

КОМПЛЕКСНЫЙ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Гузева Валентина Ивановна, Гузева Виктория Валентиновна, Гузева Оксана Валентиновна, Касумов Вугар Рауфович, Еремкина Юлия Анатольевна

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

E-mail:viktoryka@mail.ru

Ключевые слова: эпилепсия; дети; диагностика; лечение; неэпилептические пароксизмы; микроэлементы; полиморфизм генов детоксикации

Введение. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении эпилепсии за последние годы, вопросам дифференциальной диагностики эпилепсии не уделялось должного внимания.

Недостаточно используется безопасный и эффективный метод видео-ЭЭГ мониторинга, позволяющий на ранней стадии заболевания осуществить дифференциальную диагностику эпилептических и неэпилептических пароксизмов, уточнить форму эпилепсии и назначить адекватную терапию.

Цель. Оценить значимость диагностических мероприятий при эпилепсии у детей.

Материалы и методы. Исследования, проведенные на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПбГПМУ, показали, что диагностическая значимость видео-ЭЭГ мониторинга в состоянии бодрствования выше, чем рутинной ЭЭГ, в 2,74 раза, в состоянии сна — в 3,64 раза, после пробуждения — в 2,75 раза, в состоянии сна и бодрствования — в 3,71 раза, в состоянии сна, бодрствования и пробуждения — в 3,75 раза. Установлено достоверное различие выявляемой эпилептиформной активности во время сна в сравнении с другими вариантами записи ЭЭГ.

Результаты. Анализ комплексных данных (клинико-анамнестических, лабораторных, нейровизуализационных, электрофизиологических) позволил выявить у обследованных детей с эпилепсией и неэпилептическими пароксизмами ошибочность диагноза в 43,45% случаев и уточнить форму заболевания в 52,75% случаев. У детей с эпилепсией ошибочный диагноз оказался ошибочным в 19,56% случаев и уточнялся в 76,02% случаев, у детей с неэпилептическими пароксизмами ошибочным являлся диагноз в 79,52% случаев и уточнялся в 17,62% случаев. Одним из современных направлений исследования патогенеза эпилепсии является изучение сложных систем эндогенных конвульсантов и антиконвульсантов, к которым, в частности, относятся гормоны. На кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПбГПМУ у подростков с эпилепсией впервые проведено исследование широкого спектра половых гормонов, гормонов щитовидной железы и надпочечников в зависимости от возраста, этиологии заболевания, частоты припадков, формы эпилепсии и получаемых антиэпилептических препаратов. Проведен анализ изменения показателей гормонов в крови у детей с эпилепсией в динамике. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о тесном взаимодействии эндокринной и нервной систем при эпилепсии у подростков. Выявленные особенности связи гормонов с эпилептогенезом позволяют совершенствовать диагностику и профилактику эндокринных нарушений у подростков с эпилепсией, длительно получающих антиэпилептическую терапию. При эпилепсии установлено выраженное нарушение различных звеньев энергообеспечения деятельности мозга. При некоторых формах заболевания проявляется первичная карнитиновая недостаточность, а при длительной терапии препаратами, в частности вальпроатами, образуются органические кислоты и снижается свободный и общий карнитин в плазме, что способствует развитию вторичной карнитиновой недостаточности. Это обуславливает необходимость компенсации его дефицита при эпилепсии.

У детей с эпилепсией в 69,05% случаев установлено более высокое и в 33,33% случаев более низкое содержание исследованных аминокислот и карнитинов, чем у детей группы сравнения. В 69,05% случаев эти различия являются высокозначимыми, что свидетельствует о нарушении энергообеспечения, дисбалансе аминокислот и карнитинов у детей с эпилепсией.

У детей с различными формами эпилепсии установлены достоверные различия в содержании аминокислот и карнитинов, что свидетельствует о значительном влиянии формы заболевания на дисбаланс аминокислот и карнитинов и может учитываться при уточнении диагностики заболевания и его терапии.

Патогенетически обоснованно применение препарата L-карнитина, служащего эффективным и безопасным способом коррекции энерготропных нарушений при эпилепсии у детей. Доказано, что препарат не влияет на концентрацию противоэпилептических препаратов в крови и нормализует содержание аминокислот и карнитинов в 66,67% случаях, из которых 28,57% случаев являются достоверными.

При эпилепсии, особенно в детском возрасте, могут возникать изменения минерального обмена, как связанные с самим заболеванием, так и с применением АЭП. Это нередко приводит к биохимическим нарушениям, в том числе синтезу аминокислот, что наряду с другими факторами способствует формированию отставания в физическом и психическом развитии. Таким образом, своевременная диагностика и коррекция минерального обмена у детей с эпилепсией имеет важное значение, однако в этом направлении проводятся лишь единичные исследования.

Скрининговым методом для оценки уровня макро- и микроэлементов в организме при массовых обследованиях является спектральный анализ волос и ногтей. Грубые отклонения от нормы в анализе волос или ногтей свидетельствуют о необходимости проведения исследования других биосубстратов (кровь, моча и т.д.) с использованием дополнительных элементспецифических индикаторных методов.

На кафедре проводились исследования содержания 12 микроэлементов — свинца, цинка, меди, кадмия, марганца, кальция, магния, лития, алюминия, железа, ртути и селена в волосах у 104 детей с эпилепсией и 28 детей группы сравнения методом атомно-адсорбционного анализа.

Сопоставление содержания микроэлементов в волосах у девочек с эпилепсией и группы сравнения выявило статистически значимые различия ($P \geq 0,90$) в 8 (66,67%) случаях, а в волосах у мальчиков с эпилепсией и группы сравнения — в 10 (83,33%) случаях. Эти исследования показали, что выбор препарата и его дозирование должны проводиться с учетом всех выявленных у конкретного больного особенностей метаболизма микроэлементов.

Эффективность консервативной терапии эпилепсии, как и других заболеваний, во многом связано с применением достижений молекулярной генетики. В настоящее время выделение вариантов генов, ассоциированных с терапевтическими или побочными эффектами антиэпилептических препаратов, основывается на предварительной идентификации генов-кандидатов и последующей оценке распределения вариантов аллелей с хорошим или неудовлетворительным клиническим ответом на лечение. Наличие полиморфизма генов детоксикации связано с отсутствием ремиссии и развитием побочных эффектов при терапии эпилепсии, а информация о наличии такого полиморфизма позволяет повысить эффективность фармакотерапии, делая ее менее токсичной и персонифицированной. Генетический полиморфизм играет важную роль в вариативности как фармакокинетики, так и фармакодинамики антиконвульсантов. Особенности отношения организма к медикаменту могут проявляться на любом этапе и способствовать развитию резистентности заболевания.

У 86 детей с тяжелыми формами эпилепсии изучались гены детоксикации CYP2C9 и CYP2C19 системы P450. Заболевание оказалось резистентным у 56 (65,12%) детей, нерезистентная форма эпилепсии выявлена у 30 (34,88%) детей, причем она сопровождалась осложнениями от приема АЭП у 16 (53,33%) детей. Полиморфизм исследованных генов обнаружен у 43 (50%) детей с эпилепсией. У 9 (10,47%) из обследованных детей установлена эпилептическая энцефалопатия (синдромы Веста и Леннокса-Гасто), и у всех их заболевание оказалось резистентным. Полиморфные гены CYP2C9 и CYP2C19 обнаружены у 3 (42,86%) детей с синдромом Веста и двух детей, с синдромом Леннокса-Гасто. Полиморфные гены CYP2C9 и CYP2C19 выявлены у 17 (70,83%) детей с симптоматической фокальной с вторичной генерализацией эпилепсией с резистентной формой заболевания и у 1 (25%) ребенка с идиопатической генерализованной эпилепсией. У детей с нерезистентной формой симптоматической фокальной с вторичной генерализацией эпилепсией полиморфные гены CYP2C9 и CYP2C19 обнаружены в 3 (50%) случаях.

Заключение. Широкое использование результатов проведенных исследований, их совершенствование и разработка новых эффективных методов диагностики и терапии эпилепсии будет способствовать улучшению социальной адаптации и уменьшению инвалидизации детей с эпилепсией.