

Розвиток дитини був в нормі. Дитина госпіталізована в неврологічне відділення обласної лікарні, де відкинули герпетичний енцефаліт. Люмбальна пункція була в нормі. МРТ головного мозку показувала легку вентрикулодилатацію, змін мозочка не було. Після проведеного лікування ацикловіром 5 днів, а далі — пульс-терапією метилпреднізолоном внутрішньовенно, стан дитини поліпшився та вона виписана здоровою. Але через місяць, так само після симптомів застуди та лихоманки до 39 градусів 2 дні, дитина знов почала хитатися під час ходи. Госпіталізована в неврологічне відділення НДСЛ «Охматдит». Під час надходження в неврологічному статусі — в свідомості, адекватна поведінка, виконує команди, психічний розвиток — за віком, легкий опосклонус очей. Хода — атактична. М'язова сила — 4 бали в ногах, 5 балів в руках. М'язова гіпотонія — невелика. Сухожилкові рефлекси — жваві, симетричні. Симптом Бабінського — негативний. Серцева та дихальна системи — в нормі. Аналізи крові та сечі — в нормі. Т-клітинний та В-клітинний імунітет не порушений, імуноглобуліни М, А, G — в нормі. Комп'ютерна томографія середостіння та органів черевної порожнини з контрастом не виявила новоутворення. Виявлено антитела до глютаматдекарбоксілази (анти-GAD) — 376 IE/ml (норма — до 10).

Дитина отримала курс внутрішньовенного імуноглобуліну в стандартній дозі 2 г/кг протягом 5 днів, після якого дитина видужала та виписана додому під нагляд педіатра та дитячого невролога.

У дитини був типовий перебіг парайнфекційного імуноопосередкованого захворювання нервової системи з ураженням мозочка, але вперше ми підтвердили патогенез цього стану, виявили антитела до глютаматдекарбоксілази, вміст яких збільшується при аутоімунних захворюваннях нервової системи та при цукровому діабеті 1 типу, але меншою мірою. Цей випадок вказує на необхідність виявляти специфічні антитела до нервової тканини та вивчати стан імунної системи пацієнта.

УДК 616.831-002-097-053.2-06+616.831-053.2

Т. І. Стеценко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м. Київ)

Випадок фокальної лобної епілепсії у дитини трьох місяців з мутацією гену NRPL3

Ген NRPL3 є одним з патогенних генів комплексу GATOR1 і пов'язаний з розвитком фокальної епілепсії у дітей, також може бути причиною фокальних кіркових дисплазій. Описаний 2015 року Ricos M. G. et al.

Наводимо клінічний випадок фокальної лобної епілепсії у дитини з мутацією гену NRPL3, який вперше діагностований в Україні.

Дитина — друга в родині (перша дитина — сестра, 3 роки, здорова), народилася від здорових батьків, які не є родичами, здоровою. У віці 1 місяць виникли епілептичні напади — спазми та фокальні тонічні адверсивні судороги уві сні, з частотою до 10 на ніч, тривалістю до 1—2 хвилин. Під час неврологічного обстеження змін виявлено не було. Дитина розвивається відповідно до віку. На електроенцефалограмі виявлені фокальні зміни — більше в лобних ділянках. На МРТ виявлені недіагностовані зміни в лобних та скроневих частках кори головного мозку, в подальшому ми плануємо провести нове дослідження з метою виключення фокальних кіркових дисплазій

або туберсів. В лікуванні напади були резистентними при використанні вальпроатів (агравация — у разі збільшення дози) та 50 % ефект на малих дозах вігабатрину. 100 % ефект був отриманий на карбамазепіні та триває вже 6 місяців на максимальних дозах, які дитина переносить добре і розвивається за віком. Був проведений генетичний тест з визначенням 187 генів при епілепсії і виявлена патогенна мутація гену NRPL3, що може підтвердити наш діагноз.

Виявлення генетичних мутацій дозволяє удосконалити діагностику кіркових аномалій та спланувати тактику лікування та прогноз життя людини.

УДК 615.213:616.853:575.174.

Е. А. Танцура

*Харьковский национальный университет
В. Н. Каразина (г. Харьков)*

Метаболизм антиэпилептических препаратов, ассоциированный с генетическим полиморфизмом

Исследования последних десятилетий показали, что немаловажную роль в эффективности лечения эпилепсий, ответе на применение антиэпилептических препаратов (АЭП) играют генетические особенности пациентов, в частности активность ферментов системы цитохрома P450, участвующих в их метаболизме.

Из существующих цитохромов в организме человека наиболее важное значение в биотрансформации АЭП имеют следующие — CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4.

Так, генотипы CYP2C9*1, CYP2C19*1, CYP3A4*1 связывают с нормальным метаболизмом и хорошим терапевтическим ответом на лечение с помощью АЭП.

Наличие дефектных аллелей CYP2C9*2 и CYP3A4*1B приводят к замедлению метаболизма и повышению концентрации АЭП в крови. Их наличие требует назначения более низких, чем общепринятые терапевтические, доз.

Наиболее неблагоприятными, с точки зрения влияния на переносимость противосудорожных препаратов и вероятность возникновения нежелательных побочных эффектов, являются аллели CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3, существенно замедляющие биотрансформацию АЭП (Garcia M. et al., 2014).

Частота, с которой встречаются аллельные полиморфизмы, отличается у людей различных этнических групп (McGraw J., Waller D., 2012).

Цель исследования — определить частоту генетических полиморфизмов CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2 и CYP3A4*1B у детей с фармакорезистентными эпилепсиями.

Фармакогенетическое тестирование было выполнено у 83 детей (мальчиков — 49; девочек — 34), в возрасте от 11 месяцев до 17 лет, славянской национальности, жителей Украины, страдающих фармакорезистентными эпилепсиями. Все дети находились на обследовании и лечении в отделении детской психоневрологии и пароксизмальных состояний ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины».

Виявлено, що окремі однонуклеотидні поліморфізми та їх комбінації, впливаючі на метаболізм АЕП, замедляють його, зустрічаються дуже часто — у 72,29 % обстежених пацієнтів з фармакорезистентними епілепсіями. Обнаружены мутантные аллели генів, обещивающие замедление метаболизма АЭП у детей с фармакорезистентными эпилепсиями: CYP2C19*2 — у 39,76 %; CYP2C9*2 и CYP2C9*3 — у 20,48 %; CYP3A4*1B — у 12,05 %; комбинация этих полиморфизмов — у 10,84 %.

Аналіз отриманих результатів показав взаємозв'язок між наявністю мутантних генів і побочними ефектами на проводимую антиепілептичну терапію. У дітей з фармакорезистентними епілепсіями і виявленими «медленими» аллелями — *CYP2C19*2*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9**, *CYP3A4*1B*, їх комбінаціями, достовірно чаще ($p < 0,05$), чим у дітей з нормальним генотипом, набували побочні ефекти (тяжелі нежелательні реакції, агравація припадків) і випадки епілептичного статусу, требующі лікування, в том числі і в умовах стаціонара.

Знання про генетичні особливості пацієнтів, страждаючих епілепсіями, дасть можливість індивідуалізувати підбір АЕП, їх дозування, прогнозувати відповідь на терапію і можливі побочні ефекти.

УДК 616.036.2-056.7:616.853-053.2

Д. В. Третьяков

*ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
НАМН України» (м. Харків)*

Роль етіологічних та спадково-зумовлених чинників у виникненні епілепсій у дітей

Епілепсії належать до найбільш поширених захворювань нервової системи у дітей та підлітків і займають одне з провідних місць в структурі патологій, які призводять до інвалідизації.

Дослідження вчених в сфері епілепсій, формування уявлень про її залежність від віку форми, розроблення та впровадження нових методів діагностики та терапії призвело до реального поліпшення результатів лікування (Ю. Б. Гречанина, 2005; П. В. Волошин та ін., 2009; В. А. Карлов, 2010; Л. М. Танцура та ін., 2011; О. Ю. Пилипець, 2012; С. К. Євтушенко, 2012; Т. С. Міщенко, А. Є. Дубенко, Н. О. Марута, В. Ю. Мартинюк, 2014).

Однак, незважаючи на досягнення у вивченні етіопатогенезу епілепсій, залишається нез'ясованою проблема співвідношення впливу спадково-генетичних та зовнішніх шкідливих чинників на виникнення цієї патології. Не визначена структура зовнішніх патогенних чинників і роль генетичних факторів у виникненні та конкретних проявах різних форм захворювання.

Метою нашої роботи була спроба визначити вплив різних етіологічних чинників на виникнення та перебіг епілепсій у дітей в різні вікові періоди, розробити диференційовані заходи лікування та профілактики.

Проведено обстеження 272 дітей віком від 1 до 16 років. 172 пробанди з різними формами епілепсій (хлопчиків — 107, дівчат — 65) віком від 1 до 16 років становили основну групу. До групи контролю увійшли 100 дітей (хлопчиків — 59, дівчат — 41), віком від 3 до 16 років, без значущої неврологічної симптоматики, у яких ані на момент дослідження, ані в анамнезі не спостерігалось епілептичних нападів. З метою виявлення спадкової обтяженості на епілепсії, пароксизмальні стани, алкоголізм, психічну та ендокринну патології було вивчено інформацію про 1861 родича дітей основної та 1137 родичів дітей контрольної груп.

Серед етіологічних факторів, які спровокували виникнення епілепсій у дітей з симптоматичними формами захворювання, було виявлено: антенатальну патологію — в 77 (70,00 %) випадках, причому у 47 (61,04 %) з цих спостережень під час вагітності та пологів простежувалась дія не одного, а декількох несприятливих чинників, наслідки нейроінфекцій — у 24 (21,82 %) і наслідки черепно-мозкових травм — у 9 (8,18 %) випадках.

Порівняльний аналіз між основною та контрольною групою, діти з якої були обстежені за аналогічною схемою, спрямований на виокремлення прогностично-несприятливих етіологічних критеріїв з погляду виникнення епілепсій, показав, що пробанди з епілепсіями вірогідно частіше, ніж практично здорові діти, піддавались дії несприятливих зовнішніх чинників. Водночас докладний аналіз структури кожного з виявлених несприятливих етіологічних чинників, виявив, що з усього спектра патологічних впливів, які виявлені у пацієнтів як основної, так і контрольної груп, вірогідну відмінність на «користь» пробандів з епілепсіями мають такі чинники: «поєднана патологія під час вагітності та пологів» ($p < 0,01$, ДК = 5,18, МІ = 1,10); «асфіксія під час пологів» ($p < 0,05$, ДК = 7,49, МІ = 0,64); вірусні (герпетичні) енцефаліти ($p < 0,05$, ДК = 5,36, МІ = 1,19); черепно-мозкові травми, які супроводжувались забиттям головного мозку ($p < 0,05$, ДК = 5,51, МІ = 1,76).

Під час вивчення родоводів пацієнтів як основної, так і контрольної груп, було виявлено спадкову обтяженість на епілепсії, пароксизмальні стани, алкоголізм, психічну та ендокринну патологію. Порівняльний аналіз отриманих генеалогічних даних дітей основної та контрольної груп показав, що у дітей з епілепсіями вірогідно частіше простежувалась спадкова обтяженість на епілепсії ($p < 0,01$; ДК = 4,54; МІ = 0,38), пароксизмальні стани ($p < 0,01$; ДК = 2,55; МІ = 0,21), алкоголізм ($p < 0,05$; ДК = 1,26; МІ = 0,08) та психічну патологію ($p < 0,05$; ДК = 3,51; МІ = 0,15). Причому при спадковій обтяженості на епілепсії у пробандів основної групи вірогідно переважали випадки зі «злоскислим» перебігом захворювання у родичів ($p < 0,01$; ДК = 11,96; МІ = 0,88).

Більш глибокий аналіз, який мав на меті виявлення ролі спадкової обтяженості щодо кожної з вищезгаданих патологій залежно від ступеня спорідненості, показав, що спадкова обтяженість на епілепсії може бути одним із факторів, які впливають на виникнення епілепсій у потомства, за умови, що обтяженість простежується за I ступенем споріднення ($p < 0,05$; ДК = 8,06; МІ = 0,22). При наявній обтяженості на пароксизмальну патологію, з погляду її ролі в виникненні епілепсій, можна говорити, коли пароксизмальна патологія простежувалась як у родичів I ступеня споріднення, так і у інших родичів ($p < 0,05$; ДК = 6,10; МІ = 0,19). Свідчення про спадкову обтяженість на алкоголізм були вірогідно частіше, коли ця патологія простежувалась у родичів I ступеня споріднення ($p < 0,05$; ДК = 7,64; МІ = 0,18), а при спадковій обтяженості на психічну патологію — за II—III ступенями споріднення ($p < 0,05$; ДК = 8,61; МІ = 0,54).

Усі етіологічні та спадково-зумовлені чинники з достатньою мірою інформативності (МІ $\geq 0,05$) були занесені до комплексної таблиці «Ознаки схильності до виникнення епілепсій».