Здоров'я дитини

Оригінальні дослідження / Original Researches

УДК 616.831-009.24-056.7-07-08-053.66 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1610

Кирилова Л.Г.[1], Мірошников О.О.[1], Абатуров О.Є.[2], Медведовська Н.В.[3], Антипкін Ю.Г.[1], Бондаренко Н.Ю.[1]

[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

[2]Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

[3]Науково-координаційне управління, Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

Сучасне лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку: удосконалення прецизійного персоніфікованого напряму

Резюме. ***Актуальність.*** *Лікування епілептичних нападів у дітей раннього віку, особливо з епілептичними енцефалопатіями (ЕЕ), є складним завданням, яке в сучасних умовах вимагає застосування персоніфікованого прецизійного, превентивного медичного супроводу. Сучасний діагностичний алгоритм при ЕЕ обов'язково має включати генетичне обстеження методом секвенування наступного покоління (NGS), що дає можливість призначити таргетну терапію залежно від генетичної етіології розладу. У статті подано результати наукових досліджень ефективності застосування сучасної таргентної терапії епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку з генетичною етіологією.* ***Матеріали та методи.*** *У дослідження було включено 58 дітей віком 0–3 роки з клінічними проявами епілептичних енцефалопатій, дебютом нападів на першому році життя зі встановленою генетичною етіологією. У всіх дітей були ідентифіковані патогенні варіанти в генах, пов'язаних з розвитком епілептичних нападів, за допомогою методу NGS. Дослідження включало оцінку неврологічного статусу, збір анамнезу, оцінку семіології та визначення типу нападів, оцінку розвитку і скринінг розладів аутистичного спектра у віці 18 і 24 міс., відеоелектроенцефалографію під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію головного мозку, оцінку ефективності лікування, яке отримувала дитина.* ***Результати.*** *З 58 дітей з ЕЕ, яким були призначені протиепілептичні препарати, 10 дітей (17,2 %) отримували монотерапію, 40 дітей (69 %) отримували комбіновану терапію з двох протиепілептичних препаратів, а 8 дітей (13,8 %) — комбіновану терапію з трьох і більше протиепілептичних препаратів. Найчастіше застосовувалися леветирацетам (31 дитина), препарати солей вальпроєвої кислоти (20 дітей), топірамат (11 дітей) і вігабатрин (10 дітей). В усіх обстежених дітей з ЕЕ ми намагалися використовувати схеми таргетної (персоналізованої) протиепілептичної терапії, орієнтовані на генетичну етіологію розладу. У дітей з туберозним склерозом, викликаним мутаціями в генах TSC1 і TSC2, у схеми протиепілептичної терапії включався вігабатрин (50–150 мг/кг на день), який показав ефективність у 75,0 % дітей з інфантильними спазмами (9/12). При недостатній ефективності лікування додатково в схему лікування включалися кортикостероїди (адренокортикотропний гормон або преднізолон), які виявили ефективність у 66,7 % дітей (4/6). У дітей з мутаціями гена SCN1A застосовувалась комбінована терапія з включенням препаратів вальпроєвої кислоти, топірамату й клобазаму або вальпроатів з леветирацетамом і кортикостероїдами, яка показала ефективність у зниженні частоти нападів у 100 % дітей.*

Ключові слова: *діти; персоналізована терапія; таргетна терапія; генетичні епілепсії; епілептичні енцефалопатії; секвенування наступної генерації; розлади нейророзвитку; туберозний склероз; синдром Драве*

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com

For correspondence: Aleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Бурхливий розвиток медичної науки на початку XXI століття супроводжувався появою нових методів діагностики й лікування різних хвороб людини. Особливий розвиток відбувся в галузях генної інженерії, клітинних технологій, біо- і нанотехнологій, упровадження яких у практику охорони здоров'я, разом із застосуванням сучасного високотехнологічного медичного і лабораторного обладнання, привело до зростання ефективності медичної допомоги.

Попри значну увагу до поширення інфекційних хвороб у світі, у тому числі вірусної етіології, не втрачає актуальності вивчення сучасних підходів до лікування неінфекційних хвороб і станів із властивим для них тривалим хронічним перебігом. Запровадженням відзначення Фіолетового дня (День підтримки людей з епілепсією) щорічно 26 березня ВООЗ акцентує увагу світової медичної наукової спільноти на проблемі зростання у світі кількості людей, які живуть з епілепсією. У більшості з них перший епілептичний напад стався до повноліття, тобто ще в дитинстві.

Епілептичні енцефалопатії (ЕЕ) являють собою найтяжчі форми епілепсії дитячого віку, що переважно мають генетичну етіологію та характеризуються частими епілептичними нападами, резистентними до терапії, які призводять до розвитку нейропсихологічних порушень у дитини, у тому числі розладів аутистичного спектра (РАС) [11, 12].

Лікування ЕЕ у дітей раннього віку в більшості випадків є складним завданням, що ставить чимало викликів перед практичним лікарем. У першу чергу це пов'язано зі значною гетерогенністю цієї групи розладів, оскільки ЕЕ може мати як генетичну, так і метаболічну етіологію і не підлягати лікуванню традиційними протиепілептичними препаратами (ПЕП) [13]. Епілептичні напади при ЕЕ переважно є частими й тяжкими, зі схильністю до статусного перебігу, тому підбір терапії є невідкладним завданням для збереження психомоторних і когнітивних навичок дитини, а часто і її життя. Резистентність нападів до стандартної терапії часто змушує застосовувати комбінації двох і більше ПЕП, що призводить до кумуляції їх побічних явищ [14].

Прогрес у лікуванні ЕЕ в останнє десятиріччя пов'язаний з бурхливим розвитком генетичних методів діагностики. Розуміння того, що значна частка ЕЕ має генетичну етіологію, привело до пошуку методів лікування для їх окремих генетичних форм. Такий напрямок відповідає сучасній парадигмі персоніфікованої медицини — підходу до лікування і профілактики захворювань у кожної людини з урахуванням індивідуальної мінливості генів, навколишнього середовища та способу життя [15].

Науково доведено, що при ЕЕ мутації специфічних генів викликають функціональні зміни фізіологічних систем, які беруть участь у контролі розвитку процесів збудження і гальмування й синаптичної пластичності мозку. У зв'язку з цим лікування має бути спрямоване на відновлення уражених фізіологічних систем мозку [16]. Призначення таргетної (цілеспрямованої) терапії при ЕЕ вимагає визначення характеру генетичного порушення, що лежить в основі функціональних змін нервової системи [17].

Сучасне лікування ЕЕ має на меті не лише контроль над нападами, воно також направлене на запобігання формуванню в дітей порушень нейророзвитку, зокрема розладів аутистичного спектра, когнітивної недостатності, супутніх неврологічних і соматичних ускладнень. На відміну від лікування інших форм епілепсії у дітей терапія ЕЕ має бути направлена не лише на купірування нападів, вона також має змінювати природний перебіг захворювання [18].

Водночас медикаментозна терапія, спрямована на генетичну етіологію, доступна лише для меншості генетичних форм ЕЕ. За останнє десятиріччя в практику було впроваджено кілька нових ПЕП (стирипентол, фенфлурамін, руфінамід, еслікарбамазепін, бриварацетам, еверолімус тощо), а їх загальна кількість сягнула 30. Багато лікарських засобів, що використовуються в лікуванні ЕЕ, належать до препаратів таргетної терапії та мають особливо складні фармакологічні властивості з різноманітними фармакокінетичними взаємодіями (наприклад, стирипентол, клобазам, еверолімус, канабідіол і фенфлурамін).

Відомі підходи до терапії ЕЕ з генетичною етіологією наведено в табл. 1 [15–20].

Отже, таргетною є фармакотерапія, що була розроблена на основі генетичного діагнозу пацієнта або передбачає застосування препаратів, які показали під час клінічних випробувань ефективність у пацієнтів з певним генетичним профілем. При цьому мішенню лікарського засобу може бути конкретний ген, білок, який він продукує, іонні канали, шляхи клітинної сигналізації, а в деяких випадках механізм терапії може бути навіть невідомим [10].

Медичний супровід дітей раннього віку з ЕЕ також передбачає поєднання підходів, які довели свій позитивний вплив, а саме: персоніфікованого підходу, превентивності й прецизійності медикаментозних і немедикаментозних втручань.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» має багаторічний досвід розробки й впровадження інноваційних високотехнологічних методів діагностики, лікування більшості хвороб дитячого віку.

Так, на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» під керівництвом проф. Л.Г. Кирилової близько 15 років функціонує відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, одним з основних напрямків роботи якого є вивчення підходів до діагностики й лікування епілептичних синдромів та епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку.

Досвід застосування персоналізованого підходу до фармакотерапії ще в 70–80-х роках XX сторіччя розробляв професор М.Л. Тараховський, який працював в Науково-дослідному інституті педіатрії, акушерства і гінекології (м. Київ). Зокрема, він зазначав, що при дозуванні лікарських засобів необхідно враховувати такі фактори, як вік, стать, маса тіла, функціональні

й патологічні стани, індивідуальні особливості обміну речовин, генетичні фактори тощо [2].

Сучасне трактування прецизійного підходу до організації медичного супроводу дітей з ЕЕ передбачає, зокрема, урахування провокуючих факторів/тригерів епілептичних нападів, особливостей способу життя, навчання й побуту дитини, індивідуальний підбір лікування на підставі вивчення симптомів ЕЕ, генетичних, фізіологічних і біохімічних особливостей організму дитини [1, 2, 4, 5].

Упровадження точних і відносно недорогих методів секвенування наступної генерації (next-generation sequencing, NGS) дозволило швидко секвенувати великі ділянки геному людини, що стало базисом прецизійної медицини. Лікарі й дослідники отримали можливість використовувати ці методи для пошуку генетичних варіантів, які допомагають їм діагностувати, лікувати й краще розуміти патогенез багатьох захворювань. Наприклад, більш доступним на сьогодні стало молекулярно-генетичне тестування в пацієнтів з різними видами онкологічних захворювань. Отриманий генетичний профіль пухлини дає змогу лікарям вибрати лікування, що покращує шанси на виживання і зменшує вплив побічних ефектів [7].

Успіхи в розвитку прецизійної медицини стали можливими перш за все після нових відкриттів у галузі генетики, що відбулися останніми десятиріччями. Фундаментом для її появи став проєкт «Геном людини», результатом якого стало виявлення, картування і секвенування (ідентифікування) всіх генів людського геному [6].

Сучасні досягнення молекулярно-генетичної діагностики спонукають фармацевтичні компанії уважніше вивчати молекулярний і генетичний профіль пацієнтів з різними захворюваннями і розробляти для них специфічну фармакотерапію [8]. Цей напрямок знайшов всебічну підтримку урядів багатьох держав у всьому світі, оскільки перспектива індивідуальної фармакотерапії полягає в оптимізації користі для пацієнта при одночасному зниженні потенціалу заподіяння йому шкоди, що має значну економічну вигоду [9].

Наведене актуалізує вивчення сучасних методів лікування, оптимізацію медичного супроводу в педіатрії, особливо в дітей раннього віку з ЕЕ.

Метою роботи стало вивчення сучасних особливостей застосування й ефективності таргетного (персоналізованого) лікування генетично обумовлених епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку з акцентом на превентивність, прецизійність і персоніфікованість.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 58 дітей віком 0–3 роки з клінічними проявами ЕЕ, з дебютом нападів на першому році життя і встановленою генетичною етіологією. У всіх дітей були ідентифіковані патогенні варіанти

Таблиця 1. Приклади таргетної терапії епілептичних енцефалопатій з генетичною етіологією

Ген	Терапія
ALDH7A1	Піридоксин, дієта з обмеженням лізину
ARX	Вальпроєва кислота, естрадіол
CAD	Уридин
CACNA1A	Амінопіридин (LOF), флунаризин (GOF)
CDKL5	Ганаксолон, фенфлурамін, зонісамід + вігабатрин
GATOR1 комплекс (DEPDC5, NRPL2, NRPL3)	Інгібітори mTOR (еверолімус)
Гени фолатного циклу (FOLR-1, MTHFR, DHFR, PCFT)	Фолінікова кислота, 5-метилтетрагідрофолат
GRIN2A, GRIN2B	Леветирацетам, мемантин, вальпроати, сультіам
PIGA	Кетогенна дієта
PNPO	Піридоксаль-5-фосфат
PLPBP	Піридоксаль-5-фосфат, піридоксин
SLC2A1 (GLUT1)	Кетогенна дієта
SCN1A	Фенфлурамін, стирепентол, клобазам, канабідіол Протипоказані блокатори натрієвих каналів (карбамазепін, фенітоїн)
SCN2A	Блокатори натрієвих каналів (карбамазепін, фенітоїн)
SYNGAP1	Леветирацетам, ламотриджин, вальпроати, статини
KCNQ2	Блокатори натрієвих каналів (карбамазепін, фенітоїн), ретигабін
TSC1, TSC2	Еверолімус, сиролімус (рапаміцин), вігабатрин
STXBP1	Леветирацетам
MECP2	Вальпроати, ламотриджин, мелатонін, рисперидон
NF1	Ламотриджин
KCNT1	Хінідин

в генах, пов'язаних з розвитком епілептичних нападів, за допомогою методу секвенування наступної генерації. Обстеження відбувалося на базі відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» в рамках виконання НДР «Розробити критерії діагностики та комплексну терапію генетично обумовлених форм ранніх епілептичних енцефалопатій та визначити їх роль у формуванні розладів вищої нервової діяльності в дітей раннього та дошкільного віку» (термін виконання 2022–2024 рр.).

Дослідження включало оцінку неврологічного статусу, збір анамнезу (включно з визначенням віку початку нападів, перинатального та сімейного анамнезу, медикаментозної терапії), оцінку семіології та визначення типу нападів, оцінку розвитку і скринінг РАС у віці 18 і 24 міс., відеоелектроенцефалографію (ЕЕГ) під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію головного мозку, оцінку ефективності лікування, яке отримувала дитина.

Дослідження було затверджено комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Письмова інформована згода на аналіз і публікацію клінічних даних і результатів генетичного обстеження була отримана в батьків усіх дітей.

Зразки крові для генетичного обстеження були відібрані в дітей і їхніх батьків (в окремих випадках). Геномне ДНК було виділено зі зразків периферичної крові стандартним способом. Усім дітям було проведено скринінг на патогенні варіанти шляхом повноекзомного секвенування (лабораторія «Ультрагеном», м. Київ, Україна). В окремих випадках результати були отримані шляхом обстеження релевантних панелей генів, пов'язаних з розвитком епілепсії та ЕЕ, методом секвенування наступної генерації (лабораторія Invitae, м. Сан-Франциско, США).

Обробка отриманих даних проводилася з використанням програми Microsoft Excel 2007 і статистичних методів: розрахунок відносного ризику (RR) з 95% довірчим інтервалом, розрахунок критерію χ^2 Пірсона з поправкою Єйтса з 95% довірчим інтервалом ($p < 0,05$).

Результати

Обстежено 58 дітей раннього віку з рівномірним гендерним розподілом (31 (53,4 %) хлопчик і 27 (46,6 %) дівчаток). Середній вік обстежених дітей становив 20,4 міс. За результатами проведеного дослідження було з'ясовано, що дебют нападів відбувався у віці від 2 до 11 міс. (середній вік дебюту 6,9 міс.). Практично в кожної третьої дитини (17 (29,3 %) дітей) початок нападів відбувся у віці до 6 міс.

В обстежених дітей з початком нападів на першому році життя було виявлено патогенні варіанти 33 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів TSC1 і SCN1A (по 4 дитини), KCNQ5, MECP2, SCN2A, GRIN2B, CACNA1A, CACNA1H (по 3 дитини), SYNGAP1, DEPDC5, UBE3A, KCNQ1, POLG, LMBRD1, CDKL5, SLC16A2 (по 2 дитини).

Гени, у яких були виявлені патогенні варіанти, розподілені згідно з функціями білків, які вони кодують, на групи:

1) гени, що впливають на синапси, нейротрансмітери й рецептори, — 5 дітей (GRIN2B — 3; SYNGAP1 — 2);

2) гени, що впливають на сигнальну трансдукцію, взаємодію між клітинами і внутрішньоклітинний сигналінг, — 10 дітей (TSC1 — 4; DEPDC5 — 2; UBE3A — 2; NPRL3 — 1; TSC2 — 1);

3) гени, що впливають на іонні канали, зокрема різні типи калієвих, натрієвих і кальцієвих каналів, — 24 дитини, у тому числі:

— калієві канали — 7 (KCNQ5 — 3, KCNQ1 — 2, KCNQ2 — 1, KCNMA1 — 1);

— натрієві канали — 7 (SCN1A — 4, SCN2A — 3);

— кальцієві канали — 7 (CACNA1A — 3, CACNA1H — 3, CACNA1E — 1);

— натрієві та калієві канали — 2 (ATP1A2 — 1, ATP1A3 — 1);

— хлорні канали — 1 (CLCN4 — 1);

4) гени, що впливають на синтез і репарацію ДНК і РНК, — 3 дитини (POLG — 2, TREX1 — 1);

5) гени, що впливають на органели й внутрішньоклітинні мембрани — 7 дітей (LMBRD1 — 2, NEDD4L — 1, NPC1 — 1, PACS2 — 1, PEX26 — 1, SPTAN1 — 1);

6) гени, що впливають на ріст і розвиток нейронів, — 6 дітей (MECP2 — 3; CDKL5 — 2; LIS1 — 1);

7) гени, що кодують внутрішньоклітинні ферменти, — 3 дитини (SLC16A2 — 2, ADSL — 1).

У процесі дослідження було проведено аналіз індивідуально обґрунтованих схем антиконвульсивної терапії ЕЕ, які застосовувалися в обстеженій когорті дітей (табл. 2).

У 58 дітей з ЕЕ, яким були призначені протиепілептичні препарати, лише 10 дітей 17,2 %) отримували монотерапію, більше від половини дітей (40 (69 %)) отримували комбіновану терапію з двох антиконвульсантів, а 8 дітей (13,8 %) — комбіновану терапію з трьох і більше ПЕП. Найчастіше застосовувалися такі ПЕП: леветирацетам (31 дитина, у тому числі 5 дітей — у вигляді монотерапії), препарати солей вальпроєвої кислоти (20 дітей, у тому числі 1 дитина — у вигляді монотерапії), топірамат (11 дітей) і вігабатрин (10 дітей, у тому числі 2 — у вигляді монотерапії).

Вибір антиконвульсивних препаратів був обумовлений характером епілептичних нападів і генетичною етіологією ЕЕ. Схеми призначення ПЕП залежно від генетичної етіології подані в табл. 3.

В усіх обстежених дітей з ЕЕ ми намагалися використовувати схеми таргетної (персонифікованої) протиепілептичної терапії, орієнтовані на генетичну етіологію розладу.

Зокрема, у дітей з туберозним склерозом, викликаним мутаціями в генах TSC1 і TSC2, у схеми протиепілептичної терапії включався вігабатрин (50–150 мг/кг на день), який є препаратом таргетної терапії при лікуванні інфантильних спазмів, пов'язаних з туберозним склерозом [21]. При недостатній ефективності лікування додатково в схему лікування включалися кортикостероїди (адренокортикотропний гормон або

преднізолон). Застосування комбінації вігабатрину з кортикостероїдами дозволяло отримати кращі результати в досягненні й підтриманні ремісії при інфантильних спазмах [22].

При призначенні терапії враховували результати сучасних наукових досліджень, які довели, що в дітей з мутаціями гена SCN1A, які викликають синдром Драве або ранню інфантильну ЕЕ 6-го типу, високу ефективність має застосування стирипентолу, який є єдиним засобом лікування [23] і показав високу ефективність при використанні в таких дітей у комбінації з препаратами солей вальпроєвої кислоти та клобазамом. Серед інших стратегій лікування використовували призначення вальпроату, клобазаму, топірамату, леветирацетаму, фенфлураміну і бромідів або дієтичну терапію (кетогенна дієта або модифікована дієта Аткінса). Слід зазначити, що при лікуванні синдрому Драве варто уникати призначення блокаторів натрієвих каналів (карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин і фенітоїн), які здатні як погіршувати перебіг нападів, так і посилювати епілептиформні зміни на ЕЕГ [24].

Зважаючи на відсутність в Україні реєстрації доступу до стирипентолу й фенфлураміну, у дітей з мутаціями гена SCN1A ми застосовували комбіновану терапію

Таблиця 2. Антиконвульсивна терапія, яка була застосована в лікуванні дітей з епілептичними енцефалопатіями

Антиконвульсивні препарати	Діти з епілептичними енцефалопатіями (n = 58)		Ефективність, % (n)
	Монотерапія	У складі комбінованої терапії	
Карбамазепін	1	7	75 (4/8)
Клобазам	–	6	83,3 (5/6)
Клоназепам	–	2	100 (2/2)
Етосукцимід	1	2	66,7 (2/3)
Леветирацетам	5	26	70,9 (22/31)
Ламотриджин	–	4	50,0 (2/4)
Окскарбазепін	–	1	100,0 (1/1)
Топірамат	–	11	63,6 (7/11)
Вігабатрин	2	10	75,0 (9/12)
Вальпроєва кислота	1	19	70,0 (14/20)
Зонісамід	–	4	50,0 (2/4)
Кортикостероїди	–	6	66,7 (4/6)

Таблиця 3. Схеми призначення протиепілептичних препаратів в обстежених дітей залежно від генетичної етіології епілептичної енцефалопатії

Генетична етіологія епілептичних енцефалопатій	Кількість дітей	Схема лікування	Кількість дітей
1	2	3	4
Гени, відповідальні за синапси, нейротрансмітери і рецептори (n = 5)			
GRIN2B	3	LEV + MEM	2
		LEV + LTG	1
SYNGAP1	2	VPA + LEV	1
		VPA + LEV + CBZ	1
Гени, відповідальні за сигнальну трансдукцію, взаємодію між клітинами та внутрішньоклітинний сигналінг (n = 10)			
TSC1/TSC2	5	VGB	2
		VGB + CST	2
		VPA + VGB + TPR	1
DEPDC5	2	LEV	1
		LEV + VPA	1
UBE3A	2	VPA + LTG + CST	1
		VPA + LEV	1
NPRL3	1	OXP + LEV	1
Гени, відповідальні за іонні канали (n = 24)			
Калієві канали (KCNQ5, KCNQ1, KCNQ2, KCNMA1)	7	CBZ	1

Закінчення табл. 3

1	2	3	4
		LEV	1
		CBZ + TPM	1
		CBZ + LTG	1
		CBZ + ZNS	1
		CBZ + CLB	1
		CBZ + VPA	1
Натрієві канали (SCN1A, SCN2A)	7	VPA + TPM + CLB	2
		VPA + ZNS	2
		VPA + LEV + CST	1
		VPA + VGB	1
		VPA + LEV	1
Кальцієві канали (CACNA1A, CACNA1H, CACNA1E)	7	VPA + TPM	2
		VPA + LEV	1
		TPM + LEV	1
		TPM + LEV	1
		TPR + ESM	1
		ESM	1
Натрієві та калієві канали (ATP1A2, ATP1A3)	2	LEV + CLB	1
		LEV + CLB + TPM	1
Хлорні канали (CLCN4)	1	VPA + LTG	1
Гени, відповідальні за синтез і репарацію ДНК і РНК (n = 24)			
POLG	2	LEV + CLB	1
		LEV + CLB	1
TREX1	1	LEV + CST	1
Гени, відповідальні за органели й внутрішньоклітинні мембрани (n = 24)			
LMBRD1	2	LEV + віт. B_{12}	1
		LEV + CLB + віт. B_{12}	1
NEDD4L	1	VGB + TPR	1
NPC1	1	LEV	1
PACS2	1	VGB + LEV	1
PEX26	1	LEV	1
SPTAN1	1	VGB + CST	
Гени, відповідальні за ріст і розвиток нейронів (n = 6)			
MECP2	3	VPA	1
		VPA + TPM	1
		VPA + LEV	1
CDKL5	2	VGB + ZNS	1
		VGB + ZNS + CZP	1
PAFAH1B1	1	LEV + VGB 100 мг/кг	
Гени, відповідальні за внутрішньоклітинні ферменти (n = 3)			
SLC16A2	2	LEV	1
		LEV + VPA	1
ADSL	1	LEV + уридин + D-рибоза	1

Примітки: ESM — етосукцимід; CBZ — карбамазепін; CLB — клоназепам; CST — кортикостероїди; CZP — клоназепам; LEV — леветирацетам; LTG — ламотриджин; TPM — топірамат; VGB — вігабатрин; ZNS — зонісамід.

з включенням препаратів вальпроєвої кислоти, топірамату й клобазаму або вальпроатів з леветирацетамом і кортикостероїдами, яка показала ефективність як у попередніх дослідженнях [25], так і в зниженні частоти нападів у 100 % дітей в нашому спостереженні.

У випадку відсутності розробленої таргетної терапії застосовують лікування, засноване на симптоматичних стратегіях призначення ПЕП, з урахуванням етіології епілептичних нападів встановленого клініко-нейрофізіологічного синдрому і характеру нападів. Так, леветирацетам у середній дозі 30–40 мг/кг/добу має високу ефективність і рекомендований як препарат першої лінії при лікуванні ЕЕ з міоклонічними нападами. Леветирацетам призначався в комбінації з вітаміном B_6 для запобігання можливим побічним ефектам препарату у вигляді поведінкових порушень [26]. Найбільша доказова база на сьогодні існує для солей вальпроєвої кислоти в лікуванні генералізованих і фокальних епілептичних нападів, у тому числі тонікоклонічних, клонічних, міоклонічних, а також абсансів. В обстежених дітей вальпроати виявили свою ефективність у зменшенні частоти нападів у 70,0 % пацієнтів. Предиктором позитивної відповіді на лікування було досягнення терапевтичної концентрації препарату в сироватці крові 80–90 мг/мл (порівняно з 50–60 мг/мл у пацієнтів, що не мали відповіді на терапію). Препарати вальпроєвої кислоти також призначають дітям із безсудомними формами ЕЕ, що мають аномальну ЕЕГ, особливо за наявності регресу раніше отриманих навичок, домінування в клініці стереотипної поведінки, агресії або імпульсивності [27]. Необхідно уникати призначення вальпроатів при підозрі на наявність у дитини мітохондріальної патології (зокрема, при підвищенні рівня молочної та піровиноградної кислот у крові), зважаючи на те, що препарати вальпроєвої кислоти інгібують процеси окиснення жирних кислот і окисного фосфорилювання і цикл Кребса, призводять до недостатності карнітину, гальмують цитохром-С-оксидазу (комплекс IV мітохондрій) [28].

Ламотриджин у дозі 3–6 мг/кг/добу застосовувався переважно у вигляді додаткової терапії в дітей із судомними й безсудомними формами епілептичних енцефалопатій з фокальними нападами в дітей, старших від 1 року.

Застосування кортикостероїдних препаратів (найчастіше метилпреднізолону) відбувалося при безсудомних формах ЕЕ з регресом навичок. Призначався метилпреднізолон у дозі 2 мг/кг/добу на термін від 3 до 4 місяців. Тривалість прийому індивідуальна. Можлива поступова відміна (під контролем ЕЕГ-дослідження) не раніше ніж через 2–3 роки після припинення нападів [29].

Висновки

Наукові дослідження, присвячені вивченню ефективності методів сучасної терапії епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку, є актуальними.

Епілептичні енцефалопатії становлять гетерогенну групу генетично детермінованих розладів у дітей раннього віку, які важко піддаються лікуванню і часто мають злоякісний перебіг. При цьому стандартні протиепілептичні препарати часто мають недостатню ефективність при епілептичних енцефалопатіях, застосування препаратів таргетної терапії та альтернативних методів лікування, таких як гормональна терапія (адренокортикотропний гормон, кортикостероїди) або кетогенна дієта в комбінації з превентивним, предиктивним персоналізованим підходом до організації медичного супроводу таких дітей мають надзвичайно велике значення. Метою лікування епілептичних енцефалопатій має стати не лише контроль над нападами, але й превенція/запобігання розвитку неврологічного й когнітивного дефіциту і відновлення втрачених функцій.

Використання генетичних методів у процесі діагностики ЕЕ для чіткого встановлення генетичної етіології розширює можливості застосування сучасної таргетної терапії ЕЕ. Аргументованим є обов'язкове використання (крім клінічного і нейрофізіологічного обстеження) генетичного тестування, в ідеалі — методом повноекзомного секвенування при діагностиці ЕЕ у дітей раннього віку. Таке дослідження (за потреби) може доповнюватися зіставленням генотипу з фенотиповими проявами в дитини і генетичним аналізом батьків (так зване екзомне секвенування сімейного тріо).

Сучасне лікування ЕЕ у дітей раннього віку передбачає призначення протиепілептичних препаратів не лише в разі наявності епілептичних нападів, але і при епілептиформній активності на ЕЕГ за відсутності нападів (так звані епілептиформні енцефалопатії). При виборі протиепілептичного препарату враховують генетичну етіологію, тип нападів, властивість препарату впливати на міжіктальну епілептиформну активність (спайк-супресори), а також позитивно впливати на поведінку й психічний стан дітей. При більшості епілептичних і епілептиформних енцефалопатій бажано уникати призначення препаратів групи карбамазепіну, які здатні аггравувати міжіктальну епілептиформну активність і такі види нападів, як міоклонії та абсанси.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. König I.R., Fuchs O., Hansen G., von Mutius E., Kopp M.V. What is precision medicine? The European respiratory journal. 2017. 50(4). 1700391. https://doi.org/10.1183/13993003.00391-2017.

2. Лукьянова Е.М., Тараховский М.Л., Андрущук А.А. и др. Фармакотерапия в педиатрии. Под ред. Е.М. Лукьяновой, М.Л. Тараховского. К.: Здоров'я, 1980. 344 с.

3. Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine — personalized, problematic, and promising. N. Engl. J. Med. 2015. 372. 2229-2234.

4. McGrath S., Ghersi D. Building towards precision medicine: empowering medical professionals for the next revolution. BMC Med. Genomics. 2016. 9. 23. Google Scholar.

5. Naithani N., Sinha S., Misra P., Vasudevan B., Sahu R. Precision medicine: Concept and tools. Med. J. Armed. Forces India. 2021 Jul. 77(3). 249-257. doi: 10.1016/j.mjafi.2021.06.021. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34305276; PMCID: PMC8282508.

6. Hood L., Rowen L. The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine. Genome Med. 2013 Sep 13. 5(9). 79. doi: 10.1186/gm483. PMID: 24040834; PMCID: PMC4066586.

7. de Biase D., Fassan M., Malapelle U. Next-Generation Sequencing in Tumor Diagnosis and Treatment. Diagnostics (Basel, Switzerland). 2020. 10(11). 962. https://doi.org/10.3390/diagnostics10110962.

8. Oates J.T., Lopez D. Pharmacogenetics: An Important Part of Drug Development with A Focus on Its Application. International Journal of Biomedical Investigation. 2018. 1(2). 111. https://doi.org/10.31531/2581-4745.1000111.

9. Johnson K.B., Wei W.Q., Weeraratne D., Frisse M.E., Misulis K., Rhee K., Zhao J., Snowdon J.L. Precision Medicine, AI, and the Future of Personalized Health Care. Clinical and Translational Science. 2021. 14(1). 86-93. https://doi.org/10.1111/cts.12884.

10. Koivisto A.P., Belvisi M.G., Gaudet R. et al. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. Nat. Rev. Drug Discov. 2022. 21. 41-59. https://doi.org/10.1038/s41573-021-00268-4.

11. Specchio N., Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. Brain: a Journal of Neurology. 2021. 144(1). 32-43. https://doi.org/10.1093/brain/awaa371.

12. Bartolini E. Inherited Developmental and Epileptic Encephalopathies. Neurology international. 2021. 13(4). 555-568. https://doi.org/10.3390/neurolint13040055.

13. Vera-González A. Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy. In: Czuczwar S.J., editor. Epilepsy [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications. 2022 Apr 2. Chapter 1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580618/. doi: 10.36255/exonpublications-epilepsy-pathopysiology.

14. Stafstrom C.E., Kossoff E.M. Epileptic Encephalopathy in Infants and Children. Epilepsy Currents. 2016. 16(4). 273-279. https://doi.org/10.5698/1535-7511-16.4.273.

15. Blazekovic A., Gotovac Jercic K., Meglaj S., Duranovic V., Prpic I., Lozic B. et al. Genetics of Pediatric Epilepsy: Next-Generation Sequencing in Clinical Practice. Genes. 2022. 13(8). 1466. https://doi.org/10.3390/genes13081466.

16. Nieh S.E., Sherr E.H. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 2014. 11(4). 796-806. https://doi.org/10.1007/s13311-014-0301-2.

17. Nashaba M., Al Qahtani X.S., Almakdob S., Altwaijri W., Ba-Armah D.M., Hundallah K. et al. The landscape of early infantile epileptic encephalopathy in a consanguineous population. Seizure. 2019. 69. 154-172. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.04.018.

18. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Эпилептические энцефалопатии у детей с расстройствами аутистического спектра: от молекулярно-генетической диагностики до таргетной терапии. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2021. 12(2). 249-259.

19. Johannessen Landmark C., Potschka H., Auvin S., Wilmshurst J.M., Johannessen S.I., Kasteleijn-Nolst Trenité D., Wirrell E.C. The role of new medical treatments for the management of developmental and epileptic encephalopathies: Novel concepts and results. Epilepsia. 2021 Apr. 62(4). 857-873. doi: 10.1111/epi.16849. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33638459.

20. Knowles J.K., Helbig I., Metcalf C.S., Lubbers L.S., Isom L.L., Demarest S. et al. Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: Recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress. Epilepsia. 2022. 63(10). 2461-2475. https://doi.org/10.1111/epi.17332.

21. Singh A., Hadjinicolaou A., Peters J.M., Salussolia C.L. Treatment-Resistant Epilepsy and Tuberous Sclerosis Complex: Treatment, Maintenance, and Future Directions. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2023. 19. 733-748. https://doi.org/10.2147/NDT.S347327.

22. Samanta D. Improving Management of Infantile Spasms by Adopting Implementation Science. Neuropediatrics. 2020. 51(6). 377-388. https://doi.org/10.1055/s-0040-1716901

23. Cho M.J., Kwon S.S., Ko A., Lee S.T., Lee Y.M., Kim H.D. et al. Efficacy of Stiripentol in Dravet Syndrome with or without SCN1A Mutations. Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea). 2018. 14(1). 22-28. https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.1.22.

24. Ding J., Li X., Tian H., Wang L., Guo B., Wang Y. et al. SCN1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Narrative Synthesis. Frontiers in Neurology. 2021. 12. 743726. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743726.

25. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. CNS Drugs. 2022. 36(3). 217-237. https://doi.org/10.1007/s40263-022-00898-1.

26. Dreischmeier E., Zuloaga A., Kotloski R.J., Karasov A.O., Gidal B.E. Levetiracetam-associated irritability and potential role of vitamin B6 use in veterans with epilepsy. Epilepsy & Behavior Reports. 2021. 16. 100452. https://doi.org/10.1016/j.ebr.2021.100452.

27. Daneshyar S., Ghiasian M., Moradi S., Khanlarzadeh E. Efficacy of levetiracetam, lamotrigine and sodium valproate on seizure attacks and EEG disorders in patients with juvenile myoclonic epilepsy: A double blind randomized clinical trial. Caspian Journal of Internal Medicine. 2022. 13(3). 617-622. https://doi.org/10.22088/cjim.13.3.617.

28. Chaudhry N., Patidar Y., Puri V. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes unveiled by valproate. Journal of pediatric neurosciences. 2013. 8(2). 135-137. https://doi.org/10.4103/1817-1745.117847.

29. Yasir M., Goyal A., Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462.

Отримано/Received 05.07.2023
Рецензовано/Revised 14.07.2023
Прийнято до друку/Accepted 23.07.2023

Information about authors

L.G. Kirilova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9879-1132

O.O. Miroshnikov, PhD, Learned Secretary, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: + 380(63)8980224; https://orcid.org/0000-0002-7614-6335

Aleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6291-5386

Nataliya Medvedovska, MD, PhD, Professor, Head of Scientific and coordinating administration, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: namn_01@ukr.net; phone: + 380(44)4893653

Yu. G. Antipkin, MD, PhD, Professor, Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Head of State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net, phone: + 380(67)4036485; https://orcid.org/0000-0002-8018-4393

N.Y. Bondarenko, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Department of Nutritional Problems and Somatic Diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: urabondarenko151@gmail.com; https://orcid.org/0000-002-7982-0970

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

L.G. Kirilova[1], O.O. Miroshnikov[1], O.E. Abaturov[2], N.V. Medvedovska[3], Yu.G. Antipkin[1], N.Y. Bondarenko[1]
[1]State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine
[2]Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
[3]Scientific and Coordinating Administration, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Modern treatment of epileptic encephalopathies in young children: improvement of precision medicine

Abstract. Background. Treatment of epileptic seizures in young children, especially with epileptic encephalopathies (EE), is a difficult task, which is impossible in modern conditions without the use of a personified (precision) therapy. The diagnostic algorithm for EE must include genetic examination by the next-generation sequencing, which makes it possible to prescribe targeted therapy depending on the genetic etiology of the disorder. The article presents the results of own research on the effectiveness and approaches to targeted therapy of genetic epileptic encephalopathies in young children. **Materials and methods.** Fifty-eight children aged 0–3 years with clinical manifestations of epileptic encephalopathies, onset of seizures in the first year of life and diagnosed genetic etiology were included in the study. Pathogenic variants in genes associated with the development of epileptic seizures were identified in all children using the next-generation sequencing. The study included assessment of neurological status, history collection, evaluation of semiology and seizure type, development and screening for autism spectrum disorders at the age of 18 and 24 months, video-electroencephalography during night sleep, magnetic resonance imaging of the brain, assessment of antiepileptic treatment received by the child. **Results.** Of 58 children with EE who were prescribed antiepileptic drugs, 10 (17.2 %) received monotherapy, 40 patients (69 %) received combined therapy with two anticonvulsants, and 8 children (13.8 %) — combined therapy with three or more anticonvulsants. Levetiracetam (31 patients), valproic acid salt preparations (20 cases), topiramate (11 children) and vigabatrin (10 cases) were most used antiepileptic drugs. In all examined patients with EE, we used schemes of targeted (personalized) antiepileptic therapy focused on the genetic etiology of the disorder. In children with tuberous sclerosis caused by mutations in the TSC1 and TSC2 genes, vigabatrin (50–150 mg/kg per day) was included in the antiepileptic therapy and showed efficacy in 75.0 % (9/12) of children with infantile spasms. Corticosteroids (adrenocorticotropic hormone or prednisone) were additionally included in the treatment regimen and showed effectiveness in 66.7 % of cases (4/6). In children with mutations in SCN1A gene, combined therapy including valproic acid, topiramate and clobazam, or valproic acid with levetiracetam and corticosteroids was used, which showed effectiveness in reducing the frequency of seizures in 100 % of cases. **Conclusions.** Epileptic encephalopathies are a heterogeneous group of genetic disorders in young children that are difficult to treat and often have a malignant course. Since standard antiepileptic drugs are often insufficiently effective in epileptic encephalopathies, the use of targeted therapy drugs and alternative treatments such as hormone therapy are extremely important. The goal of treatment for epileptic encephalopathies is not only to control seizures, but also to prevent the development of neurological and cognitive deficits and restore lost functions.

Keywords: children; personalized therapy; targeted therapy; genetic epilepsies; epileptic encephalopathies; next generation sequencing; neurodevelopmental disorders; tuberous sclerosis; Dravet syndrome