

Мурачуева Ф.А., Гейбатова Л.Г.

## Предикторы симптоматической эпилепсии у детей с пороками развития головного мозга

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Махачкала.

Murachueva F.A., Geibatova L.G.

### Predictors of symptomatic epilepsy in children with neurodevelopmental disorders

#### Резюме

В обзоре обобщены литературные данные о предикторах симптоматической эпилепсии у детей с различными пороками развития головного мозга. Отмечено, что у большинства матерей детей с эпилепсией и пороками развития головного мозга отмечается отягощенный акушерский анамнез и осложнения в родах. Кроме того, выявлены особенности течения и дебюта эпилепсии у детей с различными пороками развития головного мозга. Возможными предикторами симптоматической эпилепсии у детей с пороками развития головного мозга являются мутации в генах, участвующих в миграции и пролиферации кортикальных нейронов (LIS1, DCX, ARX, TUBA1A, RELN, FLNA, ARFGF2, TSC1, TSC2).

**Ключевые слова:** предикторы, симптоматическая эпилепсия, пороки развития

#### Summary

The review summarizes the literature data on the predictors of symptomatic epilepsy in children with various developmental defects of the brain. It is noted that most mothers of children with epilepsy and malformations of the brain have complications in childbirth. In addition, features of the course and debut of epilepsy in children with various malformations of the brain are revealed. Possible predictors of symptomatic epilepsy in children with malformations of the brain are mutations in genes involved in the migration and proliferation of cortical neurons (LIS1, DCX, ARX, TUBA1A, RELN, FLNA, ARFGF2, TSC1, TSC2).

**Keywords:** predictors, symptomatic epilepsy, developmental disorders

Высокая распространенность эпилепсии у детей с тенденцией к повышению за счет симптоматических форм, большой процент инвалидизации больных и социально-психической дезадаптации, значительный удельный вес детей с резистентным течением заболевания определяют социальную и медицинскую значимость разных аспектов педиатрической эпилептологии [2]. К ключевым причинам симптоматической эпилепсии у детей относятся:

- пороки развития головного мозга;
- внутриутробные инфекции;
- гипоксически-ишемическая энцефалопатия;
- наследственные болезни обмена веществ;
- нейроинфекции;
- опухоли мозга
- родовая травма;
- хромосомные синдромы;
- черепно-мозговые травмы.

Большая серия недавних исследований показала, что ряд факторов (включая врожденные пороки развития головного мозга, дефекты постнатального созревания

нейронных сетей и другие) способствуют эпилептогенезу [3, 2, 4], что приводит к концепции эпилепсии как к расстройству развития нервной системы. Отметим, что выявление этиологического фактора возникновения эпилепсии у детей часто определяет тактику лечения и прогноз и является одной из ключевых задач в работе неврологов.

Неврологический, когнитивный, поведенческий, интеллектуальный дефицит являются основными проявлениями различных кортикальных мальформаций, а эпилепсия в структуре данной патологии составляет 75–80 % случаев [5].

Среди детей с рефрактерными эпилепсиями, подвергшихся оперативному лечению, в 30–75 % случаев выявлены корковые мальформации. Так как не во всех случаях удается диагностировать врожденную патологию даже при нейровизуализации, истинные показатели могут быть еще более значительными, что можно подтвердить их идентификацией на аутопсийном материале [7]. Таким образом, значимость выявления особенностей развития симптоматической эпилепсии у детей с пороками развития головного мозга, а также выявления ее предикторов не вызывает сомнений.

Эмбриональное развитие коры головного мозга представляет собой сложный процесс, который жестко контролируется серией каскадов экспрессии генов. Изменения этих регуляторных путей генов во время развития нервной системы ведут к корковым порокам развития, приводящим к нарушениям в постнатальный период (3). На сегодняшний день выявлено несколько видов нарушений формирования коры, которые вызваны мутациями в ключевых генах, участвующих в различных стадиях развития коры. Корковые пороки развития могут возникать из-за аномальной пролиферации нейронов, дефектов миграции как возбуждающих, так и тормозных нейронов или изменения синаптогенеза.

Дефекты нейрональной и глиальной пролиферации во время эмбрионального развития приводят к эпилептогенным повреждениям коры. Так например туберозный склероз - генетическое заболевание, характеризующееся широко распространенным развитием доброкачественных опухолей (гамартомы) в различных органах, включая головной мозг [8]. Эти пороки развития приводят к ранним приступам, которые часто сопровождаются умственной отсталостью и аутизмом. Основа патогенеза туберозного склероза – мутации в генах TSC1 и TSC2 с потерей их функций и связанная с мутациями патологическая активация киназы mTOR (mammalian target of rapamycin) [10]. Киназа mTOR является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток, поэтому при туберозном склерозе развиваются множественные опухоли (гамартомы) в разных органах, включая глаза, кожу, головной мозг, почки, печень, сердце, легкие, пищеварительный тракт, костную и эндокринную системы [7, 11, 12].

Приблизительно в 10–30 % случаев развитие туберозного склероза обусловлено мутациями в гене TSC1 (OMIM 605284) (туберозный склероз 1 типа, OMIM #191100), который локализован на 9 хромосоме в локусе 9q34, кодирующем белок гамартин. Прочие случаи туберозного склероза обусловлены мутациями в гене TSC2 (OMIM 191092) (туберозный склероз 2 типа, OMIM #613254), который локализован на 16 хромосоме в локусе 16p13, кодирующем белок туберин [9].

В клинической картине туберозного склероза доминирует поражение нервной системы, и эпилепсия диагностируется у 80–92 % больных. Эпилептические приступы при туберозном склерозе часто начинаются на первом году жизни и в большинстве случаев в первые месяцы, чаще всего в возрасте от 3 до 11 месяцев. Фокальные пароксизмы предшествуют, сочетаются или эволюционируют в инфантильные спазмы, которые с возрастом трансформируются в симптоматическую фокальную (парциальную) эпилепсию, реже имеет место «промежуточная» трансформация в синдром Леннокса–Гастро и в дальнейшем в парциальные формы эпилепсий.

Гистопатологические особенности опухолей при туберозном склерозе указывают на антипролиферативную роль, обычно выполняемую сигнальным комплексом TSC1/2. Туберы у пациентов с туберозным склерозом характеризуются гигантскими, диспластическими и гетеротопическими нейронами с aberrantными дендритами и

аксонами, а также пролиферирующими астроцитами. Туберы, которые напоминают кисты (снижение плотности на магнитно-резонансной томографии) считаются наиболее эпилептогенными [13]. Корковая гипервозбудимость возникает вблизи туберов, причины которой остаются в значительной степени неизвестными.

В настоящее время предложено несколько гипотез для объяснения эпилептогенеза при туберозном склерозе. Повышенная экспрессия рецепторов глутамата NMDA и уменьшенная экспрессия декарбоксилазы синтетического фермента глутаминовой кислоты GABA (GAD65), везикулярного транспортера ГАМК (vGAT) и субъединиц GABA-рецепторов описаны в гамартромах у пациентов с туберозным склерозом, предполагая, что дисбаланс возбуждения / торможения в корковых нейронных цепях может способствовать эпилептогенезу [14]. Еще одна интригующая гипотеза заключается в том, что гамартромы могут изменять таламокортикальную связь во время раннего развития мозга, что приводит к возникновению гипервозбудимых корковых нейронов [3].

Одной из обсуждаемых тем в современной литературе являются дефекты миграции нейронов и их роль в развитии эпилепсии у детей. Нарушения миграции нейронов представляют собой гетерогенную группу неврологических расстройств, характеризующуюся аномальным расположением нейронов в коре головного мозга. Лиссэнцефалию и гетеротопию связывают с мутациями в ряде генов, регулирующих миграцию кортикальных нейронов, и характеризуются тяжелыми неврологическими нарушениями и эпилепсией. Миграционные дефекты как возбуждающих, так и тормозных нейронов вносят вклад в эти состояния и приводят к изменению баланса возбуждения / ингибирования и aberrантной гипервозбудимости нейронной сети.(3).

Различные формы лиссэнцефалии и гетеротопии связаны с мутациями в генах, участвующих в миграции кортикальных нейронов (LIS1 [15], DCX [16], ARX [17], TUBA1A [4], RELN [18], FLNA [19] и ARFGF2 [20]). Обратим внимание на ген DCX, чья функция в миграции нейронов и эпилепсии была исследована более подробно.

Доминантные, X-связанные мутации DCX вызывают лиссэнцефалию или подкорковую гетеротопию, синдромы, характеризующиеся умственной отсталостью и эпилепсией. DCX кодирует даблкортин, экспрессируемый в мигрирующих нейробластах, необходимый для связывания тубулина и стабилизации микротрубочек [21]. Как даблкортин влияет на динамику микротрубочек во время эмбрионального развития мозга на сегодняшний день остается в значительной степени неясным.

DCX и даблкортин-подобная киназа также участвуют в миграции кортикальных интернейронов. Эти данные указывают на то, что для гиппокампальной ламинации требуется даблкортин, а также миграция неокортикальных пирамидальных нейронов и интернейронов. Таким образом, измененная функция даблкортина при развитии переднего мозга может привести к эпилепсии в постнатальный период.(3).

После образования и миграции возбуждающих и тормозных нейронов незрелые нейронные сети превра-

щаются в организованные схемы. Во время критических периодов эмбрионального развития, первоначально избыточные соединения нейронов устраняются, а оставшиеся синапсы подвергаются функциональному созреванию. Нарушения в этом процессе в критические периоды также могут вызвать в дальнейшем гипервозбудимость и эпилепсию [3].

Охрим И. В. и соавт. [7] при исследовании эпилепсии у детей с пороками развития головного мозга выявили, что у 76,3 % матерей детей с эпилепсией и пороками развития головного мозга акушерский анамнез был отягощен:

- токсикозы первой и второй половины беременности;
- угроза прерывания беременности.
- У 66,7 % матерей имели осложнения в родах:
  - быстрые роды;
  - кесарево сечение;
  - преждевременные роды;
  - родостимуляция.

Охрим И. В. и соавт. [22] также отмечено, что достоверно чаще дебют эпилепсии в возрасте до 6 месяцев наблюдается у детей с полимикрогирией (57,17%), туберозным склерозом (50,0%), лиссэнцефалией (50,0%), чем у детей с фокальной корковой дисплазией (30,44%), нейрональными клеточными гетеротопиями (28,0%) и шизэнцефалией (27,27%). Установлено преобладание фокальных приступов с вторичной генерализацией и без вторичной генерализации (42,39% и 76,09% соответственно) и эпилептических спазмов (36,96%). Сочетание разных эпилептических приступов отмечено у 84,78% детей с пороками развития головного мозга. Эпилептические энцефалопатии диагностированы чаще у пациентов с лиссэнцефалией (20,0%), полимикрогирией (20,83%), туберозным склерозом (18,75%), чем при других пороках развития головного мозга.

По данным вышеуказанных авторов у детей с пороками развития головного мозга на ЭЭГ преобладает региональная эпилептиформная активность (79,81%), сочетание диффузных и очаговых изменений (57,69%), гипсаритмия (22,12%). Реже регистрируется генерализованная эпилептиформная активность (10,58%). У 2,88% детей эпилептиформная активность наблюдалась при отсутствии приступов. Не зарегистрирована эпилептиформная активность у 16,35% больных. Генерализованная эпилептиформная активность и гипсаритмия чаще регистрируется у детей с туберозным склерозом (50,0%), полимикрогирией (29,17%), нейрональными клеточными гетеротопиями (28,0%), лиссэнцефалией (27,27%), чем у детей с фокальной корковой дисплазией (21,71%) и шизэнцефалией (9,09%).

На магнитно-резонансной томографии в 7,69% случаев выявлено сочетание кортикальных дисгенезий, у 57,69% пациентов обнаружены другие патологические изменения головного мозга (вентрикуломегалия, наружная заместительная гидроцефалия, аномалия Денди-Уокера, гипоплазия мозлистого тела, гипоплазия полушарий/червя мозжечка, гиппокампаальный склероз).

Однако прямой взаимосвязи между областью, объемом кортикальной аномалии и тяжестью течения эпилепсии не выявлено. Характер эпилептических приступов соответствовал морфологическому дефекту и данным ЭЭГ в 82,35% при полимикрогирии, в 80% при шизэнцефалии, в 66,67% при нейрональных клеточных гетеротопиях, в 64,29% при туберозном склерозе.

Отметим, что выявление структурных изменений головного мозга при нейровизуализации позволяет сопоставить полученные результаты с клиническими проявлениями симптоматических эпилепсий у детей и данными электрофизиологического обследования. Установление же локализации эпилептического очага и предикторов симптоматической эпилепсии помогут оптимизировать медикаментозную терапию и при фармакорезистентности принять решение о необходимости оперативного лечения эпилепсии.

Необходимо обратить внимание на то, что не во всех случаях можно выявить структурную патологию, даже при применении высокоразрешающих МРТ-сканеров и проведении обследования по специальным «эпилептологическим протоколам». Частота выявления церебральных нарушений на магнитно-резонансной томографии у детей с парциальными фармакорезистентными эпилептическими припадками составляет 85–90%, а в 10–15% всех случаев структурные нарушения не удается выявить. В таких ситуациях подробное изучение анамнеза (неонатальный период, течение родов, беременности, наследственность, психомоторное развитие), в совокупности с результатами электрофизиологического исследования, а также резистентность эпилептических судорог к противосудорожным препаратам являются основанием к углубленному нейровизуализационному исследованию для изучения косвенных признаков наличия аномалий развития головного мозга, выявления микродисгенезий, применения функциональных исследований иктактно-интериктальной визуализации [7]:

- позитронно-эмиссионная томография;
- однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Таким образом, в результате проведенного анализа научной литературы мы пришли к следующим выводам:

1. На сегодняшний день отсутствуют исчерпывающие данные для выявления предикторов симптоматической эпилепсии у детей с пороками развития головного мозга.
2. У большинства матерей детей с эпилепсией и пороками развития головного мозга отмечается отягощенный акушерский анамнез и осложнения в родах.
3. Дебют эпилепсии в возрасте до 6 месяцев наблюдается чаще у детей с полимикрогирией, туберозным склерозом, лиссэнцефалией, чем у детей с фокальной корковой дисплазией, нейрональными клеточными гетеротопиями и шизэнцефалией.
4. Эпилептические энцефалопатии диагностируются чаще у пациентов с лиссэнцефалией, полимикрогирией, туберозным склерозом, чем при других пороках развития головного мозга.

5. Генерализованная эпилептиформная активность и гипсаритмия чаще регистрируется у детей с туберозным склерозом, полимикрогирией, нейрональными клеточными гетеротопиями, лиссэнцефалией, чем у детей с фокальной корковой дисплазией и шизэнцефалией.

6. Возможными предикторами симптоматической эпилепсии у детей с пороками развития головного мозга являются мутации в генах, участвующих в миграции и пролиферации кортикальных нейронов (LIS1, DCX, ARX, TUBA1A, RELN, FLNA, ARFGEF2, TSC1, TSC2), однако для этого необходимы более подробные исследо-

вания, доказывающие наличие корреляции между мутацией в данных генах и развитие эпилепсии у детей. ■

**Мурачуева Ф.А.** – аспирант кафедры неврологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. **Гейбатова Лаура Гейбатовна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Автор, ответственный за переписку — Мурачуева Ф.А., 67000, Махачкала, ул.Пурогова,3, E-mail: farida.love1988@mail.ru, Тел.: 89285859132

## Литература:

- [1] Гузева Оксана Валентиновна, Гузева Валентина Ивановна, Гузева Виктория Валентиновна, Охрим Инна Владимировна, Максимова Надежда Евгеньевна, Чокматов Михаил Сергеевич, Шин Светлана Владимировна, Результаты оценки качества лечения и жизни детей с эпилепсией // Педиатр. 2017. №2. С.32-43.
- [2] Елагиных Е. С. Симптоматическая эпилепсия у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. №2. С.318-319.
- [3] Bozzi Y, Casarosa S, Caleo M. Epilepsy as a neurodevelopmental disorder // Frontiers in psychiatry. – 2012. – Т. 3. – р. 19.
- [4] Patel J. et al. Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood // Journal of the Neurological Sciences. – 2015. – Т. 357. – р. e31.
- [5] Canpolat M., Per H., Gumus H., Yikilmaz A., Unal E., Patiroglu T., Cinar L., Kurtsoy A., Kumandas S. Rapamycin has a beneficial effect on controlling epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: results of 7 children from a cohort of 86, // Childs Nerv. Syst. — 2013. — Jun.; Vol. 7. — P. 1–4.
- [6] Скоромец Т.А., Второв А.В., Бондарева М.М., Табулина С.Д., Нарышкин А.Г., Горелик А.Л., Галанин И.В. Терапевтические возможности стимуляции вагусного нерва при лечении туберозного склероза: описание клинического случая, // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2013. — № 3 (37). — С. 79–84.
- [7] Охрим И. В. и др. Симптоматические эпилепсии у детей с пороками развития головного мозга. клинические наблюдения // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2015. — №. 2. — С. 8-15.
- [8] Saxena A., Sampson J. R. Epilepsy in tuberous sclerosis: phenotypes, mechanisms, and treatments // Seminars in neurology. — Thieme Medical Publishers, 2015. — Т. 35. — №. 03. — р. 269-276.
- [9] Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М., Катышева О.В. Диагностика туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 115(5):46–51.
- [10] Curatolo P., Moavero R., de Vries P. J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex // The Lancet Neurology. — 2015. — Т. 14. — №. 7. — р. 733-745.
- [11] Григорьева А.В., Дорофеева М.Ю., Горчханова З.К., Перминов В.С., Белоусова Е.Д. Превентивная терапия эпилепсии при туберозном склерозе // Русский журнал детской неврологии. 2017. №2. С.34-39.
- [12] Tee A. R. et al. The role of mTOR signalling in neurogenesis, insights from tuberous sclerosis complex // Seminars in cell & developmental biology. — Academic Press, 2016. — Т. 52. — р. 12-20.
- [13] Белоусова Елена Дмитриевна, Дорофеева Марина Юрьевна, Охупкина Татьяна Григорьевна Лечение эпилепсии при туберозном склерозе // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. №2. С.37-42.
- [14] Wang L. K. et al. Elevated Expression of TRPC4 in Cortical Lesions of Focal Cortical Dysplasia II and Tuberous Sclerosis Complex // Journal of Molecular Neuroscience. — 2017. — Т. 62. — №. 2. — р. 222-231.
- [15] Herbst S. et al. Unraveling the Genotype-Specific Response to Antiepileptic Medication in LIS1 Associated Classic Lissencephaly // Neuropediatrics. — 2015. — Т. 46. — №. S01. — р. PS02-12.
- [16] Mierlo P. et al. Anti-epileptic treatment of five adult institutionalized patients with subcortical band heterotopia due to DCX mutations: a 20-year follow-up // Epilepsia. — 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY, 2016. — Т. 57. — р. 88-89.
- [17] Jackson M. R. et al. Extensive phenotyping of two ARX polyalanine expansion mutation mouse models that span clinical spectrum of intellectual disability and epilepsy // Neurobiology of disease. — 2017. — Т. 105. — р. 245-256.
- [18] Maurya V. K. et al. Lissencephaly with agenesis of corpus callosum: A rare anomaly // Medical Journal Armed Forces India. — 2016. — Т. 72. — р. S157-S160.
- [19] Liu W. et al. Integrity of the corpus callosum in patients with periventricular nodular heterotopia related epilepsy by FLNA mutation // NeuroImage: Clinical. — 2018. — Т. 17. — р. 109-114.
- [20] Yilmaz S. et al. Movement disorder, periventricular nodular heterotopia and putaminal hyperintensity due to an ARFGEF2 gene mutation // European Journal of Paediatric Neurology. — 2015. — Т. 19. — р. S138.
- [21] Amrom D. et al. The Subcortical Band Heterotopia/Lissencephaly (SBH/LIS) Spectrum: Phenotypic, Molecular, Functional, and Structural Analysis of Causative DCX, LIS1 and DYNC1H1 Variants // ANNALS OF NEUROLOGY, — 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL, 2016. — Т. 80. — р. S387-S387.
- [22] Охрим Инна Владимировна. Особенности диагностики, лечения и прогноза симптоматических эпилепсий у детей с пороками развития головного мозга: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01, П / Охрим Инна Владимировна; [Место защиты: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет]. - Санкт-Петербург, 2016 - 200 с.