

Хомутов В. Е.¹, Колесникова И. В.¹, Мингазова Э. Н.², Беспярых Ю. А.^{1,2,3}

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ С ПРИСТУПАМИ ПО ТИПУ DÉJÀ VU

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю. М. Лопухина», 119435, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, 105064, г. Москва;

³ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», 125047, Москва, Россия

Феномен *déjà vu* (DV) встречается у 97% здоровых лиц, при этом может быть проявлением ряда патологий: синдрома Шарля Бонне, депрессии, шизофрении, височной эпилепсии. Большинство случаев эпифеноменов по типу DV ассоциировано с гиппокампальным склерозом, при этом до 90% пациентов с мезиальным темпоральным склерозом являются фармакорезистентными. Несмотря на успехи фармакотерапии частота «неконтролируемой» эпилепсии в индустриально развитых странах, придерживающихся современных стандартов лечения, составляет 30–40%, причем этот процент выше среди больных с симптоматической и криптогенной формами, чем среди больных с идиопатической эпилепсией (40% и 26% соответственно). В свою очередь при изучении феномена DV и выборе стратегии терапии необходимым является установление его происхождения, определение клинического значения (является ли он изначально патологическим или нет), и необходимости лечения. В ходе анализа экзомных данных проводился поиск замен в генах, ассоциированных с артериовенозными мальформациями как с аутосомно-доминантным, так и с аутосомно-рецессивным типами наследования. Особенно внимательно были проанализированы гены KRIT1, RASA1, IL6, FAM58A, GLML, EPHB4, CCM2, ELMO2. Анализ генетических данных имеет большое значение в аспекте предотвращения цереброваскулярных катастроф, в то же время для получения достоверных и значимых результатов, помимо временных и финансовых затрат, требуется обследование родственников. Между тем, данный факт не означает, что каждому пациенту необходимо проводить генетическое обследование. В работе представлены детальные указания на дополнения анамнестических сведений, а также результаты персонализированной инструментальной и лабораторной диагностики, позволившие провести своевременную коррекцию терапии и достичь пролонгированного положительного эффекта.

Ключевые слова: эпилепсия; мезиальный склероз; артериовенозные мальформации; генетика эпилепсии

Для цитирования: Хомутов В. Е., Колесникова И. В., Мингазова Э. Н., Беспярых Ю. А. Персонализированный подход в диагностике и лечении симптоматической эпилепсии с приступами по типу *déjà vu*. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023;31(специальный выпуск 1):887–891. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-s1-887-891>

Для корреспонденции: Мингазова Эльмира Нурисламовна; e-mail: elmira_mingazova@mail.ru

Khomutov V. E.¹, Kolesnikova I. V.¹, Mingazova E. N.², Bespyatykh Yu. A.^{1,2,3}

PERSONALIZED APPROACH IN THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SYMPTOMATIC EPILEPSY WITH DÉJÀ VU SEIZURES

¹Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, 119435, Moscow, Russia;

²N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russia;

³Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 125047, Moscow, Russia

The phenomenon of *déjà vu* (DV) is of interest, occurring in 97% of healthy individuals, while DV can be a manifestation of a number of pathologies, such as Charles Bonnet syndrome, depression, schizophrenia, or temporal lobe epilepsy. Most cases of DV type epiphenomena are associated with hippocampal sclerosis, while up to 90% of patients with mesial temporal sclerosis are drug resistant. Despite the success of pharmacotherapy, the frequency of «uncontrolled» epilepsy in industrialized countries that adhere to modern standards of treatment is from 30 to 40%, and this percentage is higher among patients with symptomatic and cryptogenic forms than among patients with idiopathic epilepsy (respectively: 40% and 26%). In turn, when studying the DV phenomenon and choosing a therapy strategy, it is necessary to establish its origin, determine its clinical significance (whether it is initially pathological or not), and the need for treatment. During the analysis of exome data, a search was made for substitutions in genes associated with arteriovenous malformations, both with autosomal dominant and autosomal recessive types of inheritance. The genes KRIT1, RASA1, IL6, FAM58A, GLML, EPHB4, CCM2, and ELMO2 were analyzed especially carefully. The analysis of genetic data is of great importance in the aspect of preventing cerebrovascular accidents, at the same time, in order to obtain reliable and significant results, in addition to time and financial costs, examination of relatives is also required. Meanwhile, this fact does not mean that every patient needs to conduct a genetic study. The paper presents detailed instructions for supplementing anamnestic information, as well as the results of personalized instrumental and laboratory diagnostics, which made it possible to carry out timely correction of therapy and achieve a prolonged positive effect.

Keywords: epilepsy; mesial temporal sclerosis; arteriovenous malformations; epilepsy genetics

For citation: Khomutov V. E., Kolesnikova I. V., Mingazova E. N., Bespyatykh Yu. A. Personalized approach in the diagnostics and treatment of symptomatic epilepsy with *déjà vu* seizures. *Problemi socialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2023;31(Special Issue 1):887–891 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-s1-887-891>

For correspondence: Elmira N. Mingazova; e-mail: elmira_mingazova@mail.ru

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Received 27.02.2023

Accepted 28.04.2023

Введение

Эпилепсия представляет собой хроническое неинфекционное заболевание головного мозга, поражающее людей в любом возрасте, и является одним из самых распространенных неврологических заболеваний в мире, которым страдает порядка 50 млн человек¹. Лекарственная терапия при диагнозе «эпилепсия» зачастую оказывается неэффективной, что также может приводить к ошибочной диагностике эпилепсии [1]. Диагностика осложняется появлением психопатологической симптоматики в структуре эпилепсии. Одними из наиболее частых психопатологических нарушений, требующих дифференциальной диагностики, являются дереализационные расстройства.

Так, феномен *déjà vu* (франц. «уже виденное»; DV) принадлежит к группе дереализационных расстройств, включающих такие состояния, как *déjà vécu* («уже узнанное»), *déjà entendu* («уже слышанное»), *jamais vu* («не виданное ранее»). Впервые термин был упомянут французским психологом Э. Байраком в монографии «L'Avenir des sciences psychiques» («Будущее психологии», 1918) [2, 3]. DV является аберрацией психической деятельности, ассоциированной с транзитным нарушением восприятия новых состояний, объектов или людей, воспринимаемых как уже увиденные.

подавляющее большинство случаев эпилептических феноменов по типу DV ассоциировано с гиппокампальным склерозом, при этом до 90% пациентов с мезиальным темпоральным склерозом являются фармакорезистентными (в зависимости от варианта поражения по классификации I. Blumcke и соавт.) [4, 5].

Для 1-го типа характерно выраженное уменьшение количества клеток во всех секторах (1-a — преобладание поражения сектора CA1; 1-b — резко выраженные изменения во всех секторах); для 2-го типа — резко выраженное поражение сектора CA1 при негрубых изменениях других отделов; для 3-го типа — выраженное поражение сектора CA4, негрубые изменения в секторах CA2 и CA3 при сохранности сектора CA1 [6].

Клинически заболевание характеризуется наличием сложных парциальных приступов с наличием «эпигастральной» ауры, висцеровегетативных нарушений, ороалиментарных автоматизмов, «мануальных» автоматизмов гомолатеральных и дистонических нарушений в контралатеральных конечностях.

Магнитно-резонансными (МР) признаками медиального склероза являются уменьшение объема структуры, выявляемой в режимах T1 и T1 «инверсия—восстановление», повышение сигнала в режиме T2 и FLAIR. При ¹H-МР-спектроскопии медиальный склероз проявляется в виде уменьшения соотношения N-ацетиласпартата (нейрональный маркер) и холина (маркер энергетического обмена).

Одной из наиболее актуальных проблем хирургии эпилепсии является проблема, получившая название двойной патологии, — сочетание экстрагиппокампальных поражений (как височных, так и экстратемпоральных) с склерозом гиппокампа. В настоящее время к двойной патологии относятся случаи сочетания 2 и более поражений различной этиологии, а также сочетание «основного» поражения (опухоль, склероз гиппокампа и др.) с фокальной кортикальной дисплазией II типа.

Из вышесказанного можно заключить, что DV является дефектом памяти, основанным на нарушении некоторых биохимических процессов в подкорковых структурах и коре головного мозга, в то же время детальное изучение феномена затруднено [7]. При всей массовости явления у каждого конкретного человека случаи ложной памяти случаются редко и непредсказуемо, в связи с этим крайне актуальным является разработка алгоритмов ведения таких пациентов и персонификация каждого случая.

Материалы и методы

С января по сентябрь 2021 г. в отделение неврологии Клинической больницы № 123 ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России поступили 6 пациентов (4 мужчин и 2 женщины) в возрасте 32—67 лет со структурными поражениями гиппокампа, из них 5 — со склерозом гиппокампа (рис. 1), включая 1 случай сочетания склероза гиппокампа с фокальной кортикальной дисплазией IIIa типа («двойная патология»), 1 пациент с артериовенозной мальформацией (АВМ) в проекции гиппокампа. Всем пациентам проведено клиническое лабораторное, нейровизуализационное и нейрофизиологическое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями.

Среди поступивших особый интерес представлял пациент М., 56 лет, поступивший в сентябре 2021 г. в связи с нарастанием частоты и длительности приступов по типу DV и отягощением протекания генерализованных тонико-клонических приступов. Диагноз эпилепсии был установлен с 2005 г., при этом поражение гиппокампа по данным выполненной ранее нейровизуализации было подтверждено, но не было точно верифицировано. Семиология приступов — DV (длительностью до 1 нед) + вторично-генерализованные тонико-клонические судорожные приступы частотой до нескольких раз в месяц. Инициальная противоэпилептическая терапия — карбамазепин, 400 мг/сут.

Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и ГОСТ Р ИСО 14155—2014. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие. Пациент дал согласие на обработку и публикацию персональных данных.

Результаты

Поражение гиппокампа по данным выполненной ранее нейровизуализации (МР-томография)

¹ Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. Эпилепсия. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

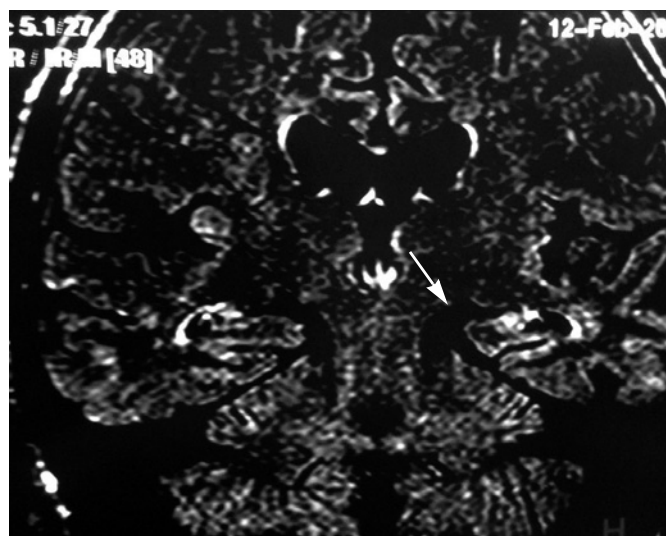


Рис. 1. МР-томограмма головного мозга с мезиальным темпоральным склерозом слева.

было подтверждено (рис. 1), но не было точно верифицировано. МР-диагностика на базе Клинической больницы № 123 ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России выполнена с использованием высокопольного МР-томографа «ExcelArt Vantage Atlas 1.5T» («Toshiba Medical Systems Corporation»).

При дообследовании в условиях клиники стационара была выявлена сосудистая структура со строением по типу «голова медузы» размерами 14 × 11 мм без изменения сигнала от окружающей паренхимы головного мозга с дренированием ее в поперечный синус (рис. 2).

Плазменная концентрация карбамазепина:

- до приема — 3,2 мкг/мл;
- после приема утренней дозы — 4,6 мкг/мл.

Попытка повышения дозы карбамазепина до 600 мг/сут оказалась безуспешной, отмечены явления непереносимости. Пациент был переведен с приема карбамазепина на прием вальпроевой кислоты с постепенным повышением дозы до 1200 мг/сут.

Плазменная концентрация вальпроевой кислоты:

- до приема утренней дозы препарата — 59 мкг/мл;
- после приема — 72 мкг/мл.

При уточнении анамнестических сведений были получены данные касательно предположения о наличии АВМ у ближайших родственников пациента, в связи с чем у пациента был взят анализ крови для полноэкзомного секвенирования. Секвенирование проведено на базе ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России с использованием реагентов «Ion AmpliSeq™ Exome RDY Kit», «Ion PI™ Hi-Q™ Sequencing Kit» и высокопроизводительного генетиче-

ского анализатора «Ion Proton™ System» («Life Technologies»).

В ходе анализа экзомных данных пробанда проводился поиск патогенных, условно патогенных нуклеотидных замен и замен с неизвестной клинической значимостью в генах, ассоциированных по данным omim.org, с АВМ как с аутосомно-доминантным, так и с аутосомно-рецессивным типами наследования. Материал родственников был недоступен для анализа.

Особенно внимательно были проанализированы гены *KRIT1*, *RASA1*, *IL6*, *FAM58A*, *GLML*, *EPHB4*, *CCM2*, *ELMO2*, описанные в omim.org как ассоциированные с моногенными формами АВМ. Данных за наличие патогенных, условно патогенных вариантов и вариантов с неизвестным клиническим значением в рамках данного исследования не получено.

При наблюдении на постгоспитальном этапе — редукция частоты приступов до 1 раза в несколько месяцев. Принимая во внимание редукцию частоты приступов и улучшение качества жизни пациента, последним было принято решение воздержаться от получения хирургической помощи по поводу сосудистой аномалии в проекции гиппокампа. Постгоспитальное наблюдение продолжено.

Обсуждение

Несмотря на успехи фармакотерапии, частота «неконтролируемой» эпилепсии в индустриально развитых странах, придерживающихся современных стандартов лечения, составляет 30—40%, причем этот процент выше среди больных с симптоматической и криптогенной формами, чем среди больных с идиопатической эпилепсией (40% и 26% соответственно). В свою очередь при изучении феномена DV необходимо установление его происхождения, определение клинического значения (является ли он изначально патологическим или нет) и необходимости лечения.

Хирургическое лечение является дополнительным методом лечения симптоматической эпилепсии.

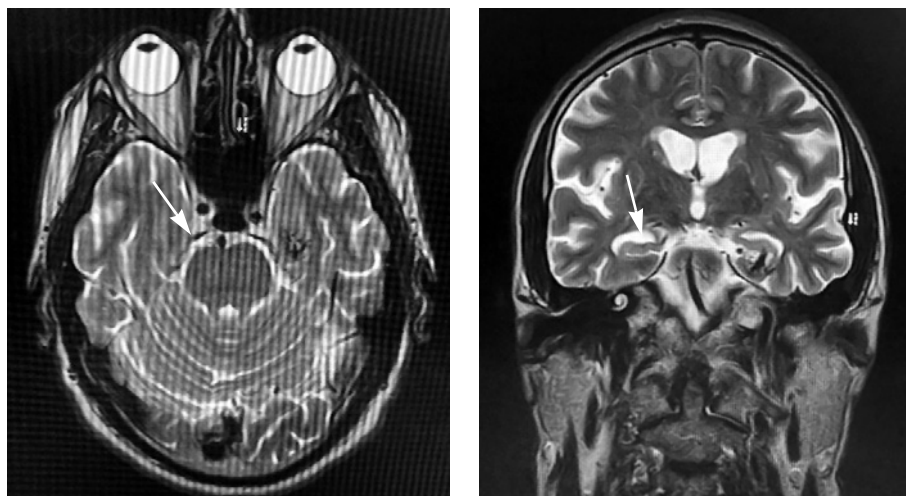


Рис. 2. МР-томограмма головного мозга пациента М.

Стрелки — АВМ в проекции левого гиппокампа.

лепсии, применяемым только в случаях верифицированной фармакорезистентности, при наличии строгих показаний, выявляемых при прехирургическом обследовании пациента. Современный этап развития эпилептологии характеризуется совершенствованием методов нейровизуализации, позволяющих выявить достаточно небольшие структурные изменения, патогенетически связанные с возникновением эпилептического процесса, вследствие чего доля больных с симптоматическими формами заболевания увеличивается за счет уменьшения доли больных с криптогенными формами. Идиопатическая форма эпилепсии не может являться объектом хирургического лечения [8].

Хирургическое лечение служит дополнительным методом лечения эпилепсии симптоматической формы, применяемым только в случаях верифицированной фармакорезистентности, при наличии строгих показаний, установленных при прехирургическом обследовании пациента [9]. Целью прехирургического обследования больных является диагностика основных зон, определения которых предложены Н. О. Luders и соавт. [10].

Ранее было показано, что феномен DV встречается при криптогенных и симптоматических фокальных формах эпилепсии и может сочетаться практически с любыми типами припадков, наблюдаться в виде самостоятельного приступа и в структуре парциального и вторично генерализованного приступа [11]. Безусловно, актуален вопрос выявления дерализационных расстройств у здоровых. Существенную роль в этом вопросе будет играть генетическая предрасположенность.

АВМ является редкой нозологией, однако относится к наиболее частому варианту сосудистых ангиоматозных пороков развития нервной системы и является следствием диспластического метаморфоза неизвестного генеза. В пользу наследственной генетической природы имеется достаточное количество данных литературы, включающих такие факты, как семейная встречаемость, предположительно аутосомно-доминантный тип наследования и возможная многофакторность состояния [12, 13]. Однако в представленном случае выявленной АВМ патогенных, условно патогенных вариантов и вариантов с неизвестным клиническим значением не выявлено. Используемая методика не дает возможность корректно идентифицировать непротяженные инсерции и делеции, в особенности в гомополимерных участках ДНК. Таким образом, отсутствие в отчете информации о возможных патогенных делециях и инсерциях не отрицает их возможного наличия.

Выводы

Генетическое исследование способно иметь большое значение в аспекте предотвращения цереброваскулярных катастроф, но при этом для получения качественных результатов, помимо временных затрат, требуется обследование родственников. В то же время это не означает, что каждому пациен-

ту необходимо пройти генетическое исследование, но не исключает, что при любом неочевидном случае возникновения АВМ причина может заключаться именно в генетическом отклонении. Накопление данных секвенирования таких пациентов и их родственников поможет в дальнейшем в расшифровке причин и механизмов возникновения и развития АВМ, что, в свою очередь, безусловно, будет иметь значение и для развития терапии, и для минимизации хирургического вмешательства.

Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П. Н. Дифференциальная диагностика основных пароксизмальных состояний в практике невролога и терапевта // Фарматека. 2008. Т. 15. С. 72—78.
2. Illman N. A., Butler C. R., Souchay C., Moulin C. J. Déjà experiences in temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Res. Treat.* 2012. Vol. 2012. P. 539567.
3. Bancaud J., Brunet-Bourgin F., Chauvel P., Halgren E. Anatomical origin of déjà vu and vivid 'memories' in human temporal lobe epilepsy // *Brain.* 1994. Vol. 117, Pt. 1. P. 71—90.
4. Blumcke I., Thom M., Aronica E. et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods // *Epilepsia.* 2013. Vol. 54, N 7. P. 1315—1329.
5. Blumcke I., Thom M., Aronica E. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission // *Epilepsia.* 2011. Vol. 52, N 1. P. 158—174.
6. Spencer S. S., Spencer D. D. Entorhinal-hippocampal interactions in medial temporal lobe epilepsy // *Epilepsia.* 1994. Vol. 35. P. 721—727.
7. Mathern G. W., Babb T. L., Leite J. P. et al. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy // *Epilepsy Res.* 1996. Vol. 26. P. 151—161.
8. Копачев Д. Н., Шишкина Л. В., Быченко В. Г. и др. Склероз гиппокампа: патогенез, клиника, диагностика, лечение // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. 2016. Т. 80, № 4. С. 109—116.
9. Siegel A. M., Wieser H. G., Wichmann W. et al. Relationships between MR-imaged total amount of tissue removed, resection scores of specific mediobasal limbic subcompartments and clinical outcome following selective amygdalohippocampectomy // *Epilepsy Res.* 1990. Vol. 6. P. 56—65.
10. Meencke H. J., Veith G. Hippocampal sclerosis in epilepsy // *Epilepsy surgery* / ed. Н. О. Luders. N.Y.; 1991. P. 705—715.
11. Червяков А. В., Власов П. Н., Дрожжина Г. Р. и др. Клинические и нейрофизиологические характеристики феномена дежавю при эпилепсии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 1. С. 10—14.
12. Starke R. M., Komotar R. J., Hwang B. Y. et al. Treatment guidelines for cerebral arteriovenous malformation microsurgery // *Br. J. Neurosurg.* 2009. Vol. 23, N 4. P. 376—386.
13. van Beijnum J., van der Worp H. B., Buis D. R. et al. Treatment of brain arterio-venous malformations: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 2011. Vol. 306, N 18. P. 2011—2019.

Поступила 27.02.2023
Принята в печать 28.04.2023

REFERENCES

1. Vlasov P. N. Differential diagnosis of the main paroxysmal conditions in the practice of a neurologist and therapist. *Pharmateka.* 2008;15:72—78. (In Russ.)
2. Illman N. A., Butler C. R., Souchay C., Moulin C. J. Déjà experiences in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res. Treat.* 2012;2012:539567.
3. Bancaud J., Brunet-Bourgin F., Chauvel P., Halgren E. Anatomical origin of déjà vu and vivid 'memories' in human temporal lobe epilepsy. *Brain.* 1994;117(Pt 1):71—90.

4. Blumcke I., Thom M., Aronica E. et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013;54(7):1315—1329.
5. Blumcke I., Thom M., Aronica E. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52(1):158—174.
6. Spencer S. S., Spencer D. D. Entorhinal-hippocampal interactions in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:721—727.
7. Mathern G. W., Babb T. L., Leite J. P. et al. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996;26:151—161.
8. Kopachev D. N., Shishkina L. V., Bychenko V. G. et al. Hippocampal sclerosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko*. 2016;80(4):109—116. (In Russ.)
9. Siegel A. M., Wieser H. G., Wichmann W. et al. Relationships between MR-imaged total amount of tissue removed, resection scores of specific mediobasal limbic subcompartments and clinical outcome following selective amygdalohippampectomy. *Epilepsy Res.* 1990;6:56—65.
10. Meencke H. J., Veith G. Hippocampal sclerosis in epilepsy. In: H. O. Luders (ed.) *Epilepsy surgery*. N.Y.; 1991:705—715.
11. Chervyakov A. V., Vlasov P. N., Drozhzhina G. R. et al. Clinical and neurophysiological characteristics of the déjà vu phenomenon in epilepsy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012;(1):10—14. (In Russ.)
12. Starke R. M., Komotar R. J., Hwang B. Y. et al. Treatment guidelines for cerebral arteriovenous malformation microsurgery. *Br. J. Neurosurg.* 2009;23(4):376—386.
13. van Beijnum J., van der Worp H. B., Buis D. R. et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(18):2011—2019.