

КРАТКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТАТЬЯ

Эффективность дополнительного применения ацетазоламида у детей с лекарственно-устойчивой эпилепсией, связанной с CHD2, и в модели CHD2 у данио-рерио

Гия Меликишвили¹ | Паскуале Стриано^{2,3} | Элхам Шойениа^{4,5} |
Тамар Гачечиладзе¹ | Екатерина Куруа¹ | Нажи Табатадзе¹ |
Мариам Меликишвили¹ | Отар Кониашвили¹ | Гванца Хачиашвили¹ |
Нино Эпиташвили⁶ | Гамирова Римма⁷ | Олег Беляев⁸ | Татьяна Томенко⁹ |
Владимир Харитонов¹⁰ | Ульвия Гулиева¹¹ | Камила В. Эсгуэрра⁴ |
Александр Д. Кроуфорд⁵ | Оливье Дюлак¹²

¹Медицинский центр MediClubGeorgia, Тбилиси, Грузия

²IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Генуя, Италия

³Кафедра нейронаук, реабилитации, офтальмологии, генетики, охраны здоровья матери и ребенка, Генуэзский университет, Генуя, Италия

⁴Центр молекулярной медицины Норвегии (NCMM), Университет Осло, Осло, Норвегия

⁵Институт по исследованию редких лекарств, Бремерхафен, Германия

⁶Центр эпилепсии, Медицинский центр, Фрайбургский университет, Фрайбург, Германия

⁷Казанский федеральный университет, Казань, Россия

⁸Кафедра неврологии, Институт непрерывного медицинского образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

⁹Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия

¹⁰Клиническая больница «Психиатрия», Киев, Украина

¹¹Больница MediClub, Баку, Азербайджан

¹²AdPueriVitam, Энтони, Франция

Абстрактный

CHD2-связанная эпилепсия характеризуется ранним началом фоточувствительной миоклонической эпилепсии с задержкой развития и высокой частотой фармакорезистентности. Мы стремились оценить эффективность ацетазоламида (ACZ) при CHD2-связанной эпилепсии из-за неожиданной эффективности ACZ у нашего первого пациента, имеющего патогенный *ИБС2* вариант. Мы собрали пациентов из разных стран Восточной Европы с лекарственно-устойчивой эпилепсией, связанной с CHD2, которые затем лечились ACZ. Пациентам проводили видео-ЭЭГ до и во время лечения ACZ. В модели эпилепсии, связанной с CHD2, на данио-рерио, иктально-подобные события были зарегистрированы через 5 дней после оплодотворения после ночного воздействия ACZ. Задержка развития предшествовала началу приступов у 10 из 12 пациентов. У четырех была атаксия, а у 6 наблюдались аутистические черты. Приступы, в основном миоклонические, начинались в среднем в возрасте 3,4 года и были светочувствительными у всех 12 пациентов. Дополнительное лечение ACZ контролировало светочувствительные приступы у всех пациентов: у 6 приступов не было, а у остальных 6 частота приступов снизилась более чем на 75%. Четыре пациента перешли на монотерапию ACZ. Медиана наблюдения составила 13 месяцев. В модели на данио-рерио воздействие ACZ снизило иктально-подобные события на 72%. ACZ — хорошо переносимый и экономически эффективный препарат, который может быть хорошим вариантом для лечения эпилепсии, связанной с CHD2, которая преимущественно проявляется миоклоническими припадками и светочувствительностью.

Краткое изложение простым языком: Эпилепсия, связанная с *ИБС2* мутации часто фармакорезистентны и связаны с задержкой развития и в конечном итоге атаксией. Существует несколько типов генерализованных припадков, включая генерализованные

В равной степени внесли свой вклад Эльхам Шожейния, Тамар Гачечиладзе и Екатерина Куруа.

Это статья открытого доступа в соответствии с условиями [Creative Commons Attribution-Некоммерческое-Без производных](#) Лицензия, которая разрешает использование и распространение на любом носителе при условии надлежащего цитирования оригинальной работы, некоммерческого использования и отсутствия каких-либо изменений или адаптаций.

© 2024 Автор(ы). *Эпилепсия Открытая* опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Международной лиги по борьбе с эпилепсией.

Переписка

Гия Меликишвили, Медицинский центр
MediClubGeorgia, ул. Ташкенти, 22 А,
Тбилиси 0160, Грузия.
Электронная почта: melikishvili@gmail.com

тонико-клонические припадки, но наиболее характерными являются подергивания, вызванные световой стимуляцией. Мы собрали 12 пациентов, которые принимали ацетазоламид, препарат, обычно назначаемый как диуретик и зарегистрированный как легкое противосудорожное средство. Все подергивания, вызванные светом, исчезли, а частота спонтанных припадков снизилась более чем на 75%. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить это многообещающее открытие и определить механизм, посредством которого старое соединение, по-видимому, оказывает столь специфический противосудорожный эффект.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

эпилептическая энцефалопатия развития, миоклонические припадки, светочувствительность, тонико-клонические припадки, данио-рерио

1 | ВВЕДЕНИЕ

Большое разнообразие фенотипов и этиологии эпилепсии, а также большое количество противосудорожных препаратов (ПСП) представляют собой значительную проблему для стратегии лечения. После первоначального различия между фокальными и генерализованными эпилепсиями, определение эпилептических синдромов стало следующим шагом, указывающим на специфические эффекты лечения различных ПСП. Однако многие фенотипы эпилепсии не соответствуют ни одному из синдромов эпилепсии, включенных в классификацию Международной лиги по борьбе с эпилепсией.¹ а генетика предоставила дополнительные возможности для выявления до сих пор нераспознанных состояний.

Патогенные варианты в *ИБС2*, кодирующие хромодоменный ДНК-связывающий белок 2 (CHD2), связаны с определенным фенотипом эпилепсии, при котором преобладают миоклонус и светочувствительность, а более половины пациентов остаются фармакорезистентными.² Часто встречаются микроцефалия, задержка развития и мозжечковая атаксия.^{3,4} У данио-рерио, нокдаун *chd2* также приводит к микроцефалии и эпилептиформной активности, а также к светочувствительным припадкам.⁵

Ацетазоламид (ACZ), ингибитор карбоангидразы, назначался пациентам, включая детей, для лечения эпилепсии с 1950-х годов в дозах 10–20 мг/кг/день с хорошей переносимостью.⁶ и одобрен FDA и европейскими агентствами в качестве вспомогательной терапии эпилепсии, хотя в настоящее время применяется редко из-за низкой эффективности.⁷ Тем не менее, сообщалось об умеренных преимуществах приема ACZ, и недавний обзор Шукраллы и соавторов 12 наблюдательных исследований с участием 941 пациента, принимавших ACZ, показал, что у 20% пациентов наблюдалось отсутствие приступов.^{7,8}

Кроме того, недавно сообщалось, что ACZ эффективен у пациентов с сочетанием светочувствительной миоклонической эпилепсии и атаксии, вызванных моногенными эпилепсиями, а именно мутациями в *KCNMA1* и *KCNA2*.¹⁰ Поскольку фенотип этих пациентов похож на фенотип пациентов с CHD2-ассоциированным

Ключевые моменты

- Эпилепсия, связанная с CHD2, характеризуется преимущественно миоклоническими приступами с высокой степенью светочувствительности и часто устойчива к стандартным АСМ.
- Добавление ацетазоламида, недооцененного препарата, может стать эффективным вариантом лечения лекарственно-устойчивой эпилепсии, связанной с CHD2.
- В модели данио-рерио ацетазоламид продемонстрировал более высокую эффективность, чем фенфлурамин, снизив иктальноподобные события примерно на 72%.
- Для изучения механизма действия и эффективности ацетазоламида необходимы дальнейшие крупномасштабные клинические исследования и экспериментальные исследования.

эпилепсии, мы предложили родителям ACZ в качестве дополнительного лечения, согласно обычной клинической практике. После обнадеживающих наблюдений мы посоветовали коллегам из сотрудничающих центров предлагать его также своим пациентам. Затем мы оценили эффект ACZ у 12 пациентов с эпилепсией, связанной с CHD2, и обнаружили замечательную эффективность.

2 | ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В MediClubGeorgia в Тбилиси всем 4 пациентам с *ИБС2* мутацией, после неудачи обычных АСМ, в соответствии с обычной клинической практикой, в попытке улучшить их состояние, поскольку обнадеживающие наблюдения были зарегистрированы в случаях с аналогичным фенотипом эпилепсии. При отсутствии дисморфии ни кариотип, ни CGH array не были указаны. Результаты Epilepsy Gene Panel или секвенирования всего экзона, включая анализ CNV, были интерпретированы в соответствии с рекомендациями ACMG

ТАБЛИЦА 1 АКлинические особенности и предшествующее лечение.

Пациент №/ текущий возраст/пол	Ген CHD2 изменение	Возраст начала/тип первого приступа	Типы приступов	Когнитивное развитие перед приступами	В настоящее время интеллектуальный инвалидность/аутизм расстройство спектра	Возраст атаксия	АСМ используется
1/14/Ф	ок.1934 г.С>А патогенный миссенс	6/Дрожание век	Отклонение глаз вверх/трепетание век, оцениваемое как миоклоническое	Граница на уровне 3	Тяжелый/Да	5	ESX, LZR
2/8/М	236 Т>С миссенс ВУС	2/Миоклонические подергивания	Миоклонические подергивания, миоклонус век	Нормальный	Нет/Нет	Нет	ЧЗП, ESX
3/8/Ф	с.2647_2649 Дель внутриядерный VUS	6/Пристальный взгляд, затем потеря сознания	Отсутствие с гиперсаливацией и оральными автоматизмами, с постикталной спутанностью сознания и невозможностью общения, миоклоническими подергиваниями, миоклонусом век	Легкое нарушение речи	Легкий/Нет	Нет	ЛЕВ, КБЗ
4/14/Ф	с.3774Dup (стр.Tyr1246IlfTsTer13) вероятно патогенный сдвиг рамки	2/Фебральный судорожный захват	Миоклонические приступы, GTCS	Легкая степень инвалидности	Легкий/Нет	Нет	СВЗ, ЛЕВ, ВПА
17.05.2017	CHD2-с.4176_4177Del патогенный сдвиг рамки считывания	2 года/Фебральные судороги захват	GTCS, миоклонус века	Нормальный	Умеренно/Да	3	ВПА,ЛЕВ, СВЗ
6/13/Ф	с.1717dupA вероятно патогенный сдвиг рамки	4/GTCS	Миоклонико-атонические приступы, оролиментарные автоматизмы, ГТКП Комментарий: Спонтанные приступы прекратились на фоне приема LEV. До лечения АСЗ на фоне ГРС наблюдались только миоклонические приступы.	Легкая степень инвалидности с рождения	Легкая степень инвалидности/Нет	Нет	LTG, ВПА, ЛЕВ
7/10/Ф	ок.1453С>Т патогенный вздор	3/Миоклонус века	Миоклонус века, GTCS	Инвалидность с первого года	Умеренно/Да	Нет	ВПА, ESX, КБД, ЛЕВ
8/6/М	с.294+1Г>А некодирование вероятно патогенный	1/Миоклонические подергивания	Миоклонические подергивания, миоклонус век	Инвалидность с первого года	Легкий/Нет	Нет	ЛЕВ, ВПА
15 сентября	с.1143_1146delAAGA 1/Миоклонус века p.Glu381fs вероятно патогенный ерунда	1/Миоклонические подергивания	Миоклонус века, GTCS	Инвалидность с первого года	Легкий/Нет	Нет	ВПА, ЛЕВ
10/4/Ф	с.2686С>Т патогенный вздор	1.5/Отсутствия с миоклонусом век	Абсансы с миоклонусом век	Умеренная инвалидность	Умеренно/Да	1.5	ЛЕВ, ВПА, ESX
11/9/Пт	Микроделеция хромосома 15 включая экзоны 6-12 гена CHD2	7/Миоклонические подергивания	Миоклонические подергивания	Умеренная инвалидность	Умеренно/Да	2	ВПА, ЛЕВ
17.12.Пт.	с.5035С>Т патогенный вздор	6/Отсутствие век миоклонус	Абсансы с миоклонусом век, GTCS. Комментарий: Спонтанные приступы прекратились на VPA, миоклонус век остался на GRS	Умеренная инвалидность	Умеренно/Да	Нет	ВПА, ЛЕВ, ТРМ

Сокращения: ASM — противосудорожный препарат; СВД — каннабидиол; СВЗ — клабзам; СЗР — карбамазепин; ESX — этосуксимид; F — женский пол; GTCS — генерализованный тонико-клонический приступ; GRS — прерывистая фотостимуляция; LEV — левитирацетам; LTG — ламотриджин; LZR — лоразепам; М — мужской пол (возраст указан в годах); ТРМ — топирамат; VPA — вальпроат; ZNS — зонисамид.

(Таблица 1А). Клинические данные анализировались на основе файлов и интервью с родителями. Как обычно, родителям выдавались дневники судорог. Данные собирались до и во время лечения ACZ. После обнадеживающих наблюдений мы проинформировали коллег из Восточной Европы, с которыми мы обычно взаимодействуем. В 6 восточноевропейских эпилептических центрах были выявлены 13 детей с *ИБС2* мутации, которые не получали АЦЦ, но чья эпилепсия была резистентна по крайней мере к 2 АСМ, и чьи родители дали информированное согласие на назначение АЦЦ в качестве дополнительной терапии.

В этих центрах родителям всех пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, связанной с CHD2, предлагалось это в качестве дополнительной терапии. Таким образом, 13 включенных пациентов представляют собой исчерпывающую популяцию пациентов с фармакорезистентной *ИБС2*-связанная эпилепсия, которым давали АСЗ и которые наблюдались в различных центрах, вносящих вклад. Один ребенок был потерян для последующего наблюдения по семейным причинам вскоре после включения, и поэтому изучаемая серия включает 12 пациентов, 9 девочек и 3 мальчиков. Родители дали свое письменное разрешение на публикацию данных.

Видео-ЭЭГ-мониторинг использовал стандартную систему размещения электродов 10–20. Прерывистая фотостимуляция и гипервентиляция проводились в соответствии с рекомендациями Американского клинического нейрофизиологического общества.¹¹

Модель эпилепсии, связанной с CHD2, у данио-рерио была создана путем антисмыслового нокдауна с использованием морфолиноолигомера (МО), нацеленного на данио-рерио *чд2*ген, как описано.⁵ Электрофизиологический анализ иктактно-подобных событий проводился с помощью регистрации локального полевого потенциала (ЛПП) личинок данио-рерио на 5-й день после оплодотворения (ДПО).¹² Медикаментозное лечение проводилось путем воздействия на личинки данио-рерио в течение ночи максимальной переносимой концентрации (МПК) АСЗ (1 мМ) в эмбриональной среде. Эксперименты с данио-рерио проводились с этического одобрения Норвежского управления по безопасности пищевых продуктов (Mattilsynet), номер одобрения 23935 от 1 июля 2020 года.

3 | РЕЗУЛЬТАТЫ

У двух пациентов в анамнезе были фебрильные судороги (Таблица 1А). Задержка развития предшествовала началу приступа у 10 из 12 пациентов. У 1 пациента задержка была замечена только после начала приступа в возрасте 3 лет. У шести пациентов наблюдались аутистические черты, а у 4 — атаксия.

Возраст начала нефебрильных судорог составил от 1 до 7 лет (в среднем 3,4 года; SD=2,05). До терапии АСЗ типы судорог включали миоклонию век у 9 пациентов, генерализованные тонико-клонические (GTCS) у 6, миоклонические судороги (кроме миоклонии век) у 6, абсансы с оральными автоматизмами у 2, миоклонические абсансы у 2 и миоклоникотонические судороги у 1. Ни у одного из пациентов не наблюдалось

Самоиндуцированные приступы. У всех пациентов наблюдались множественные типы приступов и переменный миоклонический компонент: миоклонические подергивания обеих верхних конечностей, миоклонус век, миоклонические абсансы и/или миоклонико-атонические приступы. Хотя приступы иногда были асимметричными, фокальных приступов не было.

Интериктальная ЭЭГ показала нормальную фоновую активность, в том числе у пациентов с задержкой развития. Двусторонние комплексы спайк-волна преобладали в задних отделах, в то время как фокальных спайков было очень мало. Фотостимуляция вызвала у всех пациентов либо миоклонию век, либо миоклонические подергивания верхних конечностей с полиспайк-медленноволновыми разрядами (Рисунок 1).

Результаты MPT головного мозга у всех пациентов были нормальными, за исключением пациента № 1, у которого была выявлена дисплазия правой височной доли, хотя ни типы приступов, ни ЭЭГ не выявили фокальной эпилептической активности.

Секвенирование генов выявило 6 пациентов с миссенс- и укороченными точечными мутациями, 2 внутригенными дупликациями и 4 делециями. Точечные мутации и внутригенные дупликации приводят к преждевременному завершению.

Эпилепсия была устойчива к различным АСМ, включая леветирацетам (10 пациентов), вальпроевую кислоту (9 пациентов), этосуксимид (4 пациента), карбамазепин (2 пациента) и ламотриджин, топирамат, лоразепам, клобазам и каннабидиол в различных комбинациях. До начала приема АСЗ все пациенты были светочувствительны. У десяти были трудно поддающиеся лечению спонтанные приступы, а у двух приступы возникали только во время фотостимуляции.

Согласно дневнику приступов и записи ЭЭГ, АСЗ прекратил оставшиеся фоточувствительные приступы у всех 12 пациентов (дополнительная информация) и уменьшил или прекратил спонтанные приступы (Таблица 1Б). Четыре пациента без приступов были постепенно переведены на монотерапию, что привело к исчезновению приступов у 2 пациентов и снижению частоты приступов у оставшихся 2 пациентов на $\geq 90\%$ и $\geq 75\%$ соответственно. Для 8 других АСЗ был назначен в сочетании с леветирацетамом (5 пациентов), вальпроевой кислотой (1 пациент), леветирацетамом плюс вальпроевая кислота (1 пациент) или вальпроевой кислотой плюс этосуксимид (1 пациент): 4 стали свободными от приступов, а приступы были снижены на $>75\%$ у остальных 4. Средняя эффективная доза АСЗ составила 9,2 мг/кг в диапазоне от 3,5 до 15. Период наблюдения составил от 6 месяцев до 3,5 года (медиана 13 месяцев). Ни один из пациентов не выбыл из исследования, и АСЗ в целом хорошо переносился без существенных побочных эффектов (Таблица 1Б).

Частичный нокдаун *чд2*у личинок данио-рерио с помощью микроинъекции антисмыслового морфолино-олигомера, нацеленного на данио-рерио *чд2*ген, вызывающий задержки развития и дисморфологию, включая микроцефалию, искривление тела, отсутствие плавательного пузыря, искривление хвоста, отек перикарда, задержку морфогенеза грудного плавника, а также задержки краниофациального развития (Рисунок 2а), как

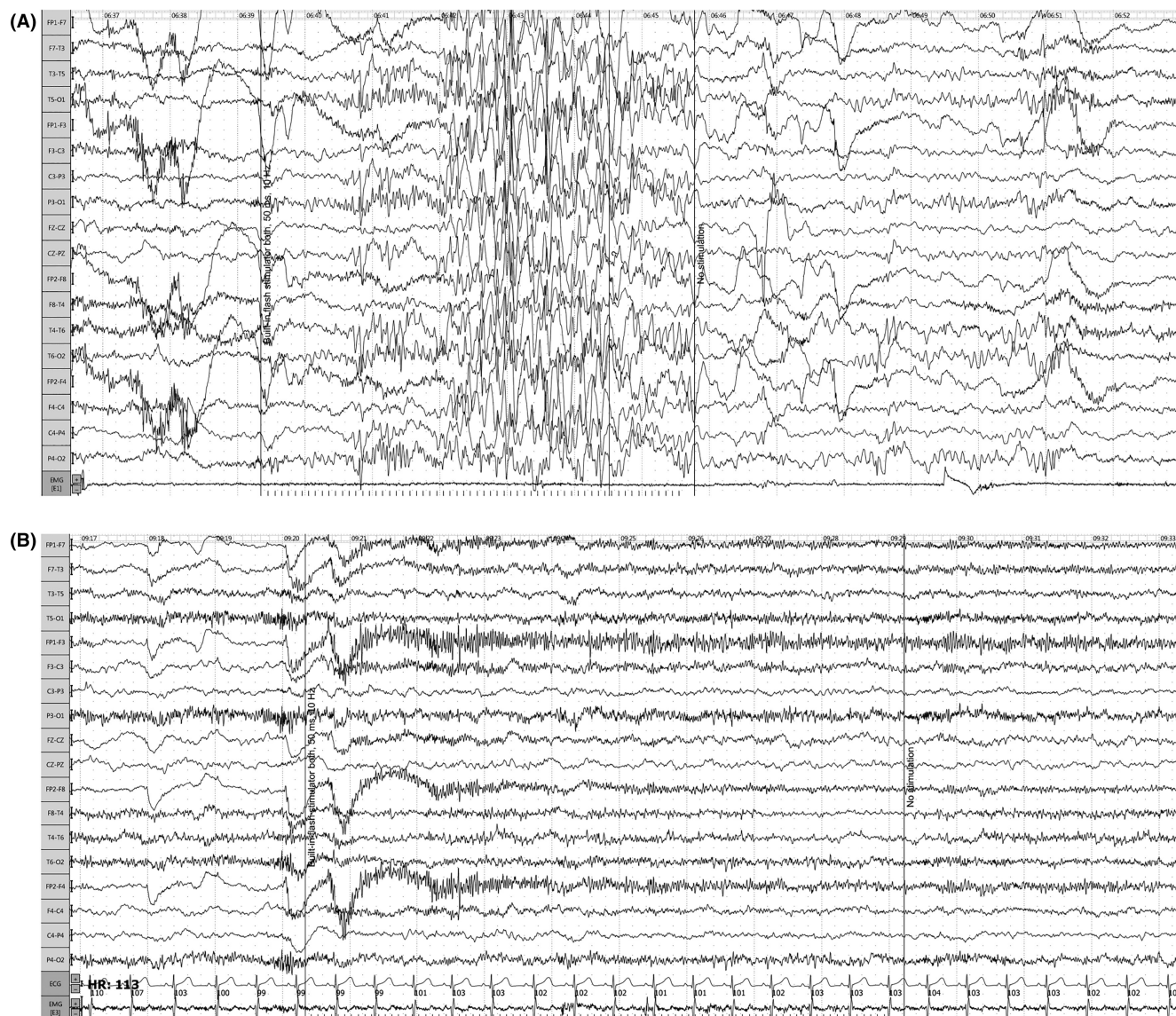


РИС. 1 Пациент 3: ЭЭГ при прерывистой фотостимуляции (10 Гц), до (А) и на фоне (В) ацетазоламида. Амплитуда 10 мВ/мм, развертка 30 мм/с, фильтр нижних частот -0,5 Гц, фильтр верхних частот -70 Гц.

сообщалось ранее.⁵ LFP записи *чд2* нокдаун-личинки показали иктальные события, как сообщалось ранее,¹³ которые были уменьшены при лечении ACZ (Рисунок 2б). Лечение с помощью ACZ снизило иктальные события примерно на 72%, в среднем по сравнению с 3,29 ($n=14$) в *чд2* МО личинок, в среднем 0,92 ($n=13$) в ACZ-леченных *чд2* нокдаун личинок, в то время как лечение FEN не привело к статистически значимому снижению иктально-подобных событий, в среднем 2,0 ($n=17$) (Рисунок 2с).

4 | ОБСУЖДЕНИЕ

В этой серии освещается влияние ACZ на эпилепсию, связанную с CHD2, которая, помимо различных типов генерализованных

припадков, в основном характеризуется светочувствительным миоклонусом. Хотя эпилепсия длилась несколько лет, после начала приема ACZ половина пациентов достигла полного освобождения от припадков, в то время как у другой половины наблюдалось более чем 75%-ное снижение припадков.

Средний возраст начала приступов в нашей серии соответствует возрасту в самой большой серии.¹⁴ Наиболее ярким явлением является возникновение светочувствительных миоклонических припадков. *ИБС2* был признан основным причинным геном, связанным с светочувствительным миоклонусом века, при условии, что он находился в контексте задержки развития.¹⁵ ГТКП наблюдались только у половины наших пациентов, тогда как у всех пациентов двух других серий с участием пожилых пациентов наблюдался этот тип приступов.³

Фенотип эпилепсии, связанной с CHD2, обозначался по-разному, в том числе (1) как юношеская миоклоническая эпилепсия

ТАБЛИЦА 1 Б/лечение ацетазоламидом и его эффект.

Номер пациента/ Возраст (г) начала приема ацетазоламида (ACZ)/ Задержка лечения от начала приступа до приема ацетазоламида (ACZ) лечение(у)	Текущая доза (мг/ кг/д)	Продолжительность лет/ месяцев	Текущий ASM	Эффект ацетазоламида (ACZ)	Комментарий
1/13/7	12	3/9	АСЗ	Снижение миоклонических припадков >90%	Приступы контролируются, поведение нормализуется
2/8/6	10	1/3	АСЗ	Снижение миоклонических припадков >75%	Приступы и светочувствительность полностью контролировалась в течение 6 месяцев, затем снижение частоты приступов сохранилось на уровне >75%
3/8/2	9	0/9	АСЗ	Без приступов	Приступы контролируются
4/7/5	11	2/9	АСЗ	Без приступов	Приступы контролируются
5/17/4	15	0/9	АСЗ+ЛЕВ	Без приступов	Приступы контролируются
6/13/9	6	0/6	АСЗ+ЛЕВ	Без приступов	Светочувствительность контролируется, поведение нормализуется
7/110/7	9	0/6	АСЗ+ЛЕВ	Снижение миоклонических припадков >75%	Почти все припадки контролируемый
8/6/5	15	0/6	АСЗ+ЛЕВ+ВПА	Снижение миоклонических припадков >90%	Почти все припадки контролируемый
9/15/14	3.5	0/6	АСЗ+ЛЕВ	Без приступов	Фоточувствительность контролируется
10/4/3.5	7.8	0/6	АСЗ+ЛЕВ+ЕТХ	Уменьшение абсансов при миоклонии век > 75%	Приступы и светочувствительность снижена
11/9/2	8	0/6	АСЗ+ЛЕВ	Уменьшение миоклонических подергиваний >75%	Почти все припадки контролируемый и светочувствительность снижена
12/17/11	5	0/6	АСЗ+ВПА	Без приступов	Фоточувствительность контролируется

Сокращения: ACZ — ацетазоламид; м — месяцы; у — годы.

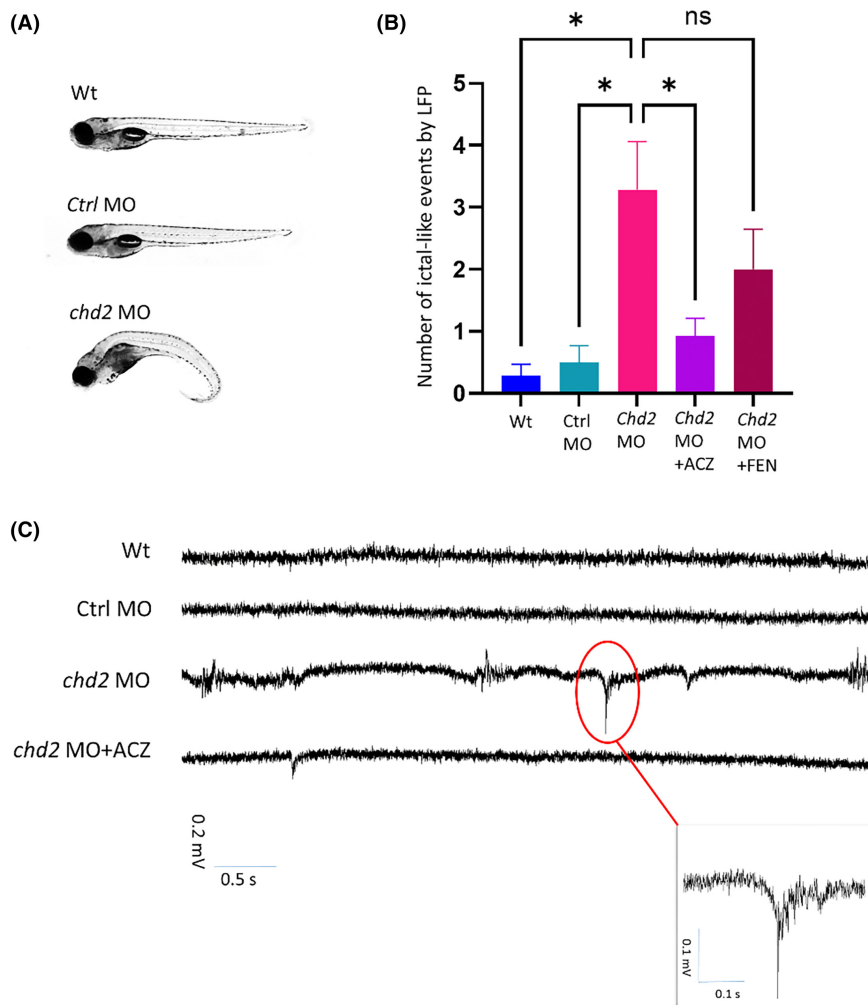


РИС. 2 Антисмысловый нокадаун *chd2* у личинок данио-рерио — морфологический и электрофизиологический анализ (А) *chd2* Нокадаун и контрольные личинки данио-рерио без инъекций на 5 день после оплодотворения. (В) Регистрация локального потенциала поля (LFP) выявила эпилептиформные события на 5 день после оплодотворения *chd2* личинки-нокадауны; *chd2* личинок с нокаутом наблюдалось увеличение иктально-подобных событий по сравнению с неинъектированными контрольными личинками на 5 день после оплодотворения, неинъектированные контрольные личинки со средним значением $0,29 \pm 0,18$ (SEM), *chd2* личинки с нокаутом со средним значением $3,29 \pm 0,77$, *chd2* нокадаун, обработанный 1 мМ ацетазоламидом со средним значением $0,92 \pm 0,29$, *chd2* Нокадаун, обработанный 100 мкМ фенфлурамином в течение ночи со средним значением $2,0 \pm 0,64$ иктально-подобных событий. Статистический анализ с помощью однофакторного дисперсионного анализа показал, что лечение 1 мМ ацетазоламидом значительно снизило иктально-подобные события ($p < 0,05$), но для 100 мкМ фенфлурамина результат не был значимым ($p > 0,29$), при этом все группы прошли тест на нормальность Д'Агостино-Пирсона.

(ЙМЭ),³ Однако возраст начала заболевания слишком мал для классической ЮМЭ; (2) как синдром Живонса с миоклонией век с абсансами или без них, но есть задержка развития и частые ГТКП¹⁶; (3) как синдром Драве,⁵ но имело место смещение отбора; (4) как эпилепсия с миоклонико-атоническими припадками¹⁷; (5) эпилептические спазмы с гипсаритмией,⁴ (6) и синдром Леннокса-Гасто,¹⁸ но миоклонус и светочувствительность как характерные черты необычны для этих состояний. Поэтому фенотип эпилепсии, связанной с CHD2, может заслуживать рассмотрения в качестве клинически распознаваемого эпилептического синдрома и добавления в классификацию эпилепсий.¹ Атаксия наблюдалась у четырех наших пациентов, но была выражена слабее, чем сообщали Томас и др.³ Возможно, из-за ограниченного периода наблюдения.

Мы не смогли найти ни одного отчета о пациентах, которые принимали ACZ, в то время как в наших руках это соединение оказалось очень эффективным. Если наши результаты подтвердятся дальнейшими исследованиями, может быть открыт новый путь к специфическому лечению эпилепсии, связанной с CHD2.

Мы распространили результаты на человеческую популяцию на модели данио-рерио ИБС2-связанная эпилепсия, при которой введение ACZ *chd2* нокадаун личинки привели к

в снижении иктальных событий примерно на 72% (Рисунок 2с). Напротив, в то время как *chd2* личинок с нокаутом, леченных фенфлурамином, также наблюдалось снижение иктальных событий, этот эффект был менее выраженным и статистически незначимым, что позволяет предположить, что эффект ACZ может быть специфичным для конкретного фенотипа эпилепсии, связанной с CHD2.

Помимо его канонического и хорошо известного способа действия посредством ингибирования карбоангидразы, вызывающего ацидоз, за последние два десятилетия появилось множество альтернативных объяснений возможного способа действия ACZ. Сообщалось, что ACZ действует на различные мембранные каналы, включая кислоточувствительные ионные каналы, кальциевые каналы R-типа, водный канал аквапорин-4 (AQP4) и кальцевый канал большой проводимости и активируемый напряжением калиевый канал (канал BK),¹⁹ который недавно был идентифицирован как мишень для каннабидиола.²⁰ Он широко распространен в ЦНС, с заметным преобладанием в клетках Пуркинье мозжечка.²¹ Каждый из вышеупомянутых путей при нарушении может способствовать развитию эпилепсии.²² Необходимы дальнейшие экспериментальные исследования для выяснения механизма действия ACZ при эпилепсии, связанной с CHD2.

4.1 | Ограничения

Мы собрали небольшую выборку без контрольной группы, столкнулись с трудностями в количественной оценке очень коротких приступов и имели ограниченное последующее наблюдение. Однако эпилепсия, связанная с CHD2, является редким состоянием, представляющим 1% необъяснимых детских эпилепсий²³; ACZ широко используется и продается как ASM.

Родители вряд ли согласятся на включение в структурированное исследование с группой плацебо, повторными визитами, заборами крови и ЭЭГ. Для вигабатрина включение в перспективное исследование в качестве препарата первой линии для лечения инфантильных спазмов внезапно прекратилось, когда препарат был выпущен на рынок и родители получили к нему доступ, а выборка пациентов оставалась слишком малой для достижения статистической значимости.²⁴

Отсутствие экспериментальных данных, включающих электрофизиологические исследования потенциальных мишеней ACZ, требует проведения углубленного анализа на животных моделях для изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе эффективности этого препарата при эпилепсии, связанной с CHD2.

4.2 | Клиническая значимость или будущие направления

Перспективное структурированное клиническое исследование должно улучшить количественную оценку приступов, оптимизировать диапазон доз ACZ и оценить стратегии комедикации, чтобы заложить основу для рандомизированного исследования.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарны Ане Мингорансе, Доменико Тиркарико и Русудан Карселадзе за их ценные предложения по рукописи.

ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ Ни у одного из авторов нет конфликта интересов, требующего раскрытия.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у соответствующего автора по обоснованному запросу.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ЭТИКЕ

Мы подтверждаем, что ознакомились с позицией журнала по вопросам этических публикаций, и подтверждаем, что данный отчет соответствует этим руководящим принципам.

ОРКИД

Гия Меликишвили  <https://orcid.org/0000-0002-5651-5981>

Екатерина Куруа  <https://orcid.org/0000-0001-5016-479X>

Нино Эпиташивили  <https://orcid.org/0000-0003-2765-8286>

Камила В. Эсгуэрра  <https://orcid.org/0000-0002-2271-8094>

[opr/0000-0002-2271-8094](https://orcid.org/0000-0002-2271-8094)

Оливье Дюлак  <https://orcid.org/0000-0001-9512-912X>

ССЫЛКИ

1. Шеффер IE, Беркович S, Каповилла G, Коннолли MB, Френч J, Гильото L и др. Классификация эпилепсий ILAE: позиционный документ Комиссии ILAE по классификации и терминологии. Эпилепсия. 2017;58:512–21.
2. Бюро М., Гентон П., Драве К., Дельгадо-Эскуэа А. Эпилептические синдромы в младенчестве, детстве и подростковом возрасте. Париж: John Libbey Eurotext; 2019.
3. Thomas RH, Zhang LM, Carvill GL, Archer JS, Heavin SB, Mandelstam SA и др. Миоклоническая энцефалопатия CHD2 часто связана с самоиндуцированными припадками. Неврология. 2015;84:951–8.
4. Chen J, Zhang J, Liu A, Zhang L, Li H, Zeng Q и др. Эпилепсия, связанная с CHD2: новые мутации и новые фенотипы. Dev Med Child Neurol. 2020;62:647–53.
5. Сулс А., Джаэн Дж.А., Кечкес А., Вебер Ю., Векхуйсен С., Крайу Д.С. и др. De novo мутации потери функции в ИБС2 вызывают чувствительную к лихорадке миоклоническую эпилептическую энцефалопатию, имеющую общие черты с синдромом Драве. Am J Hum Genet. 2013;93:967–75.
6. Милличап Дж. Г. Противосудорожное действие диамокса у детей. Неврология. 1956;6:552–9.
7. Шукралла А.А., Долан Э., Деланти Н. Ацетазоламид: старый препарат, новые доказательства? Epilepsia Open. 2022;7:378–92.
8. Катаяма Ф., Миура Х., Таканаши С. Долгосрочная эффективность и побочные эффекты ацетазоламида в качестве дополнения к другим противосудорожным препаратам при лечении рефрактерных эпилепсий. Brain Dev. 2002;24:150–4.
9. Бейли CS, Молденхауэр HJ, Парк SM, Керос S, Мередит AL. KCNMA1-связанная каналопатия. J Gen Physiol. 2019;151:1173–89.
10. Баларам Н., Хосе Дж., Гафур А., Балачандран С., Сарита Ф., Дилип К.В. и др. Ранняя абсансная эпилепсия и атаксия, поддающаяся лечению ацетазоламидом, у ребенка с KCNA2 генетический вариант; отчет о случае. Приступ. 2023;110:157–9.
11. Куратани Дж., Перл ПЛ., Салливан ЛР., Риел-Ромеро Р.М.С., Чик Дж., Стеккер М.М. и др. Руководство 5 Американского клинического нейрофизиологического общества: минимальные технические стандарты для детской электроэнцефалографии. Neurodiagn J. 2016;56:266–75.
12. Туррини Л., Сорелли М., де Вито Г. и др. Мультиформальная характеристика судорог у личинок рыб-данио. Биомедицина. 2022;10:951.
13. Галиция ЕС, Майерс К.Т., Леу С., де Ковель CGF, Африканова Т., Кордеро-Мальдонадо М.Л. и др. ИБС2 варианты являются фактором риска светочувствительности при эпилепсии. Мозг. 2015;138:1198–207.
14. Де Мария Б., Балестрини С., Мей Д. и др. Расширение генетического и фенотипического спектра заболеваний, связанных с CHD2: от ранних нарушений нейроразвития до эпилепсии у взрослых. Am J Med Genet A. 2022;188:522–33.
15. Коппола А., Критика С., Якомино М., Боббили Д., Балестрини С., Баньяско И. и др. Анализ генетики спектра эпилепсий с миоклонией век методом экзомного секвенирования. Эпилепсия. 2023;65:779–91.
16. Striano S, Capovilla G, Sofia V, Romeo A, Rubboli G, Striano P и др. Миоклония век с абсансами (синдром Джевонса): четко определенный идиопатический генерализованный эпилептический синдром или спектр светочувствительных состояний? Эпилепсия. 2009;50(Suppl 5):15–9.
17. Trivisano M, Striano P, Sartorelli J, Giordano L, Traverso M, Accorsi P и др. Мутации CHD2 являются редкой причиной генерализованной эпилепсии с миоклонико-атоническими приступами. Epilepsy Behav. 2015;51:53–6.
18. Лунд С., Бродкорб Э., Ойе А.М., Рёсби О., Селмер К.К. ИБС2 мутации при синдроме Леннокса-Гасто. Epilepsy Behav. 2014;33:18–21.

19. Трикарико Д, Барбьери М, Меле А, Карбонара Дж, Конте Камерино Д. Ингибиторы карбоангидразы являются специфическими открывателями ВК-каналов скелетных мышц крыс с дефицитом К⁺. *FASEB J*. 2004;18:760–1.
20. Монат Х., Алтьери Л.Г., Энрике Н., Седан Д., Андриоло Д., Милези В и др. Прямое ингибирование ВК-каналов каннабидиолом, одним из основных терапевтических каннабиноидов, полученных из *Конопля посевная*. *J Nat Prod*. 2024;87:1368–75.
21. Анкатен-Гонсалес К., Сегура И., Альварадо-Санчес Р., Чавес А.Е., Латорре Р. Ка_v2+ и активируемый напряжением К⁺(ВК) каналы в нервной системе: один ген, множество физиологических функций. *Int J Mol Sci*. 2023;24:3407.
22. Теппема Л. Дж. Многогранные клинические эффекты ацетазоламида: пожалуйста, изложите основные механизмы? *J Appl Physiol*. 1985;2014(116):713–4.
23. Kim SH, Seo J, Kwon SS, Teng LY, Won DJ, Shin S и др. Общие гены и повторяющиеся причинные варианты у 957 азиатских пациентов с детской эпилепсией. *Эпилепсия*. 2024;65:766–78.
24. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование вигабатрина как терапии первой линии инфантильных спазмов. *Эпилепсия*. 1999;40:1627–33.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительную вспомогательную информацию можно найти в разделе «Вспомогательная информация» в конце этой статьи.

Как цитировать эту статью: Меликишвили Г., Стриано П., Шоджеиния Э., Гачечиладзе Т., Куруа Э., Табатадзе Н. и др. Эффективность дополнительного ацетазоламида у детей с лекарственно-устойчивой эпилепсией, связанной с CHD2, и в модели CHD2 у зебровых рыбок. *Epilepsia Open*. 2024;9:1972–1980. <https://doi.org/10.1002/epi4.13034>