, а в тяжких випадках — інвалідизації хворих.

О. Сухоносова представила результати дослідження, метою якого було виявлення клініко-електроенцефалографічно-томографічних кореляцій у дітей, хворих на епілепсію з контрольованими та неконтрольованими нападами, а також оцінка ефективності лікування. У дослідження було включено 1017 дітей віком від 3 міс до 18 років, з яких 69,22% мали симптоматичні форми епілепсії, 22,32% — ідіопатичні, 8,46% — криптогенні. При проведенні електроенцефалографії (ЕЕГ) епілептиформна активність головного мозку спостерігалася у 43% дітей, зміни фонові активності — у 31%, поєднані зміни — у 12%, норма — у 14%.

Легкі дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку характеризувалися нестабільністю альфа-ритму за частотою, при збереженні його амплітуди та модуляції, реактивності при закритті очей, зональної преобладації в потиличних ділянках. Помірні дифузні зміни характеризувалися редукцією альфа-ритму, зниженням індексу альфа-ритму, виражені дифузні зміни — слабкою вираженістю чи повною відсутністю альфа-ритму, а також зниженням домінуючого ритму.

При дослідженні ступеня вираженості дифузних змін біоелектричної активності мозку у дітей із контрольованими і неконтрольованими нападами визначено, що норма частіше виявлялася у дітей з ідіопатичними епілепсіями, менше — із симптоматичними, причому норма була тільки при контрольованих нападах. Виражені зміни, а також епілептиформні порушення у вигляді піків і гострих хвиль були притаманні дітям зі симптоматичною епілепсією.

Доповідачка зазначила, що найбільш інформативним методом оцінки міжкоркових зв'язків є когерентний аналіз ЕЕГ. Встановлено, що у хворих із вогнищевими змінами більшою мірою порушення когерентності стосувалося міжпівкульних зв'язків (відзна-

чалось зниження когерентності з боку епілептичного вогнища порівняно з інтактною півкулею). У дітей з дифузними змінами на ЕЕГ виявлено порушення довгих внутрішньопівкульних зв'язків, без епілептиформних змін — коротких внутрішньопівкульних інтегральних зв'язків.

При проведенні морфологічного дослідження головного мозку за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) вогнищеві патологічні зміни у дітей, хворих на епілепсію, були у вигляді гліозу, кістозно-гліозної трансформації, кортикальних дисплазій, арахноїдальних кіст, пухлин, судинних трансформацій, факоматозу. В деяких випадках вогнищеві зміни поєднувалися зі змінами лікворних просторів.

На думку доповідачки, у дітей з епілепсіями також перспективним є застосування таких сучасних методів діагностики, як мультипараметрична МРТ (при неконтрольованих нападах за відсутності структурних порушень), магнітно-резонансна спектроскопія (дозволяє визначити біохімічні зміни тканин при різних захворюваннях за змінами концентрації певних метаболітів), трактографія тощо.

О. Сухоносова підкреслила, що детальне обстеження з раннім виявленням анамнестичних, клінічних, інструментальних чинників, які впливають на ефективність лікування, допомагають досягти ремісії та мають на меті профілактику розвитку вторинного неврологічного та когнітивного дефіциту, формування інвалідності.

Епілептичні та неепілептичні напади у дітей: проблеми диференційної діагностики та лікування



Олена Пилипець, старший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів Державної установи (ДУ) «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук (НАМН) України», у своєму виступі приділила увагу психогенним неепілептичним приступам — пароксизмам, які виглядають як епілептичні напади, але не мають відповідних патофізіологічних та електрографічних кореляцій. Відомо, що психогенні неепілептичні приступи частіше виявляють у жінок (у 70–80%) віком 15–35 років. У 9,4–56% пацієнтів із психогенними неепілептичними приступами принаймні раз в житті відзначалися справжні епілептичні напади. Водночас у близько 10% пацієнтів з епілепсією і 20–40% — з фармакорезистентними епілепсіями насправді відзначають неепілептичні приступи.

До чинників ризику неепілептичних приступів відносять сексуальне та психологічне насильство, конфлікти в родині, протиріччя між батьками, психопатологію у батьків, зловживання/залежність батьків від алкоголю та інших психоактивних речовин, шкільні

проблеми, проблеми при спілкуванні з однолітками, низький рівень інтелекту, черепно-мозкові травми, посттравматичний стрес, досягнення медикаментозної ремісії у пацієнтів з епілепсією.

Зазвичай при проведенні диференційної діагностики між генералізованим тоніко-клонічним нападом і психогенним неепілептичним приступом труднощів не виникає. Водночас проблематичною є діагностика з епілептичними нападами іншого типу і структури. На прикладі клінічного випадку О. Пилипець продемонструвала, з якими труднощами при встановленні цього діагнозу можуть зіткнутися практикуючі лікарі. Зокрема, часто психогенні приступи є стереотипними, за клінічною картиною практично не відрізняються (для більшості оточуючих) від епілептичних нападів, описане швидко приєднання психогенних неепілептичних нападів у пацієнтів з органічним ураженням нервової системи. Труднощі можуть викликати відсутність, причому при неодноразових опитуваннях, вказівок на більш-менш значущі чинники провокації нападів, часті відмови батьків від консультації дитячого психіатра, відсутність можливості проведення вкрай необхідних діагностичних заходів (відеомоніторинг ЕЕГ) у багатьох спеціалізованих дитячих неврологічних і реабілітаційних відділеннях. Також вкрай актуальним залишається невизначеність питань про динамічне спостереження подібних пацієнтів із психогенними неепілептичними приступами, команду фахівців, яка повинна складатися з сімейного лікаря, невролога, психіатра, психолога і займатися такою дитиною.

Еволюція поглядів на поліморфізм епілептичних енцефалопатій у дітей



Людмила Кирилова, керівник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією і орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янова ІАМН України», нагадала, що епілептичні енцефалопатії — вкрай тяжкі форми епілепсії, які призводять до когнітивних і поведінкових порушень, включаючи соціальний та комунікативний дефіцит, стереотипну поведінку й ознаки аутизму. Виділяють вікзалежні, генетичні та недиференційовані епілептичні енцефалопатії.

Доповідачка звернула увагу на те, що епілептичні енцефалопатії, розлади аутистичного спектра (РАС) й орфанні захворювання тісно пов'язані між собою. У 1970–1980 рр. вперше були проведені дослідження взаємозв'язку між РАС і епілептичними енцефалопатіями; доведений зв'язок між епілептичними енцефалопатіями і розвитком РАС. У 1997 р. вперше введено термін «когнітивна дезінтеграція» і вказано на зв'язок між аутистичним регресом і епілептиформними змінами на ЕЕГ. У 2000–2010 рр. висунута думка про те, що причиною РАС, що відзначається у дітей раннього віку, є епілептичні енцефалопатії. Встановлена роль метаболічних і мітохондріальних порушень у розвитку



епілепсії та РАС у дітей; запропоновані підходи до лікування пацієнтів із РАС за допомогою корекції метаболічних порушень.

Л. Кирилова підкреслила, що ранні епілептичні напади призводять до порушення таламо-кортикальних провідних шляхів і активують збуджуючі синапси, що сприяють порушенню синаптичної пластичності й розвитку симптомів РАС. Показано, що тяжкі й особливо катастрофічні форми епілептичних енцефалопатій з вищою імовірністю призводять до розвитку РАС, особливо високий ризик при інфантильних спазмах, синдромі Ретта і Х-ламкої хромосоми.

На сьогодні розвиток зазначених захворювань пов'язують із генетичними порушеннями, зокрема ген *SCN 2A* виявляється у дітей з РАС у поєднанні з епілептичними енцефалопатіями. Дисбаланс у системі гамма-аміномасляна кислота (ГАМК)/глутамат внаслідок генетичних мутацій або факторів зовнішнього середовища (тяжкі метали, лікарські засоби) можуть призводити до виникнення епілептичної активності, яка, в свою чергу, спричиняє порушення синаптичної пластичності й розвитку симптомів РАС. Якщо своєчасно прибрати цей дисбаланс, провести ранню діагностику й адекватну терапію РАС і епілептичної енцефалопатії, не чекаючи появи тяжких клінічних симптомів, то можна, на думку доповідачки, досягнути позитивного результату у цих дітей.

РАС та епілепсії у дітей: варіанти генетичного та клінічного поліморфізму



Говорячи про РАС та епілепсії у дітей, професор **Ігор Марцинковський**, керівник сектору медико-соціальної реабілітації дітей та підлітків з психічними та поведінковими розладами Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, звернув увагу слухачів на те, що психічні розлади більш поширені серед людей з епілепсією, ніж у загальній популяції. Так, РАС і епілепсії не мають причинно-наслідкового взаємозв'язку, єдиного етіопатогенезу, що потребує подвійної діагностики. Затримка розвитку, регрес навчок є наслідком психічної травматизації, пов'язаною зі збільшенням психосоціальних проблем, наприклад стигматизацією, знеціненням, зміною способу життя, пов'язаних із діагностикою епілепсії, появою епілептичних нападів, зміною патерну відносин у родині. Повторювані епілептичні напади внаслідок нейробиологічного ушкодження мозку безпосередньо зумовлюють розлади розвитку, у свою чергу, психічні розлади підвищують уразливість мозку для розвитку епілепсії. Як епілепсії, так і психічні розлади викликають загальними проявами аномалій розвитку мозку, його нейротрансмітерних систем, кіркових дисконекцій.

Нейробиологічною основою аутизму, епілепсії, синдрому Туррета, гіперкінетичного і біполярного розладів є подібні патологічні процеси, пов'язані з порушенням процесу синаптичного скорочення при формуванні норадренергічних, дофамінергічних, глутаматергічних, серотонінергічних, ГАМК-ергічних нейротрансмітерних систем мозку. Тому функціональні порушення нейродинаміки у процесі розвитку мозку опосередковуються процесами амігдалярного кідлінгу, супроводжуються процесами гіперсинхронізації, що знаходить вираження у появі специфічної епілептичної активності на ЕЕГ, високій коморбідності з епілепсіями.

І. Марцинковський зауважив, що є всі підстави говорити про РАС як про спадкове захворювання, оскільки конкордантність щодо РАС у монозиготних близнюків становить 60–70%, у дизиготних — 5–10%. Якщо в родині є дитина з первазивним розладом розвитку, то ризик народження іншої дитини з таким захворюванням перевищує 10%, за деякими даними 20% (є вищим, якщо пробанд — дівчинка); якщо вже є більше ніж одна дитина — перевищує 30%.

Епілептичний процес може супроводжуватися регресом, розпадом психіки, формуванням клінічного синдрому, який належить аутистичному спектру. Дезінтеграція психіки з появою симптомів

РАС може виникати при епілепсії (епілептичній енцефалопатії). У свою чергу, протиепілептична терапія (наприклад солями вальпроєвої кислоти) демонструє клінічну ефективність, нормалізацію ЕЕГ, редукцію рухових порушень, первазивних порушень розвитку.

11–40% дітей з епілепсіями відповідають критеріям первазивних порушень розвитку; наявність інтелектуальної недостатності (розумової відсталості) підвищує імовірність діагностики РАС у цих дітей.

Продовжуючи виступ І. Марцинковський представив результати Мультицентрового міжнародного наукового проекту, присвяченого дослідженню генетики дітей з аутизмом, специфічними розладами, які маніфестують у ранньому віці. За результатами цього дослідження було виділено 40 тис. мутацій, в тому числі 5 тис. поширених і 32 тис. — мононуклеотидних. Показано, що причиною народження великої кількості дітей з РАС, в сімейних історіях яких не встановлені випадки захворювання, можуть бути варіації числа копій, які можуть проявлятися зменшенням або збільшенням кількості копій певного гена і, отже, зниженням або підвищенням експресії продукту гена (білка чи кодуючої РНК). Відмінності в кількості копій генів можуть бути пов'язані з РАС, труднощами в навчанні, шизофренією, появою епілептичних нападів. Значна кількість випадків РАС може бути пояснена новими генетичними мутаціями, які викликають РАС у дитини, але відсутні у батьків. Встановлено п'ять факторів навколишнього середовища (ртуть, кадмій, нікель, трихлоретилен і вінілхлорид), збільшення який асоційоване з РАС. Крім того, такі екологічні фактори ризику, як проживання в урбанізованих регіонах, регіонах з високим рівнем опадів протягом року, можуть бути пов'язані з недостатністю сонячної інсоляції та розвитком дефіциту вітаміну D, який відіграє важливу роль у відновленні ушкоджень ДНК і захисту геному від окисного стресу.

Доповідач підкреслив, що результати епідеміологічних досліджень демонструють, що 54–70% людей з аутизмом мають ≥ 1 психічного розладу (розлад із дефіцитом уваги та гіперактивністю, шизофренія, тривожні розлади, депресія, біполярний афективний розлад). Саме тому необхідно обережно ставитися до призначення певної терапії. Наприклад, застосування нейрометаболических і ноотропних препаратів підвищує активність рилізінг-фактора, який зумовлює розвиток первазивного розладу.



Говорячи про протиепілептичну терапію, І. Марцинковський зазначив, що при її призначенні потрібно не тільки проводити лікування, спрямоване на усунення епілептичних нападів, а й обов'язково враховувати те, як препарати можуть впливати на перебіг процесу захворювання. При виборі комбінованої терапії варто керуватися проявами епілепсії та профілем несприятливого ефекту протиепілептичних лікарських засобів. Зокрема, показано, що леветирацетам не має значущого негативного впливу на клінічні ознаки РАС у дітей із коморбідними епілепсіями. При агресії, аутоагресії, руйнівній поведінці рекомендовані атипів антипсихотики (рисперидон, арипіпразол — із 6-річного віку), при гіперактивності з дефіцитом уваги — психостимулятори (метилфенідат, атомоксетин — із 6-річного віку), альфа-агоністи (клонідин, гуанфацин). При тривожних розладах із 6-річного віку можна застосовувати сертралін, з 12-річного — циталопрам, есциталопрам, при коморбідних депресіях — флуоксетин (із 6-річного віку).

Проведений науково-практичний захід викликав велику зацікавленість серед дитячих неврологів, підтвердивши тим самим необхідність проведення подібних конференцій у майбутньому.

*Марина Колесник,
фотозавантаження*

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Ротавіруси — предиктори розвитку цукрового діабету 1-го типу?

Ротавірусна інвазія залишається основним етіологічним чинником розвитку гастроентериту серед дітей в усьому світі, незважаючи на превентивні заходи, пов'язані з вакцинацією, та зниження частоти летального кінця. Згідно з даними нового дослідження вчених Мельбурнського університету (The University of Melbourne), Австралія, ротавіруси (RV) можуть відігравати важливу роль у розвитку цукрового діабету (ЦД) 1-го типу. Підґрунтям для проведення дослідження стали дані про зниження захворюваності на ЦД 1-го типу дітей раннього віку після запровадження в рамках Австралійської програми імунізації специфічної вакцинації. Зокрема виявлено зниження зазначених показників захворюваності серед дітей віком до 4 років на 15%. Це дозволило авторам спостереження висловити припущення про те, що вакцинацію проти RV можна розглядати як крок первинної профілактики зазначеного аутоімунного захворювання. Власну думку вчені обґрунтували тим, що подібні висновки доповнюють результати раніше проведених клінічних та експериментальних досліджень щодо вивчення ролі RV в ініціації розвитку ЦД 1-го типу в генетично сприйнятливих дітей.

Автори розпочали роботу з огляду молекулярних доказів, які підтверджують їх гіпотезу, вказуючи на зв'язок між RV-інфекцією та аутоантитілами у сироватці крові до острівцевих клітин підшлункової залози. Зокрема дослідники зазначили, що ЦД 1-го типу є полігенним аутоімунним захворюванням, розвиток якого зумовлений факторами довкілля. Близько 50% генетично зумовлених випадків захворювання пов'язано з комплексом HLA хромосоми 6р21.

Дослідники обговорили результати спостережень, що підкреслюють важливість інфікування RV у розвитку патологічних змін підшлункової залози, а також роль факторів довкілля, які сприяють підвищенню захворюваності на ЦД 1-го типу. Для отримання прямого підтвердження ролі RV у розвитку ЦД 1-го типу здійснено аналіз і отримано докази часового взаємозв'язку між появою острівцевих аутоантитіл та RV-інфікуванням у 360 дітей із генетичним ризиком розвитку ЦД 1-го типу. Встановлено, що у 24 дітей перше виявлення острівцевих антитіл RV IgG чи IgA корелювало за часом появи з позитивним тестом на наявність аутоантитіл до інсуліну, а також IA-2 та GAD65 — пептидів острівцевих аутоантигенів проінсуліну — у 86; 62 та 50% випадків відповідно.

Аналіз результатів популяційних досліджень дозволив висловити припущення про наявність зворотного зв'язку між вакцинацією проти RV та розвитком зазначеного аутоімунного захворювання, ґрунтуючись на даних про застосування пероральних живих протиротавірусних вакцин у межах Австралійської програми імунізації з 2007 р. При порівняльному аналізі двох типів вакцин окреслено, що вакцинація може розглядатись як пряма захисна стратегія для безпосередніх реципієнтів вакцини чи опосередкована превентивна тактика через колективний імунітет.

Наступним кроком досліджень у цьому напрямку має бути визначення категорій дітей, для яких названа специфічна вакцинація з найбільшою імовірністю може стати важливою умовою запобігання дебюту ЦД 1-го типу.

Harrison L.C., Perrett K.P., Jachno K. et al. (2019) Does rotavirus lum on type 1 diabetes? PLoS Pathog., Oct. 10.

Наталія Савельєва-Кулик