

სოფიო გახტაძე

# გავშვის განვითარების ნევროლოგია

ტომი II



გამომცემლობა „ანიცაული“  
თბილისი 2022

## ბავშვის განვითარების ნევროლოგია

**ავტორი** – სოფიო ბახტაძე, პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბავშვთა ნევროლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, საქართველოს ბავშვთა ნევროლოგიის და ქცევითი დარღვევების ასოციაციის პრეზიდენტი, ევროპის ტვინის საბჭოს სამუშაო ჯგუფის წევრი

**რეცენზენტი** – მარინე ჯანელიძე, პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის კლინიკური ნევროლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, საქართველოს ნევროლოგთა კავშირის მმართველი საბჭოს თავმჯდომარე

მონოგრაფია განკუთვნილია ბავშვთა ნევროლოგებისა და პედიატრებისათვის, ამ და მომიჯნავე სფეროებში მოღვაწე ექიმებისა და რეზიდენტებისათვის, ასევე, ბავშვთა განვითარების ნევროლოგიის საკითხებით დაინტერესებული სტუდენტებისა და მკვლევარებისათვის.

საავტორო უფლებები დაცულია. ამ წიგნის არც ერთი ნაწილი არ შეიძლება იქნეს კოპირებული, ან გამრავლებული ნებისმიერი სახით (ელექტრონული, ფოტოგრაფიული, სკანირებული და ა.შ.) ავტორის წერილობითი თანხმობის გარეშე. აღნიშნული ქმედება განიხილება, როგორც საავტორო უფლებების დარღვევა და ისჯება შესაბამისი კანონით.

©სოფიო ბახტაძე, 2022

გამომცემლობა „უნივერსალი“, 2022

თბილისი, 0186, ა. პოლიაკოვსაიძის №4, ☎: 5(99) 17 22 30; 5(99) 33 52 02  
E-mail: universal505@gmail.com; gamomcemlobauniversal@gmail.com

ISBN 978-9941-33-323-1 (საერთო ორგომეულისთვის)

ISBN 978-9941-33-325-5 (მეორე ტომისთვის)



## **სარჩევი**

|                                                     |     |
|-----------------------------------------------------|-----|
| ავტორისაგან .....                                   | 4   |
| თავი 1. მეტაბოლური დაავადებები .....                | 7   |
| თავი 2. ეპილეფსია .....                             | 200 |
| თავი 3 არაეპილეფსიური პაროქსიზმული დარღვევები ..... | 418 |

## ავტორისაგან

ბავშვთა ასაკის ნერვული სისტემის პათოლოგია კლინიკური მედიცინის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ნაწილია. ბავშვთა ასაკის ნევროლოგიური და მენტალური ჯანმრთელობა არამარტო ბავშვის ფიზიკური და ფსიქიკური კეთილდღეობის წინაპირობაა, არამედ საზოგადოების ჰარმონიულობის განმაპირობებელი მნიშვნელოვანი ფაქტორიც, განსაზღვრავს რა ბავშვის და მისი ოჯახის წევრების სრულფასოვან ცხოვრებას. ბავშვთა ნევროლოგიური და მენტალური დარღვევები ნაადრევი სიკვდილიანობის და პერსისტული უნარშეზღუდვის ყველაზე ხშირი მიზეზია. აღსანიშნავია, რომ ამ ტიპის პათოლოგიით გამოწვეული ბავშვთა სიკვდილიანობა უკანასკნელი წლების მანძილზე შემცირდა, თუმცა, გაიზარდა სიცოცხლის ხანგრძლივობა უნარშეზღუდვით თანხლებული მდგომარეობებით; აღნიშნული გარკვეულწილად განსაზღვრულია ახლადიდენტიფიცირებული დაავადების დროული ამოცნობით და ადეკვატური მართვით. მიუხედავად ამისა, ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანებით მიმდინარე დაავადებებით პირობადებული უნარშეზღუდვის მაჩვენებელი მსოფლიოში ჯერ კიდევ საკმაოდ მაღალია, რაც, საზოგადოების მხრიდან აქტიური და დადებითი ქმედებების მიუხედავად, ერთგვარ სტიგმას ქმნის და ხელს უშლის ამ ტიპის ბავშვებს, გახდნენ საზოგადოების სრულფასოვანი წევრნი. აქედან გამომდინარე, აღნიშნული დაავადებების დროული და ზუსტი დიაგნოსტიკა პერსონალიზებული და მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მედიცინის პრინციპების გათვალისწინებით სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია საზოგადოების ყველაზე სათუთი და მოსაფრთხილებელი ნაწილის – ბავშვების ჰარმონიული ფიზიკური და ფსიქიკური ცხოვრებისათვის.

მონოგრაფია „ბავშვის განვითარების ნევროლოგია“ პირველი ქართულენოვანი გამოცემაა ამ სფეროში. მასში დეტალურადაა განხილული თანამედროვე ნეიროპედიატრიის და ფსიქონევროლოგიის საკვანძო საკითხები. მო-

ნოგრაფია ორტომეულს წარმოადგენს. პირველ ტომში დეტალურადაა აღწერილი ბავშვის განვითარების ეტაპები, მისი შეფასების მეთოდები და ნეიროპედიატრის მიერ ბავშვის მენტალური სფეროს შეფასების დროს გასათვალისწინებელი ძირითადი პრინციპები. ბავშვის კოგნიტური განვითარების ნეირომორფოლოგიური და ნეიროფიზიოლოგიური სუბსტრატების შესახებ უახლესი სამეცნიერო ცოდნის ფლობა ძალზე მნიშვნელოვანია და ეს საკითხებიც წიგნის პირველ ტომშია გაშუქებული; აქვე დეტალურადაა განხილული ნერვული სისტემის პათოლოგიების გამომწვევი გენეტიკური, სისხლძარღვოვანი თუ ნეიროდეგენერაციული დაავადებები, რაც შესაძლოა ბავშვთა მენტალური უნარშეზღუდვის განვითარების მიზეზიც გახდეს. ყურადსაღებია მონოგრაფიის პირველ ტომში აღწერილი ნეიროგანვითარებითი მდგომარეობანი, თავის ტვინის პლასტიკურობის პატერნების ონტოგენეზური განვითარების დეტალური მიმოხილვით. დაავადებათა აღნიშნული ჯგუფი (აუტიზმი, ADHD, მეტყველების და კომუნიკაციის დარღვევები) არამარტო თანამედროვე პედიატრიული ნევროლოგიის პრაქტიკულად ამოუწურავი ნაწილია, არამედ ბავშვთა ნეიროფსიქიატრიის მნიშვნელოვანი გამომწვევაც.

მონოგრაფიის მეორე ტომი ეთმობა თანამედროვე ნეიროპედიატრიის შედარებით ახალგაზრდა და, ამასთანავე, ყველაზე რთულ ნაწილს – ნეირომეტაბოლურ დარღვევებს. აქ, ნეირობიოქიმიური პროცესების დეტალური მიმოხილვის გარდა, სიღრმისეულადაა აღწერილი აღნიშნულ დაავადებათა კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებანი, დროული დიაგნოსტიკის და ადეკვატური მკურნალობის ალგორითმი, რაც განმსაზღვრელი მნიშვნელობისაა ამ მდგომარეობებით განპირობებული უნარშეზღუდვის სწორი და დროული მართვისათვის ბავშვებში. ასევე, მონოგრაფიის მეორე ტომში ვრცლადაა განხილული ყველაზე კომპლექსური ნოზოლოგია – ეპილეფსია, რომლის პათოგენეზში ჩართულია თავის ტვინის ყველა ანატომიური, ფუნქციური თუ ნეიროქიმიური რგოლი. ეპილეფსია ხომ არამარტო ბავშვთა ნევროლოგიისა და ფსიქიატრიის, არამედ ფსიქოლოგიური და სოციალური მეცნიერებების განსაკუთრებული ინტერესის თემაცაა; ამიტომაც, ეპილეფსიის სამედიცინო თუ ფსიქოლოგიურ ჭრილში განხილვის სამეცნიერო მნიშვნელობა უდავოდ მაღალია. ამას გარდა, მეორე ტომში განხილულია ფსიქოგენური პაროქსიზმული დარღვევები – მათი ისტორიული ექსკურსიდან თანამედროვე მიდგომებამდე, რაც მნიშვნელოვანია ამ დაავადებათა ფსიქიკური და ნევროლოგიური ასპექტების შეცნობისა და ეპილეფსიისგან მათი დიფერენცირების თვალსაზრისით.

ბავშვის თავის ტვინის განვითარების ყველა წახნაგი ნეირომეცნიერების ამოუწურავი საკითხია. ამიტომაც, ვფიქრობ, ძნელად თუ მოიპოვება ნაშრომი, რომელიც სრულად მოიცავს ბავშვის განვითარების ყველა ნეირონატომიურ, ნეიროფიზიოლოგიურ, ნეირობიოქიმიურ, ნეიროფარმაკოლოგიურ, ნეიროფსიქოლოგიურ, ნეიროკოგნიტურ, ნეიროფსიქიატრიულ თუ ნეიროსოციალურ ასპექტს.

მონოგრაფიაში „ბავშვის განვითარების ნევროლოგია“, საკუთარი კლინიკური გამოცდილებით მიღებული ცოდნის და მისი მრავალმხრივი ანალიზის გარდა, აღწერილია მიდგომები თუ მეთოდები, რომელიც დღეს ბავშვთა ნევროლოგიაში წარმატებულად გამოიყენება უპირობო მაღალი საზოგადოებრივი მნიშვნელობის მქონე და მრავალმხრივი ამოცანის გადასაჭრელად – მომავალი თაობის განვითარების ხელშეწყობისა და სწორად მართვისათვის.

ვიმედოვნებ, მონოგრაფია „ბავშვის განვითარების ნევროლოგია“ წინგადადგმული ნაბიჯი იქნება პედატრიული ნეირომეცნიერების განვითარებისათვის საქართველოში.

*სოფიო ბახტაძე*



## თავი 1

### მეტაბოლური დაავადებები

მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების რაოდენობა ძალიან დიდია, მათგან 600-ზე მეტია ამჟამად ცნობილი. ამ დაავადებათა უმრავლესობა საკმაოდ იშვიათია, რაც განაპირობებს ექიმებს შორის ცოდნის სიმცირეს შესაბამისი კლინიკური სინდრომების, მათი ბიოქიმიური და გენეტიკური საფუძვლების და მკურნალობის შესაძლებლობების შესახებ. მნიშვნელოვანია აღწერილი იქნეს სკრინინგის პროცედურები, რომელთა საშუალებით განხორციელდება მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების მქონე პაციენტთა პირველადი გამოვლენა.

მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების მქონე პაციენტებს ხშირად აქვთ გამოხატული არასპეციფიკური ნიშნები, რომლებიც შეიძლება გამოწვეული იყოს შედარებით ხშირი პრობლემებით, მაგალითად ასფიქსიით, ან ინფექციით. ამ მდგომარეობათა დიაგნოსტიკა, ჩვეულებრივ, ადვილია; მაშასადამე, დიფერენციული დიაგნოზის გატარებისას ისინი პირველ რიგში უნდა იქნეს გათვალისწინებული. აუცილებელია, რომ ყველა ექიმმა, რომელიც აუხსნელი სიმპტომების და ნიშნების მქონე ბავშვის მდგომარეობას აფასებს, გაითვალისწინოს მეტაბოლური დაავადებების შესაძლებლობა და შესაბამისი გამოკვლევის აუცილებლობა. ეს თავდაპირველად უნდა განხორციელდეს სკრინინგის მეთოდებით, ხოლო შემდეგ – დიაგნოსტიკური ალგორითმით და თანამშრომლობით სპეციალისტთან, რომელიც ფართოდ იცნობს არსებულ ლაბორატორიულ ტესტებს და შეძლებს მათგან შეარჩიოს კონკრეტული კლინიკური სიტუაციისთვის შესაფერისი.

დაავადებათა მოლეკულური მექანიზმების თანდათანობით გაგებას გამოააშკარავა ზოგიერთი მეტაბოლური დაავადების კლინიკური პეტიროგენობა. სპეციფიკური მეტაბოლური დარღვევის კლინიკური გამოვლინებები შეიძ-

ლება განსხვავებული იყოს ერთი ოჯახის დაავადებულ წევრებს შორისაც კი. ამ ფაქტის გათვალისწინება ძალიან მნიშვნელოვანია ოჯახური ანამნეზის შეკრებისას, რადგან დადებითი ოჯახური ანამნეზი მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების იდენტიფიკაციის ერთ-ერთი კრიტერიუმია. სიტუაციას კიდევ უფრო ართულებს ის, რომ ერთი და იმავე ოჯახის დაავადებულ წევრებში ზოგჯერ სიმპტომები დებიუტირებს უფრო გვიან, მაგალითად,, მოზარდობის, ან ზრდასრულ ასაკში.

მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების უმეტესობა აზიანებს ნერვულ სისტემას. ამ დაავადებათა დიდ ნაწილში არ არის ცნობილი, თუ ზუსტად რა პათოგენური მექანიზმით ახდენს მეტაბოლური დეფიციტი ცნს-ის ანომალიების გენერირებას, მათ შორის – დისმორფოგენეზის, რომელიც საკმაოდ ხშირია. შესაძლოა ეს აიხსნას ენერგიის დეფიციტით, ან გარკვეული მეტაბოლიტების დაგროვების ტოქსიკური გავლენით, რაც იწვევს ნეირონების კვდომას, თუმცა,, ის, თუ ზუსტად რა პროცესები მიმდინარეობს, ჯერჯერობით უცნობია.

ამჟამად შესაძლებელია ზოგიერთი დაავადების დიაგნოსტიკა ფერმენტის (ენზიმის) დეფიციტის დადგენით ქსოვილების ნიმუშებში სპეციფიკური ბიოქიმიური ტესტების გამოყენებით. მოლეკულური ბიოლოგიის განვითარებამ შესაძლებელი გახადა შესაბამისი გენური მუტაციების გამოვლენა, რაც გამოიყენება ოჯახის შემდგომი გამოკვლევისა და პრენატალური კონსულტირებისთვის. ექიმი ზოგჯერ შესაძლოა, შემოიფარგლოს ბიოქიმიური დიაგნოზით, მაგალითად, მაშინ, როდესაც პასუხისმგებელი გენი არასრულადაა დახასიათებული, ან მისი გამოკვლევა გაძნელებულია. აღნიშნულს ადგილი აქვს დიდი გენების შემთხვევაში. ზოგჯერ ადგილი აქვს საპირისპირო მოვლენას – როდესაც სპეციფიკური მუტაციის აღმოჩენა უფრო ადვილად ხდება, ვიდრე ბიოქიმიური ტესტირების ჩატარება. მეტაბოლური დაავადებების სპეციფიკური ჯგუფებისთვის სულ უფრო მეტად გამოყენებადი ხდება დიაგნოსტიკების დასაწყისშივე გენეტიკური პანელის და სექვენირების გამოყენება, რაც ბოლო წლებში ახალი დაავადებების აღმოჩენის საფუძველი გახდა. მიუხედავად ამისა, გენეტიკურ მონაცემთა სწორი ინტერპრეტაციისთვის აუცილებელია კლინიკური ფენოტიპის შესწავლა. მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების უმეტესობას დამემკვიდრების აუტოსომურ-რეცესიული ტიპი ახასიათებს. ამ შემთხვევათა უმეტესობაში დაავადება სრულად მანიფესტირდება მხოლოდ მუტაციის ჰომოზიგოტურობის დროს, რაც იშვიათობას წარმოადგენს. გამო-  
ნაკლისია სისხლით ნათესავთა შორის ქორწინებით შექმნილი ოჯახები. ზოგი-

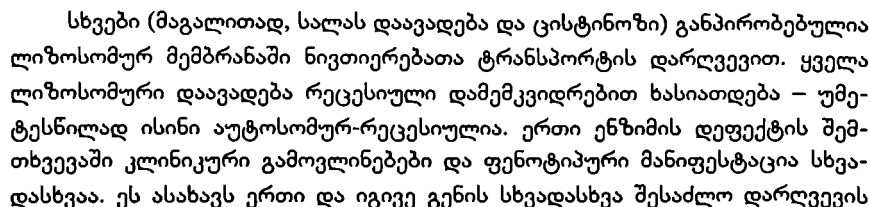


ერთი თანდაყოლილი მეტაბოლიზმის „შეცდომა“ გამოწვეულია X ქრომოსომაზე განლაგებული გენის მუტაციით და ასეთ დაავადებებს „X-შეჭიდული“ ეწოდება. ეფექტი ორმაგია: პირველ რიგში, დაავადება დომინანტური ხდება მამრობითი სქესის შთამომავლობისთვის, რომელთაც გადაეცათ მუტაცია; მეორე – X ქრომოსომის ვარიანტული შემთხვევითი ინაქტივაციის გამო სხვადასხვა ქსოვილში დაავადების ექსპრესია შეიძლება ვარიანტული იყოს განსხვავებულ ქსოვილებსა და სხვადასხვა გოგონაში. მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევები იშვიათადაა აუტოსომურ-დომინანტური, ან ახალი მუტაციის შედეგი. დაბოლოს, სუნთქვის ჯაჭვის იმ გენების დამემკვიდრება, რომლებიც კოდირებულია მიტოქონდრიულ დნმ-ში მხოლოდ დედის ხაზით ხდება. მკურნალობა მოიცავს სპეციალურ დიეტას, ენზიმის ჩანაცვლებით თერაპიას, ლეროვანი უჯრედების გადანერგვას, სპეციფიკურ კოფაქტორებს და სხვა ნივთიერებებს. ზოგიერთ შემთხვევაში ადრეულ სტადიაზე დიაგნოსტიკამ შესაძლოა გადაარჩინოს ადამიანის სიცოცხლე.

## სუბუჯრედული ორგანოების დაავადებები

### ლიზოსომური დაავადებები

ლიზოსომების ფუნქცია დიდი რაოდენობით კომპლექსური მოლეკულების ჰიდროლიზია. როდესაც ეს ამ ფუნქცია ვერ სრულდება, სხვადასხვა ორგანოთა უჯრედების ლიზოსომებში გროვდება მოლეკულები. ლიზოსომური დაავადებების უმრავლესობა განპირობებულია სპეციფიკური ნივთიერებების დეგრადაციაში მონაწილე ერთ-ერთი ლიზოსომური ენზიმის გენეტიკური დეფექტით. ზოგიერთი დაავადება, მათ შორის – მუკოლიპიდოზები II და III, შედეგია პოსტტრადუქციული დარღვევებისა, რომელიც აზიანებს ნორმალურად სინთეზირებულ პროენზიმებს.







არსებობას და/ან სხვადასხვა გენის ერთობლივ ეფექტს, სასიგნალო რნმ-ის ალტერნატიულ შემადგენლობას, ან პოსტტრანსკრიპციულ მოდიფიკაციებს.

### **სფინგოლიპიდოზები**

სფინგოლიპიდოზები ლიზოსომური დაავადებებია, რომელთა დროს ცნს-ის მემბრანების აუცილებელი კომპონენტების – სფინგოლიპიდების დეგრადაცია არ ხდება, ან ხდება არასწორად. სფინგოლიპიდების კატაბოლიზმი, შესაბამისი ენზიმები და ენზიმთა ბლოკები წარმოდგენილია სურ. 1-ზე.

### **განგლიოზიდოზები**

განგლიოზიდოზები მნიშვნელოვანი დაავადებებია, განპირობებული იმ ენზიმის ბლოკირებით, რომელიც ახდენს N-აცეტილგალაქტოზას მოცილებას განგლიოზიდების კომპლექსური მოლეკულებიდან. განგლიოზიდები, ძირითადად, ლოკალიზებულია რუხი ნივთიერების ბირთვების არეში და ნაკლებად – თეთრ ნივთიერებაში. მიუხედავად იმისა, რომ თავის ტვინიდან გამოყოფილია მრავალი განგლიოზიდი, მათგან მხოლოდ ოთხი ძირითადი კომპონენტი – GM1-დან GM4-მდე, შეადგენს განგლიოზიდების ტოტალური ფრაქციის 90%-ს.

### **GM1 განგლიოზიდოზები**

GM1 განგლიოზიდოზების ჯგუფის დაავადებები გამოწვეულია ბეტა-გალაქტოზიდაზას ჰჟავას დეფიციტით, რომლის გენი ლოკალიზებულია 3pter-3p21-ზე. ლიპიდების დაგროვებასთან ერთად, რაც ძალიან ჰგავს დაგროვებას GM2 განგლიოზიდოზების დროს, დაგროვებული მასალაში ასევე შედის ვაკუოლური ჩანართები მანოზის-შემცველი ოლიგოსაქარიდების აკუმულაციით, რომლებიც წარმოიქმნება გლიკოპროტეინების კატაბოლიზმის დროს ბეტა-გალაქტოზის ტერმინალური ნარჩენის მოცილების დეფექტის გამო. იდენტიფიცირებულია ბეტა გალაქტოზიდაზას რამდენიმე იზოენზიმი. GM1 დეფიციტი შეიძლება ასევე გამოიხატოს არაიმუნური ფეტალური ჰიდროფსით. ფენოტიპის სიმძიმე რეზიდუალური ენზიმური აქტივობის პროპორციულია. სამი იზოენზიმი (A1, A2, A3) დეფექტურია GM1 განგლიოზიდოზის ყველა ფორმის დროს, ხოლო ფენოტიპის ნაირსახეობები სავარაუდოდ აიხსნება მუტაციებით, რომელთა შედეგად ჩნდება ცილები სხვადასხვა სპეციფიკური რეზიდუალური სუბსტრატებით. ბეტა-გალაქტოზიდაზა ჩართულია არა მხოლოდ GM1-ის, არამედ გალაქტოზის შემცველი სხვა ოლიგოსაქარიდების და კერატან-სულფატების დეგრადაციაში. შესაბამისად, ბეტა-გალაქტოზიდაზას დეფიციტმა



შესაძლოა, ასევე, გამოიწვიოს Morquio B (MPS ტიპი IV B), ან ჩართული იყოს გალაქტოზიალოსიდოზში.

**GM1 განგლიოზიდოზი ტიპი 1** (ფსევდოჰარლერის დაავადება) იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, რომელიც კლინიკურად ვლინდება დაბადებისთანავე, ან პრენატალურადაც კი. დაავადებული ახალშობილები არიან შესამჩნევად ჰიპოტონურნი, სუსტად წოვენ, არ აღენიშნებათ ზრდა და აქვთ ფსიქომოტორული განვითარების დაყოვნება. მათ გამოხატული აქვთ შუბლის ბორცვები, აქვთ უხეში სახის ნაკვთები, შეშუპება, ღრძილების ჰიპერტროფია, მაკროგლოსია და ჰირსუტიზმი. მათგან ნახევარს ბადურაზე აღენიშნება ალუბლისფერი ლაქა, ასევე, ჩვეულებრივ, ადგილი აქვს ჰეპატოსპლენომეგალიას. ჩონჩხის დეფორმაცია ჰარლერის სინდრომის მსგავსია. მიმდინარეობა მძიმეა, ვლინდება სიბრმავე და სიყრუე, კვადრიპლეგია და ეპილეფსიური გულყრები. ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება 2 წლამდე ასაკში.

**GM1 განგლიოზიდოზი ტიპი 2** უფრო გვიანი დასაწყისით ხასიათდება – 6 თვიდან 3 წლის ასაკამდე. ჩონჩხის გამოხატული დარღვევები არ არის, თუმცა, წელის პირველი და მეორე მალეების ფორმა ანომალიურია. ასევე, ვლინდება განვითარების შეფერხება, ხოლო შემდეგ – პირამიდული, ცერებელური და ექსტრაპირამიდული ნიშნების რეგრესი. შესაძლოა, ადგილი ჰქონდეს მხედველობის ნერვის ატროფიას და ალუბლისფერ ლაქას ბადურაზე. შემთხვევათა ნახევარში, ჩვეულებრივ – მოგვიანებით სტადიაზე, ვლინდება აკუსტიკური სტარტლ-რეფლექსის გაძლიერება (შეხტომები). პასუხისმგებელი გენი იგივეა, რაც ტიპი 1-ის დროს, მაგრამ ადგილი აქვს ორი სხვადასხვა მუტაციის ჰეტეროზიგოტულობას.

**GM1 განგლიოზიდოზი ტიპი 3** (ე. წ. მოზრდილთა ტიპი) იშვიათია. დებიუტი შესაძლოა როგორც ბავშვობაში, ასევე მოზარდობის პერიოდში. საწყისი ნიშნები მოიცავს სიარულის და მეტყველების დარღვევებს. კლინიკური სურათი ვარიაბელურია; ხშირად აღინიშნება დისტონია და პარკინსონიზმი. შესაძლოა განვითარდეს სპინოცერებელარული დეგენერაციის სურათი. მისი ვარიანტებია დისტონიური ფორმა და ატიპური შემთხვევები, მაგალითად, თანხლებული მიოპათიით და კარდიომიოპათიით. ასეთი ფორმების დროს ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა, ან არ ვლინდება, ან ვითარდება მოგვიანებით ეტაპზე. აღწერილია მკრთალი ბურთის და ჩენჩოს არეში დაბალი ინტენსივობის T1 სიგნალი და ლეიკოენცეფალოპათია. GM1 განგლიოზიდოზის დიაგნოზისთვის დამახასიათებელია გამოყოფილ შარდში მცირე ოდენობით კერატან-



სულფატების არსებობა, ან არარსებობა და ოლიგოსაქარიდების რაოდენობის მომატება; ასევე, დამახასიათებელია ძვლოვანი, განსაკუთრებით – ხერხემლის მალეების, ანომალიები და ძვლის ტვინში ქაფისებრი უჯრედების არსებობა. პერიფერიულ სისხლში შეიძლება ნანახი იქნეს ვაკუოლიზებული ლიმფოციტები, ხოლო ძვლის ტვინში – ქაფისებრი ჰისტოციტები. იგი დასტურდება ლეიკოციტებში და ფიბრობლასტებში ბეტა-გალაქტოზიდაზის არარსებობით, ან მისი აქტივობის მკვეთრი შემცირებით. გვიან ფორმებში (ტიპი 3) ბეტა-გალაქტოზოდაზას დეფიციტი ნაწილობრივია (ნორმის 5–20%). პრენატალური დიაგნოსტიკის განხორციელება შესაძლებელია ამნიონის უჯრედების, ან ტროფობლასტების კულტურის მეშვეობით.

### GM1 განგლიოზიდოზის მკურნალობა

გლიკოზიდტერანსფერაზას იმინოშაქრის ინჰიბიტორები, რომლებიც ეფექტურია გომეს დაავადების შემთხვევაში, გამოყენებული იქნა სხვა გლიკოსფინგოლიპიდური დაავადებების დროსაც. შესაძლოა დამამხდელი იყოს სხვა შაპერონული თერაპიის გამოყენებაც, მაგალითად, როგორიცაა NOEV (N-octyl-4ep-B-valienamine), რომელიც მოქმედებს, როგორც არამარტო ბეტა-გალაქტოზიდაზას კონკურენტული ინჰიბიტორი, არამედ ქიმიური შაპერონიც, რომელიც აღადგენს ენზიმურ აქტივობას GM1- განგლიოზიდოზის მქონე პაციენტებიდან აღებულ სომატურ უჯრედებში. სადღეისოდ აღნიშნული დაავადების ეფექტიანი სამკურნალო მეთოდი არ არსებობს.

### GM2 განგლიოზიდოზები

GM2 განგლიოზიდოზები ამ დაავადებათა ჯგუფში ყველაზე უფრო ხშირად აღინიშნება. ენზიმის ბუნების მიხედვით, ცნობილია რამდენიმე ვარიანტი. აღმოჩენილია ჰექსოზამინიდაზას სამი იზოენზიმი. ჰექსოზამინიდაზა A შედგება ერთი ალფა- და ორი ბეტა-სუბერთეულისგან (A1, B2), ჰექსოზამინიდაზა B- მხოლოდ B-ერთეულებისგან (B2, B2) ხოლო ჰექსოზამინიდაზა S – მხოლოდ A-ერთეულებისგან (A2). კლასიკური ტეი-საქსის დაავადების, ანუ B ვარიანტის დროს, ჰექსოზამინიდაზა A (Hex A) და S არააქტიური არიან, რაც განპირობებულია მუტაციით 15 (15q22–q25.1) ქრომოსომის ალფა- ლოკუსზე. ჰექსოზამინიდაზა B ნორმალურია, მაგრამ არ შეუძლია განგლიოზიდების ჰიდროლიზი in vivo. ცნობილია ალფა-ლოკუსის სხვადასხვა მუტაცია. GM2 განგლიოზიდოზი ფრანგ კანადელებში შეიძლება განპირობებული იყოს დნმ-ას სხვა-



დასხვა დეფექტით (ინტრონ 1-ის და პრომოტერი რეგიონის დელეცია), ხოლო აშკენაზ ებრაელებში შემთხვევათა 73%-ს აღენიშნება მე-11 ექსონის ოთხფუ-  
ძიანობა. მიუხედავად ამისა, ზოგიერთ ფრანგ კანადელს აქვს აშკენაზი-ებრაე-  
ლის მსგავსი მუტაცია, ხოლო ერთსა და იმავე პოპულაციაში სხვადასხვა მუ-  
ტაციაა გამოვლენილი. B1 მუტაცია ინვეეს Hex A-ში სუბსტრატის სპეციფი-  
კურობის დარღვევას. ამ ვარიანტის დროს მუტირებული ენზიმი, ძირითადად,  
ნორმალურ აქტივობას ავლენს მეთილ-ლუმბერიფერილ სუბსტრატებში ტრა-  
დიციული ტესტირებისას, მაგრამ არ შეუძლია GM2 -ს და მეთილ-უმბერიფე-  
რილის სულფატირებული სინთეზური სუბსტრატის ჰიდროლიზი. ვარიანტი O  
(სანდჰოფის დაავადება) ხასიათდება ბეტა-ჰექსოზამინიდაზის ორივე, A და B,  
იზოენზიმის დეფიციტით, რაც გამოწვეულია 5q13 ქრომოსომის ბეტა ლოკუ-  
სის მუტაციით. ვარიანტი AB გამოწვეულია აქტივატორი ცილის (საპონინი)  
დეფიციტით, რომელიც საჭიროა HEXA-A-ს ურთიერთქმედებისთვის მის ბუ-  
ნებრივ სუბსტრატთან. მაშასადამე, GM2 განგლიოზიდებისთვის დამახასიათე-  
ბელია მნიშვნელოვანი კლინიკური და ბიოქიმიური ჰეტეროგენობა. განგლიო-  
ზიდოზის ყველა ფორმის დროს ადგილი აქვს პათოლოგიურ ცვლილებებს  
ცნს-ში, გარკვეული ვარიაციებით, რაც დამოკიდებულია დაავადების ხან-  
გრძლივობასა და სხვა, განუსაზღვრელ ფაქტორებზე. ძირითადი დარღვევა  
ნეირონების ციტოპლაზმაში ცხიმში ხსნადი მასალის არსებობაა, შემდგომში  
ნეირონების გაქრობით და გავრცობილი გლიოზის განვითარებით. ასევე, ზი-  
ანდება პურკინიეს უჯრედები, ტვინის ლეროს ბირთვები და ნეირონები ვისცე-  
რულ ნნულებში.

**ტიე-საქსის დაავადება** განგლიოზიდოზის ყველაზე გავრცელებული  
ფორმაა. იგი ყოველი 2000 ადამიანიდან ერთს აღენიშნება აღმოსავლეთევრო-  
პული წარმომავლობის მქონე აშკენაზი ებრაელების პოპულაციაში. აშკენაზ  
ებრაელებში გენის სიხშირე არის 1 ყოველ 27-ში და 1 ყოველ 380-ში -არაებრა-  
ელ პოპულაციაში. დაავადების დებიუტი აღინიშნება 3-დან 9 თვემდე ასაკში  
და გამოიხატება პირვანდელი, უპირატესად – ნორმალური განვითარების შემ-  
დეგ, მიღებული უნარების და კუნთთა ტონუსის კარგვაში. აკუსტიკური შეხ-  
ტომები (სტარტლ-რეაქცია) შესაძლოა სხვა სიმპტომებს უსწრებდეს წინ და  
გაგრძელდეს რამოდენიმე თვე. საწყისი ჰიპოტონია შემდგომში იცვლება სპას-  
ტიკური ტეტრაპარეზით, ხოლო მოგვიანებით ეტაპზე შესაძლოა აღმოცენდეს  
ეპილეფსიური გულყრები. სიცოცხლის პირველი წლის ბოლოს აღინიშნება



ამავროზი, ჩვილები არ რეაგირებენ გარემოზე და ხშირად უვითარდებათ პროგრესირებადი მაკროციტოზი. ბმრ-კვლევა დაავადების ადრეულ სტადიაზე ავლენს ბაზალური განგლიების მიდამოში T2 სიგნალის ჰიპერინტენსიობას. კუდიანი ბირთვები ხშირად შეჭრილია გვერდით პარაკუჭებში. მოგვიანებით T2 სიგნალი თეთრი ნივთიერების არეშიც ჰიპერინტენსიური ხდება. ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება 3 წლამდე ასაკში. დაავადების ადრეული ეტაპიდანვე ორივე მაკულური (ყვითელი ლაქის) მიდამოში აღინიშნება ალუბლისფერი ლაქა, რომელიც გარშემორტყმულია ბადურის მოთეთრო ზონით. მოთეთრო ზონა გამოწვეულია ბადურის განგლიურ უჯრედებში ცხიმების დაგროვებით, რაც განსაკუთრებით მჭიდროა უკანა პოლუსთან. ნითელი ლაქა არის ნორმალური მაკულა (ყვითელი ლაქა), რომელსაც განგლიური უჯრედები არ გააჩნია და ანომალურად კონტრასტულად ნითელი ჩანს გარშემო არსებული ბადურის ზონის ფონზე. მიუხედავად იმისა, რომ ალუბლისფერი ლაქა დამახასიათებელია ტეი-საქსის დაავადებისთვის, იგი შეიძლება ასევე აღინიშნებოდეს განგლიოზიდოზების სხვა ტიპების, სიალიდოზის, ნიმან-პიკის დაავადების, გოშეს დაავადების ინფანტილური ფორმის, მეტაქრომატული ლეიკოდისტროფიების და კრაბეს დაავადების დროს.

### სანდჰოფის დაავადება

სანდჰოფის დაავადების (ტიპი O განგლიოზიდოზი) კლინიკური დეიფერენცირება კლასიკური ტეი-საქსის დაავადებისგან საკმაოდ რთულია. იგი შეადგენს განგლიოზიდოზების საერთო რაოდენობის 7%-ს. ტეი-საქსის დაავადების დიაგნოზი ადვილად დასტურდება Hex A-ს, ან ორივეს – Hex A და Hex B-ს არარსებობით როგორც შრატში, ისე ლეიკოციტებში. პაციენტებს B1 მუტაციით, არასულფატირებული უმბელიფერილის სუბსტრატით ტესტირებისას აქვთ Hex A აქტივობის საშუალო დონე. ამ შემთხვევაში დიაგნოსტიკისთვის აუცილებელია სულფატირებული 4-Mu-gal-N-Ac-6-sulphate (4-MUG) სუბსტრატი. გესტაციის მეორე ტრიმესტრში შესაძლებელია პრენატალური დიაგნოსტიკა Hex A ანალიზით. გენის მტარებელის აღმოჩენა სისხლის გამოყენებით ასევე შესაძლებელია, რისთვისაც შემუშავებულია მისი ავტომატიზებული გამოყენება მასიური სკრინინგისთვის. შერეულ ჰეტეროზიგოტებში, რომლებიც ატარებენ ერთ საერთო დაავადების გამომწვევ მუტაციას ერთ ალელზე და ერთ-ერთ კეთილთვისებიან მუტაციას მეორე ალელზე, როგორც ნესი, აღინიშნება Hex A-ის ფსევდოდეფიციტი. ასეთი პირები კლინიკურად ჯანმრთელნი არიან, თუმცა, მათ არ შეუძლიათ სინთეზური 4-MUG სუბსტრა-

ტების ჰიდროლიზი. ამ კეთილთვისებიან მუტაციებს აქვს სამეცნიერო მნიშვნელობა პეტეროზიგოტების სკრინინგის პროგრამებსა და პრენატალური დიაგნოსტიკაში. ამჟამად ებრაელებსა და არაებრაელ მტარებლებში მათი სიხშირე არის, შესაბამისად, 3% და 38%. **იუვენილური GM2 განგლიოზიდოზები** იშვიათია. დაავადების დებიუტი, ჩვეულებრივ, აღინიშნება 2-დან 6 წლამდე ასაკში სიარულის არამდგრადობით და ხშირად – მეტყველების დარღვევით, რასაც მოსდევს ატაქსია და პირამიდული ნიშნები. ინტელექტუალური დარღვევები აღინიშნება დაავადების ბოლო სტადიაზე, ხოლო მისი პირველი გამოვლინება შესაძლოა იყოს ატაქსია და დიზართრია, აგრეთვე, შესაძლებელია ეპილეფსიური გულყრების, დისტონიისა და ქორეოათეტოზის განვითარებაც. **მოგვიანებითი GM2 განგლიოზიდოზებს**, ასევე, უწოდებენ ქრონიკულ GM2 განგლიოზიდოზს, ან „მოზრდილთა ფორმას“, თუმცა, დაავადების დებიუტი შემთხვევათა 35%-ში 10 წლის ასაკამდე აღინიშნება. დაავადება ვლინდება განსაკუთრებული სახის დიზართრიით, რასაც მოსდევს სიარულის დარღვევა, პირამიდული ნიშნები, ატაქსია და ქვედა მოტონეირონის დაზიანება. პაციენტთა ნახევარს მოგვიანებით აღენიშნება ფსიქიკური დარღვევები. ზოგიერთ შემთხვევაში ადგილი აქვს დისტონიას, ასევე, აღწერილია სუპრანუკლეური ოფთალმოპლეგიაც. ატიპური ფორმები შესაძლოა გამოვლინდეს იუვენილური წინარქოვანი დაავადებით, იზოლირებული დისტონიით ან ატიპური სპინოცერებელური დეგენერაციით. ასევე, აღწერილია უჩვეულო შემთხვევა, რომელიც ტვინის ღეროს სიმსივნის სიმპტომატომების მსგავსი სიმპტომები ახასიათებს.

ტიე-საქსის დაავადების კლინიკური სურათი შესაძლოა აღენიშნებოდეთ პაციენტებს Hex A და B-ს (AB ვარიანტი) ნორმალური რაოდენობითაც. ასეთ შემთხვევებში დიაგნოსტიკა რთულია, რადგან საჭიროებს ნიშანდებული ბუნებრივი განგლიოზიდების კატაბოლიზმის შესწავლას.

ვარიანტი B1, ჩვეულებრივ, აღინიშნება ჩვილებში, თუმცა, შესაძლოა აღმოჩენილი იქნეს იუვენილური და ქრონიკული ფორმების დროს; ამ უშემთხვევაში ნაკლებად იშვიათია AB ვარიანტი.

GM2 განგლიოზიდოზების მკურნალობის ეფექტიანი მეთოდი ამჟამად არ არსებობს. სუბსტრატის შემცირების თერაპიამ ცერამიდის სინთეზის ინჰიბიტორი მიგლუსტატით, ცხოველურ მოდელებში ნაწილობრივი ეფექტიანობა გამოავლინა. მიუხედავად ამისა, ენზიმ-ჩანაცვლებითი თერაპია წარმატებული არ არის, რადგან განგლიოზიდების აკუმულაცია და, შედეგად, თავის ტვინის დეგენერაცია მუცლადყოფნის შუა ტრიმესტრში უკვე განვითარებულია.



**ლიზოსომური ალფა-N-აცეტილგალაქტოზამინიდაზას დეფიციტი** – შინ-დლერის დაავადება- შესაძლოა ინფანტილურ ნეიროაქსონური დისტროფიის მსგავსი იყოს.

### გოშეს დაავადება

გოშეს დაავადება შედარებით გავრცელებული რეცესიული დაავადებაა, რომლის სიხშირე აშკენაზ ებრაელებში შეადგენს 1 : 50000-დან 1:200000-მდე. იგი განპირობებულია ბეტა-გლუკოცერებროზიდაზას დეფიციტით (იხ. სურ.1), რაც იწვევს გლუკოზილკერამიდის დაგროვებას მაკროფაგების ლიზოსომებში. გლუკოცერებროზიდაზას მაკოდირებელი გენი ლოკალიზდება 1q21-q31 ქრომოსომაზე. ამ ლოკუსის ალელების მუტაციას შესაძლოა შეესაბამებოდეს სხვადასხვა ტიპი, თუმცა, მნიშვნელობა აქვს სხვა ფაქტორებსაც, რაზეც მეტყველებს ფენოტიპური ვარიაბელობა ერთი და იმავე მუტაციების შემთხვევაშიც კი. ამჟამად ცნობილია 150 მუტაციაზე მეტი, რომელთაგან ზოგიერთი ნევროლოგიური დარღვევებით მანიფესტირდება. არსებობს მოსაზრება, რომ ფენოტიპური ვარიაბელობა დაკავშირებულია როგორც რთულ პეტეროზიგოტულობასთან, რომელიც ხშირად ვითარდება, ისე პოსტტრანსკრიფციულ დარღვევებთან. გამოიყოფა მისი სამი ძირითადი ფენოტიპი: არანეირონოპათიული, ინფანტილური ნეიროპათიული ფორმა და იუვენილური ნეიროპათიული ტიპი.

### გოშეს დაავადება, ტიპი 1

გოშეს დაავადება ტიპი 1, ანუ არანეირონოპათიული ტიპი, ყველაზე ხშირია და იგი შეიძლება დაიწყოს ბავშვობის ასაკში. მას ძირითადად ახასიათებს ჰეპატოსპლენომეგალია, ჩონჩხის ანომალიები და ზოგჯერ – ჰიპერსპლენიზმი ანემიასთან და ფილტვისმიერ გამოვლინებებთან ერთად. ცნს-ის დაზიანებას, იშვიათი შემთხვევების გარდა, ადგილი არ აქვს. მიუხედავად ამისა, არსებობს ერთეული მონაცემები შესაძლო სუბკლინიკური ნევროლოგიური სიმპტომების არსებობის შესახებ, მაგალითად, თვალების საკვადური მოძრაობების სახით. გლუკოცერებროზიდები აკუმულირდება რეტიკულოენდოთელურ სისტემაში. დაავადების პათოგნომური ნიშანია გოშეს უჯრედების არსებობა ძვლის ტვინში, ელენთაში, ღვიძლსა და ლიმფურ კვანძებში.

### გოშეს დაავადება ტიპი 2

გოშეს დაავადება ტიპი 2 (მწვავე ინფანტილური გოშეს დაავადება, ანუ ნეირონოპათიული ტიპი), ასევე, განპირობებულია გლიკოზილკერამიდ ბეტა-

გლიკოზიდაზის დეფიციტით. კლინიკური დებიუტი აღინიშნება 3-5 თვის ასაკში კუნთების ჰიპოტონიით, აქსიალური ჰიპერტონუსით და გარემოს მიმართ ინტერესის დაკარგვით. სპასტიურობა თანდათან იმატებს, გამოიხატება კისრის რეტრაქცია და ბულბური ნიშნები, რაც ართულებს კვებას. შესაძლებელია ვერტიკალური ოფთალმოპლეგია. ჩვეულებრივ, მკვეთრადაა გამოხატული სპლენომეგალია. ზოგჯერ აღინიშნება ალუბლისფერი ლაქები. 6-12 თვის ასაკში შესაძლოა აღმოცენდეს გულყრები. ლეტალური გამოსავალი, ჩვეულებრივ, აღინიშნება 2 წლამდე ასაკში.

### გოშეს დაავადება ტიპი 3

გოშეს დაავადება ტიპი 3 (იუვენილური გოშეს დაავადება) ვლინდება სიცოცხლის პირველ დეკადაში და ამ პერიოდში ძირითადი ნიშნებია ნელა პროგრესირებადი ჰეპატოსპლენომეგალია, რომელსაც სწრაფად მოსდევს ინტელექტუალური უნარშეზღუდვის განვითარება. ხშირია ცერებელარული ატაქსია და ექსტრაპირამიდული ნიშნები. ყველაზე მეტად დამახასიათებელია ჰორიზონტალური სუპრანუკლეური ოფთალმოპლეგია, რომელიც შეიძლება დაავადების პირველი ნიშანი იყოს. ზოგჯერ ადგილი აქვს მიოკლონური ეპილეფსიის განვითარებასაც. აუდიომეტრიული კვლევებით ვლინდება სმენის გზების დაზიანება, რაც საკმაოდ ხშირია. შესაძლოა განვითარდეს ჩონჩხის ისეთი ცვლილებები, როგორიცაა მხრის და ბარძაყის ძვლების დიაფიზების გაფართოება. ნევროლოგიური გამოვლინებები საკმაოდ ვარიანტულურია. ზოგჯერ პაციენტებს სიცოცხლის პირველივე წლებში აღენიშნებათ ოფთალმოპლეგია, თუმცა, მათი ინტელექტის კოეფიციენტი მოზრდილობის პერიოდშიც კი ნორმის ფარგლებშია და აღენიშნებათ მხოლოდ ექსტრაპირამიდული ნიშნები, ეპილეფსიის გარეშე. ამგვარ შემთხვევებში დაავადება არ პროგრესირებს.

ჩრდილოეთ შვედეთში ხშირად ვითარდება მე-3 ტიპის ფენოტიპური ვარიანტი – ნორბოტნის ტიპი. დებიუტი ვითარდება საკმაოდ ადრე, დაახლოებით 1 წლის ასაკში, პროგრესირებადი ჰეპატოსპლენომეგალიით და ჰიპერსპლენიზმით. 3 წლის ასაკის შემდეგ კოგნიტიური დარღვევები თანდათან პროგრესირებს, ვლინდება ატაქსია და სპასტიკური ტეტრაპლეგია. სპლენომეგალია ხშირად ხელს უწყობს ნევროლოგიური სიმპტომების გამოვლინებას, ან მათ მძიმე მიმდინარეობას. დაავადების აღნიშნული ტიპი ასოცირდება ჰომოზიგოტურ L444P მუტაციასთან.



### გოშეს დაავადების დიაგნოსტიკა

გოშეს დაავადების დროს ძვლის ტვინში შესაძლოა აღმოჩნდეს გოშეს უჯრედები, ხოლო შრატში ვლინდება ქიტოტრიოზიდაზის, ანგიოტენზინ-მაკონვერტირებელი ენზიმის და მჟავე ფოსფატაზის დონის მომატება. დეფექტური ბეტა-გლუკოცერებროზიდაზას განსაზღვრა შესაძლებელია ლიმფოციტებში, ლეიკოციტებში და, ასევე, სისხლის მშრალ ნაცხში. დიაგნოზის შემდგომი დადასტურება შესაძლებელია მოლეკულური ანალიზით. მსგავსი სურათი ვლინდება საპოზინ C-ს დეფიციტის დროს, რომელიც განპირობებულია საპოზინ A,B,C-ს პრეკურსორის მაკოდირებელი PSAP გენის მუტაციით. საპოზინ C -ს დეფიციტის შემთხვევაში, გლუკოცერებროზიდაზას აქტივობა ნორმის ფარგლებშია, თუმცა, ძვლის ტვინში გოშეს უჯრედების არსებობისა და ქიტოტრიოზიდაზას მკვეთრი მომატების გამო საჭიროა PSAP გენის მოლეკულური ანალიზი.

### გოშეს დაავადების მკურნალობა

ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია საკმაოდ ეფექტიანია გოშეს დაავადების პირველი ტიპის და გოშეს დაავადების მესამე ტიპის სისტემური გამოვლინებების დროს. იგი არ განაპირობებს ნევროლოგიური სიმპტომების გაუმჯობესებას, რადგან ფერმენტი ვერ გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერში, თუმცა, შესაძლოა გავლენა იქონიოს დაავადების შორეულ გამოსავალზე.

ამჟამად ფერმენტის ჩანაცვლება იმიგლუცერაზით ხდება ყოველ ორ კვირაში ინფუზიის გზით, დოზით 15-60 U/კგ. მკურნალობის თანამედროვე და წარმატებულ მეთოდად განიხილება, აგრეთვე, ველაგლუცერაზ-ალფას და ტალიგლუცერაზას გამოყენება. აღნიშნული მკურნალობის ფონზე ღვიძლის და ელენთის ზომა მცირდება, ხდება ანემიის კორექცია და ქრება თრომბოციტოპენია, აგრეთვე, მცირდება ტკივილის კრიზები და პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა მნიშვნელოვნად უმჯობესდება. ამავ დროს, აუცილებელია დინამიკაში დაკვირვება ისეთ ბიოლოგიურ მარკერებზე, როგორიცაა ქიტოტრიოზიდაზა, მჟავე ფოსფატაზა და ანგიოტენზინ-მაკონვერტირებელი ენზიმი. არ არის მტკიცებულებები იმის შესახებ, რომ ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია, მაღალი დოზებით გამოყენების შემთხვევაშიც კი (120 U/კგ/2 კვირაში), გავლენას ახდენს ნევროლოგიური მდგომარეობის პროგრესირებაზე.

სუბსტრატის შემცირების თერაპია გლუკოზილკერამიდგლუკოზილტრანსფერაზას იმინოშაქრის ინჰიბიტორებით, განსაკუთრებით – N-ბუთილდეოქსიგალაქტონოიურიმიდინით (მიგლუსტატი), გლუკოზილსფინგოლიპი-

დების სინთეზის საკვანძო ფერმენტით, ეფექტიანია დაავადების ვისცერული გამოვლინებების შემცირებაში, რისი შედეგიცაა ელენთის ზომის შემცირება და ჰემატოლოგიური დარღვევების კორექცია. იგი გამოიყენება ყოველდღიურად, პერორალური თერაპიის სახით ( $100 \text{ მგ}/1.73 \text{ მ}^2$  სხეულის ზედაპირისა) დღეში 3-ჯერ. მისი ეფექტიანობა ფერმენტის ჩანაცვლების თერაპიასთან შედარებით ნაკლებია. სუბსტრატის შემცირების ეფექტთან ერთად, მას შეუძლია ხელი შეუწყოს კლინიკური მდგომარეობის დასტაბილურებას მუტანტი გალაქტოზიდაზას ფერმენტის ჩაპერონის მოქმედების საშუალებით. მისი მოქმედების გვერდითი მოვლენები მოიცავს სხეულის წონის კლებას, ტრემორს, უფრო იშვიათად – პერიფერიულ ნეიროპათიას, რომელიც საჭიროებს ელექტრომიოგრაფიულ (ემგ) მონიტორინგს.

### ნიმან-პიკის დაავადება A და B

ნიმან-პიკის დაავადება წარმოადგენს დაავადებათა პეტეროგენულ ჯგუფს, რომელთა საერთო მახასიათებელია სფინგომიელინის დაგროვება რეტიკულოენდოთელურ სისტემაში. სამი ძირითადი – A, B და C ტიპებიდან – A და B ტიპები განპირობებულია მჟავე სფინგომიელინაზის დეფიციტით და წარმოდგენილია ნეირონოპათიული A ფორმით და არანეირონოპათიული B ფორმით. ტიპი C განხილულია ქოლესტეროლის მეტაბოლიზმის დარღვევებთან ერთად. ნიმან-პიკის დაავადების A და B ტიპები გადაეცემა აუტოსომურ რეცესიული დამემკვიდრებით, ამასთან, ტიპი A განსაკუთრებით ხშირად აღინიშნება აშკენაზ ებრაელებში.

### ნიმან-პიკის დაავადების A ტიპის კლინიკური გამოვლინებები

კლინიკური დებიუტი აღინიშნება სიცოცხლის პირველ წელს, პეპატოს-პლენომეგალიით და ფიზიკური და კოგნიტური განვითარების დაყოვნებით. ხშირია სიყვითლე, დიარეა და ინფილტრატების განვითარება ფილტვებში. ნამყვანი კლინიკური ნიშანია მიოკლონური გულყრები, სპასტიურობა და სიბრმავე. პაციენტთა  $1/4$ -ს ბადურაზე აქვს ალუბლისფერი ლაქა. შემთხვევათა  $10\%$ -ში აღინიშნება პერიფერიული ნეიროპათია, იმპულსის გატარების სიჩქარის შენელებით. ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება 5 წლამდე ასაკში. დიაგნოზის შესახებ ეჭვის მიტანა ხდება ძვლის ტვინში ვაკუოლიზებული უჯრედების არსებობის დროს. ლეიკოციტებში და ფიბრობლასტებში შესაძლებელია აღმოჩენილი იქნეს სფინგომიელინაზას დეფიციტი. დიაგნოზის დადასტურება შესაძლებელია მოლეკულური ანალიზით. გენი შეესაბამება 11p15-ს და ცნობი-



ლია მისი მრავალფეროვანი მუტაცია. დადგენილია კორელაცია კონკრეტულ მუტაციებსა და დაავადების ფენოტიპებს შორის. ამჟამად ებრაელებში შემთხვევათა 92% განპირობებულია სამი ტიპის მუტაციით.

დაავადების პათომორფოლოგიური მარკერია დიდი ზომის ვაკუოლიზებული უჯრედების არსებობა რეტიკულოენდოთელურ სისტემაში. ცნს-ში დგინდება ქაფისებრი და ბალონური განგლიური უჯრედების არსებობა. ბიოქიმიურის კვლევისას ვლინდება ნორმალური მიეღინის ძირითადი კომპონენტის – სფინგომიეღინის გამოხატული დაგროვება, ასევე, ქოლესტეროლის აკუმულაცია ელენთაში, ღვიძლსა და თირკმლებში. მის დაგროვებას ადგილი აქვს თავის ტვინშიც, თუმცა, ჩვეულებრივ იგი შედარებით ზომიერია.

### ნიმან-პიკის დაავადების B ტიპის კლინიკური გამოვლინებები

ნიმან-პიკის დაავადების ტიპი B (ვისცერული ტიპი) ხასიათდება ვისცერული გამოვლინებებით ნევროლოგიური ნიშნების გარეშე და, ჩვეულებრივ, აღინიშნება უფროსი ასაკის ბავშვებსა და მოზრდილებში. იშვიათ შემთხვევებში შესაძლებელია ნევროლოგიური დარღვევებიც. განსხვავება A და B ტიპებს შორის ყოველთვის მკვეთრად არ ვლინდება. ყველაზე გავრცელებულია ნეიროვისცერული ფორმები, რომლებიც წლების მანძილზე გრძელდება და, აგრეთვე, შუალედური ფორმები, რომელიც შემთხვევათა ნახევარში აღინიშნება. ამჟამად მიმდინარეობს ფერმენტის ჩანაცვლების თერაპიის ეფექტიანობის შეფასების კლინიკური კვლევები.

### ფაბრის დაავადება

ფაბრის დაავადება იშვიათი, X-შეჭიდული დაავადებაა, რომელიც განპირობებულია ალფა-გალაქტოზიდაზას (კერამიდტრიპქსოზიდაზა) A იზოფერმენტის დეფიციტით GLA გენის  $\text{mat Xq22}$ -ში მუტაციების გამო. შედეგად, სხვადასხვა ორგანოში, განსაკუთრებით – თირკმლებში, გროვდება ტრიპქსოზიდის დიდი რაოდენობა. გლუვ და განივზოლიან კუნთებში, ძვლის ტვინსა და თირკმლის გლომერულებში აღინიშნება ვაკუოლიზებული ციტოპლაზმის მქონე ქაფისებრი უჯრედების არსებობა. ცნს-ში მისი დაგროვება აღინიშნება სისხლძარღვთა კედლებში და, შედარებით ნაკლებად, ვეგეტატურ (ავტონომიურ) ნერვულ სისტემაში. ბმრ-კვლევით შესაძლოა გამოვლინდეს მომატებული ინტენსივობის სიგნალი პერივენტრიკულურად, აგრეთვე, ცალკეული, დემიელინიზაციის საეჭვო კერები. კლინიკური გამოვლინება, ჩვეულებრივ, ბიჭებში ბავშვობის ასაკში ხდება. შესაძლოა კანის გამოვლინებები ნერტილოვანი ანგი-



ექტაზიური დაზიანებების სახით (Angiokeratoma Corporis Diffusum), რომლებიც უპირატესად სასქესო ორგანოებზე, ჭიპის ირგვლივ და ბარძაყების არეში, იშვიათად – სახეზე, ვითარდება. ხშირად დაავადების პირველ სიმპტომებს წარმოადგენს ტკივილი ან დიზესთეზია კიდურებში, იშვიათად – მუცელში. ტკივილი არის ღრმა, წვითი ხასიათის, ვლინდება ეპიზოდურად და გრძელდება რამდენიმე საათიდან რამდენიმე კვირამდე. ამ ეპიზოდებს ხშირად ახლავს აუხსნელი ცხელება. თვალის ნაპრალიანი ნათურით გამოკვლევისას ვლინდება რქოვანას დეპოზიტები (Cornea Verticillate), რაც ხშირად ვლინდება პეტეროზიგოტებშიც. აღწერილია პერიფერიული ნეიროპათია წვრილი ბოჭკოების დაზიანებით, ხშირია ანჰიდროზი და კოხლეოვესტიბულური და ვეგეტატიური (ავტონომიური) ნერვული სისტემის დაზიანება. პაციენტების დაახლოებით 30%-ს აღენიშნება გულის დეფექტები მიტრალური სარქველის პროლაფსის და კარდიომიოპათიის ჩათვლით, ასევე, ხშირია იშემიის გარდამავალი ეპიზოდები. დაავადება პროგრესირებადი მიმდინარეობისაა, შესაძლებელია ცნს-ის და ვისცერული ვასკულური მოვლენები ფოკალური ნევროლოგიური ნიშნების, ჰიპერტენზიის, ან მოკარდიუმის ინფარქტის განვითარებით. სიკვდილის მიზეზი, ჩვეულებრივ, თირკმლის დაზიანებაა. მდებრობითი სქესის მტარებლებს, როგორც წესი, აქვთ უფრო მსუბუქი და გვიან გამოვლენილი სიმპტომები. დიაგნოზის დადასტურება ბიჭებში ხდება შედარებით ადრე პლაზმასი, ლეიკოციტებსა და ფიბრობლასტებში ალფა-გალაქტოზიდაზას აღმოჩენით. გოგონებში აუცილებელია გენეტიკური ანალიზი. სიმპტომური მკურნალობა მოიცავს ტკივილის ეპიზოდების პრევენციას, რაც შეიძლება მიღწეული იქნეს კარბამაზეპინით, გაბაპენტინით ან ფენიტოინით, და თირკმლის უკმარისობის თერაპიას. თირკმლის გადანერგვას ცნს-ის დაზიანებაზე გავლენა არ აქვს, თუმცა, შესაძლოა განაპირობოს სენსორული სიმპტომების და თირკმლის ფუნქციის გაუმჯობესება. ფერმენტის ჩანაცვლების თერაპიამ შეცვალა დაავადების მიმდინარეობა. ბიჭებზე ჩატარებულ კვლევებში გამოვლინდა რეკომბინანტული ფერმენტული პრეპარატების ეფექტიანობა ტკივილის შემცირების და თირკმლის ფუნქციის სტაბილიზაციის მხრივ, აგრეთვე, მათი უსაფრთხოება. ფერმენტის ჩანაცვლების თერაპია არსებობს როგორც აგალსიდაზა ალფას (0.2 მგ/კგ ყოველ 2 კვირაში), ისე აგალსიდაზა ბეტას (1 მგ/კგ ყოველ 2 კვირაში) სახით. აღნიშნული მკურნალობის შედეგად პაციენტების ცხოვრების ხარისხი მნიშვნელოვნად უმჯობესდება, განსაკუთრებით – ტკივილთან დაკავშირებული სიმპტომების შემცირების გზით. მდებრობითი სქესის უსიმპტომო



მტარებლების პრევენციული მკურნალობა, ჩვეულებრივ, არაა რეკომენდებული, რადგან აღნიშნული გენეტიკური ცვლილებების კლინიკური მნიშვნელობა დადასტურებული არ არის.

### კერამიდოზი (ლიპოგრანულომატოზი, ფარბერის დაავადება)

კლინიკური მნიშვნელობა დადასტურებული არ არის.

კერამიდოზი (ლიპოგრანულომატოზი, ფარბერის დაავადება) იშვიათი დაავადებაა, გამოწვეული ლიზოსომური კერამიდაზას აქტივობის დეფიციტით; მისი დამემკვიდრება ხდება აუტოსომურ-რეცესიული ტიპით.

### ცხრილი 1. მუკოპოლისაქარიდოზების ძირითადი მახასიათებლები (MPSs)

| სიმკვრივე | ეპონიმი    | ძვლის, ვისცერალური დარღვევები                   | ნევრო-ლოგიური ნიშნები      | MPS შ არდით ექსკრეცია | დამემკვიდრება | ფერმენტის დეფიციტი (გენის ლოკაცია)                                                                                                                                     |
|-----------|------------|-------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IH        | Hurler     | მკვეთრი. მძიმე ნანიზმი                          | მძიმე                      | დს + ჰს               | არ            | ალფა-L-იდურონიდაზა (4p16)                                                                                                                                              |
| IS        | Scheie     | მსუბუქი                                         | მსუბუქი                    | დს + ჰს               | არ            | ალფა-L-იდურონიდაზა (4p16)                                                                                                                                              |
| II        | Hunter     | მკვეთრი. მძიმე ნანიზმი                          | მსუბუქი ან საშუალო         | ჰს                    | X-მე-ტი-დული  | იდურუნოსულფატ-სულფატაზა (Xq28)                                                                                                                                         |
| III       | Sanfilippo | მსუბუქი. დებიუტში შეიძლება არ იყოს, ან გულყრები | მძიმე, მენტალური დარღვევით | ჰს                    | არ            | A: ჰეპარინ-N-სულფამიდაზა<br>B: ალფა-N-გლუკოზამინ-N-აცეტილგლუკოზამინიდაზა C: ალფა-გლუკოზამინ-აცეტილ ტრანსფერაზა<br>D: N-აცეტილ-ალფა-გლუკოზამინიდაზა-6-სულფატაზა (12q14) |

|     |                             |                             |                                                                         |       |    |                                                                                           |
|-----|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| IV  | Morquio<br>(B მსუ-<br>ბუქი) | მკვეთრი ძვლის<br>ანომალიები | არა<br>(ძვლის<br>დაზიანე-<br>ბების გარ-<br>თულების<br>გარდა)            | კს    | არ | A: N-აცეტილგალაქტო-<br>ზამინ-6-სულფატაზა<br>(3p21-p14) B: ბეტა-გა-<br>ლაქტოზიდაზა (16q24) |
| VI  | Maroteau<br>x- Lamy         | მკვეთრი. მძიმე<br>ნანიზმი   | არა (მე-<br>ნინგეალუ-<br>რი დაზიანე-<br>ბების<br>გართულებ-<br>ის გარდა) | დს    | არ | N-აცეტილგალაქტოზა-<br>მინ-4-სულფატაზა<br>(5p11-5q13)                                      |
| VII | Sly                         | მსუბუქიდან<br>მზიმემდე      | ნორმიდან<br>მძიმემდე                                                    | დს+ჰს | არ | ბეტა-გლუკურონიდაზა<br>(7q21-q22)                                                          |

ა მხოლოდ მაჯის არხის სინდრომი; დს, დერმატან სულფატი;  
ჰს, ჰეპარან სულფატი; კს, კერატან სულფატი;  
HA, ჰიალურონიდაზა; არ, აუტოსომურ რეცესიული;

დაავადება იწყება სიცოცხლის პირველ კვირებში, გაღიზიანებადობით, უხეში ხმით ტირილით და კვანძოვანი ერითემული შეშუპებით მაჯის და სხვა სახსრების არეში. ხშირია მძიმე მოტოროული და ინტელექტუალური პრობლემები, აგრეთვე, გულყრები. შესაძლოა გულის სარქველების დაზიანება. ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება 2-3 წლის ასაკში, თუმცა, მსუბუქი ფორმების შემთხვევაში შესაძლებელია სიცოცხლე რამდენიმე წელი გახანგრძლივდეს. ძირითადი დაზიანება არის გრანულომა, რომლის გარშემო ფორმირდება დიდი რაოდენობით კერამიდის შემცველი მეზენქიმური უჯრედები. დაგროვებული მასალის გამო ნერვული და გლიური უჯრედები შეშუპებულია.

### მუკოსულფატიდოზი (მრავლობითი სულფატაზას დეფიციტი, ოსტინის დაავადება)

მუკოსულფატიდოზი (მრავლობითი სულფატაზას დეფიციტი, ოსტინის დაავადება) იშვიათი დაავადებაა, ხასიათდება არილსულფატაზა A, B და C დეფიციტით და მუკოპოლისქარიდ სულფატაზას აქტივობით, ფორმილგლიცინის მაგენერირებელი ფერმენტისა და SUMF1 გენის მუტაციებით. შედეგად პაციენტის ორგანიზმში, კერძოდ – ცნს-სა და შინაგან ორგანოებში, გროვდება



სულფატიდები, მუკოპოლისაქარიდები და ქოლესტეროლსულფატი, გაზრდილია ჰეპარანსულფატის გამოყოფა შარდით. დამახასიათებელი კლინიკური ნიშანია იქტიოზის განვითარება. SUMFG1 მუტაციებით მიმდინარე ფორმების დროს მძიმე შემთხვევებში არანევროლოგიური სიმპტომებიც და ფსიქომოტორული რეგრესიც ვლინდება 2 წლის ასაკამდე.

### მუკოპოლისაქარიდოზები

მუკოპოლისაქარიდოზები (მპს) დაავადებათა ჯგუფია, გამოწვეული გლიკოზამინოგლიკანების (გაგ) დამშლელი ლიზოსომური ჰიდროლაზას დეფიციტით. ცხრ. 1-ში მოცემულია ძირითადი მახასიათებლები, რომელიც გამოწვეულია სხვადასხვა გაგ-ის დაგროვებით სხვადასხვა ორგანოს უჯრედებში, რასაც შედეგად მოსდევს სომატური ცვლილებები და ნევროლოგიური გამოვლინებები. სხვადასხვა ორგანოს და ქსოვილის დაზიანების გამო დიაგნოზის დადგენის შემდეგ აუცილებელია მულტიდისციპლინური დაკვირვება; დიაგნოზი დგინდება შარდში გაგ-ის აღმოჩენით, შემდეგ კი დასტურდება ბიოქიმიური ანალიზით ლეიკოციტების გამოყენებით და მუტაციების იდენტიფიცირებით. აუცილებელია სრული კლინიკური გამოკვლევა ჩოჩხის რენტგენოგრაფიით, ექოკარდიოგრაფიით, თვალების გამოკვლევით, აუდიომეტრიით, ბმრკვლევით, ელექტროკარდიოგრაფიით და ა.შ. მკურნალობის მიზნით საჭიროა ადრეული დიაგნოსტიკა. მძიმე ნევროლოგიური ტიპის მპს I-ის შემთხვევაში ნაჩვენებია ჰემოპოეზური ლეროვანი უჯრედების გადანერგვა, რაც სასურველია 2 წლის ასაკამდე იმ შემთხვევაში, თუ ნევროლოგიური მდგომარეობა დამაკმაყოფილებელი. მპს-ის ზოგიერთი ტიპის დროს შემუშავებული იქნა ფერმენტის ჩანაცვლების თერაპია, განსაკუთრებით – იმ პაციენტებისათვის, რომელთაც მძიმე ნევროლოგიური დარღვევები არ აღენიშნებათ. ფერმენტის ჩანაცვლების თერაპია ამჟამად გამოიყენება მპს-ის I და II -ტიპის შემთხვევებში, აგრეთვე, მპს IV და VI-ის დროს. ფერმენტის ჩანაცვლების თერაპია ეფექტურია სომატური დაზიანების შემთხვევებში, თუმცა, ფერმენტის ჩანაცვლების თერაპიას ჰემატოენცეფალური ბარიერის განვლადობის უნარი არ ახასიათებს. მპს II-ის მძიმე ფორმებისა და მპს III-თვის (Sanfilippo-ს ფორმა) შემუშავებულია ინტრათეკალური თერაპია. სხვა ტიპის მკურნალობა, როგორიცაა სუბსტრატის შემცირება, ან გენური თერაპია ჯერ კვლევის პროცესშია. ყველა პაციენტისთვის აუცილებელია სიმპტომურ თერაპია და დეტალური ნევროლოგიური მონიტორინგი.



სურ. 2. ტიპი I მუკოპოლისაქარიდოზი (Hurler-ის დაავადება). (ა) ორი და, 7 და 3 წლის. აღინიშნება სკაფოცეფალური დიდი ზომის თავი, ტიპური პროფილი, ქიპის თიაქარი, მოკლე ხელები განიერი, ნაწილობრივ მოხრილი თითებით; (ბ) 12 წლის ბიჭი ტიპიური სახით (Dr P Maroteaux, Hôpital des Enfants Malades, Paris-ის შემთხვევა).

### მუკოპილისაქარიდოზი IH (Hurler-ის ტიპი)

მუკოპილისაქარიდოზი IH-ის (Hurler-ის ტიპი) მძიმე ფორმის, პარლერის ტიპის შემთხვევაში. კლინიკური დებიუტი აღინიშნება სიცოცხლის პირველ წელს. იგი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა (სურ. 2).

### მუკოპოლისაქარიდოზი IH-ის კლინიკური სურათი

მუკოპოლისაქარიდოზი III-ის სასიგნალო ნიშნები პირველი 6 თვის მანძილზე ვლინდება: შეიძლება აღინიშნოს ყურის ხშირი ინფექციები სმენის დაკარგვით, ქიპის და საზარდულის თიაქრები; სახით. ხშირია ფალარათი და განვითარების დაყოვნება. 6 თვიდან 2 წლამდე ასაკში იდაყვის, სხივ-მაჯის და მუხლის სახსრები რიგიდული ხდება. შემდეგ, განვითარების დაყოვნებასთან ერთად, ვლინდება ჰეპატოსპლენომეგალია, სახის ნაკვეთების გაუხეშება, ჯდომისას – წელის კიფოზი. ვითარდება რქოვანას შემღვრევა, თავი შესაძლოა გახდეს მაკროცეფალური, სომატური ზრდა კი თანადთან ნელდება. ბმრ-კვლევით დგინდება ვირხოვ-რობინის სივრცეების გაფართოება. გულის დაზიანება, გან-



საკუთრებთ – სარქვლების უკმარისობა და გასქელება, ალინიშნება დაავადების ადრეულ ეტაპზე.

### **მუკოპოლისაქარიდოზი IH-ის დიაგნოზი**

დიაგნოზი ემყარება შარდში გაგების, უპირატესად – ჰეპარინ სულფატის და დერმატან სულფატის მომატებას ელექტროფორეზისას, ლეიკოციტების ანალიზს L-იდურონიდაზაზე და მუტაციების შესწავლას. ზოგიერთი სპეციფიკური მუტაცია დაავადების გამოსავალის პრედიქტორია, რაც შეიძლება მნიშვნელოვანი იყოს მომავალში ზოგიერთ მკვლევარს ახალშობილების სკრინინგის დროს.

### **მუკოპოლისაქარიდოზი IH-ის მკურნალობა**

ამჟამად მკურნალობის ძირითადი მეთოდია ჰემატოპოეზური ლეროვანი უჯრედების გადანერგვა. აღნიშნული მკურნალობის დაწყებამდე საჭიროა ფერმენტების ჩანაცვლებითი თერაპია, რომელიც უნდა გაგრძელდეს ტრანსპლანტაციის სრულ ათვისებამდე.

### **მუკოპოლისაქარიდოზი IH (Scheie-ის ტიპი)**

მუკოპოლისაქარიდოზი I-ის უფრო მსუბუქ ვარიანტს, რომელსაც Scheie-ს დაავადება ეწოდება, ახასიათებს სხვა მუკოპოლისაქარიდოზების მსგავსი სომატური ნიშნები, ნევროლოგიური დარღვევების გარეშე. გამონაკლისს წარმოადგენს ისეთი შემთხვევები, სადაც ადგილი აქვს ჰიდროცეფალიის (გარსებში მუკოპოლისაქარიდების დაგროვების გამო) და მაჯის გვირაბული სინდრომის განვითარებას. მსუბუქ შემთხვევებში, ჩვეულებრივ, დიაგნოზი უფრო გვიან, 3-4 წლის ასაკში ვერიფიცირდება. მკურნალობა გულისხმობს მთელი სიცოცხლის მანძილზე ფერმენტის ჩანაცვლებით თერაპიას (იარონიდაზა ალ-რურაზიმი® 100 U/კგ), რომელიც ეფექტიანია სომატური სიმპტომების გაუმჯობესების თვალსაზრით, თუმცა, არ მოქმედებს ჩონჩხის და გულის პათოლოგიებზე. პაციენტთა დიდ ნაწილში ალინიშნება ანტისხეულები იარონიდაზის მიმართ, რასაც შესაძლოა ზეგავლენა ჰქონდეს დაავადების გამოსავალზე.

### **მუკოპოლისაქარიდოზი II (Hunter-ის დაავადება)**

იდურონატ-2-სულფატაზას დეფიციტი X-თან შეჭიდული მდგომარეობაა. ინსიდენსი შეადგენს 1 ყოველ 130 000 -მდე ახალშობილ ვაჟზე ნელინაღში. ნევროლოგიური რეგრესიის არსებობი/არარსებობის მიხედვით, არჩევენ მის მსუბუქ და მძიმე ფორმებს.

### მუკოპოლისაქაროდოზი II-ის კლინიკური სურათი

მუკოპოლისაქაროდოზი II-ის მძიმე ფორმის დროს დაავადების სიმპტომები მსგავსია მუკოპოლისაქაროდოზი I-ისა, იმ განსხვავებით, რომ სიმპტომები შედარებით გვიან ასაკში ვლინდება. დაავადება დებიუტირებს რიგი სომატური ნიშნებით, რასაც ემატება კოგნიტური პრობლემები, ხშირად – წარმოდგენილი რთული ქცევითი პატერნებით. ისევე როგორც მკს-I-ის მსგავსად, მკს II-ის დროსაც არსებობს მისი აბორტული ფორმები, რომელთა დროსაც თავის ტვინის დაზიანება არ ვლინდება. აღნიშნული ფორმა აღინიშნება პაციენტთა თითქმის ნახევარში. ნევროლოგიური დარღვევებიდან აბორტული ფორმის დროს შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ნეიროსენსორულ სიყრუეს, პიგმენტურ რეტინიტს, საშუალო სიმძიმის ჰიდროცეფალიას და მაჯის გვირაბულ სინდრომს.

### მუკოპოლისაქაროდოზი II-ის დიაგნოზი

მუკოპოლისაქაროდოზი II-ით დაავადებული ბიჭების შარდში ვლინდება გაგ-ების (დერმატან და ჰეპარან სულფატი) მომატება. ფერმენტულია ანალიზი შესაძლებელს ხდის ანტე- და პოსტნატალურ დიაგნოსტიკას. გენი ლოკალიზებულია Xq28 -ზე და შემთხვევათა 30%-ში ადგილი აქვს დელეციას.

### მუკოპოლისაქაროდოზი II-ის მკურნალობა

მუკოპოლისაქაროდოზი II-ის მკურნალობისათვის ჰემატოპოეზური ლეროვანი უჯრედების გადანერგვა არ გამოიყენება. ფერმენტების ჩანაცვლების თერაპიის დროს იდურონატ-2-სულფატაზა ინიექციის სახით შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს ყოველკვირეულად, დოზით 0.5 მგ/კგ, რაც ეფექტიანია სომატური ნიშნების გაუმჯობესების თვალსაზიარისით, განსაკუთრებით მაშინ, თუ მათი გამოვლინება დაიწყო შედარებით ადრეული ასაკიდან. ამჟამად შესწავლის პროცესშია მკურნალობის ინტრატეკალური მეთოდი.

### მუკოპოლისაქაროდოზი III (Sanfilippo-ს დაავადება)

Sanfilippo-ს დაავადება გენეტიკურად ჰეტეროგენული დარღვევაა; ცნობილია ოთხი ბიოლოგიური დეფექტის შესაბამისი მისი ოთხი ტიპი (ცხრ.1).

### მუკოპოლისაქაროდოზი III-ის კლინიკური სურათი

ბავშვს შეიძლება აღენიშნოს სირთულეები სწავლაში, მძიმე ქცევითი დარღვევები და ინსომნია. კლინიკურად ვლინდება პროგრესირებადი ნევროლოგიური და ინტელექტუალური დარღვევები, რაც იწყება 2-დან 6 წლამდე



ასაკში. რქოვანას შემღვრევა ამ ფორმის დროს არ ვლინდება, თუმცა, დაავადების ადრეულ სტადიაზე გამოხატულია სახის ანომალურად უხეში ნაკეთები, ხშირი თმა და წარბები, რასაც შემდეგ ემატება ნევროლოგიური დარღვევები, უპირატესად – ეპილეფსიის სახით.

### **მუკოპოლისაქარიდოზი III- ის დიაგნოზი**

მუკოპოლისაქარიდოზი III- ის დიაგნოსტიკა დაავადების ადრეულ ეტაპზე საკმაოდ რთულია, რადგან უპირატესად გამოხატულია მხოლოდ ნევროლოგიური და ქცევითი დარღვევები. შარდის სკრინინგი გაგებზე აუცილებელია ჩაუტარდეს რუტინულად აუხსნელი ფსიქომოტორული რეგრესის მქონე ყველა ბავშვს. მის III-ის დროს ტიპურია ჰეპარან-სულფატის დონის მომატება, დერმატან-სულფატის მომატების გარეშე. ფერმენტული კვლევის და სხვადასხვა გენის ანალიზის საშუალებით შესაძლებელია ფენოტიპურად განურჩეველი ფორმების დიფერენცირება. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ დაავადების დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ანტენატალურადაც.

### **მუკოპოლისაქარიდოზი III- ის მკურნალობა**

მუკოპოლისაქარიდოზი III-ის მკურნალობის მიზნით ჩატარდა ძვლის ტვინის და ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის რამდენიმე მცდელობა, რომელიც უშედეგო აღმოჩნდა, რადგან გამოიწვია ნევროლოგიური რეგრესის მომატება. ამჟამად შესწავლის პროცესშია ფერმენტების ჩანაცვლებითი თერაპიის ინტრატეკალური მეთოდი და, ასევე, გენური თერაპიის საკითხებიც.

### **მუკოპოლისაქარიდოზი IV (Morquio-ს დაავადება)**

გენეტიკური და ფერმენტული დეფექტის გათვალისწინებით, არსებობს Morquio-ს დაავადების ორი ტიპი (ცხრ. 1).

### **მუკოპოლისაქარიდოზი IV-ის კლინიკური სურათი**

მუკოპოლისაქარიდოზი IV-ის ძირითადი კლინიკური გამოვლინებებია ჩონჩხის პრობლემები და რქოვანას შემღვრევა ინტელექტუალური დარღვევების გარეშე. A ტიპის დროს კოგნიტური ფუნქცია ნორმაშია, თუმცა, პაციენტებს აქვთ მძიმე სპონდილოეპიფიზური დისპლაზია, რისი შედეგიცაა სხეულის ძალიან მცირე სიმაღლე, გამოკვეთილად მოკლე და არასტაბილური კისერი, მკერდის დეფორმაცია და სახსრების მკვეთრი ჰიპერმოხილობა. B ფორმის დროს სიმპტომები ბევრად უფრო მსუბუქად არის გამოხატული.

### მუკოპოლისაქარიდოზი IV-ის დიაგნოზი

მუკოპოლისაქარიდოზი IV-ის დიაგნოზი, მსუბუქი შემთხვევების გარდა, ჩვეულებრივ კლინიკურ ნიშნებს ემყარება. შარდში გაგ-ების მომატება არ აღინიშნება. შესაძლებელია ფერმენტული ანალიზი, რომელიც A ტიპის დროს ტარდება ალფა-აცეტილგლუკოზამინ-6-სულფატაზას აღმოჩენის, ხოლო B ტიპის დროს კი – ბეტა-გალაქტოზიდაზას დეტექციის მიზნით. შესაძლებელია, ასევე, მოლეკულური ანალიზის ჩატარებაც.

### მუკოპოლისაქარიდოზი IV-ის მკურნალობა

მუკოპოლისაქარიდოზი IV-ის მკურნალობის მეთოდი აუცილებლად უნდა მოიცავდეს ორთოპედიულ და ნევროლოგიურ ზედამხედველობას. ამ ტიპის პაციენტებში ფერმენტის ჩანაცვლების თერაპია ეფექტიანია და ხასიათდება კარგი ტოლერანტობით, შესაბამისად, იგი აუმჯობესებს პაციენტების ცხოვრების ხარისხს. აღნიშნული მკურნალობის დაწყება ადრეულ ასაკში კიდევ უფრო გაზრდის მის დადებით ეფექტს.

### მუკოპოლისაქარიდოზი VI (Maroteaux-Lamy-ის დაავადება)

Maroteaux-Lamy-ის დაავადება სხვადასხვა სიმძიმის მიმდინარეობით ხასიათდება.

### მუკოპოლისაქარიდოზი VI-ის კლინიკური სურათი

მუკოპოლისაქარიდოზი IV-ის ძირითადი სიმპტომები მოიცავს მოკლე სხეულს და ვისცერულ დარღვევებს. ბავშვებს სიცოცხლის პირველ ორ წელს შესაძლოა ჰქონდეთ ყელ-ყურ-ცხვირის ხშირი ინფექციები და სახის ცვლილებები. ინტელექტის დარღვევები მისთვის დამახასიათებელი არ არის. ძირითადი ნევროლოგიური გართულებაა ზურგის ტვინის კომპრესია, ჩვეულებრივ, კისრის დონეზე, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს კვადრიპლეგია. ამ გართულების მიზეზია გარსების გასქელება მუკოპოლისაქარიდების დაგროვების გამო, რომლის მკურნალობა ქირურგიული გზით საკმაოდ რთულია.

### მუკოპოლისაქარიდოზი VI-ის დიაგნოზი

მუკოპოლისაქარიდოზი IV-ის დროს შარდში აღინიშნება გაგ-ების, უპირატესად დერმატან სულფატის მომატება. დიაგნოზის დადასტურება ხდება ლეიკოციტებზე N-აცეტილგალაქტოზამინ-4 სულფატაზას ბიოქიმიური ანალიზით და გენის მუტაციის მოლეკულური დადასტურებით.

ცხრილი 2. მუკოლიპიდოზები (მლ) და სიალიდოზები

| ტიპი                                                 | დებოუტის ასაკი                                                                  | კლინიკური სურათი                                                                                                                         | ფერმენტის დეფიციტი (გენის ლოკაცია)                            |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| სიალიდოზი I (ალუბლისფერი ლაქის-მიოკლონუსის სინდრომი) | გვიანი ბავშვობიდან ზრდასრულამდე                                                 | აქციური და ინტენციური მიოკლონუსი, ბადურის ალუბლისფერი ლაქა, ნორმალური ინტელექტი, დისმორფიზმის გარეშე                                     | სიალიდაზა (ალფა ნეურამინიდაზა) (6p21)                         |
| სიალიდოზი II ან მლ II                                | თანდაყოლილიდან მერვე დეკადამდე                                                  | სახის დისმორფიზმი, ღრძილების ჰიპერპლაზია, ჰეპატოსპლენომეგალია, მძიმე გონებრივი ჩამორჩენა, ალუბლისფერი ლაქა ბადურაზე, თირკმლის უკმარისობა | სიალიდაზა (ალფა ნეურამინიდაზა) (6p21)                         |
| მლ II (I-უჯრედული დაავადება)                         | სიცოცხლის პირველი წელი                                                          | დისმორფიზმი, ღრძილების ჰიპერპლაზია, ნეიროგანგიოთარების მძიმე დარღვევა                                                                    | N-აცეტილგლუკოზამინ-1- ფოსფოტრანსფერაზა (12q23.3) <sup>*</sup> |
| ML III (ფსევდო-Hurler-ის პოლიდისტროფია)              | ადრეული ბავშვობის პერიოდი                                                       | საშუალო გონებრივი ჩამორჩენა შემთხვევათა 50%, Hurler-ის, ან Morquio-ს მაგვარი ჩონჩხის დისპლაზია                                           | N-აცეტილგლუკოზამინ-1- ფოსფოტრანსფერაზა (12q23.3) <sup>*</sup> |
| მლ IV                                                | ადრეული ბავშვობა, ან მოგვიანებით, ზოგჯერ - მოზრდილობის პერიოდი (მხოლოდ ვაჟებში) | მძიმე გონებრივი დაყოვნება, რქოვანას დანისვლა, ძვლების და ვისცერული ჩართულობა არ არის, თვითდაზიანება                                      | მუკოლიპინი I (MCOLN1 at 19p13.2-13.3)                         |
| მლ V                                                 | გვიანი ბავშვობის პერიოდი                                                        | მრავლობითი დიზოსტოზი, ჰეპატოსპლენომეგალია                                                                                                | კატეპსინ K, (CTSK) გენი                                       |

<sup>\*</sup> ერთი და იგივე ფერმენტის დეფიციტი ზოგიერთ, მაგრამ არა ყველა შემთხვევაში

### მუკოპოლისაქარიდოზი VI-ის მკურნალობა

ამჟამად განვითარებულია ფერმენტის ჩანაცვლებითი თერაპია ნაგლაზიმით (გალსულფაზი), რომლის გამოყენება უნდა მოხდეს ყოველკვირეულად. მისი ზეგავლენით ადგილი აქვს 12 წუთიანი სიარულის ტესტის შედეგების გაუმჯობესებას.

### მუკოპოლისაქარიდოზი VII (Sly-ის დაავადება)

Sly-ის დაავადება იშვიათი მდგომარეობაა, რომელიც შეიძლება გამოიხატოს ფენოტიპური გამოვლინებების ფართო სპექტრით, არაიმუნური Hydrops Fetalis-იდან ნეიროგანვითარების მძიმე დარღვევებითაც კი, რომლებიც Hurler-ის დაავადების სიმპტომების მსგავსია. დაავადება შესაძლოა გამოვლინდეს მსუბუქად, ნევროლოგიური ნიშნების გარეშეც კი. ამჟამად მიმდინარეობს სამეცნიერო კვლევები ფერმენტების ჩანაცვლებითი თერაპიის შესახებ.

### მუკოლიპიდოზები

მუკოლიპიდოზები მიეკუთვნება დაავადებათა იშვიათ ჯგუფს, რომელთაც აღენიშნებათ როგორც მუკოპოლისაქარიდოზების, ასევე ლიპიდოზების ნიშნები. აღწერილია მათი ოთხი ტიპი (ცხრ. 2; სურ. 3), თუმცა, ტიპი 2 და 3 შესაძლოა განხილული იქნეს, როგორც ერთი და იმავე დაავადების სხვადასხვა სახის გამოვლინება (მძიმე და მსუბუქი). მათი დამემკვიდრება ხდება აუტოსომურ-რეცესიული გზით.

### სიალიდოზი I (მიოკლონუსის სინდრომი ალუბლისფერი ლაქით)

სიალიდოზი I იწყება იუვენილურ, ან ზრდასრულ ასაკში და ვლინდება იზოლირებული, ნელა პროგრესირებადი, ინტენსიური და აქციური მიოკლონუსით. ამ დროს ინტელექტის დარღვევები არ არის, ან გამოხატულია მსუბუქად. მოგვიანებით შეიძლება გაჩნდეს ერთეული დისმორფული ნიშნები. იგი შეიძლება წარმოდგენილი იყოს Hydrops Fetalis-ითაც. შარდში მომატებულია სიალის მჟავა. დეფიციტური ფერმენტი არის ნეირამინიდაზა, რომლის განსაზღვრა ხდება მხოლოდ ფიბრობლასტებში. პასუხისმგებელი გენია Neu 1; აღწერილია მისი რამდენიმე მუტაცია.

### მუკოლიპიდოზი IV

მუკოლიპიდოზი IV იშვიათი დაავადებაა, რომელიც, ძირითადად, აშკენაზ ებრაელებში ვლინდება, თუმცა, შესაძლებელია აღინიშნოს სხვა ეთნიკურ



ჯგუფებშიც. დებიუტს შეიძლება ადგილი ჰქონდეს როგორც ახალშობილობის, ისე მოზარდობის პერიოდში. არსებობს მისი მძიმე, საშუალო სიმძიმის და მსუბუქი ფორმები. მისი მიზეზია MCOLNI გენის მუტაცია, რომელიც ახდენს ტრანსმემბრანული პროტეინის – მუკოლიპინ 1-ის კოდირებას. ადრეული დებიუტის მქონე ფორმის დროს ნორმალური ნეონატალური პერიოდის შემდეგ უეცრად ვითარდება მხედველობის დაქვეითება და ინტელექტის დარღვევა, ასევე, ხშირია ისეთი ნევროლოგიური სიმპტომები, როგორიცაა დისტონია სიცოცხლის პირველ თვეებში, მხედველობის დაქვეითება, ზოგჯერ – რქოვანას შემღვრევის გარეშეც კი. უფრო მსუბუქი ფორმების დროს ვლინდება ოფთალმოლოგიური ნიშნების, სხვადასხვა ხარისხის კოგნიტური დაყოვნების და კეროვანი ნევროლოგიური ნიშნების კომბინაცია.

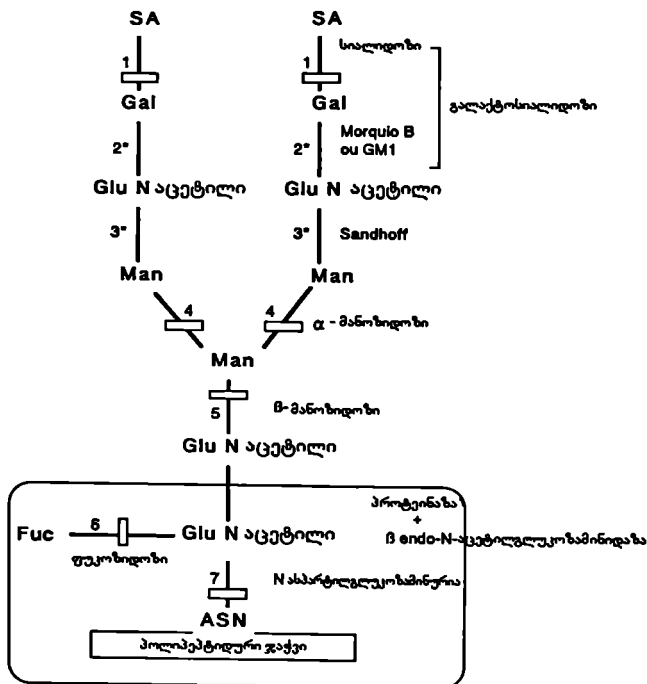
### **ოლიგოსაქარიდოზი და სიალის მჟავას დარღვევები**

ოლიგოსაქარიდოზები წარმოადგენს დაგროვების დაავადებათა ჯგუფს, რომელსაც ახასიათებს გლიკოპროტეინების მომატებული ექსკრეცია და შაქრის გვერდითი ჯაჭვების ლიზოსომური დეგრადაციის აქტივობის დაქვეითება (სურ. 3). ამ დაავადებათა ჯგუფს მიეკუთვნება სალლას დაავადება, ასპარტილგლუკოზამინურია, ფუკოზიდოზი, ალფა- და ბეტა-მანოზიდოზები, შინდლერის დაავადება და სიალიდოზი.

### **სალლას დაავადება**

სალლას დაავადებას აქვს ორი ალელური ვარიანტი: სალლას დაავადება და ჩვილთა თავისუფალი სიალის მჟავას დაგროვების დაავადებები, განპირობებული მუტაციით SLC17A5 გენში. იგი ახდენს სიალინის კოდირებას. სიალინი მემბრანული ცილაა, რომელიც ახდენს სიალის მჟავას ტრანსპორტს ლიზოსომებიდან.

კლინიკური გამოვლინებები მოიცავს ფსიქომოტორულ დაყოვნებას სიცოცხლის პირველი წლიდან, რასაც შემდეგ მოსდევს ნელა პროგრესირებადი ცერებელური და ექსტრაპირამიდული დისფუნქცია მძიმე ინტელექტუალური რეგრესით. პერიფერიული ნერვული სისტემის დაზიანებაზე მიუთითებს ნერვულ ღეროებში იმპულსის გატარების სიჩქარის დაქვეითება. არსებობს ჩვილობის მძიმე ფორმა ადრეული სიკვდილით ბავშვობის ასაკში, ხოლო სალლას დაავადების ფინური ტიპი ხასიათდება უფრო მსუბუქი ფენოტიპით. ორივე ჯგუფის დროს აღინიშნება ინტელექტუალური რეგრესი; ჩვილობის ტიპის დროს, ასევე, ვლინდება მძიმე ვისცერული დაზიანება, კარდიომიოპათია და ჩონჩხის დისპლაზია. დაავადება ხშირია ფინეთში, თუმცა, შემთხვევები სხვა პოპულაციებშიც აღინიშნება.



სურ. 3. ოლიგოსაქარიდოზები: გლიკოპროტეინების კატაბოლიზმი. ჯაჭვის ორი ნაწილი დეგრადირებულია პროტეინაზების და ბეტა-ენდო-N-აცეტილგლუკოზამინიდაზას გავლენით.

1, სიალიდაზი, ალფა-ნეირამინიდაზა. 2\*, ბეტა-გალაქტოზიდაზა (იხ. სურ.1: სფინგოლიპიდების კატაბოლიზმი, GM1 განგლიოზიდოზი). 1+2, გალაქტოსიალიდოზი. 3\*, ჰექსოამინიდაზა A ან B (იხ. სურ. 1: სფინგოლიპიდების კატაბოლიზმი, სანდჰოფის დაავადება). 4, ალფა-მანოზიდაზა. 5, ბეტა-მანოზიდაზა. 6, ალფა-ფუკოზიდაზა. 7, N-ასპარტილგლუკოზამინიდაზა.

დისმორფიზმი ვლინდება მოგვიანებით სტადიაზე. დიაგნოზის დადგენისთვის ინფორმაციულია სისხლში ვაკუოლიზებული ლიმფოციტების აღმოჩენა, ასევე, ვაკუოლიზებული უჯრედები კანის და კონიუნქტივის ბიოპტატებში, ხოლო დიაგნოზს ადასტურებს შარდში სიალის მჟავას მაღალი დონის დადგენა. პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ამნიონის სითხეში სიალის მჟავას აღმოჩენით. ცნობილია მისი რამდენიმე მუტაცია.





### ასპარტილ-გლუკოზამინურია

აღნიშნული დაავადება, რომელიც თითქმის მხოლოდ ფინეთში აღინიშნება, გამოწვეულია ასპარტილ-გლუკოზამინიდაზას დეფიციტით. კლინიკურად ვლინდება ინტელექტის დაქვეითება, ბროლის შემღვრევა, მკს-ის მსგავსი ძვლოვანი ცვლილებები და მიტრალური სარქველის უკმარისობა, მკვეთრია დისმორფიზმი და ჰიპერტელორიზმი, მოკლე და განიერი ცხვირი, გლუვი ყურები და სქელი ტუჩები. დიაგნოზი შეიძლება დადგინდეს ქრომატოგრაფიით, რომლითაც ვლინდება გლიკოასპარაგინების მომატებული ექსკრეცია. ასპარტილ-გლუკოზამინიდაზის ფერმენტული ანალიზი შესაძლებელია ჩატარდეს ლეიკოციტებზე, ხოლო დიაგნოზი დასტურდება გენის ანალიზით.

### ალფა-მანოზიდოზი

ალფა-მანოზიდოზი გამოწვეულია ალფა-მანიზიდაზის გენის მუტაციებით, რაც იწვევს მანოზით მდიდარი ოლიგოსაქარიდების ნეირონებში დაგროვებას (სურ.3). მძიმე ტიპი (ტიპი I) იწყება ჩვილობის ასაკში და ხასიათდება Hurler-ის მსგავსი გარეგნობით, ინტელექტის დარღვევით, სმენის დაკარგვით, ჰეპატოსპლენომეგალიით და დიზოსტოზით. ხშირია პროგრესირებადი მაკროცეფალია, ინტელექტის სტაბილური დარღვევა და სმენის დაკარგვა. უკანასკნელ პერიოდში ჩატარდა ფერმენტების ჩანაცვლებითი თერაპიის მეთოდის გამოყენების ერთეული შემთხვევები. ტიპი II იწყება მოზარდობის ასაკში და უფრო მსუბუქად მიმდინარეობს, თუმცა, ამ ორ ფორმას შორის მნიშვნელოვანია ურთიერთგადაფარვა. კოგნიტური დეფიციტი სხვადასხვაგვარია და ხშირად – არაპროგრესირებადი.

### ბეტა-მანოზიდოზი

ბეტა-მანოზიდოზი განპირობებულია ბეტა-მანოზიდაზას დეფიციტით, აღინიშნება შედარებით იშვიათად და ნაკლებად ვარიაბელურია. ხასიათდება ჩამორჩენით სწავლაში, ქცევის დარღვევით, სიყრუით და ხშირი ინფექციებით.

### ფუკოზიდოზი

ფუკოზიდოზს იწვევს ფერმენტ ფუკოზიდაზას დეფიციტი, რომელიც პასუხისმგებელია ქსოვილებში ფუკოზას შენახვაზე. მისი მაკოდირებელია გენია FUCA1, რომელშიც ამრავალი მუტაციაა აღმოჩენილი. აღწერილია მისი სამი ტიპი: ტიპი 1 – მძიმე მიმდინარეობით, დებიუტით ადრეული ჩვილობის ასაკში, ტიპი 2 – დებიუტით  $\approx 18$  თვის ასაკში და შედარებით იშვიათი, ტიპი 3 – დებიუ-

ტით მოზარდობის ასაკში. ხშირია ტიპი 2, რომელსაც ახასიათებს შედარებით უფრო ნელი მიმდინარეობა. კლინიკური სურათი მოიცავს ჩონჩხის ანომალიებს, კანის გამოვლინებებს (Angiokeratoma Corporis Diffusum), უპირატესად – სასქესო ორგანოებსა და ღრძილებზე, აგრეთვე, ნევროლოგიურ სიმპტომებს ხშირად დისტონიის სახით. შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ეპილეფსიის და მსუბუქი დიზოსტოზის განვითარებას. დიაგნოზი ვერიფიცირდება შარდში ანომალური ოლიგოსაკარიდების აღმოჩენით, ფერმენტული ანალიზით და გენის მოლეკულური დადასტურებით. ეფექტიანი მკურნალობის მეთოდი ჯერჯერობით არ არსებობს.

### გალაქტოსიალიდოზი

გალაქტოსიალიდოზი წარმოადგენს დაავადებას, რომელიც ვითარდება ნეურამინიდაზას და ბეტა-გალაქტოზიდაზას კომბინირებული დეფიციტის შედეგად. მისი მიზეზია აქტიური ფერმენტის – პროტეოლიზის საპრევენციო პროტექტორული ცილის არარსებობა. დაავადება გენეტიკურად შებენიანია. იუვენილური ფორმა ვლინდება 5-დან 10 წლამდე ასაკში ნათხემის დაზიანების და პირამიდული ნიშნებით. რამდენიმე წელიწადში, ჩვეულებრივ, ვითარდება მიოკლონური გულყრები და აქციური მიოკლონუსი, ხოლო კოგნიტური დარღვევები ჩნდება მოგვიანებით; ძვლოვანი სისტემის მხრივ ცვლილებები არ ახასიათებს, გარდა წელის პირველი მალის ხშირი სოლისებრი დეფორმაციისა. თანდათან ვითარდება ნაკვთების გაუხეშება. ჩვილობის ფორმა ძალიან ჰგავს I ტიპის განგლიოზიდოზს.

### გლიკოზირების თანდაყოლილი დარღვევები

თანდათან მზარდი ხდება იმ დაავადებათა რიცხვი, რომლებიც გამოწვეულია როგორც გლიკოპროტეინების და გლიკოლიპიდების გლიკანური ნაწილის სინთეზის, ისე პროტეინებისა და ლიპიდებზე გლიკანების მიბმის დეფექტებითაც. პროტეინების გლიკოზილაცია არის პოლიპეპტიდების კოტრანსლაციური მომნიშვნების აუცილებელი ეტაპი. ეს პროცესი აუცილებელია სიცოცხლისუნარიანობისა და ნორმალური განვითარებისთვის. აღნიშნული ეხება როგორც გარკვეულ არაუჯრედულ ცილებს, როგორიცაა შრატის ცილები (ტრანსფერინი, ალფა1-ანტიტრიფსინი, ალფა1-ანტიჰიმოტრიფსინი, შედეგების ზოგიერთი ფაქტორი, პოლიპროტეინ C-II), ასევე, მემბრანული ცილების უმეტესობას, მაგალითად, რეცეპტორებს და უჯრედშიდა ცილებს, კერძოდ – ლიზოსომური ფერმენტებს (სურ.4). ცილების N-გლიკოზილაციისთვის გლი-



კანის პრეკურსორი აენყობა მონოსაქარიდული რგოლებისგან ანქორულ (დუზისებრ) იზოპრენოიდის სპირტზე – დოლიქოლზე, ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანაში. შემდეგ გლიკანის ყოველი პრეკურსორი გადაიტანება სპეციფიკურ ასპარაგინის ნარჩენზე პეპტიდურ ჯაჭვში ცილისა, რომელიც სინთეზირდება რიბოსომით და შედის ენდოპლაზმურ ბადეში. ტრანსფერინი არსებობს სისხლში და გამოიყენება როგორც გლიკოზირების სისტემის ეფექტურობის ინდიკატორი. ტრენსფერინის აქვს გლიკოზირების ორი ადგილი. პროტეინი ტრანსპორტირდება გოლჯის აპარატში, სადაც ხდება გლიკანების მრავალეტაპური მოდიფიცირება. სრულყოფილად მოდიფიცირებული ყოველი გლიკანი მთავრდება ორი, უარყოფითად დამუხტული სიალის მჟავას ნარჩენით. ამგვარად, ტრანსფერინის მოლეკულა სულ ატარებს სიალის მჟავას ოთხ ნარჩენს. თუ გენეტიკური დეფექტი არღვევს გლიკანის პრეკურსორის სინთეზს ენდოპლაზმურ ბადეში, ამგვარი დეფექტები კლასიფიცირდება, როგორც გლიკოზირების თანდაყოლილი დარღვევების ტიპი I (CDG-I).

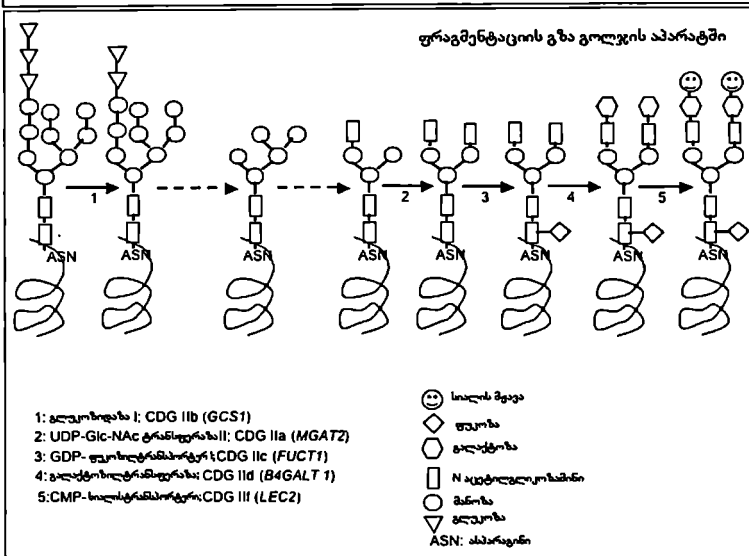
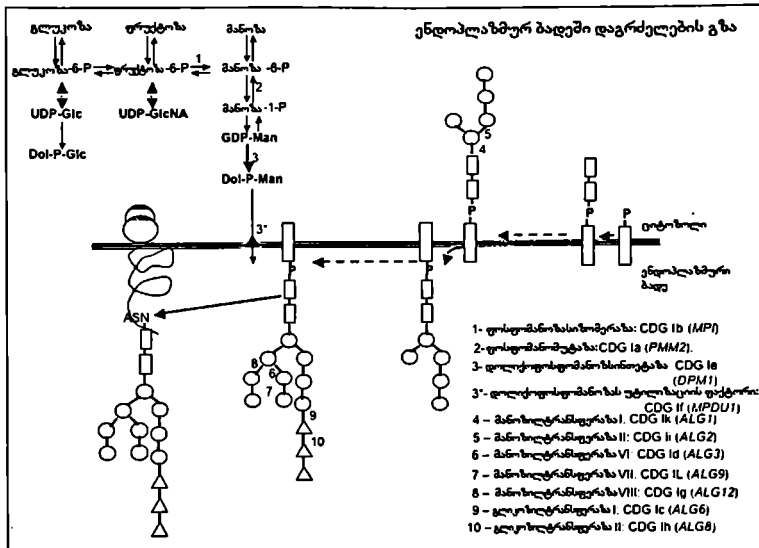
გლიკოზირების თანდაყოლილი დარღვევების ტიპი II (CDG-II) შემთხვევაში დეფექტი ჩნდება უკვე გადატანილი გლიკანის მოდიფიცირებისას. იზოელექტრული ფოკუსირების მეთოდი გამოიყენება გლიკოზირების თანდაყოლილი დაავადებების გამოკვლევისათვის აგაროზის ჟელეზე დამყარებული სისტემის გამოყენებით, შემდგომი იმუნოპრეციპიტაციით ტრანსფერინისადმი ანტისხეულის შემცველ ჟელეში და პრეციპიტატის თანმხლები მასის ლურჯად შეღებვით. ნორმალური გლიკოზირებისას ტრანსფერინის მოლეკულათა უმეტესობას აქვთ სიალის მჟავას ოთხი ნარჩენი (ტეტრასიალოტრანსფერინი) და იზოელექტრული ფოკუსირების მეთოდით ქმნის ერთ ძირითად ზოლს. CDG-I დეფექტები იდენტიფიცირდება ადვილად, რადგან იზოელექტრული ფოკუსირების მეთოდის საშუალებით ხდება დადგენა ტრანსფერინის იზოფორმების სიალის მჟავას გარეშე, ან მხოლოდ მისი ორი ნარჩენით. CDG-II-ის დროს დეფექტმა შეიძლება გამოიწვიოს ტრანსფერინის მოლეკულებისა გაჩენა სიალის მჟავას ერთი, ორი, სამი ან ოთხი ნარჩენით. პაციენტებს CDG-II დეფექტით აქვთ დაახლოებით ერთნაირი ინტენსივობის ზოლები ყველა პოზიციაზე 0-დან 3-ის ჩათვლით, ან ინტენსივობათა გლუვი გრადიენტი, შემთხვევათა უმრავლესობაში კი ტეტრასიალოტრანსფერინით ვლინდება უფრო ინტენსიური სიგნალი რეზიდუალური აქტივობის გამო.

მანოზ-ალფა-0-გლიკოზირების დარღვევებთან ასოცირდება უოლკერ-ვარბურგის სინდრომი და კუნთოვანი დისტროფიების სხვადასხვა ფორმა, როგორიცაა დაავადება კუნთი-თვალი-ტვინი, ფუეუიამას თანდაყოლილი დის-

ტროფია და სხვა მიოპათიები. N-გლიკოზირების დეფექტები იწვევს მულტისისტემურ დარღვევებს, რომელნიც, როგორც წესი, მოიცავს ცნს-საც. ზოგიერთი მათგანი არ იწვევს ცნს-ის დაზიანებას, რის გამოც მონოგრაფიის წინამდებარე ნაწილში განხილული არ იქნება. ამჟამად არსებობს CDG-ს ჯგუფის დაავადებათა ახალი კლასიფიკაცია: N-გლიკოზირება, O-გლიკოზირება, გლიკოზირებული ლიპიდების დეფექტები, გლიკოფოსფატიდილინოზიტოლი (GPI) და გლიკოსფინგოლიპიდები. მაგალითები შემდეგია: PMM2-CDG (CDG-Ia), PMI-CDG (CDG-Ib), ALG6-CDG (CDG-Ic), ALG3-CDG (CDG-Id), ALG12-CDG (CDG-Ig), ALG8-CDG (CDG-Ih), ALG2-CDG (CDG-Ii), DPAGT1-CDG (CDG-Ij), ALG1-CDG (CDG-Ik), ALG9-CDG (CDG-II), RFT1-CDG (CDG-In), ALG11-CDG (CDG-Ip), DDOST-CDG (CDG-Ir): TUSC3-CDG, MAGT1-CDG), რასაც ყოველწლიურად ემატება ახალი ვარიანტები.

CDG ტიპი II მოიცავს ცილასთან დაკავშირებული ოლიგოსაქარიდული ჯაჭვის არასწორ ფრაგმენტირებას/დამუშავებას. მაგალითებია: MGAT2-CDG (CDG-IIa), GCS1-CDG (CDG-IIb).

CDG დიაგნოსტიკა, ჩვეულებრივ, ხორციელდება იზოელექტრული ფოკუსირების მეთოდით, შრატის ტრანსფერინის გამოყენებით. პატერნები დაყოფილია ორ საფეხურად. ტიპი 1 ხასიათდება მომატებული დისიალო- და ასიალოტრანსფერინის ზოლებით ტეტრასიალოტრანსფერინის შემცირებასთან ერთად; ტიპი 2 ხასიათდება ტრისიალო- და მონოსიალოტრანსფერინის ზოლების მომატებით. დიაგნოსტიკას ხელს უწყობს, ტრანსფერინის იზოფოკუსირებასთან ერთად, შრატის სხვა სიალიზებული ცილების იზოფოკუსირებაც. აპოლიპოპროტეინი C-III-ის (ApoC-III) იზოელექტრული ფოკუსირება გამოიყენება O-გლიკოზირების დეფექტის სკრინინგისთვის იზოლირებულად, ან N-გლიკოზირების დეფექტთან ერთად. ამოცნობილია სამი იზოფორმული ტიპი: ApoC-III0, ApoC-III1 და ApoC-III2, იმის მიხედვით, თუ სიალის მჟავას რამდენი ნარჩენი არის მიბმული გლიკოპროტეინზე.



სურ. 4. გლიკოზირების პროცესის სქემა დეფექტის ადგილების (საიტების) მითითებით, შესაბამისად, CDG ტიპებში I და II: (ა) ენდოპლასმურ ბადეში დაგრძელებული გზა; (ბ) ფრაგმენტაციის გზა გოლჯის აპარატში.

## CDG ტიპი 1 მაგალითები

### PMM2-CDG (CDG-Ia)

ფოსფომანოშუტაზა 2-ის (PMM2) დეფიციტი (**სურ. 5**) მანოზის გზის მეორე საფეხურზე დეფექტითაა განპირობებული (როდესაც მანოზა ნ-ფოსფატი უნდა გარდაიქმნას მანოზა I-ფოსფატად). GDP-მანოზის დეფიციტი იწვევს რიგი გლიკოპროტეინების, მათ შორის – შრატის ცილების, ლიზოსომური ფერმენტების და მემბრანის გლიკოპროტეინების ჰიპოგლიკოზირებას. PMM2-CDG ცილის N-გლიკოზირების ყველაზე გავრცელებული დარღვევაა.

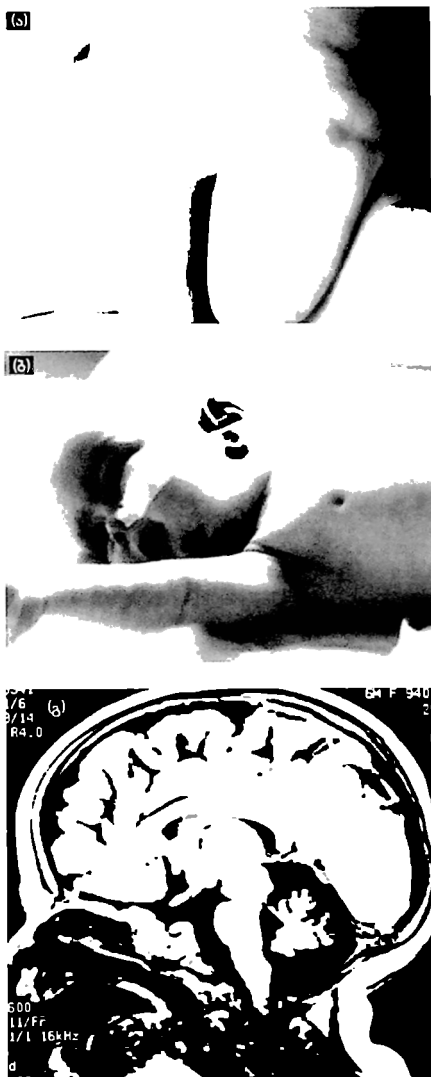
### კლინიკური ნიშნები

კლინიკური სპექტრი ძალიან ფართოა. ნერვული სისტემის დაზიანებას ადგილი აქვს ყველა პაციენტთან, ასევე, პროცესში სხვადასხვა სახით ჩართულია შინაგანი ორგანოების დიდი ნაწილი. ნევროლოგიური გამოვლინებები იწყება ალტერნაციული შიგნითა სიელმით და თვალების მოძრაობათა სხვა დარღვევებით. ზოგიერთ შემთხვევაში აღწერილია თანდაყოლილი კატარაქტა. პაციენტთა უმრავლესობას აქვს სახის დისმორფიზმი, ძუძუს ჩაბრუნებული დერილები და სხეულის მორფოლოგიური თავისებურებები, კიდურების სახსრებში მოძრაობის შეზღუდვით, გულმკერდის დეფორმაციით და ღუნდულეების ზემოთ, პერინეალურ არეში და/ან თითებზე უჩვეულო ცხიმოვანი ბალიშებით. ჩვილობის ასაკში აღსანიშნავია ცუდი კვება, ზრდის შეფერხება და საერთო სისუსტე. შესაძლოა მძიმე ინფექციების განვითარება, ლეიძლის უკმარისობა, პერიკარდიული გამონაჟონი ტამპონადით და სტუპორი, რაც ზოგჯერ ასოცირდება გულყრებთან და ინტრაცერებრულ სისხლჩაქცევასთან. ადგილი აქვს არაპროგრესირებად ინტელექტუალურ უნარშეზღუდვას. პაციენტების უმეტესობის ინტელექტის კოეფიციენტი შეადგენს დაახლოებით 50-ს. შემთხვევათა უმრავლესობაში დამოუკიდებელი სიარული შეუძლებელია, პერიფერიული ნეიროპათიის და ნათხემისეული ატაქსიის გამო. შესაძლოა დისკინეზიების, ან ქორეოათეტოზის განმეორებითი ეპიზოდები. სიელმე და პიგმენტური რეტინიტი წამყვანი პათოგნომური ნიშნებია. 4-5 წლის ასაკიდან პაციენტთა ნახევარს აღენიშნება ცერებროვასკულურ თრომბოზთან დაკავშირებული ინსულტისმაგვარი ეპიზოდები კომით, გულყრებით და გარდამავალი სიბრმავით. პაციენტთა თითქმის ნახევარს უვითარდება ეპილეფსია. მოზარდობის და მოზრდილთა ასაკში მდგომარეობა სტატიკურია. პაციენტთა უმეტესობა აღწევს გარკვეული სოციალური ფუნქციონირების უნარს, მაგრამ რჩება სხვა ადამიანზე დამოკიდებული.

## დიაგნოზი

PMM2-CDG-ის დიაგნოზი ვერიფიცირდება როგორც იზოლექტროფოკუსირების ტიპი 1 პატერნით, ისე შრატის ტრანსფერინის იმუნოფიქსაციით. ან მთლიანი შრატის კაპილარული ზონის ელექტროფორეზით. სხვა ლაბორატორიული დარღვევებია: შრატის ტრანსამინაზების მომატება, ჰიპოალბუმინემია, ჰიპოქოლესტეროლემია და მილაკოვანი პროტეინურია. დიაგნოზს ადასტურებს ლეიკოციტებსა, ან ფიბრობლასტებში PMM2 აქტივობის დაქვეითება. პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ამნიოციტების ან ქორიონის ხაობის უჯრედების ფერმენტული ანალიზით და PMM2 გენის მუტაციის ანალიზით. PMM2 გენში იდენტიფიცირებულია რამდენიმე მუტაცია. მუტაცია, რომელიც იწვევს R1411I-ის ჩანაცვლებას აღინიშნება ცენტრალური ევროპის პაციენტების ალელთა თითქმის 75%-ში. თავის ტვინის ბმრ ავლენს ნათხემის და თავის ტვინის ატროფიას. ხშირად უკვე ნეონატალური პერიოდიდან, თუმცა, ეს ნიშანი ახალშობილებში ყოველთვის არ აღინიშნება. ზოგიერთ შემთხვევაში ნათხემის და თავის ტვინის ატროფია შეიძლება პროგრესირებდეს.

სურ. 5. კარბოჰიდრატ-დეფიციტური გლიკოპროტეინის სინდრომი ტიპი 1. (ა) ანომალური ცხიმის ბალიშები ღუნდულებზე. (ბ) ჩაბრუნებული დვრილები: კვების სიძნელე (გასტრონაზალური ზონდით კვება). (გ) ბმრ, საგიტალური ჭრილი, აჩვენებს ნათხემის გამოხატულ ატროფიას და თავის ტვინის ღეროს გათხელებას.



### ALG6-CDG (CDG-Ic)

ALG6 ახდენს გლუკოზილტრანსფერაზა I-ის კოდირებას. მისი დეფიციტი იწვევს პირველი (სამიდან) გლუკოზის მიმაგრების დეფექტს ენდოპლაზმური ბადის დოლიქოლ-შეკავშირებურ შუალედურ პროდუქტთან Man9GlcNAc2. ეს არის სიხშირით მეორე, ცილების N-გლიკოზირების დაავადება; აღნიშნული დაავადებით გამოვლენილია სულ მცირე 30 პაციენტი მაინც. კლინიკური ნიშნები მსგავსია PMM2-CDG-ისა, თუმცა, ამ დროს ნაკლებად ვლინდება დისმორფიზმი და არასდროს – პიგმენტური რეტინიტი და ნათხემის ჰიპოპლაზია. ზოგიერთი გლიკოპროტეინის დონე სისხლში უჩვეულოდ დაბალია (განსაკუთრებით – ფაქტორი XI და კოაგულაციის ინჰიბიტორები – ანტითრომბინი და პროტეინი C). ფიბრობლასტებში დოლიქოლ-შეკავშირებული ოლიგოსაქარიდების ანალიზით დგინდება გლიკანის შუალედური პროდუქტის – Man9GlcNAc2-ის დაგროვება.

### ALG3-CDG (CDG-Id)

ALG3-CDG (CDG-Id) განპირობებულია მანოზილტრანსფერაზა VI-ის დეფიციტით. სიმპტომები მოიცავს ფსიქომოტორული განვითარების მძიმე დაყოვნებას, ჰიფსარიტიმას, პოსტნატალურ მიკროცეფალიას, მხედველობის ნერვის ატროფიას, ფერადი გარსის კოლობომას, ჰიპერინსულინემიურ ჰიპოგლიკემიას კუნძულების უჯრედების ჰიპერპლაზიით, თავის ტვინის და კორძიანი სხეულის ატროფიას.

### ALG12-CDG (CDG-Ig)

ALG12-CDG (CDG-Ig) მანოზილტრანსფერაზა VIII -ის დეფიციტის შედეგია. ფენოტიპურად ვლინდება სახის დისმორფიზმის, ფსიქომოტორული განვითარების დაყოვნების, ჰიპოტონიის, ძუძუს ჩაბრუნებული დვრილების, კანქვეშა ცხიმოვანი ბალიშების, ჩონჩხის დისპლაზიის სხვადასხვა კომბინაცია და IgG დონის დაქვეითება სისხლის შრატში.

### ALG8-CDG (CDG-Ih)

CDG-ის აღნიშნული ტიპი განპირობებულია გლუკოზილტრანსფერაზა II-ის დეფიციტით. ზოგიერთ შემთხვევაში ადგილი აქვს დაავადების მძიმე მიმდინარეობას დისმორფიზმით და პოლიორგანული უკმარისობით, რაც ადრეულ ასაკში ლეტალური გამოსავალით სრულდება. ძალზე იშვიათია მისი მსუბუქი მიმდინარეობა, რაც ვლინდება ჰეპატომეგალიით და ენტეროპათიით,





მიმდინარე ცილის დანაკარგით. შესაძლოა, ასევე, განვითარდეს ენტეროჰეპატური სინდრომი და თირკმლის პათოლოგია, რომელთან ერთადაც ხშირია ცნს-ის დაზიანებაც (მაკროკრანია, ფსიქომოტორული განვითარების დაყოვნება, გულყრები და დიფუზური ლეიკოენცეფალოპათია).

### **ALG2-CDG (CDG II)**

მანოზილტრანსფერაზა II-ის დეფიციტის მქონე აღწერილ პაციენტებში ადგილი აქვს ფსიქომოტორული განვითარების დაყოვნებას, ინფანტილურ სპაზმებს, ფერადი გარსის კოლობომას, კატარაქტას და თავის ტვინის ბმრკვლევით გამოვლენილ მძიმედ გამოხატულ დემიელინოზაციას.

### **DPAGT1-CDG (CDG-Ij)**

UDP-GlcNAc დოლიქოლ-ფოსფატის N-აცეტილგლუკოზამინ 1-ფოსფატ ტრანსფერაზას დეფიციტი, წარმოადგენს დოლიქოლ-შეკავშირებული ოლიგოსაქარიდების ბიოსინთეზის პირველი საფეხურის დეფექტს. იგი იდენტიფიცირებული იქნა გოგონაში მძიმე ფსიქომოტორული რეტარდაციით, რეზისტენტული ინფანტილური სპაზმებით, ჰიპოტონიით და მიკროცეფალიით.

### **ALG1-CDG (CDG Ik)**

ALG1-CDG (CDG Ik)-ის მქონე აღწერილ პაციენტებს მანოზილტრანსფერაზა I-ის დეფიციტით აღენიშნებათ რეზისტენტული გულყრები, ფსიქომოტორული განვითარების მძიმე დაყოვნება და სხვა თანმხლები მდგომარეობანი, როგორიცაა დისმორფიზმი, ლვიძლის დისფუნქცია, კარდიომიოპათია, ნეფროზული სინდრომი, ჰიპოგონადიზმი და β-უჯრედების სიმცირე.

### **RFT1-CDG (CDG-In)**

RFT1-CDG (CDG-In) წარმოადგენს ფერმენტ ფლიპაზას დეფექტს, რომელსაც Man5GlcNAc2-PP-Dol გადააქვს ენდოპლაზმური ბადის ციტოპლაზმური ნაწილიდან ფირფიტოვან ნაწილში; ახასიათებს მუცლადყოფნის პერიოდში განვითარების დაყოვნება, ჰიპოტონია, მყესთა ცოცხალი რეფლექსები, რეზისტენტული ეპილეფსია, სიყრუე, თრომბოზული გართულებები.

### **TUSC3-CDG**

TUSC3-CDG-ის დროს დეფექტურია ოლიგოსაქარილტრანსფერაზას კომპლექსის ერთ-ერთი სუბერთეული. იგი აღწერილია რამდენიმე ოჯახში,



აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრებით და არასინდრომული ინტელექტუალური უნარშეზღუდვით. არსებობს მოსაზრება, რომ აღნიშნულ კომპლექსს საკვანძო როლი აქვს კოგნიტური ფუნქციების განვითარებაში. შრატის ტრანსფერინის IE-ით ვლინდება ნორმალური პატერნი.

### MGAT2-CDG (CDG-IIa)

N-აცეტილგლუკოზამინილტრანსფერაზა II-ის დეფიციტი არის N-გლიკანის დამუშავების პირველი იდენტიფიცირებული დეფექტი. ნევროლოგიური დარღვევების გარდა (ფსიქომოტორული დაყოვნება, ზოგჯერ რეზისტენტული ეპილეფსია, ქცევის დარღვევა), პაციენტებს აღენიშნებათ კრანოფაციური დისმორფიზმი, ჩონჩხის ანომალიები, გასტროინტესტინური დარღვევები და ზრდის შეფერხება. შრატის ტრანსფერინის IEF -ით ვლინდება პატერნის ტიპი 2.

### MOGS-CDG (CDG-IIb)

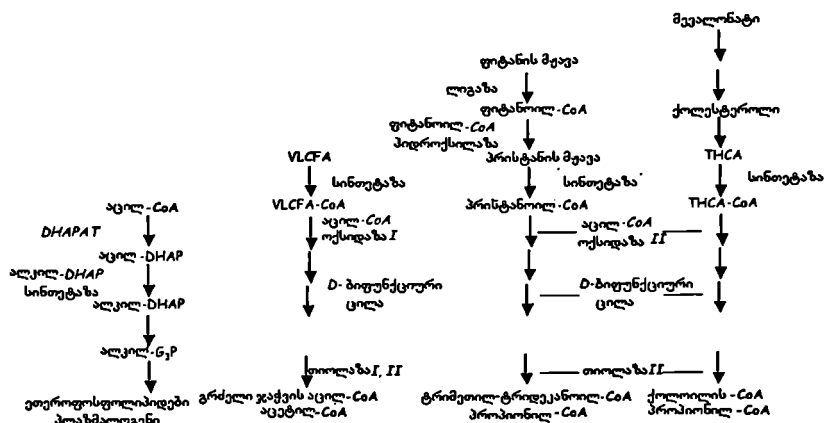
MOGS-CDG (CDG-IIb) წარმოადგენს N-გლიკანის დამუშავების პირველი საფეხურის – გლუკოზიდაზა I-ის დეფექტს. აღმოჩენილია ჩვილებში დისმორფიზმით, ჰიპოტონიით და ეპილეფსიით. შარდში აღმოჩენილია ანომალური ოლიგოსაქარიდი, რომელიც იდენტიფიცირებული იქნა, როგორც ტეტრასაქარიდი (GLC (A1-2) GLC (A1-3) GLC (A1-3) Man). შრატის ტრანსფერინის IEF ნორმაშია. აღწერილია და შესწავლის ეტაპზეა მისი რამდენიმე ქვეტიპი.

## პეროქსისომული დარღვევები

### პეროქსისომები

პეროქსისომები უბიკვიტური, ეუკარიოტული, 0.1–1 მკმ დიამეტრის უჯრედული ორგანოებია, დაკავშირებული ერთიანი მემბრანით (სურ. 6). აღნიშნულ მემბრანაში არის მარცვლოვანი მატრიქსი, რომელიც 70-ზე მეტ სხვადასხვა ფერმენტს შეიცავს. პეროქსისომული ფერმენტებით კატალიზებული მრავალი მეტაბოლური გზიდან ადამიანის პეროქსისომული დაავადებებისა და მათი დიაგნოზისთვის ყველაზე მნიშვნელოვანია შემდეგი: პეროქსისომული ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-დაჟანგვა, ალფა-დაჟანგვა, ეთერული ფოსფოლიპიდების სინთეზი (პლაზმალოგენების ჩათვლით), გლიოქსილატის დეტოქსიკაცია,  $H_2O_2$  მეტაბოლიზმი და პიპეროლის მჟავას ოქსიდაცია. პეროქსისომები შესაძლოა ხელახლა სინთეზირდნენ ენდოპლაზმური ბადიდან, ან გაჩნდნენ არსებული პეროქსისომების გაყოფით.

**ძირითადი პეროქსისომული ფუნქციები**



სურ. 6. პეროქსისომების ძირითადი ბიოქიმიური აქტივობის სქემა. DHAPAT, დიჰიდროქსია-  
ცეტონ ფოსფატ აცილტრანსფერაზა; DHAP, დიჰიდროქსია-ცეტონფოსფატი; ალკილ-G3P, ალ-  
კოლ-გლიცეროლ-3-ფოსფატი; CoA, კოენზიმი A: VLCFA, ცხიმოვანი მჟავები ძალიან გრძე-  
ლი ჯაჭვით; THCA, ტრიჰიდროქსიჰოლესტანის მჟავა.

პეროქსისომული მემბრანის ცილები – PEX3 და PEX16, PEX19-თან ერთად, აკონტროლებენ სხვა პეროქსისომული მემბრანის ცილების ჩანერგვას პეროქსისომულ მემბრანაში. PEX19 ახლად სინთეზირებული პეროქსისომული მემბრანის ცილებისათვის ფუნქციონირებს ციტოზოლში, როგორც რეცეპტორი და უზრუნველყოფს მათ ტრანსპორტირებას პეროქსისომულ მემბრანაში. სხვა პეროქსისომული მემბრანის ცილები პეროქსისომული მატრიქსის ცილებისთვის იმპორტის მექანიზმის ნაწილებია. აღნიშნული იმპორტის მექანიზმი შედგება PEX5S, PEX5L, და PEX7-სგან, რომლებიც მოქმედებენ როგორც პეროქსისომული იმპორტის რეცეპტორები და ცირკულირებენ პეროქსისომებსა და ციტოზოლს შორის, რათა გადაიტანონ ახლადსინთეზირებული მატრიქსის ცილები პეროქსისომებში. PEX5S და PEX5L იზოფორმები დამოუკიდებელი რეცეპტორებია მატრიქსის ცილებისთვის პეროქსისომული სამიზნე თანმიმდევრობის სასიგნალო ნიშნულისთვის 1 (PTS1). PEX5L და PEX7 კომპლექსები აუცილებელია სასიგნალო ნიშნული 2-ის (PTS2) მქონე მატრიქსის ცილების უფრო მცირე ჯგუფის იმპორტისთვის. ეს უკანასკნელი მიმართულია პეროქსისომებზე, რომელთაგან ყველაზე მნიშვნელოვანია ფიტანოილ-

CoA -ჰიდროლაზა (რეფსუმის დაავადების დროს დეფიციტური ფერმენტი) და ალკილდიჰიდროქსიაცეტონ ფოსფატსინთაზა (ADHAPS პლაზმალოგენის სინთეზის ერთ-ერთი ფერმენტი). პეროქსისომული მემბრანის ცილები- PEX13 და 14 ქმნის მიერთების პლატფორმას პეროქსისომული იმპორტის რეცეპტორის და პეროქსისომული მატრიქსის ცილის კომპლექსისათვის. PMP2 10 და 12 ახდენს PEX5 უბიკვინირებას იმისთვის, რომ გააგზავნოს იგი გადასამუშავებლად (მონო-უბიკვინირება), ან დასაშლელად (პოლიუბიკვინირება). შემდეგ PEX1, 6 და 26 გამოათავისუფლებენ PEX5-ს პეროქსისომული მემბრანიდან. პეროქსისომული ცილების იმპორტის გამო, პეროქსისომები იზრდება მანამ, სანამ არ განხორციელდება გაყოფა, PEX11-ბეტა, DLP1 და MFF-ის შეთანხმებული მოქმედების შედეგად. საინტერესოა, რომ DLP1 და MFF, ასევე, მონაწილეობენ მიტოქონდრიების გაყოფაში.

### პეროქსისომული დისფუნქცია

პეროქსისომულ დარღვევებში გამოიყოფა როგორც პეროქსისომული ბიოგენეზის დარღვევები, როდესაც აღინიშნება მრავლობითი პეროქსისომული დისფუნქცია, ისე ერთეული პეროქსისომული ფერმენტის დეფიციტი. პეროქსისომული ბიოგენეზის დარღვევები შეიძლება დაიყოს სამ ქვეჯგუფად: Zellweger-ის სპექტრის დარღვევები (ზსდ), სელექციური PTS2-დაკავშირებული პეროქსისომული ბიოგენეზის დარღვევები და პეროქსისომის გაყოფის დარღვევები. X-შეჭიდილი ადრენოლეიკოდისტროფიის (X-ALD) გარდა, ყველა პეროქსისომულ დარღვევას ახასიათებს აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრება.

### პეროქსისომული ბიოგენეზის დარღვევები

#### Zellweger-ის სპექტრის დარღვევები

Zellweger-ის სპექტრის დარღვევები გამოწვეულია PEX გენებიდან ერთ-ერთის დეფექტით. გამონაკლისს წარმოადგენს PEX7, რომელიც იწვევს რიზომელურ წერტილოვან ქონდროდისპლაზიას (RCDP), ან ზრდასრულთა რეფსუმის დაავადებას და PEX11 ბეტა, რომელიც ჩართულია პეროქსისომული გაყოფის დარღვევებში (ცხრ. 3). Zellweger-ის სპექტრის დარღვევებიდან ყველაზე მძიმე მიმდინარეობისაა კლასიკური Zellweger-ის სინდრომი (სურ.7). ახალშობილებში იგი წარმოდგენილია მძიმე გენერალიზებული ჰიპოტონიით, სუსტი ნოვის და ყლაპვის გამო კვების მძიმე დარღვევით, მყეს-ძვალთა რეფლექსების დაქვეითებით. ხშირად ახალშობილებში აღინიშნება მკურნალობისადმი რეზისტენტული ნეონატალური გულყრები; ხშირია პიგმენტური რეტინოპათია



და სიყრუე. ასევე, ტიპურია კატარაქტის, მრავლობითი დისმორფიზმის განვითარება წარმოდგენილი დიდი წინა ყიფლიდანით, მაღალი შუბლით, პათოლოგიურად მომრგვალებული ყურებით, ბრტყელი წარბზედა რკალებით, განიერი და დაბალი ცხვირის ფუძით და, ხშირად, ხელისგულის ერთი ნაკეცით.

### ცხრილი 3. ადამიანის პეროქსისომული დარღვევების კლასიფიკაცია

| დარღვევები                                                                                                                                                                                                                                                                                      | პეროქსისომები ლეი-ლში                                                                                                                                                              | პეროქსისომული ფერმენტული დეფექტი ჯგუფი                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ჯგუფი I: პეროქსისომული ბიოგენეზის დეფექტი</b>                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Zellweger-ის სინდრომი</li> <li>ნეონატალური ადრენოლეიკოდისტროფია</li> <li>ჩვილობის რეფსუმის სინდრომი</li> <li>რიზომელური ნერტილოვანი ქონდროპლაზია</li> <li>Zellweger-ის მსგავსი სინდრომის</li> <li>ცხიმოვანი აცილ CoA რედუქტაზა- I-ის დეფიციტი</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>არ არის იშვიათია/არ არის იშვიათია/ არ არის</li> <li>არის და პათოლოგიურია</li> <li>არის და პათოლოგიურია</li> <li>არის და ნორმაშია</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>გენერალიზებული დეფექტი</li> <li>პლაზმალოგენის სინთეზი, ფიტანის ოქსიდაზა, დაუმუშავებელი თიოლაზა</li> <li>VLCFA ოქსიდაცია, პლაზმალოგენის სინთეზი</li> <li>მძიმე ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა, კატარაქტა, ზრდის შეფერხება რიზომელიის გარეშე</li> </ul> |

### ჯგუფი II: ერთეული პეროქსისომული ფერმენტის დეფიციტი, მათ შორის ბეტა-ოქსიდაციური დეფექტები

|                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>X-თან შეჭიდული ადრენოლეიკოდისტროფია</li> <li>ფსევდონეონატალური ადრენოლეიკოდისტროფია</li> <li>ფსევდო-Zellweger-ის დაავადება</li> <li>ფერმენტების ბიფუნქციური დეფიციტი</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>არის და ნორმაშია</li> <li>არის და ნორმაშია</li> <li>არის და ნორმაშია</li> <li>არის და ნორმაშია</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ადრენოლეიკოდისტროფიის ცილა</li> <li>აცილ-CoA ოქსიდაზა</li> <li>თიოლაზა</li> <li>ბიფუნქციური ცილა</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### ჯგუფი III: პეროქსისომული ფერმენტის ერთეული დეფიციტი ბეტა ოქსიდაციის მონაწილეობის გარეშე

|                                                                                                                                                                                          |                                                                                                              |                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>რეფსუმის დაავადება</li> <li>ფსევდო-რიზომელური ქონდროპლაზია</li> <li>დი-(ტრი-) ჰიდროქსიკოლესტანის აციდემია</li> <li>მევალონური აციდურია</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>უცნობია</li> <li>უცნობია</li> <li>უცნობია</li> <li>უცნობია</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ფიტანის მჟავა და ოქსიდაზა</li> <li>პლაზმალოგენის სინთეზი</li> <li>ნალვლის მჟავას სინთეზი</li> <li>ქოლესტეროლი</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

შესაძლოა განვითარდეს კისრის ქარბი ნაოჭები; ღვიძლი გადიდებულია, ხშირია სიყვითლე. პაციენტების ფსიქომოტორული განვითარება არ ხდება, ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება I წლის ასაკამდე. თავის ტვინის ბმრკვლევიტ დგინდება პოლიმიკროგირია, უპირატესად – სილვიის ნაოჭის ირგვლივ და ჰეტეროტოპია. ხშირია ჰერმინოლიზური კისტები. პარაკუჭები ხშირად მცირედ დილატირებულია. მიელინინიზაცია არასრულია, თეთრი ნივთიერების მოცულობა შემცირებულია. ეეგ-ზე ვლინდება ფონური აქტივობის დარღვევა და მულტიფოკალური სპაიკები. მუცლის ღრუს ულტრაბგერითი კვლევიტ დგინდება კისტოზური თირკმლები და ჰეპატომეგალია. მუხლების და მხრების რადიოგრაფიით ხშირად აშკარაა კალციფიკაციური მარცვლოვნება. მეტაბოლიტების ანალიზი აჩვენებს სხვადასხვა პეროქსისომული გზების დარღვევებს. Zellweger-ის სპექტრის დარღვევები მოიცავს კონტინუუმს კლასიკური Zellweger-ის სინდრომიდან უფრო მსუბუქ დაავადებამდე, კეროვანი ნეიროსენსორული დაზიანებით და, ზოგჯერ, ნორმალური ინტელექტით, მკვეთრად გამოვლენილი დისმორფული ნიშნების გარეშე და შედარებით უფრო ხანგრძლივი სიცოცხლის მაჩვენებლებით როგორც ბავშვობის, ისე მოზრდილობის პერიოდში. აღნიშნული სპექტრის განვითარებასა და მიმდინარეობაზე პასუხისმგებელია შედარებით მსუბუქი მუტაციები ზუსტად იმ გენებში, რომელიც იწვევს Zellweger-ის სინდრომის განვითარებას. დეფინიციები – ნეონატალური ადრენოლექიკოდისტროფია (აღდ) და ინფანტილური რეფსუმის დაავადება – განსაზღვრული იქნა Zellweger-ის სინდრომის სპექტრის დარღვევების მოლეკულური საფუძვლების შესწავლამდე. ამჟამად აღნიშნული ორივე დაავადება მიეკუთვნება Zellweger-ის სინდრომის სპექტრს და, თანამედროვე კლასიფიკაციის თანახმად, წარმოადგენს Zellweger-ის სპექტრის დარღვევათა საშუალო სიმძიმის და მსუბუქ ფორმებს.



სურ. 7. Zellweger-ის სინდრომი. (ა) მალალი შუბლი, ეპიკანტუსი, თვალის ირიბი ნაპრალევი, (ბ) გამოხატული ჰიპოტონია, ჰეპატომეგალია და ყლაპვის პრობლემები (კვება ნაზოგასტრული ზონდით), (გ) კალციფიკაციური მარცვლოვნება

სიცოცხლის ხანგრძლივობა Zellweger-ის სპექტრის დარღვევების საშუალო სიმძიმის დროს მეტია, ვიდრე Zellweger-ის სინდრომის შემთხვევაში, რომლის დროსაც ლეტალობა აღინიშნება სიცოცხლის პირველ დეკადაში. Zellweger-ის სინდრომის მსუბუქი ფორმების დროს პაციენტებმა შესაძლოა მიაღწიონ მოზრდილობის ასაკს. დისმორფიზმით მიმდინარე შედარებით მსუბუქი ფორმები ხასიათდება ბავშვის ნორმალური სანყისი განვითარებით, სიცოცხლის ხანგრძლივობის აღბათობის და ბიოქიმიური მარკერების პარამეტრების გაუმჯობესებით დროთა განმავლობაში. ამ დროს, თანდათან ვლინდება ფოკალური ნევროლოგიური ნიშნები, ატაქსია, პოლინეიროპათია და სპასტიურობა. ასეთი ტიპის პაციენტებში ხშირია უროლითიაზი ოქსალატური კენჭებით. Zellweger-ის სპექტრის დარღვევების მქონე ყველა შემთხვევაში აღინიშნება თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის და ანთებითი ლეიკოდისტროფიის მომატებული რისკი, რაც საყურადღებოა X-თან შეჭიდული ადრენოლეიკოდისტროფიის შემთხვევაშიც. საინტერესოა, რომ Zellweger-ის სპექტრის ყველაზე მსუბუქ ფორმებშიც კი შესაძლოა ამოცნობილი იქნეს გენსპეციფიკური დარღვევები. რბილი მუტაციები PEX1-, ან PEX6-ში იწვევს Heimler-ის სინდრომის განვითარებას, მინანქრის ჰიპოპლაზიით, ფრჩხილების ანომალიით, ბადურის ვარიანტული დისტროფიით და სიყრუიით, თუმცა, ამ დროს ნეიროგანვითარება ნორმაშია. აღნიშნულისგან განსხვავებით, PEX10-, PEX2- და PEX12-ის მსუბუქი დეფიციტის დროს წამყვან ნიშანს წარმოადგენს ატაქსია. ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, გაურკვეველია საკითხი იმის შესახებ, თუ როგორ მოქმედებს პეროქსინების გენები (PEX) პეროქსისომების საერთო ბიოგენეზის ფარგლებს მიღმა. კლინიკურად Zellweger-ის სპექტრის

ყველაზე მსუბუქი ფორმები წარმოადგენს იმის დადასტურებას, რომ იზოლირებული ნევროლოგიური სიმპტომების მქონე, ნორმალური ინტელექტის პაციენტების დიაგნოსტიკის პროცესში აუცილებლად გასათვალისწინებელია პეროქსისომული დარღვევების არსებობა. იმის გამო, რომ პეროქსისომული მეტაბოლიტების ანომალიები ნაკლებად რელიეფურია, არამუდმივია და მსუბუქ შემთხვევებში კლინიკურად შესაძლოა არც კი გამოვლინდეს, ამიტომ მათი დიაგნოსტიკა შესაძლოა გარკვეულ სირთულეებთანაც იყოს დაკავშირებული. შესაბამისად, პერსპექტივაში გასათვალისწინებელია პეროქსისომული გენების შეტანა მომდევნო თაობის სიმპტომ-სპეციფიკური ისეთი გენური პანელის გამოკვლევის დროს, როგორიცაა, თუნდაც, ატაქსიის გენთა პანელი.

## PTS2-შეჭიდული პეროქსისომული ბიოგენეზის დარღვევები:

### PEX7-ის და PEX5L-ის დეფიციტი

PEX7-ის დეფიციტი იწვევს ნერტილოვანი რიზომელური ქონდროპლაზიის ტიპი 1-ის და რეფსუმის დაავადების განვითარებას. PEX7-ის დეფიციტის გამო ვერ ხორციელდება ალკილ-დიჰიდროქსისაცეტონის ფოსფატ-სინთეზას და ფიტანოილ-CoA ჰიდრაზას იმპორტი პეროქსისომულ მატრიქსში. შედეგად პლაზმალოგენის სინთეზი და ფიტანის მჟავას ოქსიგენაცია ქვეითდება. ნერტილოვანი რიზომელური ქონდროპლაზიის ტიპი 1 ხასიათდება კიდურების რიზომელური დამოკლებით, კატარაქტით, ინტელექტუალური უნარშეზღუდვით და სპასტიურობით. ეპილეფსია შეიძლება დაიწყოს ნებისმიერ ასაკში. აღინიშნება ართროგრიპოზი. სახის დისმორფიზმი მოიცავს დაბალ და განიერ ცხვირის ფუძეს, მიკროგნათიას, ყურების დისპლაზიას და მაღალ-თალიან სასას. ზოგ პაციენტს აქვს ჰეპატომეგალია და იქტიოზი. ჩვილობის ასაკში არის ლაქოვანი ეპიფიზური და ექსტრაეპიფიზური კალციფიკატები, რომლებიც 2 წლის ასაკიდან შესაძლოა გაქრეს. მისი როგორც მსუბუქი, ისე მძიმე ფორმის დროს ადგილი აქვს ინტელექტუალური უნარშეზღუდვის განვითარებას (ინტელექტის კოეფიციენტი  $<50$ ). მძიმე შემთხვევებში თავის ტვინის ბმრ-კვლევით დგინდება არასრული მიელინინაცია, სუპრატენტორული თეთრი ნივთიერების პათოლოგია, დიდი ჰემისფეროების და ნათხემის პროგრესირებადი ატროფია. მსუბუქი ფორმების დროს ბმრ-მონაცემები ნორმაშია. PEX7-ის დეფიციტის ყველაზე მსუბუქ ფორმას რეფსუმის დაავადება წარმოადგენს. როგორც ცხრ. 3-შია ნაჩვენები, პეროქსისომული მეტაბოლიტი, რომელიც აბნორმულია ასეთ შემთხვევაში, არის ფიტანის მჟავა. აღსანიშნავია, რომ





ასეთ შემთხვევებში ფიტანის მჟავას დონე მატულობს, პლაზმალოგენების დონე კი, პირიქით – ქვეითდება. აღწერილია წერტილოვანი რიზომელური ქონდროპლაზიის ტიპი 5, რომელიც წარმოადგენს პეროქსისომული ბიოგენეზის დარღვევის ახლად აღმოჩენილ ფორმას. მისი მიზეზია მუტაციები, რომელიც აზიანებს PEX5-ის გრძელ იზოფორმას. ფენოტიპი შეესაბამება წერტილოვანი რიზომელური ქონდროპლაზიის მსუბუქ ფორმას, თუმცა, აღინიშნება გამოხატული მადემიელინიზებული ნეიროპათია. იგი დაკავშირებულია ფიტანის მჟავას უფრო მაღალ დონესთან წერტილოვანი რიზომელური ქონდროპლაზიის ტიპი 5-ის-ის დროს, ტიპ 1-თან შედარებით.

### პეროქსისომების გაყოფის დარღვევები

პეროქსისომების გაყოფის დარღვევები აღწერილია მხოლოდ რამდენიმე პაციენტში. იგი შეიძლება დაიყოს რამდენიმე ქვეჯგუფად. პირველ ქვეჯგუფს მიეკუთვნება პეროქსისომების დაყოფის იზოლირებული დარღვევები და PEX11ბეტა-ს დეფიციტი, ხოლო მეორე ქვეჯგუფს – როგორც პეროქსისომთა, ისე მიტოქონდრიების დაყოფის დაზიანებით მიმდინარე დარღვევები, რომელთა მიზეზია დინამინმაგვარი ცილა 1-ის (DLPI) (კოდირებულია DNML1), ან მიტოქონდრიები გაყოფის ფაქტორის (MFF) დეფიციტი. PEX11ბეტა-ს დეფიციტი აღწერილია ერთ პაციენტში თანდაყოლილი კატარაქტით, ინტელექტუალური უნარშეზღუდვით, ბავშვობის პერიოდში დაწყებული პროგრესირებადი სენსონეირონული სიყრუი, აქსონური სენსომოტორული ნეიროპათიით, ნისტაგმით და მშრალი, ქერცლიანი კანით. აღინიშნა მდგომარეობის გაუარესება თანდართული სომატური ავადმყოფობის დროს, რომლის მკურნალობას დასჭირდა უჩველოდ ხანგრძლივი პერიოდი. გარდა ამისა, შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს შაკიკის მსგავსი ეპიზოდების განვითარებას, რომელსაც თან ახლავს ძალიან გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების დონის მატება. პეროქსისომული პარამეტრები სისხლსა და ფიბრობლასტების კულტურაში ნორმის ფარგლებშია, გარდა ისეთი შემთხვევებისა, სადაც ადგილი აქვს ძალიან გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების დონის მომატებას შაკიკის მსგავსი ეპიზოდების შემდეგ. ფიბრობლასტების კულტურაში პეროქსისომების მორფოლოგიის შესწავლა ავლენს პეროქსისომების ზომის ჭარბ ვარიაბელობას და პეროქსისომების რაოდენობის შემცირებას. იმუნოფლუორესცენციამ კატალაზაზე ფიბრობლასტების მხოლოდ მცირე ნაწილში გამოავლინა კატალაზას ციტოზოლური ლოკალიზაცია, ხოლო ფიბრობლასტების 40°C-ზე კულტივირებამ განაპირობა მათი რაოდენობის გაზრდა 90%-მდე. პეროქსისომების გაყოფის



ფაში მონაწილე კანდიდატი გენების სექვენირებით გამოვლინდა ნონსენს-მუტაციები PEX11 ბეტა გენში.

დინამინის მსგავსი ცილა 1-ის დეფიციტი პირველად აღწერილი იქნა ერთ პაციენტში კომბინირებული მიტოქონდრიული და პეროქსისომული დისფუნქციით. პაციენტს სიცოცხლის პირველ დღეებში აღენიშნა კვების სირთულეები, ღრმა ჰიპოტონია, ნებითი მოძრაობების უკმარისობა, ნისტაგმი, მხედველობის ნერვის ატროფია, არეფლექსია და მსუბუქი დისმორფული ნიშნები. ბმრ-კვლევით დადგინდა ანომალური წინა ხვეულები და დისმიელინინზაცია. ლაქტატის დონე ამ დროს სტაბილურად მაღალი იყო, როგორც ძალიან გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების დროს. ლეტალური გამოსავალი დადგა 5 კვირის ასაკში. მეორე შემთხვევა აღწერილი იქნა რამდენიმე წლის წინ. კლინიკური სიმპტომები წარმოდგენილი იყო მძიმე ინტელექტუალური უნარშეზღუდვით, ყოველდღიურად განვითარებული რეზისტენტული გულყრებით, მსუბუქი ფტოზით და ნორმალური ბმრ-მაჩვენებლებით. ძალიან გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების და ლაქტატის დონე ნორმაში იყო. მიტოქონდრიების გაყოფის ფაქტორის (MFF) დეფიციტი იწვევს Leigh -ის მსგავსი ენცეფალოპათიის განვითარებას, რომელიც წარმოდგენილია ინფანტილური სპაზმებით, ჰიპოტონიით, გარეთა ოფთალმოპლეგიით და შერეული სენსომოტორული ნეიროპათიით. ამ დროს არსებული ლაქტატის მაღალი დონე ტრანზიტორულია, ხოლო პეროქსისომული მეტაბოლიტები ნორმის ფარგლებშია. ბმრ-კვლევით დგინდება Leigh-ის მსგავსი რადიოლოგიური პატერნი. აღნიშნული დაავადების დროს ფიბრობლასტებში ფერმენტების კვლევები, ძირითადად, ნორმის ფარგლებშია და დაავადების პეროქსისომული ბუნების დადასტურება შესაძლებელია მხოლოდ პეროქსისომების (და მიტოქონდრიების) მორფოლოგიური კვლევის საშუალებით.

**დარღვევები პეროქსისომული ფერმენტების დეფიციტით**

### პეროქსისომული x-ოქსიდაციის დეფიციტი

როგორც სურ. 6-ზეა ნაჩვენები, პეროქსისომები შეიცავს ძალიან გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების და დატოტვილი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-დაჟანგვისთვის საჭირო ფერმენტების სრულ ნაკრებს. დატოტვილი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანია როგორც პრისტანის მჟავა, რომელიც ფიტანის მჟავებისგან მიიღება, ისე ნაღლის მჟავების პრეკურსორები. აქედან გამომდინარე ნათელია, რომ თუ დე-



ფექტი მოიცავს დატოტვილი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-დაჟანგვას, მაშინ ირღვევა ნაღლის მჟავების სინთეზი, ხოლო სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს მალაბსორბციას და ცხიმში ხსნადი ვიტამინების, კერძოდ – K ვიტამინის დეფიციტით განპირობებული სისხლის შედედების დარღვევებს.

**X-თან შეჭიდული ადრენოლეიკოდისტროფიის დროს** ადგილი აქვს პეროქსისომული ბეტა-დაჟანგვის დარღვევას ABCD1-ით კოდირებული ადრენოლეიკოდისტროფიის ცილების დეფექტის გამო. ადრენოლეიკოდისტროფია აუცილებელია ძალიან გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების პეროქსისომებში იმპორტის განსახორციელებლად. ძალიან გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების დაშლა ამ დროს ვერ ხერხდება და შესაბამისად, მათი დონე სისხლში მატულობს. აღინიშნება სხვადასხვა ფენოტიპის ვარიანტული კომბინაციები, რომელთაგან ყველაზე მძიმედ მიმდინარეა ადრენოლეიკოდისტროფიის ცერებრული ფორმა. იგი აღინიშნება დაავადებული ვაჟების 35%-ში, შეიძლება ერთსა და იმავე ოჯახში დისკორდანტული იყოს და მისი განვითარების პრედიქცია ხშირად შეუძლებელია. სხვა გამოვლინებებს მიეკუთვნება: თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა და მოგვიანებითი დასაწყისის მქონე პროგრესირებადი ნეირომიელოპათია. პეროქსისომული დარღვევების კონტექსტში აუცილებლად გასათვალისწინებელია, რომ ყველა იმ დაავადების დროს, სადაც ადგილი აქვს ძალიან გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების დონის მომატებას, არსებობს ანთებითი ცერებრული დემიელინიზაციის და თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის განვითარების რისკი.

**2-მეთილაცილ- CoA -რაცემაზას (AMACR) დეფიციტი** იშვიათი დაავადებაა, რომელიც შესაძლოა აღინიშნოს როგორც ჩვილობის, ისე მოზარდობის პერიოდში. ჩვილებში დარღვევა ვლინდება ქოლესტაზით და ცხიმში ხსნადი ვიტამინების დეფიციტით, ზრდასრულებში ვარიანტული გამოვლინებები, ძირითადად, ნევროლოგიურია – პოლინეიროპათიით, მორეციდივე ენცეფალოპათიით, ეპილესიით, თალამუსის დაზიანებით, ტრემორით, კატარაქტით და რეტინოპათიით.

**აცილ-CoA-ოქსიდაზა 1-ის (ACOX1) დეფიციტი** ხასიათდება სწორჯაჭვიანი ძალიან გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების პეროქსისომული ბეტა-ჟანგვის დარღვევით. იგი ვლინდება ნეონატალური ჰიპოტონიით, კრუნჩხვებით, პიგმენტური რეტინოპათიით, სმენის დაკარგვით, ჰეპატომეგალიით, დისმორფული ნაკვებით და განვითარების შეფერხებით. კლინიკური მიმდინარეობისას მიიღწევა განვითარების გარკვეული ეტაპი, როგორიცაა ჯდომა, ხელების ნებითი გამოყენება და რამდენიმე სიტყვის გამოთქმა. ~28 თვის ასაკის-

თვის მიღებული უნარ-ჩვევები თანდათან იკარგება. ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება საშუალო 5 თვის ასაკში, ხოლო სიცოცხლის მაქსიმალური ხანგრძლივობა 10 წელია. დადასტურებული ბმრ-დარღვევებია პოლიმიკროგირია და ანთებითი ცვლილებები. პაციენტებს აქვთ თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის რისკი.

**D-ბიფუნქციური ცილის (D-BP) დეფიციტის** დროს პეროქსისომებში ირღვევა როგორც სწორი, ასევე დატოტვილი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-ჟანგვა. დაავადების კლასიკური ფორმა უფრო მძიმეა, ვიდრე ACOX1-ის დეფიციტისას და ახასიათებს შემდეგი გამოვლინებები: ჰიპოტონია, კრუნჩხვები, პოლინეიროპათია, რეტინოპათია, სმენის დაკარგვა, ჰეპატომეგალია, დისმორფული ნაკვთები და განვითარების შეფერხება. ამ ტიპის ბავშვები ვერ აღწევენ განვითარების ელემენტარულ ზღურბლსაც კი. ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება 2 წლის ასაკამდე. ბმრ-კვლევა ავლენს მიელინიზაციის შეფერხებას, პოლიმიკროგირიას, პეტეროტოპიას და ანთებით დემიელინიზაციას. პაციენტებს აქვთ თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის რისკი. არსებობს მისი უფრო მსუბუქი ფორმები, სიცოცხლის შედარებით მეტი ხანგრძლივობით. D-BP-ის მსუბუქი დეფიციტი იწვევს ატაქსიას, ნეიროსენსორულ სიყრუეს, პოლინეიროპათიას, საკვერცხეების უკმარისობას, ან აზოოსპერმიას, აგრეთვე, რეტინოპათიას და გონებრივი განვითარების მსუბუქ დაყოვნებას, მოზრდილობის ასაკამდე მიღწევით. ეს მდგომარეობა ცნობილია, აგრეთვე, Perrault-ს სინდრომის სახელწოდებით.

## ა-ოქსიდაციის დეფიციტი:

### მოზრდილთა რეფსუმის დაავადება

მოზრდილთა რეფსუმის დაავადება გამოწვეულია ფიტანოილ-CoA ჰიდრატაზას დეფიციტით. დაავადების დასაწყისი ცვალებადობს მოზარდობიდან ზრდასრულ ასაკამდე. დაავადების ტიპური გამოვლინებებია ანოსმია და ადრეულ ასაკში დაწყებული პიგმენტური რეტინიტი, ასევე, ნეიროპათიის, სიყრუის, ატაქსიის და იქტიოზის სხვადასხვა სახის კომბინაცია. უფრო მოგვიანებით ასაკში შესაძლოა განვითარდეს გულისმხრივი პრობლემები, მათ შორის – კარდიომიოპათია და არითმია. ფიტანის მჟავას დონე მომატებულია, ჩვეულებრივ, 200 მკმოლ/ლ-ზე მეტად. ფიტანის მჟავა ორგანიზმში მთლიანად საკვებით, ძირითადად – რძის პროდუქტებით, ხვდება. ამიტომ მისი დონის დაწევა შესაძლებელია სათანადო დიეტით. გამომდინარე იქიდან, რომ ადამიანის რძე



მხოლოდ მცირე რაოდენობით ფიტანის მჟავას შეიცავს, ამიტომ იგი (და პრისტანის მჟავა) არ წარმოადგენს სანდო პეროქსისომულ მარკერს ბუნებრივ კვებაზე მყოფი ბავშვებისთვის.

### **ეთერ-ფოსფოლიპიდის სინთეზის დეფიციტი**

აღწერილია ეთერ-ფოსფოლიპიდის სინთეზის დეფიციტის სამი ნაირსახეობა: ნერტილოვანი რიზომელური ქონდროდისპლაზია -2 (ანუ, დიჰიდროქსიაცეტონ-ფოსფატ აცილტრანსფერაზას დეფიციტი), ნერტილოვანი რიზომელური ქონდროდისპლაზია -3 (ანუ, ალკილგლიცერონ-ფოსფატ-სინთეტაზას დეფიციტი) და ნერტილოვანი რიზომელური ქონდროდისპლაზია -4 (ანუ, ცხიმოვანი აცილ-CoA-რედუქტაზა 1-ის [FAR1] დეფიციტი). კლინიკური სიმპტომები და ლაბორატორიული მონაცემები შეესაბამება ზემოთ აღწერილ ნერტილოვანი რიზომელური ქონდროდისპლაზია 1-ის ნიშნებს, გარდა იმისა, რომ FAR1-ის დეფიციტი არ უკავშირდება რიზომელიას, ხოლო ფიტანის მჟავას დონე ნორმაშია.

### **გლიოქსილატის დეტოქსიფიკაციის დეფიციტი**

გლიოქსილატის დეტოქსიფიკაციის დეფიციტი, ანუ ჰიპეროქსალურია ტიპი 1, ხასიათდება შარდით ოქსალის მჟავას მომატებული ექსკრეციით, რაც მკურნალობის გარეშე იწვევს შარდკენჭოვანი დაავადების ჩამოყალიბებას და ნეფროკალცინოზს, კალციუმის ოქსალატის კრისტალიზაციის გამო. ეს იწვევს თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებას; ოქსალის მჟავას დონე ორგანიზმში იმატებს და ვითარდება სისტემური ოქსალოზის გართულებები, მათ შორის – კარდიომიოპათია, პოლინეიროპათია, ძვლების დაზიანება, რეტინოპათია და კალციუმის ოქსალატის ჩალაგება სხვა ორგანოებში.

### **პეროქსისომული დარღვევების დიაგნოზი**

ამჟამად პეროქსისომულ დარღვევებზე ექვსი დროს ტარდება პეროქსისომების ერთი, ან რამდენიმე მეტაბოლიტის ანალიზი, რომელიც, როგორც წესი, მოიცავს ძალიან გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების და ფიტანის მჟავას ზოგიერთ კომბინაციას, აგრეთვე, პრისტანის მჟავას და პლაზმალოგენებს. თუ ერთი პეროქსისომული მეტაბოლიტი არის ანომალური, მაშინ საჭირო ხდება სხვადასხვა პეროქსისომული გზიდან უფრო მეტი რაოდენობით მეტაბოლიტების გამოკვლევა. აღნიშნული უზრუნველყოფს იმის დადგენას, თუ რა ტიპის დარღვევას აქვს ადგილი – პეროქსისომების ბიონიტაზას დეფექტს,

თუ ერთეული პეროქსისომული ფერმენტის დეფიციტს. მხოლოდ ერთი გზის დაზიანების შემთხვევაში ფერმენტის აქტივობის განსაზღვრა შესაძლებელია კანის ფიბრობლასტების კულტურაში, ან გენის უშუალო სექვენირებით. თუ რამდენიმე გზის მეტაბოლიტების ანალიზი არასაკმარისია, მაშინ ფიბრობლასტების კულტურაში ტარდება პეროქსისომული გზების ანალიზი (ბეტა-ჟანგვა, ალფა-ჟანგვა და პლაზმალოგენის სინთეზი) პეროქსისომული მორფოლოგიის ვიზუალიზაციასთან და პეროქსისომულ მარტიქსში ცილების (მაგალითად, კატალაზა) სწორ იმპორტთან ერთად. ამის შემდეგ ფიბრობლასტებს ემატება სხვადასხვა პეროქსისომული გენი იმისთვის, რომ იდენტიფიცირდეს პასუხისმგებელი გენი და შემდეგ ტარდება მისი სექვენირება. როდესაც პეროქსისომული მეტაბოლიტების ანალიზით და კლინიკურად პეროქსისომული დარღვევა არ დასტურდება, მაშინ სასურველია, ჩატარდეს ფიბრობლასტების გამოკვლევა. აღნიშნული ეფუძნება ფაქტს, რომ აღწერილია კლინიკური შემთხვევები, როდესაც სისხლში ანომალური პეროქსისომული მეტაბოლიტების აღმოჩენას ადგილი არ ჰქონდა, თუმცა, ფიბრობლასტებში დადგინდა ციტოპლაზმის კატალაზას განმეორებითი ლოკალიზაცია PTS1-ის დეფექტური იმპორტის, ან მორფოლოგიურად ანომალური პეროქსისომების გამო. შემდეგი თაობის სექვენირების სულ უფრო მეტ გამოყენებასთან ერთად, სავარაუდოდ მეტ როლს შეიძენს მოლეკულური გენეტიკის ადრეულ ეტაპზე გამოყენებაც, კერძოდ, უშუალოდ კლინიკური ეჭვის გაჩენის ეტაპზეც კი. დიაგნოსტიკის კიდევ ერთ მნიშვნელოვან მეთოდად განიხილება პეროქსისომული გენების შეტანა სიმპტომ-სპეციფიკურ პანელებში, რაც განაპირობებს მის გამოკვლევას მაშინაც კი, თუ პეროქსისომულ დარღვევაზე კლინიკური ეჭვი არსებობს, მაგრამ დაავადება ნაკლებ სავარაუდოა. დიაგნოსტიკის შემდეგ ეტაპზე ახალი მუტაციების პათოგენური როლის დასადასტურებლად საჭირო ხდება ფიბრობლასტების ფერმენტული და ბიოქიმიური კვლევების ჩატარება.

### პეროქსისომული დარღვევების მკურნალობა

#### პეროქსისომული ბიოგენეზის და Zellweger-ის სპექტრის დარღვევები

პეროქსისომული ბიოგენეზის და Zellweger-ის სპექტრის დარღვევების ეტიოლოგიური მკურნალობა ამჟამად არ არსებობს. სიმპტომური ღონისძიებები ინდივიდურია, კონკრეტული პაციენტის კლინიკური მდგომარეობის სიმძიმის შესაბამისად. მძიმე შემთხვევებში რელევანტურია ადეკვატური კვება და გულყრების კონტროლი. მსუბუქი ფორმის მქონე პაციენტებისათვის მონოდე-



ბულია რეაბილიტაცია ფიზიკური, შრომითი და მეტყველების თერაპიით. მსუბუქი დაავადების მქონე პაციენტების ცხოვრების ხარისხს მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს მხედველობის და სმენის ფუნქციის შემონახვა და მათი კორექცია სმენის აპარატის გამოყენებით, კატარაქტის მოცილების და რეფრაქციის კორექციის გზით. რეკომენდებულია თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის ყოველწლიური მონიტორინგი და, საჭიროების შემთხვევაში, ჩანაცვლებითი მკურნალობა. შეიძლება საჭირო გახდეს მაღალბლოკის შეფასება და ნალვლის მჟავების და ცხიმში ხსნადი ვიტამინების მიწოდება. შესაძლოა, სასარგებლო იყოს დოკოზაპექსანის მჟავას (DHA)) დამატება, ფიტანის მჟავას დაბალი შემცველობის მქონე დიეტის გამოყენებამ კი შესაძლოა სისხლში ფიტანის მჟავას დონის ნორმალიზებას შეუწყოს ხელი. 4 წლის ასაკის შემდეგ თირკმლის კენჭოვანი დაავადების პრევენციისთვის სასარგებლოა ჰიპეროქსალურიის შეფასება და შარდის გატუტიანება. აუცილებელია იმის გათვალისწინება, რომ აღნიშნული ღონისძიებები არაეფექტიანია Zellweger-ის სინდრომის მქონე პაციენტებისთვის, ხოლო პეროქსისომული ბიონიტაზას დეფექტის მსუბუქი მიმდინარეობისას მათი გამოყენების შემთხვევები არასაკმარისია (სურ. 7).

## PTS2 დაკავშირებული პეროქსისომული ბიოგენეზის დარღვევები

PEX7-თან დაკავშირებული რეფსუმის დაავადების დროს რეკომენდებულია დიეტა ფიტანის მჟავას შეზღუდვით. PEX5L-ში მუტაციებით გამოწვეული ნერტილოვანი რიზომელური ქონდროპლაზიის ტიპი 5-ის დროს ფიტანის მჟავას დონე უფრო მაღალია, რასაც თან ახლავს მადემიელინიზებული პოლიინეროპათია. შესაბამისად, რეკომენდებულია ფიტანის მჟავას შემზღუდავი დიეტა. ნერტილოვანი რიზომელური ქონდროპლაზიის ტიპი 1-ის დროს ძირითადი როლი ენიჭება გართულებების სიმპტომურ თერაპიას.

## პეროქსისომული ბეტა-ოქსიდაციის დარღვევები

### „ბ-ოქსიდაცია“ X-შეჭიდილი ადრენოლეიკოდისტროფია

სისხლში ძალიან გრძელი ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების დონის შემცირებას ლორენცოს ზეთის მესვეობით არ აქვს მნიშვნელოვანი როლი ცერებრული ადრენოლეიკოდისტროფიის დროს, თუმცა, ამჟამადაც მიმდინარეობს დისკუსია პრესიმპტომურ ფაზაში მისი გამოყენების ეფექტურობასთან დაკავშირებით. პემოპოზური ლეროვანი უჯრედების გადანერგვამ შესაძლოა, გა-

მოიწვიოს X-თან შეჭიდული ადრენოლეიკოდისტროფიის ცერებრული ფორმის პროგრესირება, თუ იგი დაავადების ადრეულ სტადიაზე ჩატარდება. ეს უკანასკნელი ფასდება ბმრ-კვლევით Loes-შკალის გამოყენებით. დაავადების X-შეჭიდული ბუნებიდან გამომდინარე, მიზნობრივი ოჯახური სკრინინგი ხშირად ავლენს უსიმპტომო ოჯახის წევრებს. მიმდინარე რეკომენდაციებით, საჭიროა რეგულარული ბმრ-კვლევის ჩატარება დემიელინიზაციის პირველი ნიშნების გამოსავლენად, შემდგომი ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციით. 3-დან 12 წლამდე ასაკში ბმრ-კვლევა უნდა ჩატარდეს ყოველ 6 თვეში, შემგომში საკმარისია მისი ჩატარება წელიწადში ერთხელ. ცნობილია, რომ ძვლის ტვინის გადანერგვა არ ახდენს მოზრდილ ასაკში ადრენომიელონეიროპათიის პრევენციას. შესაბამისად, ძვლის ტვინის სისტემური ტრანსპლანტაცია მამრობითი სქესის ყველა პრესიმპტომურ პაციენტში არ არის მიზანშეწონილი. ზოგადი მკურნალობა მოიცავს თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობაზე სკრინინგს ყოველ 6 თვეში და მისი არსებობისას – შევსებას შესაბამისი ნივთიერებებით. ადრენომიელონეიროპათიის სპაციფიკური მკურნალობა არ არსებობს.

### ACOX1 დეფიციტი

ACOX1 დეფიციტის დროს თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის მონიტორინგის და სიმპტომური ღონისძიებების გარდა, მკურნალობის შესაძლებლობები შეზღუდულია. ერთ შემთხვევაში აღწერილია ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა, თუმცა – უშედეგოდ.

### D-ბიფუნქციური ცილის დეფიციტი

D -ბიფუნქციური ცილის კლასიკური დეფიციტის დროს მკურნალობის ერთადერთი შესაძლებლობაა თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის მონიტორინგი და სიმპტომური თერაპია. შედარებით მსუბუქი ფორმების დროს შესაძლებელია განხილული იქნეს ზემოთ აღწერილი მალაბსორბციის და DHA-ის დეფიციტის მკურნალობა.

### 2-მეთილ აცილ-CoA რაცემაზას (AMACR) დეფიციტი

2-მეთილ აცილ-CoA რაცემაზას (AMACR) დეფიციტი მკურნალობა ბავშვებში მოიცავს მალაბსორბციის კორექციას და ნაღვლის მჟავების მიღებას.





### რეფსუმის დაავადება: ა-ოქსიდაცია

რეფსუმის დაავადება: ა-ოქსიდაციის მკურნალობის საფუძველია დიეტა ფიტანის მჟავას შეზღუდვით. აღნიშნული დაავადების დროს წონაში კლება საკმაოდ საშიშია, რადგან ამ დროს ორგანიზმში ადგილი აქვს ფიტანის მჟავას მარაგების გამოთავისუფლებას. მწვავე დეკომპენსაციის მკურნალობა შეიძლება პლაზმაფერეზით. იქტიოზის დროს გასათვალისწინებელია სიმპტომური მკურნალობა დამატებითი კრემებით, ასევე, ზოგჯერ ანტიარითმიული პრეპარატებით.

### ეთერ ფოსფოლიპიდების სინთეზი (RCDP 2-4)

იხ. ზემოთ – ნერტილოვანი რიზომელური ქონდროპლაზიის ტიპი 1.

### გლიოქსილატური დეტოქსიკაცია: ჰიპეროქსალურია ტიპი 1

ჰიპეროქსალურია ტიპი 1-ის დროს სითხის მოხმარების გაზრდა და შარდის გატუტიანება ხელს უწყობს ორგანიზმში და შარდში ოქსალის მჟავას დონის შემცირებას.

### ამინომჟავების და ორგანული მჟავების მეტაბოლიზმის დარღვევები

#### ფენილკეტონურია და ჰიპერფენილალანინემია

ფენილკეტონურია და ჰიპერფენილალანინემია გამოწვეულია ფენილალანინ-ჰიდროქსილზას დეფიციტით, რომელიც ლეიძლში ფენილალანინის გარდაქმნის თიროზინად. აღნიშნულ ფერმენტს ესაჭიროება ტეტრაჰიდრობიოტერინი, რომელიც ფორმირდება გუანოზინ ტრიფოსფატისგან (სურ. 8). ფენილკეტონურიის სიხშირე არის დაახლოებით 1 შემთხვევა ყოველ 12 000 ახალშობილზე.

#### გენეტიკა

ჰიპერფენილალანინემია წარმოადგენს ამინომჟავების მეტაბოლიზმის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებულ დაავადებას თეთრკანიან მოსახლეობაში, რომელიც აღენიშნება 1-ს ყოველ 10 000 ცოცხალ ახალშობილზე. იგი აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობითი დაავადებაა, გამოწვეული 500-ზე მეტი მუტაციით ფენილალანინ-ჰიდროქსილზას ლოკუსში. სხვადასხვა ეთნიკურ პოპულაციაში დომინირებს მუტაციათა სხვადასხვა ჯგუფი, რაც განაპირობებს პრენატალური დიაგნოსტიკის, გენის მტარებელი პირების იდენტიფიცირების და კონკრეტულ ჰაპლოტიპთან შეჭიდული ფენილკეტონურიის ფენო-

ტიპის პროგნოზირების შესაძლებლობას. ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას ზოგიერთი მუტაცია იწვევს მის დეფიციტს რეზიდუალური ფერმენტული აქტივობით, რომელიც ძლიერდება ტეტრაჰიდროობოპტერინით. ამგვარ შემთხვევებში TBH-ის ფარმაკოლოგიური დოზა იწვევს სისხლში ფენილალანინის დონის შემცირებას სულ მცირე 30%-ით.

მძიმე ფენილალანინემიის დროს პლაზმაში ფენილალანინის დონე აჭარბებს 1200  $\mu\text{M}/\text{ლ}$ -ს, ხოლო უფრო მსუბუქ შემთხვევებში მისი დონე 120–600  $\mu\text{M}/\text{ლ}$ -ია. მკურნალობის გარეშე დაახლოებით ერთი თვის შემდეგ ადგილი აქვს თავის ტვინის შეუქცევად დაზიანებას და მძიმე ინტელექტუალურ უნარ-შეზღუდვას. სიცოცხლის პირველ წლებში აუცილებელია ფენილალანინის დაბალი დონის შენარჩუნება. მოგვიანებით ფენილალანინის მაღალმა მაჩვენებელმა შესაძლოა გამოიწვიოს კონცენტრაციის უნარის დარღვევა და სწავლის სიძნელეები.

### პათოგენეზი

ცნობილია, რომ დაავადებისთვის დამახასიათებელი კლინიკური გამოვლინებები მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული ფენილალანინის დაგროვებასა და მის გავლენაზე თავის ტვინის ქიმიურ პროცესებზე. ფენილკეტონურიას ხშირად ახლავს გონებრივი განვითარების დაყოვნება, ხოლო ჰიპერფენილალანინემიას – არა. აღნიშნული ფაქტი მიუთითებს იმაზე, რომ უჯრედგარე სითხეში არსებობს ფენილალანინის ზღვრული დონე, რომლის შემდეგაც პოსტნატალური (ან ფეტალური) ჰიპერფენილალანინემია თავის ტვინის შეუქცევად დაზიანებას იწვევს. ზღვრული მაჩვენებელი შესაძლოა, ასევე, გაიზარდოს შედარებით მოგვიანებით ასაკში. ასეთ შემთხვევაში ფენილკეტონურიის მქონე მანამდე ნამკურნალე პაციენტებში დიეტის შეწყვეტის პირობებში თავს იჩენს შექცევადი ქიმიური ცვლილებები, რომლებიც გავლენას ახდენს ნეიროფსიქიკურ პროცესებზე. ფენილკეტონურიის მქონე არანამკურნალე ხანდაზმულ პაციენტებში აღინიშნება ანომალური მიელინინიზაცია, თავის ტვინის მასის და მიელინის შემცველობის შემცირება. აღნიშნული არახელსაყრელი ეფექტები დადასტურებული იქნა HPH-5-ის თაგვების მოდელებზე. არსებულმა კვლევებმა გააჩინა ჰიპოთეზა, რომ მიელინის შემცირება ხდება ატფ-სულფურლიაზას ინჰიბირების გამო. ეს უკანასკნელი სპეციფიკურია ოლიგოდენდროგლიისათვის და მისი ინჰიბირების შედეგად მიელინში მცირდება სულფატიდების შემცველობა, რომლებიც, თავის მხრივ, განიცდის პროტეოლიზურ დეგრადაციას. მაშასადამე, იკარგება ნეირონები და ნეირონთაშორისი კავშირები, რაც და-



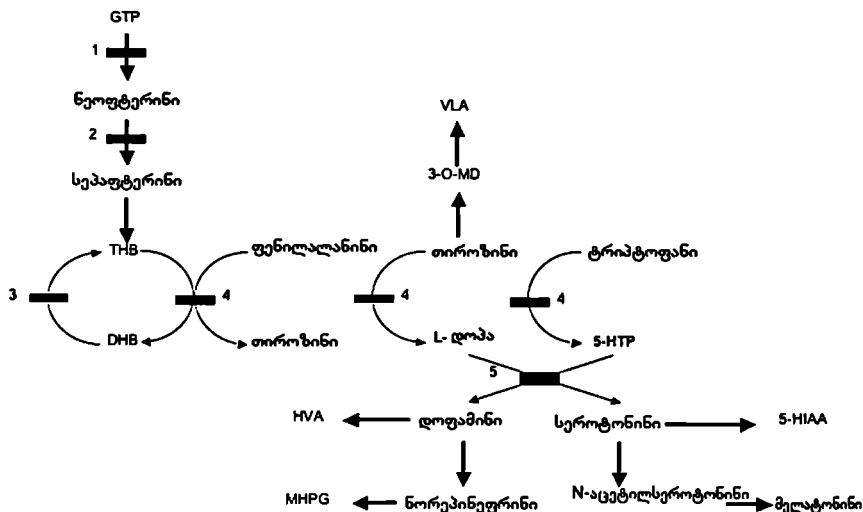
დასტურდა ნეიროტრანსმიტერების რეცეპტორების სიმჭიდროვის რაოდენობრივი შეფასებით. ცხოველებზე მიღებული შედეგების ადამიანებზე ექსტრაპოლირების შემთხვევაში, ჰიპოკამპის და კეფის წილის ქერქის განსაკუთრებული ჩართულობით შეიძლება აიხსნას ფენილკეტონურიის მქონე არანამკურნალე, ან არასაკმარისად ნამკურნალე პაციენტებში არსებული ზოგიერთი ნეიროფიზიოლოგიური დარღვევა. პოლისომების დეგრადაციის და პოლიპეპტიდური ჯაჭვის დაგრძელების სისწრაფის შემცირების გამო ტვინის ცილების ანომალურმა სინთეზმა შესაძლოა, გამოიწვიოს ტვინის მასის შემცირება. პოლისომების დეზაგრეგაცია ხდება, ასევე, დედის HPA-ზე ექსპოზირებული ვირთაგვების გულსა და თავის ტვინში, რაც მსგავსია ადამიანებში დედის HPA-თან დაკავშირებული ფეტობათიებისა. დნმ-ის რაოდენობის შემცირება ნეირონებში, რომლებიც ფენილალანინის მაღალი დონის გავლენის ქვეშ არიან, ასევე, შეიძლება იყოს ნეირონთა პროლიფერაციის შემცირების, ნეირონების კარგვის და თავის ტვინის მოცულობაში ზრდის დარღვევის მიზეზი.

### კლინიკური ნიშნები

არანამკურნალე ფენილკეტონურიის კლინიკური ნიშნებია ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა, ნევროლოგიური დარღვევები და ექსტრანევროლოგიური სიმპტომები (თუმცა, მათი გამოვლინების დრო ვარიაბელურია პაციენტებს შორის). ინტელექტუალური განვითარების დარღვევა ხშირად ასოცირდება მიკროცეფალიასთან.

ხშირად (შემთხვევათა 78–95%) ეგ-ზე აღინიშნება ეპილეფტიკორმული დარღვევები, თუმცა, გულყრები ვითარდება მხოლოდ 25%-ში, უმეტესწილად წარმოდგენილი გენერალიზებული გულყრების სახით. არცთუ იშვიათია ფსიქოტური ქცევა ჰიპერაქტივობით, დესტრუქციულობით, თვითდაზიანებით, იმპულსურობით და უკონტროლო საქციელით, თანხლებული აგზნების ეპიზოდებით. პაციენტთა უმრავლესობას აქვს მსუბუქად პიგმენტური, ან ეგზემური კანი. ხშირად აღწერილია კანის თავისებური, არასიამოვნო სუნი. ზოგადი ფიზიკური განვითარება, ჩვეულებრივ, დამაკმაყოფილებელია. ამჟამად ფენილკეტონურიის კლინიკური სურათი იშვიათადაა წარმოდგენილი სრულად, რაც განპირობებულია ნეონატალური სკრინინგის აქტიური დანერგვით მსოფლიოს ბევრ ქვეყანაში. იგი ხორციელდება სიცოცხლის პირველ დღეებში ახალშობილის სისხლის ნიმუშების მშრალ ნაცხში ფენილალანინის დონის განსაზღვრით. წინასწარ აუცილებელია კოფაქტორების დეფიციტის გამორიცხვა სისხლსა და შარდში პტერინების გამოკვლევის გზით. როგორც ფენილკეტონურიის, ისე

ჰიპერალანინემიის მქონე პაციენტთა გარკვეული ნაწილი რეაქტიულია ტეტრაჰიდრობიოპტერინზე. ასეთ შემთხვევაში ტეტრაჰიდრობიოპტერინის მიღების შემდეგ მცირდება ფენილალანინის დონე. ბავშვებს, რომელთაც დიაგნოზი ადრეულ ასაკში დაესვათ და ჩაუტარდათ შესატყვისი დიეტური და /ან ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობა, აღენიშნებათ ფიზიკური და ფსიქიკური განვითარების ნორმალური მაჩვენებლები.



სურათი 8. ფტერინების და მონოამინების სინთეზი და კატაბოლიზმი

1, GTPციკლოჰიდროლაზა; 2, ბიოფტერინ-სინთეტაზა; 3, დიჰიდროპტერიდინ-რედუქტაზა; 4, ფენილალანინ-, თიროზინ-, ტრიფტოფანჰიდროქსილაზები; 5, არომატული L-ამინმჟავების დეკარბოქსილაზა (პირიდოქსალფოსფატდამოკიდებული). GTP, გუანოზინ ტრიფოსფატი; THB, 5,6,7,8-ტეტრაჰიდრობიოპტერინი; DHB, 7,8-დიჰიდრობიოპტერინი; 3-O-MD, 3-O-მეთილდოპა; VLA, ვანილაქტიკმჟავა; HVA, ჰომოვანილიმჟავა; MHPG, მეთოქსი-ჰიდროქსიფენილგლიკოლი. HTP, ჰიდროქსიტრიპტოფანი; HIAA, ჰიდროქსინდოლმჟავა.

ფენილკეტონურიის მკურნალობა

სამკურნალო დიეტა

ფენილალანინის იდეალური დონის მაჩვენებლები ვარირებს ქვეყნების მიხედვით და იცვლება ასაკთან ერთად. სამკურნალო დიეტის საფუძველია

ცილის შეზღუდვა და კვებით რაციონში ამინმჟავების ნაკრების ჩართვა, რომელშიც არ შედის ფენილალანინი.

### ტეტრაჰიდრობიოპტერინი

ზოგიერთ პაციენტში ტეტრაჰიდრობიოპტერინით, ან საპროპტერინით (Kuvan) მკურნალობამ, ერთჯერადი დოზით 10 მგ/კგ, შესაძლოა ფენილალანინის დონე შეამციროს 30%-ით და უფრო მეტადაც. აღნიშნული პაციენტები განიხილება, როგორც ტეტრაჰიდრობიოპტერინით მკურნალობაზე რეაქტიული პაციენტები. ამგვარ პაციენტებში მკურნალობა შესაძლოა გაგრძელდეს შედარებით ხანგრძლივად, ტეტრაჰიდრობიოპტერინის დღიური დოზით 5–10 მგ/კგ.

### დედის ფენილკეტონურია

ფენილკეტონურიით დაავადებული ორსულები ხშირად არ იცავენ მათთვის განკუთვნილ მკაცრ სამკურნალო დიეტას, რის გამოც აქვთ ფენილალანინის მაღალი შემცველობა. ასეთ შემთხვევაში ახალშობილს დაბადებისას შესაძლოა აღენიშნოს მიკროცეფალია, მცირე წონა, გულის თანდაყოლილი დეფექტი და განვითარების დაყოვნება. აღნიშნული განპირობებულია ფენილალანინის მაღალი შემცველობის უარყოფითი ზეგავლენით განვითარებად თავის ტვინზე. არსებობს ჰიპოთეზა, რომ ამ დროს მაღალი კონცენტრაციის ფენილალანინი კონკურენციას უწევს სხვა, ნეიტრალური ამინმჟავების ტრანსპორტს პლაცენტასა და თავის ტვინს შორის, რაც იწვევს თიროზინის და ტრიპტოფანის დეფიციტს და, შედეგად, ნეიროტრანსმიტერების უკმარისობას. ორსულობამდე და ორსულობის დროს ფენილალანინის რეკომენდებული დონე უნდა მერყეობდეს 250–360 მკმოლ/ლ ფარგლებში.

### თიროზინემია

ცნობილია თიროზინის მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევის ხუთი სახეობა:

- თიროზინემია ტიპი 1, კლასიკური თიროზინემია;
- თიროზინემია ტიპი 2 (Richner-Hanhart-ის სინდრომი), კერატიტით და გამოწყარით მტევნებსა და ტერფებზე;
- თიროზინემია ტიპი 3, რომელიც შესაძლოა იყოს უსიმპტომო, ან დაკავშირებული იყოს ინტელექტუალურ უნარშეზღუდვასთან;

- პაუკინინურია, რომელიც შეიძლება იყოს უსიმპტომო, ან დაკავშირებული იყოს ზრდის შეფერხებასა და ჩვილთა მეტაბოლურ აციდოზთან;
- ალკატონურია, რომელიც იწვევს ზრდასრულთა ოსტეოართროიტს და ყურების სილურჯეს.

აღნიშნულთაგან ყველაზე ხშირია თიროზინემია ტიპი 1.

### თიროზინემია ტიპი 1

თიროზინემია ტიპი 1 აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, გამოწვეული თიროზინის კატაბოლიზმის გზის უკანასკნელი ფერმენტის – ფუმარილაცეტოაცეტაზას დეფიციტით. მალეინის ლაცეტოაცეტატი და ფუმარილაცეტოაცეტატი გროვდება და მეტაბოლიზდება სუქცინილაცეტონამდე. სუქცინილაცეტონი აინჰიბირებს დელტა-ამინლევეულინატი-დეჰიდრატაზას აქტივობას და პასუხისმგებელია შარდით დელტა-ამინლევეულინის მჟავას (δ-ALA) ანომალურად მაღალ ექსკრეციაზე (სურ.9).

### თიროზინემია ტიპი 1-ის კლინიკური ნიშნები

დაავადების დებიუტის ასაკის მიხედვით, გამოიყოფა მისი სამი ფორმა:

- მწვავე ფორმა – იწყება 6 თვემდე ასაკში და ვლინდება ლვიძლის უკმარისობით.

ქვემწვავე ფორმა – მანიფესტირდება 6 თვიდან 1 წლამდე ასაკში ლვიძლის უკმარისობით, ზრდის გაჩერებით, კოაგულოპათიით, ჰეპატოსპლენომეგალიით, რაქიტით და ჰიპოტონიით.

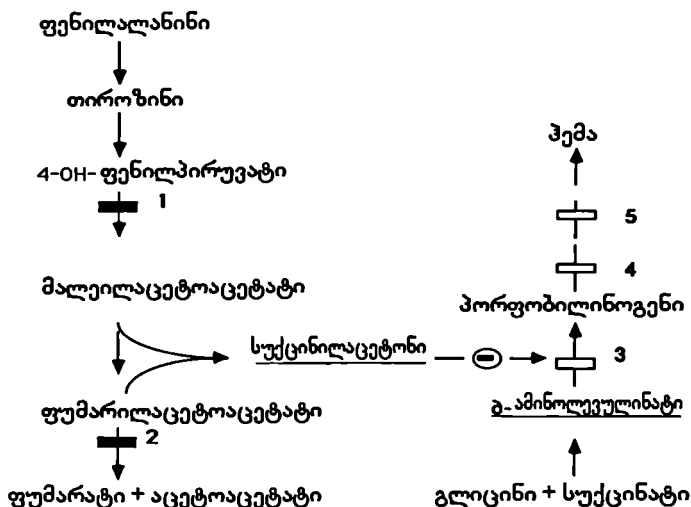
ქრონიკული ფორმა – წარმოდგენილია სიცოცხლის პირველი წლის შემდეგ ლვიძლის ქრონიკული დაავადებით, თირკმლის ტუბულოპათიით და თირკმლის უკმარისობის ბოლო სტადიით, რაქიტით, კარდიომიოპათიით და/ან პორფირიის მსგავსი სინდრომით.

გვიანი გართულებებია ჰეპატომა და თირკმლის ტერმინალური უკმარისობა. ნევროლოგიური კრიზები პორფირიის მსგავსი სიმპტომებით პაციენტებში როგორც მწვავე, ასევე ქვემწვავე ფორმით, შეიძლება აღმოცენდეს მორეციდივე ინფექციების არსებობის დროს. ამ დროს აღინიშნება სწრაფად პროგრესირებადი დიფუზური ტკივილი, ძირითადად ლოკალიზებული მუცელსა და ფეხებში, ასევე, ლებინება, გაღიზიანებადობა, ჰიპერტონია, მტკივნეული ოპისტოტონუსის ეპიზოდები და გაცხოვებული მყესთა რეფლექსები. აღ-

ნიშნულ სიმპტომებს შესაძლოა მოჰყვეს სწრაფად აღმავალი დამბლა არეფ-  
ლექსიით, რაც იწვევს სუნთქვის უკმარისობას და სიკვდილს. შესაბამისად, აუ-  
ცილებელია ხელოვნური ვენტილაციის დროული უზრუნველყოფა. აღნიშნუ-  
ლი ხანგრძლივი ეპიზოდის განმავლობაში პაციენტს შენარჩუნებული აქვს  
ცნობიერება. ხშირად, განსაკუთრებით – საწყის ფაზაში, ადგილი აქვს ორა-  
ლურ თვითდაზიანებას, ენაზე კბენის, კბილების კრატუნის და ავულსიის სა-  
ხით.

### თიროზინემია ტიპი 1-ის დიაგნოზი

თიროზინემია ტიპი 1-ის დიაგნოზის ვერიფიცირდება როგორც ახალშო-  
ბილთა სკრინინგით, ისე სუქცინილაცეტონის გაზომვით ტანდემური მას-სპექ-  
ტრომეტრიის გამოყენებით. დიაგნოზის დადასტურება შესაძლებელია ფუმა-  
რილაცეტოაცეტაზის აქტივობის განსაზღვრით ლიმფოციტებსა და ფიბრობ-  
ლასტებში. შეიძლება გაკეთდეს FAH გენის მუტაციის ანალიზი. გენი ლოკა-  
ლიზებულია 15q23-q25 ქრომოსომაზე.



სურ. 9. თიროზინის მეტაბოლიზმი და მისი კავშირი პემის სინთეზთან. ახსნა 1, პარა-OH-ფენილ-  
პირუვატ დიოქსიგენაზა (NTBC ინჰიბირების ადგილი); 2, ფუმარილაცეტოაცეტაზა; 3, გ-ამინო-  
ლევულინატ დეჰიდრატაზა; 4, მწვავე გარდამავალი პოროფირია; 5, სხვა პოროფირიები.

### თიროზინემია ტიპი 1-ის მკურნალობა

თიროზინემია ტიპი 1-ის მკურნალობის მიზნით 1992 წლიდან დანერგილია ნიტიზინონით, 2- (2-ნიტრო-4ტრიფტორო-მეთილბენზოილ)-1, 3-ციკლოპექსანედიონით მკურნალობა. აღნიშნული პრეპარატი ბლოკავს თიროზინის დეგრადაციას და ახდენს ტოქსიკური მეტაბოლიტების წარმოქმნის პრევენციას. ამჟამად იგი წარმოადგენს მკურნალობის სტანდარტს, დოზით 2 მგ/კგ/დღეში ლეიძლის მწვავე უკმარისობისას, შემდგომში შემანარჩუნებელი დოზით – 1 მგ/კგ/დღეში. ასევე, საჭიროა დიეტა ფენილალანინის და თიროზინის შეზღუდვით. პაციენტებისთვის, რომლებიც არ რეაგირებენ ნიტიზინონით, 2-1, 3-ციკლოპექსანედიონით მკურნალობაზე, ან აღენიშნებათ საეჭვო ჰეპატოცელულური კარცინომა (მომატებული ალფა-ფეტოპროტეინები) რეკომენდებულია ლეიძლის გადანერგვა.

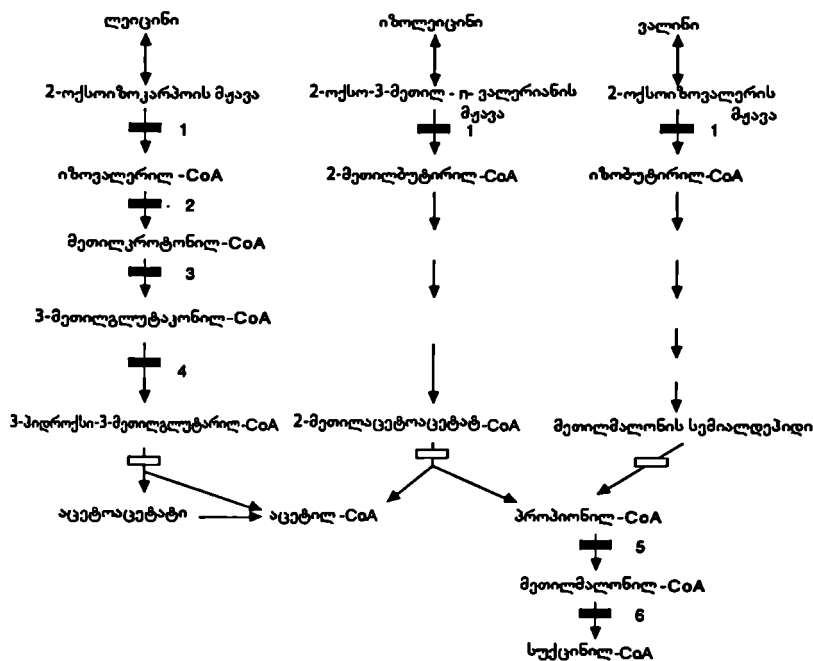
### განშტოებული ჯაჭვის მქონე ამინოჟანგების მეტაბოლიზმის დარღვევები

შარდის ნეკერჩხლის სიროფის დაავადებას, პროპიონულ აციდურიას, მეთილმალონურ აციდურიასა და იზოვალერიანის აციდურიას ახასიათებს მსგავსი კლინიკური გამოვლინებები. აღნიშნული დაავადებები, ძირითადად, ვითარდება მძიმედ ნეონატალური პერიოდში და ვლინდება მწვავე მეტაბოლური დეკომპენსაციით; შედარებით გვიან ასაკში დებიუტირებული ფორმები ვლინდება მწვავე გარდამავალი დასაწყისით, მეტაბოლური დეკომპენსაციის მორეციდივე ეპიზოდებით, ხოლო ქრონიკულ ფორმებს ახასიათებს პროგრესირებადი მიმდინარეობა და ვლინდება ჰიპოტონიით, ზრდის შეჩერებით და განვითარების დაყოვნებით.

### ბიოქიმიური და გენეტიკური საფუძველი

აღნიშნული ჯგუფის დაავადებები გამოწვეულია ლეიციინის, ვალინის და იზოლეუცინის კატაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების დეფექტით (სურ.10).





სურ. 10. განშტოებული ჯაჭვის მქონე ამინომჟავების მეტაბოლიზმი, ზოგიერთი ცნობილი მემკვიდრეობითი მეტაბოლური დაავადებების წარმოშობის მითითებით.

1. BCAA დეკარბოქსილაზა (შარდის ნეკერჩხლის სიროფის დაავადება); 2. იზოვალერიან-CoA დეჰიდროგენაზა (იზოვალერიანული აციდურია); 3. 3-მეთილკროტონილ-CoA კარბოქსილაზა (3-მეთილკროტონილგლიცინურია); 4. 3-მეთილ-გლუტაკონილ-CoA ჰიდრატაზა (3-მეთილ-გლუტაკონური აციდურია ტიპი I); 5. პროპიონილ-CoA კარბოქსილაზა (პროპიონული აციდურია); 6. მეთილმალონილ-CoA მუტაზა (მეთილმალონური აციდურია) CoA, კონენზიმი A

აღნიშნული განშტოებული ჯაჭვის მქონე სამი ნეიტრალური ამინომჟავა თავდაპირველად მეტაბოლიზდება საერთო გზით: ტრანსამინირება, რასაც მოსდევს თიამინ-დამოკიდებული დეკარბოქსილირება, რაც დეფიციტურია შარდის ნეკერჩხლის სიროფის დაავადების დროს (ეტაპი 1). დეკარბოქსილირების დეფექტი პასუხისმგებელია განშტოებული ჯაჭვის მქონე და მათი შესატყვისი კეტონური მჟავების დაგროვებაზე. ლეიცილი შემდეგ მეტაბოლიზდება აცეტოაცეტატამდე და აცეტილ-CoA-მდე. სპეციფიკური ფერმენტების დეფიციტი შეიძლება გაჩნდეს ნებისმიერ ეტაპზე. კოვალერილ-CoA -დეჰიდ-

როგენაზას დეფიციტი იწვევს იზოვალერიანულ აციდურიას (ეტაპი 2) მაღალ-ტოქსიური სუბსტრატით – იზოვალერატით. ბიოტინდამოკიდებული ფერმენტის, 3-მეთილკროტონილ – CoA-კარბოქსილაზის დეფიციტი (ეტაპი 3), აპო-ფერმენტ დეკარბოქსილაზას მუტაციის, ან ბიოტინის ანომალური მეტაბოლიზმის შედეგად, იწვევს 3-მეთილკროტონილ-გლიცინურიას (იხ. ბიოტინიდაზისადმი მგრძნობიარე დაავადებები). 3-მეთილგლუტაკონური აციდურია ტიპი I (ეტაპი 4) არის იშვიათი დაავადება, გამონეწული ლეიციონის კატაბოლიზმის დეფექტით. ვალინის და იზოლეიციონის კატაბოლიზმი წარმოშობს როგორც პროპიონილ-CoA-ს, ისე მეთილმალონილ-CoA-ს. პროპიონილ-CoA-ს სხვა სახის პრეკურსორები არიან მეთიონინი, თრეონინი, ნახშირის ატომთა კენტი რიცხვის მქონე ცხიმოვანი მჟავები და ქოლესტერიონის დამატებითი ჯაჭვი. პროპიონილ-CoA, ბიოტინდამოკიდებული დეკარბოქსილაზას საშუალებით, წარმოშობს მეთილმალონილ-CoA-ს (ეტაპი 5), რომლის დეფიციტი გამონეწულია როგორც აპოენზიმ-დეკარბოქსილაზას მუტაციით (პროპიონული აციდურია), ისე ბიოტინის ანომალური მეტაბოლიზმით. მეთილმალონილ-CoA კონვერტირდება სუქცინილ-CoA-დ ორი თანმიმდევრული ნაბიჯით – მეთილ-CoA ეპიმერაზით და შემდეგ B<sub>12</sub>-დამოკიდებული მეთილმალონილ-CoA მუტაზით (ეტაპი 6). აღნიშნულთაგან რომელიმე ფერმენტის დეფიციტი იწვევს მეთილმალონურ აციდურიას. B<sub>12</sub>-ის ანომალური მეტაბოლიზმი პასუხისმგებელია მეთილმალონური აციდურიის ერთ-ერთ ვარიანტზე. ამ ჯგუფის ყველა დაავადებისთვის დამახასიათებელია დამემკვიდრების აუტოსომურ-რეცესიული ტიპი; გამონაკლისს წარმოადგენს 2-მეთილ-3-ჰიდროქსიბუთირილ CoA-დეჰიდროგენაზას დეფიციტი, რომელიც X-თან შეჭიდული დაავადებაა. ანტენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ამნიონის სითხეში მეტაბოლიტების განსაზღვრით, ქორიონის ხაობის, ან ამნიონის უჯრედების ნიმუშებში სპეციფიკური ფერმენტების აქტივობის განსაზღვრით, ან/და პათოგენური მუტაციების დადგენით. ახალშობილების სკრინინგის პროგრამამ, მუტაციების კვლევებთან ერთად, გამოავლინა, რომ იზოვალერიული აციდურიის და 3-მეთილკროტონილგლიცინურიის მქონე პაციენტთა გარკვეულ ნაწილში ადგილი აქვს მსუბუქი ფენოტიპის განვითარებას, ან დაავადება მიმდინარეობს უსიმპტომოდ.

**განშტოებული ჯაჭვის მქონე ამინმჟავების დარღვევების პათოგენეზი**

განშტოებული ჯაჭვის მქონე ამინმჟავების დარღვევების დროს თავის ტვინის დაზიანების პათოგენეზი არასრულყოფილადაა შესწავლილი. მწვავე

დაავადების მქონე პაციენტებში ტოქსიკური მეტაბოლიტების დაგროვება შეიძლება იყოს ენერგიის დეფიციტის მიზეზი პირუფატის დაჟანგვაში, კრებსის ციკლში ან მიტოქონდრიების სუნთქვით ჯაჭვში მონაწილე გარკვეული ფერმენტების ინჰიბირების გამო. ბაზალური ბირთვების განსაკუთრებული მგრძნობელობის გამო ენერგიის ნაკლებობისადმი, ისინი ჩართულია ყველა აღნიშნულ პროცესში, განსაკუთრებით – მეთილმალონური და პროპიონული აციდური კლინიკურ მიმდინარეობაში. შარდის ნეკერჩხლის სიროფის დაავადების მქონე პაციენტებში ლეიცინის მაღალმა დონემ შეიძლება გამოიწვიოს კატექოლამინების სინთეზის დეფექტი მეორადად, ტვინის მიერ თიროზინის და ტრიფტოფანის დეფექტური შთანთქმის გამო. ასევე, მეთილმალონური მჟავას ურთიერთქმედებამ სუქცინატთან შეიძლება შეამციროს გამაამინოერბოს მჟავას (გაემ) სინთეზი. ყველა ნეიტრალური ამინომჟავას დეფექტური ტრანსპორტის გამო ირლევა მიელინის სინთეზი. დაგროვილი პროპიონილ-CoA და მეთილმალონილ-CoA კენტი მოლეკულების და განშტოებული ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავების წინამორბედებს წარმოადგენს. მათი ჩართვა ლიპიდურ შრეებში პასუხისმგებელია ცნს-ში ლიპიდური მემბრანების ანომალურ სინთეზზე.

**განშტოებული ჯაჭვის მქონე ამინომჟავების დარღვევების კლინიკური სურათი**

### **მძიმე ნეონატალური ფორმა**

განშტოებული ჯაჭვის მქონე ამინომჟავების დარღვევების მძიმე ნეონატალური ფორმის დროს სანყისი რამდენიმე დღიანი უსიმპტომო პერიოდის შემდეგ, ვითარდება ტოქსიკური ენცეფალოპათია კეტოზით, ან კეტოაციდოზით. დაავადების პირველი ნიშნებია ცუდი კვება და ძილიანობა, რასაც მოსდევს კომა, რესპირაციული დისტრესი, სლოკინი, გულყრები, ბრადიკარდია და ჰიპოთერმია, შესაძლოა გენერალიზებული ჰიპერტონია და ბოქსირების მსგავსი, ან პედალური მოძრაობები. დაავადებულ ჩვილებს შეიძლება განუვითარდეთ ტვინის შეშუპება ყიფლიბანდის დაჭიმვით, რაც ცნს-ის ინფექციაზე ბადებს ეჭვს. ეეგ-ზე ხშირად ვლინდება “აღმოცენება-დათრგუნვის“ პატერნი. ბიოქიმიური დარღვევები მოიცავს მეტაბოლურ აციდოზს და კეტონურიას, ჰიპერამონემიასთან და ჰიპერლაქტაციდემიასთან ერთად. ადრეული დიაგნოსტიკისა და თანმიმდევრული მართვის პირობებში, დაავადების ხანმოკლე პროგნოზი გარკვეულწილად უმჯობესდება. მოგვიანებით, მკურნალობის მიუხედავად,

ხშირია მწვავე. სიცოცხლისთვის საშიში მორეციდივე ეპიზოდები, რომლებიც კლინიკური გამოვლინებებით გვიანი გარდამავალი ფორმების მსგავსია.

### შარდის ნეკერჩხლის სიროფის დაავადება

შარდის ნეკერჩხლის სიროფის დაავადების შემთხვევაში დაბადებიდან რამდენიმე დღეში შეიმჩნევა ტკბილი ნეკერჩხლის სიროფის მსგავსი სუნი. ამ პაციენტებს დეჰიდრატაცია და მეტაბოლური აციდოზი არ აღენიშნებათ. მათი რუტინული ბიოქიმიური ტესტები ნორმაშია. პათოლოგია დგინდება მხოლოდ პლაზმის განშტოებული ჯაჭვის მქონე ამინომჟავებში; აღსანიშნავია, რომ შარდის ორგანული მჟავების გამოკვლევისას ხდება 2-კეტომჟავების (DNPH სკრინინგ-ტესტი) აღმოჩენა. პაციენტის მდგომარეობა სწრაფად უარესდება და ვითარდება კომა.



სურ. 11. მეთილმალონური აციდურია. 8 თვის ბავშვის თავის ტვინის T2 გამოსახულებაზე ჩანს მკრთალი ბირთვების არეში სიმეტრიული, მაღალი ინტენსივობის სიგნალი, ასევე, აშკარა მიელინოზაციის შეფერხება.

### იზოვალერიანული აციდურია, პროპიონული აციდურია და მეთილმალონური აციდურია

იზოვალერიანული აციდურიის, პროპიონული აციდურიის და მეთილმალონური აციდურიის დროს ხშირია დეჰიდრატაცია. პაციენტებს აღენიშნებათ მეტაბოლური აციდოზი, გაზრდილი ანიონური ნაპრალით და კეტონურიით. როგორც წესი, ვლინდება ჰიპერამონემია და ლაქტატის ზომიერი მომატება.

ნეიტროპენიის, თრომბოციტოპენიის, ან პანციტოპენიის გამო შეიძლება, აღნიშნული მდგომარეობები არასწორად დიაგნოსტირდეს, როგორც სეფსისი.

### გარდამავალი და გვიანი ფორმები

გარდამავალი და გვიანი ფორმების მქონე პაციენტთა პაციენტთა დაახლოებით ერთ მესამედს განმტოებული ჯაჭვის მქონე დარღვევები აღნიშნებათ ბავშვობაში, იშვიათად კი – მოზარდობის, ან მოზრდილთა ასაკშიც კი. ხშირია მისი მორეციდივე მიმდინარეობა, რომელთა დროსაც რემისიის პერიოდში პაციენტების უმეტეს ნაწილს ჯანმრთელი ადამიანის მაჩვენებლები აქვთ. უმეტეს შემთხვევაში დებიუტის ტრიგერს წარმოადგენს ცილების კატაბოლიზმის გამძაფრებელი მოვლენები (ინფექცია, ტრავმა და სხვ.), ან ცილის ქარბი მიღება, თუმცა, ხშირად კონკრეტული მიზეზი შესაძლოა ვერც კი დადგინდეს. ძირითადი გამოვლინებაა განმეორებითი კომატოზური ეპიზოდები, ან ძილიანობა, თანხლებული ატაქსიით. კომას, უმეტესწილად, სხვა ნევროლოგიური დარღვევები არ ახლავს თან. დაავადების მეტაბოლურ წარმოშობაზე მიუთითებს კეტოაციდოზი. მიუხედავად ამისა, ზოგიერთ პაციენტს აღენიშნება მწვავე ჰემიპლეგია, ან ჰემიანოფსია, ზოგჯერ – ტვინის შეშუპების ნიშნები, რაც ახდენს ცერებროვასკულური დაავადებების, ან ცნს-ის სიმსივნის იმიტაციას (სურ.11). ამ ეპიზოდის დროს დაავადება შესაძლოა ლეტალური გამოსავლითაც კი დასრულდეს. შარდის ნეკერჩხლის სიროფის დაავადების რამდენიმე შემთხვევაში აღნერილია ტვინის მძიმე შეშუპება ლეროს კომპრესიით. დიფუზური ნეიროვიზუალიზაციითა და ბმრ- სპექტროსკოპიით ვლინდება შექცევადი ციტოტოქსიური შეშუპება. აღნიშნული გართულება შეიძლება იყოს სიკვდილის ძირითადი მიზეზი მწვავე დეკომპენსაციის ეტაპზე განმტოებული ჯაჭვის მქონე პაციენტებში. იმ ბავშვთა დიდ ნაწილში, რომელთაც აღენიშნებოდათ ხანგრძლივი, ან განმეორებითი მეტაბოლური დეკომპენსაცია, ხშირია ტვინის პერმანენტული დაზიანება. ყველაზე ტიპურ რეზიდუალურ სიმპტომს წარმოადგენს გულყრები. ნეიროგამოსახვით, ჩვეულებრივ, ვლინდება თავის ტვინის ატროფია და მიელინიზაციის შეფერხება. ყველაზე ხშირად ზიანდება თავის ტვინის ლერო, ბაზალური ბირთვები, კეფის, პერივენტრიკულური და ნათხემის თეთრი ნივთიერება. პაციენტებს ორგანული აციდურიებით, განსაკუთრებით – მეთილმალონური და პროპიონული აციდურიით, შეიძლება განუვითარდეთ მწვავე, ან პროგრესირებადი ექსტრაპირამიდული სინდრომი ბაზალური ბირთვების ბილატერალური ნეკროზის, ან თეთრი ნივთიერების გავრცობილი დეგენერაციის გამო.

### ქრონიკული პროგრესირებადი ფორმები

ჰიპოტონია, კუნთების სისუსტე, განვითარების არასპეციფიკური შეფერხება და გულყრები ძალზე იშვიათად წარმოადგენს იზოვალერიანული, მეთილმალონური და პროპიონული აციდურიის იზოლირებულ გამოვლინებებს. უმეტესწილად ისინი თანხლებულია საჭმლის მონელების და ნუტრიციული დარღვევების სიმპტომებით, ზოგჯერ – ზრდის შეფერხებით.

### განმტოებული ჯაჭვის მქონე სხვა დაავადებები

3-მეთილ-კროტონგლიცინურიის მქონე ახალშობილებში, რომელთა დიაგნოსტიკა ხდება ტანდემური მას-სპექტროსკოპიის საშუალებით, დაავადება, ჩვეულებრივ, უსიმპტომოდ მიმდინარეობს. 3-მეთილგლუტაკონური აციდურია ტიპი I შეიძლება წარმოდგენილი იყოს მსუბუქი ნევროლოგიური დარღვევებით და მეტყველების განვითარების დაყოვნებით. მალონური აციდურია ზოგჯერ ვლინდება განვითარების შეფერხებით, ან გულყრებით, კუნთების სისუსტით და კარდიომიოპათიით. 2-მეთილბუთირილგლიცინურია და იზობუთირილგლიცინურია იშვიათადაა აღწერილი ჩვილებში. მათ ახასიათებთ კუნთების სისუსტე და განვითარების შეფერხება. იზობუთირილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი არის ვალინის მეტაბოლიზმის დეფექტი და პირველად აღწერილი იქნა კარდიომიოპათიის, ანემიის და კარნიტინის მეორეული დეფიციტის მქონე ბავშვის შემთხვევაში. ახალშობილთა სკრინინგის დროს ხდება C4-აცილკარნიტინის დონის მატების დეტექცია სისხლის მშრალ წვეთში. აღნიშნული სკრინინგის შედეგია ის, რომ დიაგნოსტიკა აღნიშნული პათოლოგიის სულ უფრო მეტი შემთხვევა ახალშობილებში, რომელთაგან, ზოგიერთ შემთხვევაში, დაავადება შესაძლოა უსიმპტომოდ კი მიმდინარეობდეს. იზობუთირილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტის დადასტურება შესაძლებელია მოლეკულურ-გენეტიკური ანალიზის საშუალებით. ამ დროს ხდება იმ გენის მუტაციის აღმოჩენა, რომელიც ახდენს იზობუთირილ-CoA დეჰიდროგენაზას (ACAD8) კოდირებას. 2-მეთილ-3-ჰიდროქსიბუთირილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტი შეიძლება პასუხისმგებელი იყოს X-თან შეჭიდულ, პროგრესირებად ნეიროდეგენერაციულ დაავადებაზე. მას სიცოცხლის მეორე წლიდან ახასიათებს კლინიკური სიმპტომები, რომლებიც თავის ტვინის ნეონატალური ჰიპოქსიურ-იშემიური დაზიანების დროს არსებული კლინიკური გამოვლინების მსგავსია. სხვადასხვა ორგანული აციდურიების პროგრესირებადი ფორმები იწვევს მოძრაობით დარღვევებს, ძირითადად – ქორეის სახით და ინტელექტუალურ უნარშეზღუდვას.



## განშტოებული ჯაჭვის მქონე ამინმჟავების დარღვევათა ბიოქიმიური დიაგნოზი

განშტოებული ჯაჭვის მქონე ამინმჟავების დარღვევათა ბიოქიმიური დიაგნოზი დაფუძნებულია მეტაბოლიზმის ბლოკადის შედეგად წარმოქმნილი ანომალური შუალედური სუბსტრატების და მათი ქვეპროდუქტების ამოცნობაზე. შარდის ნეკერჩხლის სიროფის დაავადების მქონე პაციენტების ამინმჟავური ქრომატოგრაფია ხასიათდება ლეიცინის, ვალინის და იზოლეიცინის მაღალი დონით პლაზმასა და შარდში და ალოიზოლეიცინის არსებობით. ამის საპირისპიროდ, ყველა სხვა ფერმენტული ბლოკი იწვევს ორგანული მჟავების დაგროვებას პლაზმაში და შარდით ექსკრეციას, დიაგნოსტიკდება აირსითხვანი ქრომატოგრაფიით და მას-სპექტრომეტრიით; ამინმჟავური ქრომატოგრაფია კი დიაგნოსტიკის საშუალებას არ იძლევა. ტანდემური მას-სპექტრომეტრია ამოიცნობს ამ დარღვევებს აცილკარნიტინის ანომალური პროფილის ხარჯზე, რაც ჩნდება სპეციფიკური აცილკარნიტინების დაგროვების გამო, ან პროპიონული აციდურიის და მეთილმალონური აციდურიის და ლეიცინის, ვალინის და იზოლეიცინის განსაზღვრით სისხლის მშრალ ნეეთში. საბოლოო დიაგნოსტიკა საჭიროებს ფიბრობლასტებში, ან ლეიკოციტებში სპეციფიკური ფერმენტული აქტივობის განსაზღვრას და/ან პათოგენური მუტაციების დადგენას შესაბამის გენებში.

## მკურნალობა

განშტოებული ჯაჭვის მქონე ამინმჟავების დარღვევათა მკურნალობის მიზანია ტოქსიკური მეტაბოლიტების შემცირება. ყველაზე მწვავე დაავადების მქონე ბავშვებს ახალშობილობის პერიოდში სჭირდებათ აგრესიული ნუტრიციული თერაპია და ეგზოგენური დეტოქსიკაცია. ხანგრძლივი დიეტური მკურნალობა გულისხმობს ცილების შეზღუდვას და კარგად დაბალანსებულ კვებას. ზოგიერთი ვიტამინი სპეციფიკური ფერმენტული პროცესების კოფაქტორია, ამიტომ ყველა ცალკეულ შემთხვევაში საჭიროა ამ ვიტამინების რეგულარული გამოკვლევა. აღნიშნული თერაპიული კვლევა გამოავლენს პაციენტებს, რომლებიც რეაქტიულნი არიან ვიტამინების მიმართ, აქვთ ნაკლებად მძიმე დაავადება და, შესაბამისად, საჭიროებენ ნაკლებად მკაცრ დიეტას. ორგანული აციდურიების დროს სისტემატურად გამოიყენება სუპლემენტაცია L-კარნიტინით. იზოვალერიანული აციდურიის და 3-მეთილკროტონილგლიცინურიის დროს L-გლიცინით და L-კარნიტინით სუპლემენტაცია ზრდის მეტაბოლიტების შარდით ექსკრეციას და წარმოადგენს დეტოქსიფიკაციის ეფექ-



ტურ გზას. ადრეული დიაგნოსტიკის და მკურნალობის მიუხედავად, ეს ბავშვები ნებისმიერ ასაკში არიან სიცოცხლისთვის საშიში მეტაბოლური დისბალანსის და ნევროლოგიური გართულებების რისკის ქვეშ. ამასთანავე, ბევრ პაციენტს მეთილმალონური და პროპიონული აციდურიით აღენიშნება პროგრესირებადი ნევროლოგიური დისფუნქცია ინტელექტის დაქვეითებით, ატაქსიით, კუნთების სისუსტით და მძიმე ნუტრიციული სტატუსით. სხვა გართულებები ეხება თირკმლებს, კუჭქვეშა ჯირკვალს და გულს. ამ ხანგრძლივი გართულებების გამო, საჭიროა ღვიძლის და თირკმლის ტრანსპლანტაცია. მიუხედავად ამისა, არც ერთ ამგვარ ტრანსპლანტაციას არ შესწევს ბაზალური განგლიების ნეკროზის და მწვავე ნევროლოგიური გართულებების პრევენციის უნარი. მწვავე და ქრონიკული მართვა საჭიროებს მუდმივ ზედამხედველობას და გადახედვას რეგულარული განახლებული ინფორმაციის გათვალისწინებით.

## ორგანული აციდურიები

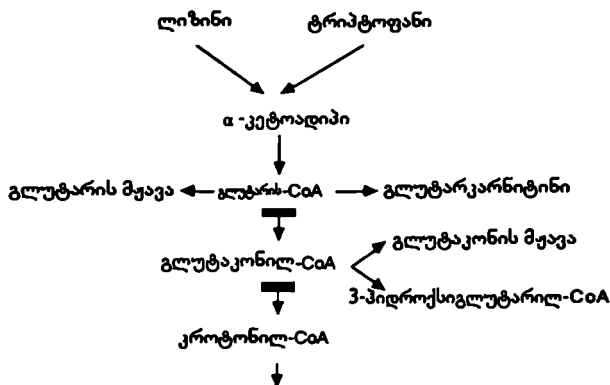
### გლუტარილაციდურია ტიპი 1 (GA I)

გლუტარილაციდურია არის ლიზინის, ჰიდროქსილიზინის და ტრიფტოფანის კატაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევა, რომელიც კლინიკურად ვლინდება ექსტრაპირამიდული სინდრომით, დისტონიით და ქორეოათეტოზით, პათომორფოლოგიურად – ზოლიანი სხეულის დეგენერაციით, ხოლო ბიოქიმიურად – გლუტარილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტით.

### ბიოქიმიური და გენეტიკური საფუძველი

გლუტარილაციდურია აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, გამოწვეული გლუტარილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფექტით რიბოფლავინდამოკიდებული ფერმენტში, რომელიც აკატალიზებს გლუტარილ-CoA -ს დეჰიდროგენაციას გლუტაკონილ-CoA-მდე და შემდეგ – კროტონილ-CoA-მდე (სურ.12). გლუტარილ-CoA დეჰიდროგენაზას გენი (სურ. 12, 13) მდებარეობს ქრომოსომაზე 19p13.2 და ახდენს ფლავინ-ადენინ-დინუკლეოტიდ-დამოკიდებული მიტოქონდრიული მატრიქსის პროტეინის კოდირებას, რომელიც ჩართულია L-ლიზინის, L-ჰიდროქსილიზინის და L-ტრიპტოფანის კატაბოლიზმში. ცნობილია დაავადების გამომწვევი 200-ზე მეტი მუტაცია.





სურ. 12 . გლუტარილის მჟავას მეტაბოლიზმი და გლუტარილ -CoA დეჰიდროგენაზის დეფიციტის მეტაბოლური შედეგები (მსხვილი ხაზები).

**დაგნოზი**

შარდის მჟავების ანალიზი აჩვენებს გლუტარის მჟავას, 3-ჰიდროქსიგლუტარის მჟავას და გლუტაკონის მჟავას დონის მომატებას. გლუტარილკარნიტინის აღმოჩენა შეიძლება აიროვანი ქრომატოგრაფიით/ მას-სპექტრომეტრიით (ორგანული მჟავები) და ტანდემური მას-სპექტრომეტრიით (აცილკარნიტინები). საბოლოო დიაგნოზის ვერიფიცირდება აქტივობის განსაზღვრით ფიბრობლასტებში, ლეიკოციტებში, ან ლეიქლის ბიოპტატებში, თუმცა, კორელაცია ნარჩენ აქტივობასა და კლინიკურ ფენოტიპს შორის სუსტია. პრენატალური დიაგნოზი დგინდება ამნიონურ სითხეში გლუტარის მჟავას კონცენტრაციის ანალიზით, ან ამნიონის უჯრედების კულტურის დნმ-ში გლუტარილ-CoA დეჰიდროგენაზას აქტივობის განსაზღვრით. რამდენიმე ქვეყანაში გლუტარილ-აციდურია ტიპი 1 შეტანილია ახალშობილთა სკრინინგის პროგრამებში.

**პათოფიზიოლოგია**

დადგენილია, რომ გლუტარის და 3-ჰიდროქსიგლუტარის მჟავებით (რომლებსაც აქვთ სტრუქტურული მსგავსება ამეზნებ ამინმჟავა გლუტამატთან) ინიცირებული ბიოქიმიური კასკადი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ამ დაავადების პათოგენეზში. შესაძლოა, აღნიშნულ პროცესში მონაწილეობს N-მეთილ-D-ასპარტატის (NMDA) რეცეპტორები, რაც იწვევს უჯრედების აპოპტოზს, რაც იწვევს ამეზნები და შემაკავებელი ნეიროტრანსმიტერული ტრან-

სმისიის დისბალანსს გლუტამატდეკარბოქსილაზას ინჰიბირებით, რომელსაც საკვანძო როლი აქვს გაემ-ის სინთეზში. მეორე შესაძლო პათოგენეზური მექანიზმი მდგომარეობს იმაში, რომ კინურენინის გზით ტრიფტოფანის გაზრდილი დეგრადაცია მორეციდივე ინჟექციის დროს ახდენს ქოლინის მჟავას პროდუცირებას. ქოლინის მჟავა ნეიროტოქსიურია და წარმოადგენს NMDA-რეცეპტორების აგონისტს.

სპეციფიკური ცერებრული სტრუქტურების ასაკსპეციფიკური დესტრუქციის მექანიზმს რამდენიმე ჰიპოთეზა უდევს საფუძვლად: მტკიცებულებათა უმეტესობა მიუთითებს, რომ 2-ოქსოგლუტარაზდეჰიდროგენაზას მაინჰიბირებელი, გლუტარის მჟავას, 3-OH გლუტარის მჟავას და გლუტარიკ-CoA-ს აკუმულაცია იწვევს თავის ტვინის ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის დაქვეითებას. გლუტარის მჟავა არღვევს ასტროციტებსა და ნეირონებს შორის დიკარბონმჟავას ტრანსპორტს, ხოლო 3-OH გლუტარის მჟავა ააქტივებს გლუტამატერგულ ნეიროტრანსმისიას.

### გლუტარილაციდურია ტიპი 1-ის კლინიკური სურათი

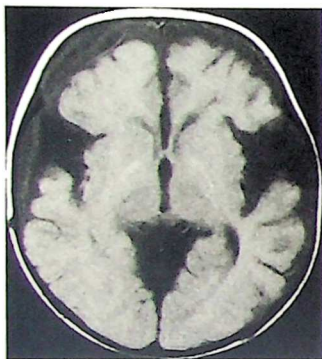
გლუტარილაციდურია ტიპი 1-ით დაავადებული ბავშვები თავიდან, პირველი რამდენიმე თვის მანძილზე, ნორმალურად ვითარდებიან, თუმცა, აქვთ მსუბუქი ჰიპოტონია, გაღიზიანებადობა და ნევროტული ქცევა. მაკროცეფალია აღინიშნება დაბადებისას, ან სიცოცხლის პირველ თვეებში და მნიშვნელოვან ადრეულ ნიშანს წარმოადგენს (სურ. 13). ტიპიურ, არანამკურნალებ შემთხვევებში 3-დან 36 თვემდე ასაკში იწყება ენცეფალიტის მსგავსი მწვავე ნევროლოგიური გამოვლინებები, რაც პროვოცირდება ცხელებით, იმუნიზაციით, ან ქირურგიული ჩარევით. ამ დროს ვლინდება ლეტარგია, ჰიპოტონია, თავის მოძრაობის კონტროლის დაკარგვა, გულყრები, ოპისტოტონუსი, სახის გრიმასული მოძრაობები, ენის პროტრუზია, რიგიდობა და დისტონია. ამგვარი კრიზის დროს დამახასიათებელი დაზიანებაა ზოლიანი სხეულის ბილატერალური ნეკროზი და შედეგად – კომპლექსური მოძრაობითი დარღვევა ინტელექტის მსუბუქი დაზიანების ფონზე. ნამყვანი ექსტრაპირამიდული სიმპტომია დისტონია, ჩვეულებრივ, თანხლებული აქსიალური ჰიპოტონიით. ასაკის მატებასთან ერთად, აღინიშნება ფიქსირებული დისტონიის და აკინეტიკური რიგიდული პარკინსონიზმის ჩამოყალიბების ტენდენცია. კრიზის მქონე პაციენტებში სიკვდილიანობის და უნარშეზღუდულობის დონე მაღალია. პაციენტთა 10-20%-ში დადასტურებული ენცეფალოპათიური კრიზის გადატანის ეპიზოდი ვერ დგინდება და ასეთ შემთხვევებში არსებობს ეჭვი ფარული დებიუ-



ტის შესახებ. აღწერილია რამდენიმე პაციენტი ფარული დებიუტით, რომელთაც დაბადების შემდეგ სწრაფად განუვითარდათ ზოლიანი სხეულის დაზიანება, თუმცა, კლინიკური სიმპტომები გამოვლინდა რამდენიმეთვიანი ლატენტური პერიოდის შემდეგ. 3 წლის ასაკიდან ენცეფალოპათიური კრიზების რისკი იკლებს. ნეონატალური სკრინინგით აღმოჩენის შემდეგ სათანადო მკურნალობა და, განსაკუთრებით, გადაუდებელი დახმარება აუმჯობესებს პროგნოზს.

### **გლუტარილაციდურია ტიპი 1-ის გამოკვლევები**

გლუტარილაციდურია ტიპი 1-ის დროს თავ-ზურგტვინის სითხე და ნეიროფიზიოლოგიური კვლევის შედეგები ნორმაშია. ბმრ-კვლევა იმ პაციენტებში, რომელნიც დაბადებიდან დაკვირვების ქვეშ არიან, ავლენს ცნს-ის პროგრესირებად დაზიანებას. პაციენტებში აღმოჩენილი გლუტარილაციდურია ტიპი 1-სთვის დამახასიათებელი რადიოლოგიური ნიშნები წინ უსწრებს დაავადების კლინიკურ მანიფესტაციას. ყველაზე ხშირია სილვიის ღარის გაფართოება და ოპერკულიზაციის არარსებობა. ლიკვორული სივრცეების გაფართოება საფეთქლის წილთან აიხსნება საფეთქლის წილის ჰიპოპლაზიით. შესაძლოა, მეზენცეფალური ცისტერნის ჩართულობა. საკმაოდ ხშირია მწვავე სუბდურული ჰემატომები, ან ქრონიკული სუბდურული გამონაჟონი, რაც ბავშვზე ძალადობაზე ბადებს ეჭვს. ჩვეულებრივ, აღინიშნება ჩენჩოს დაზიანება იზოლირებულად, ან კუდიან ბირთვთან ერთად. სხვა რადიოლოგიური დარღვევებია მკრთალი ბირთვის და თალამუსის, დაკბილული ბირთვის, მედიალური მარყუჟის და შავი სუბსტანციის გაერცობილი დაზიანება. აღნიშნული გამოვლინებები თანხვედრაშია პათომორფოლოგიურ მონაცემებთან, რომლის თანახმად ზოლიანი სხეულის ცვლილებები მიწიმაღურია მცირე ასაკის პაციენტებში და ბევრად გამოკვეთილია უფროსი ასაკის ბავშვებში, სადაც აღინიშნება ნეირონთა კარგვა და გლიოზი. ასევე, აღწერილია მკრთალი ბირთვის დეგენერაცია და სუბკორტიკული თეთრი ნივთიერების გამოხატული ღრუბლისებრი გადაგვარება.



სურ.13. (ზემოთ) გლუტარილაციდურია ტიპი I ორ ბავშვში აქსიალური კუნთების და კიდურების გამოხატული დისტონიით. აღსანიშნავია მძიმე სქოლიოზი; (ქვემოთ) სხვა ბავშვის ბმრსურათი, რომელზეც ასახულია ბაზალური განგლიების არეში მაღალი სიგნალი და საფუძლის ნილის გამოკვეთილი ატროფია, ორივე სილივის ნაპრალის „ფსევდოკისტური“ გაფართოებით (Courtesy Dr Barthez-Carpentier, Tours.)

### გლუტარილაციდურია ტიპი I-ის მკურნალობა

გლუტარილაციდურია ტიპი I-ის მეტაბოლური მკურნალობა მოიცავს დიეტას ლიზინის დაბალი შემცველობით, კარნიტინის მიღებას და ინტენსიურ გადაუდებელ თერაპიას მორეციდივე დაავადების მწვავე ეპიზოდების დროს. აღსანიშნავია, რომ მკურნალობის დაწყება სიმპტომების გამოჩენის შემდეგ, როგორც წესი, არაეფექტიანია შეუქცევადი დაზიანების პრევენციის თვალსაზრისით. მეორადი დისტონია ხშირად ცუდად ემორჩილება მკურნალობას; მისანვდომი პრეპარატების ეფექტურობის წინასწარმეტყველება ცალკეულ პაციენტებში შეუძლებელია. პაციენტების უმეტესობას სიმპტომები არ უვითარდება, თუ მკურნალობა დაწყებულია ახალშობილობის პერიოდიდან. დიე-

ტურმა მკურნალობამ, კარნიტინთან და გადაუდებელ თერაპიასთან ერთად, აჩვენა ეფექტურობა ნევროლოგიური გართულებების პრევენციაში. რამდენიმე ხნის წინ გაანალიზებული იქნა ამ მკურნალობის ცალკეული კომპონენტის ეფექტიანობა. აღმოჩნდა, რომ შედეგი უკეთესი იყო იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ სამივე კომპონენტს (დიეტა ლიზინის დაბალი შემცველობით, კარნიტინი და გადაუდებელი თერაპია), ხოლო ძირითადი მეტაბოლური მკურნალობიდან გადახვევებმა განაპირობა შუალედური შედეგების მიღება. გადაუდებელი თერაპიის რეკომენდაციის იგნორირება ასოცირდებოდა არაკეთილსაიმედო გამოსავალთან. დიეტა ლიზინის დაბალი შემცველობით, კომბინირებული ულიზინო, ტრიპტოფანის დაბალი შემცველობის ამინმჟაფურ დანამატებთან, ასოცირდებოდა ყველაზე კარგ ნევროლოგიურ გამოსავალთან და ნორმალურ ზრდასთან. მნიშვნელოვანი პრევენციული ღონისძიებებია ინტერკურენტული დაავადებების მკურნალობა გლუკოზის მაღალკალორიული ინფუზიებით, სითხის დეფიციტის სწრაფი კორექციით და კარნიტინის მაღალი დოზების ინტრავენური ინფუზიით. აღნიშნული რეჟიმი არადამაკმაყოფილებელია შედეგების თვალსაზრისით კლინიკურად გამოვლენილი სიმპტომების მქონე ბავშვებში, თუმცა, შეუძლია მოახდინოს მომავალი ენცეფალოპათიური კრიზების და ნევროლოგიური დარღვევების პროგრესირების პრევენცია. და პირიქით, მკურნალობამ მნიშვნელოვნად შეამცირა ავადობა და სიკვდილიანობა პრესიმპტომურ პაციენტებში. აღნიშნული ფაქტორი გათვალისწინებულია ნეონატალური სკრინინგის პროგრამებში. მოძრაობითი დარღვევების ნეიროფარმაკოლოგიური მკურნალობა არადამაკმაყოფილებელია. ბაკლოფენის და ბენზოდიაზეპინების ეფექტიანობა უნებლიე მოძრაობების შესამცირებლად შეზღუდულია კუნთთა ჰიპოტონიის რისკის გამო. ანტიქოლინერგული მედიკამენტები, ინტრათეკალური ბაკლოფენი, ბოტულინის ტოქსინის ინიექციები და პალიდოტომია გამოყენებულია ძალიან მცირე სიხშირით, ერთეულ პაციენტებში.

### **კანავანის დაავადება (N-აცეტილასპარტული აციდურია)**

კანავანის დაავადება (N-აცეტილასპარტული აციდურია) ცნობილია, აგრეთვე, თავის ტვინის სპონგიოზური დეგენერაციის სახელწოდებით. იგი კლინიკურად ვლინდება ლეიკოდისტროფიის სახით. შარდსა და სისხლის პლაზმაში N-აცეტილასპარატის მჟავას აღმოჩენა ამჟამად წარმოადგენს ამ დაავადების დიაგნოსტიკურ მარკერს, თუმცა, მანამდე იგი დიაგნოსტირდებოდა თავის ტვინის ბიოფსიის საშუალებით. იგი გამოწვეულია ასპარტაცილური ფერმენ-

ტის აქტივობის დეფიციტით, რომელიც, ჩვეულებრივ, ახდენს N-აცეტილასპარატის მჟავას ჰიდროლიზის ასპარტატამდე და აცეტატამდე. ფერმენტის აქტივობა აღინიშნება სხვადასხვა ქსოვილში (თავის ტვინი, ლეიკოციტები, ღვიძლი, თირკმლები, თირკმელზედა ჯირკვლები, ფილტვები და ფიბრობლასტები).

### **ჰიდროქსიგლუტარული აციდურიები**

ჰიდროქსიგლუტარული აციდურიების კატეგორიას მიეკუთვნება სამი დაავადება: D-2-ჰიდროქსიგლუტარული აციდურია (D-2-HGA), L-2 ჰიდროქსიგლუტარული აციდურია (L-2-HGA) და კომბინირებული D, L-2-ჰიდროქსიგლუტარული აციდურია (D, L-2- HGA).

### **L-2-ჰიდროქსიგლუტარული აციდურია (L-2-HGA)**

L-2-ჰიდროქსიგლუტარული აციდურია ასოცირდება პროგრესირებად ნეიროდეგენერაციულ პროცესთან სუბკორტიკალური ლეიკოდისტროფიით, ნათხემის ატროფიით და ბაზალური ბირთვების დაზიანებით. დაავადება გამონეულა ფლავინ ადენინ დუკლეოტიდ (FAD)-დამოკიდებული L-2-ჰიდროქსიგლუტარატ დეჰიდროგენაზის დეფიციტით, იდენტიფიცირებული მუტაციით მის გენში. ფენოტიპი ჰომოზიგოტურია. დებიუტი თანდათანობითია, ვლინდება ბავშვობაში, განვითარების დაყოვნებით, ეპილევსიით და ცერებელარული ატაქსიით. პაციენტთა უმრავლესობას ახასიათებს ძალიან ნელა პროგრესირებადი მიმდინარეობა. ეს შეიძლება იყოს პროგრესირებადი მაკროცეფალია და ექსტრაპირამიდული სიმპტომები, როგორიცაა ტრემორი და დისტონია. მწვავე მეტაბოლური დარღვევები არ ვითარდება. პაციენტებს შეიძლება განუვითარდეთ ტვინის სიმსივნე. აღწერილია რამდენიმე ამგვარი შემთხვევა, L-2-ჰიდროქსიგლუტარული აციდურიის შესაძლო ონკოგენეზური როლის ხაზგასმით. დაავადების პროგრესირებასთან ერთად, თეთრი ნივთიერების დაზიანება და ბაზალური ბირთვების სიგნალის ინტენსივობა ხდება უფრო დიფუზური, რასაც მოსდევს თეთრი ნივთიერების ატროფია. დაავადების ბიოქიმიური პატერნი არის ლიზინის დაგროვება სხეულის სითხეებში, ჩვეულებრივ, თავ-ზურგტვინის სითხეში უფრო მეტი კონცენტრაციით, ვიდრე პლაზმაში. აღწერილია რეცესიული მუტაციები L2HGDH-ში.

### **D-2-ჰიდროქსიგლუტარული აციდურია**

D-2-ჰიდროქსიგლუტარული აციდურია (D-2-HGA), რომელიც ხასიათდება D-2-HG-ის დონის მომატებით, არის ან აუტოსომურ -რეცესიული

D2HGDH6-ის მუტაციის შედეგი (ტიპი I), ან გამოწვეულია განმეორებითი, ჩვეულებრივ – ახალი, დომინანტური, ფუნქციის შემძენი მუტაციებით IDH27 გენში (ტიპი II). D-2-HGA-ის ორივე ტიპის შემთხვევაში გამოვლინებები მოიცავს განვითარების შეფერხებას, ჰიპოტონიას და გულყრებს. ორივე გენეტიკური ტიპისთვის საერთო კლინიკური ნიშნებია განვითარების შეფერხება, ჰიპოტონია და გულყრები. ყველა ტიპი II-ის მქონე პაციენტს აღენიშნება განვითარების უფრო მძიმე დაყოვნება, ვიდრე ტიპი I-ს დროს, ხოლო კარდიომიოპათია მხოლოდ ტიპი II-ის დროსაა აღწერილი. ყველა სხვა სიმპტომი აღინიშნება ორივე ტიპის დროს. კლინიკური სურათი შეიძლება წარმოდგენილი იყოს მძიმე ნეონატალური ფორმით, რომელიც ხასიათდება ადრეული ენცეფალოპათიით, გამოხატული ჰიპოტონიით, ქერქული სიბრმავეთ და განვითარების დაყოვნებით. შედარებით მსუბუქი ვარიანტის კლინიკური სურათი უფრო ვარიანტულია, ყველაზე ხშირია განვითარების განვითარება და ჰიპოტონია. მძიმე პაციენტებში თავის ტვინის ბმრ სიცოცხლის პირველ თვეებში ავლენს თავის ტვინის მომნიშვნელობის დაყოვნებას, პერივენტრიკულური თეთრი ნივთიერების დაზიანებას და სუბეპენდიმურ კისტებს. მსუბუქი ფენოტიპის შემთხვევაში, ასევე, აღწერილია მსგავსი ბმრ-დარღვევები. ბიოქიმიური დიაგნოზი ემყარება D-2-HGA-ის დონის მკვეთრ მომატებას პლაზმაში, შარდსა და თავ-ზურგტვინის სითხეში, D-2-ჰიდროქსილ-გლუტარიკდეჰიდროგენაზას დეფექტური აქტივობის გამო. დიაგნოზი დასტურდება გენის სექვენირებით და მუტაციის იდენტიფიცირებით D2HGDH6-ში ან IDH27 -ში.

### კომბინირებული d-2-ჰიდროქსიგლუტარული აციდურია

კომბინირებული d-2- და L-2-ჰიდროქსიგლუტარული აციდურია (D, L-2-HGA) ხასიათდება ორივე, D-2-HG და L-2-HG მჟავების, მომატებული დონით სხეულის სითხეებში. კლინიკური გამოვლინებაა მძიმე ნეონატალური ეპილეფსიური ენცეფალოპათია, სუნთქვის უკმარისობა, განვითარების შეჩერება და ადრეული სიკვდილი. კლინიკურ სურათს ემატება დისმორფიზმი. დაავადება გამოწვეულია რეცესიული მუტაციებით გენში (SLC25A1), რომელიც ახდენს მიტოქონდრიული ციტრატის გადამტანის კოდირებას.

## ვიტამინების მეტაბოლიზმის დარღვევები

### ბიოტინის მეტაბოლიზმი

ბიოტინის მეტაბოლიზმის დეფექტი მულტიკარბოქსილაზას დეფიციტით იწვევს მძიმე ნევროლოგიურ დარღვევებს ჰიპერლაქტატემიით. გამონაყარი კანზე, ალოპეცია და სუნთქვის პრობლემები დაავადების ძირითადი გამოვლინებებია. მიუხედავად ამისა, ისინი ყოველთვის არ არის წარმოდგენილი და დიაგნოზზე ეჭვი უნდა იქნეს მიტანილი ჰიპერლაქტატემიის ყველა შემთხვევის დროს. ჰემატოენცეფალურ ბარიერში ბიოტინის დეფექტური ტრანსპორტით განპირობებული ბაზალური განვლიების ბიოტინმგრძნობიარე დაავადება აღწერილი იქნა პაციენტებში ახლო აღმოსავლეთის ოჯახებიდან. აღნიშნული მდგომარეობა ემორჩილება მკურნალობას ბიოტინის მაღალი დოზებით; ამიტომაც, მისი ადრეული დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვანია.

### ბიოქიმიური და გენეტიკური საფუძველი

ადამიანის ორგანიზმში ბიოტინი ოთხი კარბოქსილაზის კოფაქტორს წარმოადგენს, ესენია: აცეტილ-CoA კარბოქსილაზა, პროპიონილ-CoA კარბოქსილაზა, ბეტა-მეთილ-კროტონილ-CoA კარბოქსილაზა და პირუვატკარბოქსილაზა. ცნობილია სამი ფერმენტის იზოლირებული დეფექტის შესახებ. მულტიკარბოქსილაზას დეფიციტზე პასუხისმგებელია ბიოტინის შიდაუჯრედული უტილიზაციის ორი დეფექტი: პოლოკარბოქსილაზსინთეტაზას დეფიციტი წარმოადგენს აპოკარბოქსილაზების ბიოტინირების დარღვევას; ბიოტინიდაზას დეფიციტი კი ბიოტინის გადამუშავების დარღვევაა. მულტიკარბოქსილაზას დეფიციტი იწვევს დამახასიათებელ ორგანულ აციდურიას, რომელიც შეიცავს ლაქტატის, მეთილკროტონილგლიცინის და პროპიონილ-CoA დერივატებს. ფერმენტის დეფიციტი დგინდება ლეიკოციტებში ან ფიბრობლასტების კულტურაში, ხოლო ბიოტინიდაზას აქტივობა შეიძლება განისაზღვროს შრატში. შესაძლებელია ორი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების პრენატალური დიაგნოსტიკა. ბიოტინიდაზას და HCS გენები კარტირებულია, შესაბამისად, 3p25 და 21q22.1 ქრომოსომებზე. ასევე არსებობს ბაზალური ბირთვების ბიოტინმგრძნობიარე დაავადება, რომელსაც არ გააჩნია ბიოქიმიური მარკერი. ეს უკანასკნელი დაკავშირებულია SLC19A3 ტრანსპორტერის გენის მუტაციასთან, რომელიც კარტირებულია 2q36.3 ქრომოსომაზე.





## მულტიკარბოქსილაზას დეფიციტის კლინიკური სურათი

მულტიკარბოქსილაზას დეფიციტი ვლინდება როგორც ნეონატალურ და ჩვილობის ასაკში, ისე ბავშვობის პერიოდში ნევროლოგიური სიმპტომებით, გამონაყრით კანზე და კეტოაციდოზით. ახალშობილებს შესაძლოა აღენიშნოთ მეტაბოლური აციდოზი, ჰიპერამონემია, ტაქიპნოე, საკვების მიღების სირთულე, ჰიპოტონია და გულყრები. დიაგნოზზე ეჭვი ჩნდება შარდში ორგანული მჟავების შემადგენლობის ანომალიების გამო. ბიოტინის მაღალმა, 200 მგ-მდე დოზამ, შეიძლება განაპირობოს მდგომარეობის გაუმჯობესება, თუმცა, პაციენტთა უმეტესობა რეაგირებს 10-20 მგ-ზე დღეში. დაავადების დაწყების ერთნაირი ასაკის მიუხედავად, ნეონატალური ფორმების უმეტესობა გამოწვეულია ჰოლოკარბოქსილაზა სინთეზის დეფიციტით, ხოლო ფორმები მოგვიანებითი დებიუტით – ბიოტინინდაზას დეფიციტთან. ნეონატალურ ფორმებს აქვთ სხვა ნეონატალურ ორგანულ აციდურებთან საერთო კლინიკური და ბიოლოგიური თავისებურებები. ბიოტინინდაზას დეფიციტის კლინიკური სურათი უფრო ვარიანტულია: დებიუტი შეუმჩნეველია, ხოლო ნევროლოგიური გამოვლინებები სიცოცხლის პირველ წელს – მრავალფეროვანი.

ასეთ მძიმე შემთხვევებში (ბიოტინინდაზას აქტივობა 10%-ზე დაბალი) ნევროლოგიური და კანის გამოვლინებები ჩნდება 2-დან 5 თვემდე ასაკში. მორეციდივე ინფექციებს მოსდევს პროგრესირებადი ძილიანობა ჰიპოტონიითა და ატაქსიით. ყველაზე ხშირი, ზოგჯერ დიდი ხნის მანძილზე იზოლირებული, გამოვლინებებია, რეფრაქტერული გულყრები და ჰიფსარიტი. ერითემატოზული გამონაყარი, ალოპეცია, კონიუნქტივიტი და ბლექარიტი დაავადების მთელი პერიოდის მანძილზე ვლინდება, და შესაძლო გაუმჯობესების მიუხედავად, პროგრესირებადი. ქრონიკული ფორმების დროს ადგილი აქვს ან სტაბილურ პროგრესირებას, ან გამწვავებათა სერიებს, რომელთა შორის მდგომარეობა თითქოს ნორმალურია. ყველაზე ხშირი ნევროლოგიური სიმპტომებია არამყარი სიარული, ატაქსიის ეპიზოდები, ჰიპოტონია და განვითარების რეგრესი. ზოგიერთ ბავშვს აქვს სპასტიური პარაპლეგია გამოწვეული ზურგის ტვინის დემიელინინაციით. ბიოქიმიური ანალიზი არ არის რთული იმ შემთხვევაში, როდესაც ლაქტაციდოზი ასოცირებულია სპეციფიკურ ორგანულ აციდურასთან. ბიოტინინდაზას აქტივობა განისაზღვრება სისხლის მშრალ წვეთში და ეს მეთოდი ზოგიერთ ქვეყანაში გამოიყენება ნეონატალური სკრინინგის დროს. მკურნალობის მიუხედავად, პერსისტირებს ინტელექტის მსუბუქი დარღვევა, ატაქსია, ოპტიკური ატროფია, მხედველობითი გამოწვეული



ოტენცილების დარღვევა, ბადურის დისფუნქცია და ნეიროსენსორული სმენარლუნგობა.

### **ბაზალური ბირთვების ბიოტინმგრძნობიარე დაავადება**

ბაზალური ბირთვების ბიოტინმგრძნობიარე დაავადება აუტოსომურ-რეცესიული მდგომარეობაა, რომელიც იწყება ბავშვობაში ენცეფალოპათიის ქვემნეავე ეპიზოდებით, პროვოცირებულით ცხელებით; ხასიათდება ცნობიერების ცვლილებებით, დიზართრიით, დისტონიით და კვადრიპლეგიით. ენცეფალოპათიური კრიზების დროს ბიოტინით მკურნალობა რამდენიმე დღეში იწვევს მდგომარეობის გაუმჯობესებას. ზოგიერთ პაციენტს დაავადების საწყის პერიოდში აღენიშნება გენერალიზებული ეპილექსია. თავის ტვინის ბმრკვლევიტ დგინდება დამახასიათებელი სურათი კუდიანი ბირთვის თავის და ჩენჩოს ბილატერალური შეშუპებით და შემდგომი ნეკროზით. დაავადება ასოცირებულია მუტაციებთან SLC19A3 გენში, რომელიც ახდენს თიამინის ტრანსპორტერის – hTHT2-ის კოდირებას. არსებობს მონაცემები, რომ SLC19A3-ის მუტაციების მქონე პაციენტთა უმეტესობას დაავადება დაეწყო 1 თვიდან 12 წლამდე ასაკში; პაციენტთა 2/3-ში დიაგნოსტირებულია ბაზალური ბირთვების ბიოტინმგრძნობიარე დაავადება, ხოლო დანარჩენები კლასიფიცირდა, როგორც Leigh-ის დაავადება, ან ვერნიკეს ენცეფალოპათია. აღნიშნული მიუთითებს, რომ ბაზალური ბირთვების ბიოტინმგრძნობიარე დაავადება აღნიშნულ დაავადებათა კლინიკური კონტინუუმიია.

### **მულტიკარბოქსილაზას დეფიციტის მკურნალობა**

მულტიკარბოქსილაზას დეფიციტის მქონე პაციენტების კლინიკური და ბიოლოგიური გამოვლინებები, როგორც წესი, რამდენიმე დღეში უკუვითარდება ორალური ბიოტინით მკურნალობის ფონზე. ჩვეულებრივ, ბიოტინის სტანდარტული დოზაა 5-10 მგ/დღეში. პოლოკარბოქსილაზა სინთეტაზას მძიმე დეფიციტის მქონე პაციენტებს შესაძლოა დასჭირდეთ ცილის მიღების შეზღუდვა და ბიოტინის უფრო მაღალი დოზა. ბიოტინიდაზას დეფექტის მქონე ბევრ სიმპტომურ პაციენტს აქვს ნარჩენი მოვლენები მსუბუქი კოგნიტური დაყოვნებით და მხედველობის და სმენის დაქვეითებით. და პირიქით, იმ პაციენტებში, სადაც ჩატარდა პრევენციური მკურნალობა განვითარება ნორმის ფარგლებშია. ადრეული მკურნალობა ბიოტინის მაღალი დოზით (5-10 მგ/დღ), რამდენიმე დღეში უკუაქცევს ბაზალური ბირთვების ბიოტინმგრძნობიარე დაავადების ნევროლოგიურ ყველა სიმპტომს, თუმცა, ისინი ბიოტინის შეწყვეტი-

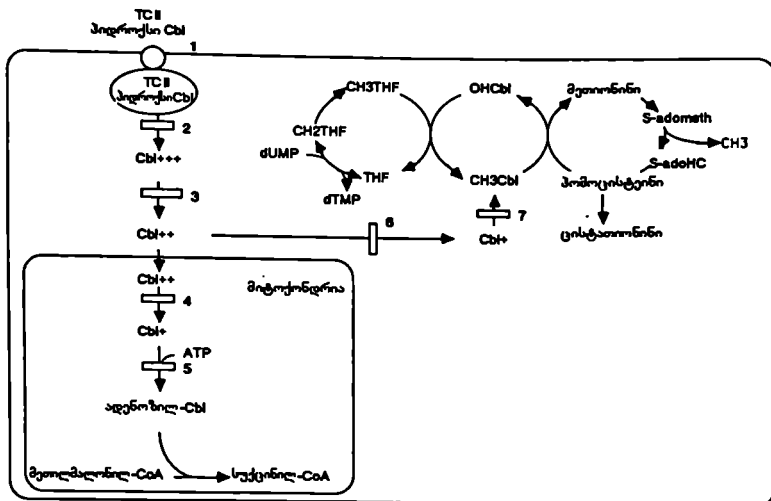
დან ერთი თვის განმავლობაში კვლავ ჩნდება. ბილატერალური სტრიატუმის ნეკროზის მქონე ყველა ჩვილის შემთხვევაში აუცილებელია რეგულარული მკურნალობა ბიოტინით. ზოგიერთ პაციენტს ესაჭიროება თიამინის დამატება, დოზით 10–40 მგ/კგ/დღეში.

### **B12 ვიტამინის ცვლის დარღვევები**

B12 ვიტამინის (კობალამინი) მეტაბოლური გზის ყველა ეტაპის მემკვიდრეობითი დარღვევების აღწერით შეიქმნა ახალი ცოდნა კობალამინის და ფოლიუმის მჟავას დეფიციტის პათოგენეზის შესახებ. ორსულობის დრო ფოლიუმის მჟავას და კობალამინის დეფიციტმა შესაძლოა გამოიწვიოს განვითარების ისეთი მძიმე მანკები, როგორიცაა ნერვული ლულის დეფექტები. დაბადების შემდეგ კობალამინის და ფოლიუმის მჟავას დეფიციტი იწვევს ანემიას, განვითარების შეფერხებას, მორეციდივე ინფექციებს, ფსიქიკურ და ნევროლოგიურ სიმპტომებს. საერთო ჯამში, კობალამინის მეტაბოლიზმის ყველა თანდაყოლილი დარღვევის დროს კლინიკური სიმპტომები მსგავსია, გარდა ადენოზინ-კობალამინის იზოლირებული დეფიციტის შემთხვევებისა, რომლის გამოვლინებები მეთილმალონური აციდურიის იდენტურია.

### **კობალამინური დარღვევების ბიოქიმიური წინაპირობები**

ტერმინით „კობალამინი“ აღინიშნება ნივთიერებათა ჯგუფი, რომელიც მოქმედებს როგორც კოფერმენტები ადამიანის ორ უჯრედულ რეაქციაში: (1) მეთიონინის წარმოქმნა ჰომოცისტეინიდან მეთილკობალამინის, როგორც კოფერმენტის მონაწილეობით, და (2) მეთილმალონილ-CoA-ს გარდაქმნა სუქცინილ-CoA-დ, კოფერმენტ ადენოზილკობალამინის დახმარებით. საკვებით, უპირატესად – ცხოველური ცილებით, მიღებული კობალამინი შეინივება, უკავშირდება სისხლწარმოქმნის შინაგან ფაქტორს, ხოლო შემდეგ, ტრანსკობალამინ-II-თან შეკავშირებული, გადადის სისხლში და სპეციფიკური ზედაპირული რეცეპტორის გავლით მიიტაცება უჯრედებით. უჯრედში შეღწევისთანავე კობალამინი განიცდის გარკვეულ მოდიფიკაციებს, რომელთა შედეგად ჩნდება მეთილკობალამინი და ადენოზილკობალამინი. ფერმენტული დეფექტის ადგილის მიხედვით, დაავადებულ პირებს აღენიშნებათ მეთილმალონური აციდურია ან ჰომოცისტეინურია, ან მათი კომბინაცია, რაც ნაჩვენებია სურ. 14-ზე. კობალამინის შემცველობა სისხლში ნორმის ფარგლებშია. სადღეისოდ კომპლემენტაციის ყველა ჯგუფის შესატყვისი გენი ცნობილია.



სურ.14. კობალამინის (Cbl) მეტაბოლიზმი უჯრედში. TC, ტრანსკობალამინი; ATP, ადენინ-ტრიფოსფატი; THF, ტეტრაჰიდროფოლატი; d-UMP, d-ურიდინმონოფოსფატი; d-TMP, d-თიმიდინმონოფოსფატი; S-ადომეტი, S-ადენოზილმეთიონინი; S-ადოHC, S-ადენოზილჰომოცისტეინი. TC II დეფიციტი (1), CblF (2) და CblC ან CblD (3) ამცირებენ ადენოზილ- და მეთილ-Cbl-ის კოფაქტორის სინთეზს, რაც იწვევს კომბინირებულ მეთილმალონურ აციდურეის და ჰომოცისტეინურეის, ასოცირებულს ჰიპომეთიონინემიასთან. CblA (4) და CblB (5) თრგუნავს მხოლოდ ადენოზილ-Cbl-ის სინთეზს, რაც იწვევს იზოლირებულ მეთილმალონურ აციდურეის. CblE (6) და CblG (7) თრგუნავს მხოლოდ მეთილ-Cbl-ის სინთეზს, რაც იწვევს ჰომოცისტეინურეის და ჰიპომეთიონინემიას. (CblA, B, C, D, E, F და G მეთილმალონური აციდურეის სხვადასხვა კომპლემენტაციურ ჯგუფს წარმოადგენს; იხ. ტექსტი).

### კობალამინის დარღვევების გენეტიკური ფონი

კობალამინის უჯრედშიდა მეტაბოლიზმის ყველა დეფექტის დამემკვიდრება ხდება აუტოსომურ-რეცესიული გზით. პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ამნიონური სითხის ანალიზით ამინმჟავებსა და ორგანულ მჟავებზე. შემდგომი დადასტურება შესაძლებელია ქორიონის ბუსუსების კულტივირებულ ნიმუშებში სათანადო ფერმენტების განსაზღვრით, ან მოლეკულური ანალიზით, თუ ორივე მუტაცია ცნობილია.

### კობალამინის და ფოლიუმის მჟავას დეფიციტის პათოფიზიოლოგია

კობალამინის და ფოლიუმის მჟავას შეძენილი დეფიციტის, ასევე კობალამინის და ფოლიუმის მჟავას შენთვის თანდაყოლილი დეფექტებისა და კო-

ბალამინის და ფოლიუმის მჟავას შიდაჯერედული მეტაბოლიზმის და ტრანსპორტის დეფექტებისთვის დამახასიათებელია რიგი ნევროლოგიური, ჰემატოლოგიური და ბიოქიმიური თავისებურებები. ყველა დეფექტი იწვევს მეთიონინისინთეტაზას დეფიციტს, რომელიც ცენტრალურ როლს ასრულებს როგორც კობალამინის, ასევე, ფოლიუმის მჟავას ცვლის დარღვევათა პათოგენეზში. მეთიონინისინთეტაზას დეფიციტს აქვს რამდენიმე სავარაუდო მეორადი ეფექტი, მათ შორის – ფოლატის დაგროვება მეთილტეტრაჰიდროფოლატის ( $\text{CH}_3\text{ THF}$ ) სახით (ფოლიუმის მჟავას ხაფანგი), რაც ხელს უშლის მათ გამოყენებას ფოლიუმის მჟავას კოფერმენტის სინთეზისთვის, რომელიც აუცილებელია დნმ-ას სინთეზისა და სისხლწარმოქმნისთვის. მეთიონინისინთეტაზას დეფიციტი, ასევე, იწვევს მეთიონინის და ადენოზილმეთიონინის დეფექტურ სინთეზს, რაც არის მეთილის ძირითადი დონორი მეთილაციისთვის ისეთი სუბსტანციებისთვის, როგორიცაა ნეიროტრანსმიტერები, მიელინის ძირითადი ცილა და პლაზმური მემბრანების ფოსფოლიპიდები. ითვლება, რომ აღნიშნული დეფექტური მეთილაცია არის ზურგის ტვინის ქვემწვავე კომბინირებული დეგენერაციის მიზეზი, რომელიც აღწერილია როგორც შეძენილი, ასევე თანდაყოლილი დეფექტების დროს. კობალამინის მეტაბოლიზმის შეძენილი და თანდაყოლილი დარღვევის დროს, სხვა ფაქტორებმაც შეიძლება დააზიანონ ცნს-ის სტრუქტურა და ფუნქცია; მაგალითად, აკუმულირებული ჰომოცისტეინის ტოქსიკურობა, რომელიც პასუხისმგებელია სისხლძარღვთა დაზიანებასა და თრომბოემბოლიზმზე და, ასევე, მუტაზას დეფექტური აქტივობის გამო, მეთილმალონილ-CoA-ს და პროპიონილ-CoA-ს აკუმულაციაზე.

## კობალამინის დეფიციტის კლინიკური გამოვლინებები

### B12 ვიტამინის თანდაყოლილი დეფიციტი

კობალამინის დეფიციტმა ბუნებრივ კვებაზე მყოფ იმ ჩვილებში, რომელთა დედებს აქვთ სუბკლინიკური პერნიციოზული ანემია, ან იმყოფებიან ვეგანურ კვებაზე და, შესაბამისად, აქვთ B12 -ის დაბალი შემცველობა, შეიძლება გამოიწვიოს ნევროლოგიური რეგრესი, ანორმალური მოძრაობები და კომა, ასოცირებული მეგალობლასტურ ანემიასთან. ვიტამინი B12-ის შეყვანა სწრაფად აღმოფხვრის ნევროლოგიურ სტატუსს, მაგრამ ბავშვის შემდგომი განვითარება შეიძლება მაინც დაყოვნებული იყოს.



### კობალამინის შენთვის და ტრანსპორტირების დეფიციტი

კობალამინის შენთვის და ტრანსპორტირების დარღვევა შეიძლება განპირობებული იყოს შინაგანი ფაქტორის არარსებობით, ან მისი პათოლოგიით, ასევე, წერილი ნაწლავის რეცეპტორების, ან უჯრედში ტრანსპორტირების დეფექტით. კობალამინის შენთვის და ტრანსპორტირების დეფექტი პასუხისმგებელია კობალამინის დეფიციტის სინდრომზე, რომელიც ხასიათდება პროგრესირებადი დაავადებით, დებიუტით ადრეული ბავშვობის ასაკში (1 თვიდან რამდენიმე წლამდე). პირველი სიმპტომები, ჩვეულებრივ, დაკავშირებულია საჭმლის მომნელებელის სისტემის დარღვევებთან, ამასთანავე, ადგილი აქვს ზრდის შეჩერებას, კუნთების სისუსტეს, ძლიანობას და მეგალობლასტურ ანემიას. რამდენიმე თვის შემდეგ ვითარდება პერიფერიული ნეიროპათია, მიელოპათია და ენცეფალოპათია, ასევე, განვითარების გამობრუნებული დაყოვნება. აბსორბირების დეფექტის მიზეზია ან შინაგანი ფაქტორის დეფიციტი, ან დეფექტი კუბილინ-ამნიონლესის კომპლექსში, რომელიც მოქმედებს, როგორც რეცეპტორი IF-Cbl კომპლექსისთვის (Imerslund-Grasbeck-ის სინდრომი). Imerslund-Grasbeck-ის სინდრომის მუტაციები აღმოჩენილია წერილი ნაწლავის კობალამინის რეცეპტორ კუბილინში (CUBN), ან ამნიონლესში (AMN). შინაგანი ფაქტორის დეფიციტის მუტაციები აღინიშნება, ასევე, კუჭის შინაგან ფაქტორში (Gifs). Imerslund-Grasbeck-ის სინდრომის და შინაგანი ფაქტორის დეფიციტის კლინიკური ნიშნები ურთიერთგადამფარავია: იწყება 1-დან 10 წლამდე ასაკში, მეგალობლასტური ანემიით, ზრდის შეჩერებით და სხვადასხვა ნევროლოგიური სიმპტომით, როგორიცაა ნეიროპათია, კოგნიტური პრობლემები, დემენცია; ასევე, ხშირია მორეციდივე ინფექციები ნეიტროფილების დისფუნქციის გამო. შინაგანი ფაქტორის დეფიციტის დროს შესაძლოა სიმპტომები უფრო გვიანაც გამოვლინდეს. დეფექტურმა ტრანსპორტმა, რაც უმეტესწილად ტრანსკობალამინის დეფიციტის გამო ხდება, შეიძლება, გამოიწვიოს მძიმე ნევროლოგიური დარღვევები, მკურნალობის მიუხედავად. იგი შეიძლება გამოვლინდეს ძალიან ადრეულ ასაკში და, მკურნალობის დაყოვნების შემთხვევაში, გამოიწვიოს ადრეული ნევროლოგიური დარღვევები.

### უჯრედშიდა მეტაბოლიზმის დეფექტები

კობალამინის უჯრედშიდა დეფიციტი, რაც აქვეითებს მხოლოდ მეთილ-კობალამინის, ან მეთილ- და ადენოზილკობალამინის სინთეზს, წარმოდგენილია სამი ძირითადი ტიპით. ყველაზე ხშირია მძიმე, ადრეულ ასაკში დაწყებული ფორმა, აღწერილი ახალშობილებში და 3 თვემდე ასაკის ბავშვებში. ამ შემ-

თხვევაში მომატებულია ჰომოცისტინის დონე, ხოლო ზოგიერთ შემთხვევაში ადგილი აქვს მეთილმალონურ აციდურიას, პლაზმაში მეთიონინის და S-ადენოზილმეთიონინის დაბალ დონეს.

CblF იშვიათი დარღვევაა. პასუხისმგებელი გენია LMBDR1, რომელიც აკოდირებს ლიზოსომური მემბრანის ცილას. იგი მოქმედებს, როგორც კობალამინის ლიზოსომური გადამტანი. პაციენტებს ადრეულ ასაკში უვლინდებათ საკვების მიღების პრობლემები, ზრდის შეჩერება, განვითარების შეფერხება, მეგალობლასტური ანემია, პანციტოპენია და სტომატიტი. CblC კობალამინის მეტაბოლიზმის ყველაზე ხშირი დარღვევაა. დაავადება, ჩვეულებრივ, ადრე იწყება, პროგრესირებადი ლეტარგიით, ჰიპოტონიით, ანორმალური მოძრაობებით და/ან გულყრებით, რაც ასოცირდება პანციტოპენიასა და მეგალობლასტურ ანემიასთან. ზოგ პაციენტს აქვს მულტისისტემური დარღვევები თირკმლის უკმარისობით ჰემოლიზური ურემიული სინდრომით, კარდიომიოპათიით და ინტერსტიციული პნევმონიით. CblC -ის დროს, ბევრ პაციენტში ადრეული ნიშნებია ბადურის გრანულური დისპიგმენტაცია და პერიფერიული პიგმენტური რეტინიტი. შესაძლებელია კომუნიკაციური ჰიდროცეფალიით გართულება. ადრეული ფორმები დაკავშირებულია სპეციფიკურ მუტაციებთან MMACHC გენში, რომელთაგან ერთ-ერთი (c271dupA) მოიცავს დაავადების ყველა ალელის 40%-ს. პაციენტთა მცირე ნაწილს ბავშვობაში აღენიშნება პროგრესირებადი ნევროლოგიური სიმპტომატიკა, მიკროცეფალია, ეპიზოდური გულყრები და მეგალობლასტური ანემია, რის საფუძველზეც ვერიფიცირდება დიაგნოზი. მკურნალობის გარეშე შესაძლოა ჩამოყალიბდეს ზურგის ტვინის ქვემწვავე კომბინირებული დეგენერაციის მსგავსი მწვავე სიმპტომები. მოზარდებსა და ზრდასრულებში აღენილია ზურგის ტვინის ქვემწვავე დეგენერაცია, რომელსაც წინ უსწრებდა ინტელექტუალური ფუნქციების მწვავე გაუარესება და, ზოგჯერ, ქცევითი დარღვევები. უფრო ასაკოვან პაციენტებში მეგალობლასტური ანემია შეიძლება იყოს მსუბუქი; განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს მოსაზღვრე მაკროციტოზს.

CblD-ს, მუტაციით გენში MMADHC, აქვს სამი ბიოქიმიური ფენოტიპი:

- (1) კობალამინის ორივე კოენზიმის სინთეზის დეფიციტი, რომელიც იწვევს მეთილმალონურ აციდურიას და ჰომოცისტინურიას;
- (2) მეთილკობალამინის სინთეზის დეფიციტი, რომელიც იწვევს იზოლირებულ ჰომოცისტინურიას; და
- (3) ადენოზილკობალამინის დეფიციტი, რომელიც იწვევს იზოლირებულ მე-

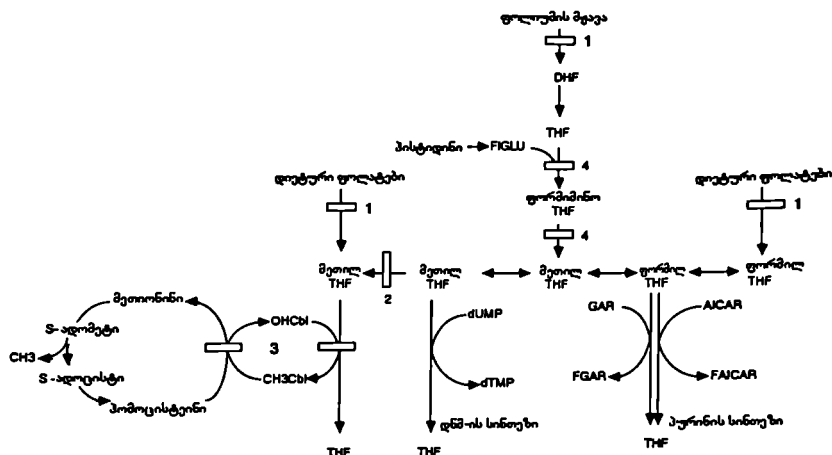
თილმალონურ აციდურიას. კლინიკური სიმპტომები CIBC-ის ძლიერ მსგავსია, შესაძლო დებიუტით ადრეული ბავშვობის, ან მოზარდობის ასაკში.

### კობალამინის დეფიციტის მკურნალობა

კობალამინის დეფიციტის მკურნალობის დროს აუცილებელია B12 ვიტამინით სუპლემენტაციაზე რეაქტიულობის რეგულარული შეფასება. სავარაუდოდ დეფექტიდან გამომდინარე, უნდა შეირჩეს შეყვანის პარენტერული, ან პერორალური გზა, დოზით, ჰიდროქსიკობალამინი 1 მგ/დღეში, ან კობალამინის ბუნებრივი სუბსტრატებით (მეთილ-ადენოზილკობალამინი). როგორც ტრანსპორტირების, ასევე უჯრედშიდა დეფექტების დროს ძალიან მნიშვნელოვანია მეთიონინის შევსება პერორალური ბეტაინით, ან დამატებითი მეთიონინით, ასევე, ფოლიუმის მჟავით. ბეტაინის მეტაბოლური გზიდან გამომდინარე, ბეტაინით ხანგრძლივი თერაპიისას საჭიროა ფოლიუმის მჟავას დამატება. იმის გამო, რომ ენდოგენური კარნიტინის სინთეზი დამოკიდებულია მეთიონინზე, ამ უკანასკნელის დაქვეითებისას საჭიროა კარნიტინით სუპლემენტაცია; ასევე, საჭიროა დიეტა ცილის ნორმალური შემცველობით.

ფოლატი არის მეთილის დონორი ჰომოცისტინის მეთიონინამდე მეთილაციისთვის. არსებობს ფოლატის მონოგლუტამატური ფორმების ტრანსმემბრანული ტრანსპორტის სამი ტიპის დამოუკიდებელი მემბრანული სისტემა. ესენია (1) ფოლატის მემბრანული რეცეპტორი, (2) რედუცირებული ფოლატის გადამტანი 1 და (3) პროტონული ფოლატის ტრანსპორტერი/ჰემგადამტანი ცილა. ფოლატის მეტაბოლიზმის და ტრანსპორტირების რამდენიმე თანდაყოლილი დარღვევა ნაჩვენებია სურ. 15-ზე: MTHFR დეფიციტი, MTR დეფიციტი (გამონეწეული MTR და MTRR გენების მუტაციებით), ცერებრული ფოლატის დეფიციტი გამონეწეული FOLR1 მუტაციებით, ფოლატის თანდაყოლილი მალაბსორციით და გლუტამატ-ფორმიმინოტრანსფერაზით.





სურ. 15. ფოლატების ძირითადი ურთიერთგარდაქმნები. ვერტიკალური რეაქციები ასახავს ტეტრაჰიდროფოლატის (THF) ფორმირების ძირითად გზას. ჰორიზონტალური რეაქციები ასახავს THF-ის სხვადასხვა დერივატის ურთიერთგარდაქმნებს: ქვემოთ წარმოდგენილია THF-ის ბიოსინთეზის რეაქციები, რომელიც შემდეგ შეიძლება გადამუშავდეს. ახსნა: 1, მეთილ-ბოლიზმის თანდაყოლილი დეფექტი; 2, CH<sub>2</sub>THF რედუქტაზა; 3, მეთიონინსინთეტაზა; 4, გლუტამატ ფორმიმინოტრანსფერაზა და ფორმიმინო-THF ციკლოდამინაზა. DHF, დიჰიდროფოლატი; FIGLU, ფორმიმინოგლუტამატი; GAR, გლიცინამიდ რიბონუკლეოტიდი; FGAR, ფორმილგლიცინამიდ რიბონუკლეოტიდი; AICAR, ამინოიმიდაზოლ-კარბოქსამიდ რიბონუკლეოტიდი; FAICAR, ფორმიმინოიმიდაზოლ-კარბოქსამიდ რიბონუკლეოტიდი (დანარჩენი აბრევიატურების ახსნა – იხ. სურ. 14-ზე).

## ფოლატის მეტაბოლიზმის დეფექტები

## ბიოქიმიური და გენეტიკური საფუძველი

ფოლატები მიიღება ფოლიუმის მჟავიდან. საკვებით მიღებული ფოლატები სპეციალური სატრანსპორტო სისტემით შედის ნაწლავის უჯრედში, შემდეგ გადაიტანება ცირკულაციაში, ძირითადად CH<sub>3</sub> THF-ის სახით. მოცირკულირე CH<sub>3</sub> THF შეაღწევს ქსოვილებში მალალაფინური გამამტანით, რომელიც დაკავშირებულია უჯრედშიდა მეთიონინსინთეტაზის აქტივობასთან, რომელიც აგენერირებს ტეტრაჰიდროფოლატს. უჯრედში მიმდინარეობს რეაქციათა სერია, რომელთა შედეგად წარმოქმნილი ფოლატის კოენზიმები მეტაბოლური პროცესებისთვის აუცილებელი ფაქტორებია. ისინი ცალკეული ნახშირბადული ერთეულების დონორებს, ან აქცეპტორებს წარმოადგენს. ფოლატის ამ

აპეციფიკური ტრანსპორტერის დეფექტი იწვევს ფოლატის დაბალ შემცველობას შრატსა და თავ-ზურგტვინის სითხეში და ფოლატდამოკიდებული რეაქციების მეორად დეფიციტს. პურინების და პირიმიდინების სინთეზი იწვევს მეგალობლასტურ ანემიას; გლუტამატფორმიმინოტრანსფერაზას დეფიციტით აიხსნება ფორმიმინოგლუტამინმჟავას (FIGLU) ექსკრეცია, ხოლო მეთიონინის დეფექტური სინთეზი პასუხისმგებელია კომბინირებულ ჰომოცისტინურიასა და ჰიპომეთიონინემიაზე. გლუტამატფორმიმინოტრანსფერაზას და ფორმიმინო-THF-ციკლოდეამინაზას აქტივობა ხორციელდება ერთი და იგივე ცილით, რომლის დეფექტი იწვევს ჰისტიდინის კატაბოლიზმის დეფიციტს FIGLU-ს ექსკრეციით შარდში, ფოლატის უმნიშვნელოვანესი კოფერმენტების მონაწილეობის გარეშე, რომლებიც საკვებით უნდა მიიღებოდეს. CH<sub>2</sub> THF რედუქტაზას დეფიციტი იწვევს CH<sub>3</sub> THF-ის დეფექტურ სინთეზს, რომელიც არის მეთილის დონორი ჰომოცისტეინიდან მეთიონინის სინთეზისთვის, რაც იწვევს კომბინირებულ ჰომოცისტინურიას და ჰიპომეთიონინემიას. პოლიმორფიზმების გარდა, ალწერილი იქნა CH<sub>2</sub> THF რედუქტაზას დეფიციტის მძიმე ფორმაზე პასუხისმგებელი გენის მუტაციები, რაც იწვევს შუალედურ ფერმენტულ აქტივობას.

ცერებრული ფოლატის დეფიციტი კლინიკურად ჰეტეროგენული მდგომარეობაა, რომელიც იწვევს 5-მეთილტეტრაჰიდროფოლატის (5MTHF) დონის მკვეთრ დაქვეითებას თავ-ზურგტვინის სითხეში, პერიფერიაზე ფოლატის ნორმალური სტატუსით. 2009 წელს აღწერილი იქნა FOLR1 გენის მუტაციასთან დაკავშირებული პირველი შემთხვევა. კლინიკურად პაციენტებს სიცოცხლის მეორე წელს აქვთ განვითარების დაყოვნება, ან რეგრესი, ატაქსია, აუტისტური ნიშნები და რეფრაქტერული მიოკლონური ეპილეფსია. თავის ტვინის ბმრ ავლენს ჰიპომიელინინიზაციას და ცერებრულ ატროფიას, სპექტროსკოპიაზე ქოლინის და ინოზიტოლის პიკების შემცირებასთან ერთად. ფოლინური მჟავას პერორალური მიღება (1-5 მგ/კგ/დღეში) იწვევს ზოგიერთი პაციენტის მდგომარეობის გაუმჯობესებას, თუმცა, დანარჩენებს ესაჭიროებათ ფოლინური მჟავას მაღალი დოზების ინტრავენური შეყვანა (25 მგ/კგ/დღეში).



## ფოლატის დეფექტების კლინიკური სურათი

### მეთილტეტრაჰიდროფოლატ (MTHF) რედუქტაზას დეფიციტი

მეთილტეტრაჰიდროფოლატ (MTHF) რედუქტაზას დეფიციტის დროს პაციენტებს აღენიშნებათ სხვადასხვა ნევროლოგიური სიმპტომი და ნიშანი. ისინი მსგავსია იმ სიმპტომებისა, რომლებიც აღინიშნება უჯრედშიდა კობალამინის დეფექტის დროს მეთიონინსინთეტაზას ჩართულობით. მიუხედავად ამისა, მათ არ აქვთ მეგალობლასტური ანემია. ახალშობილთა ფორმის დროს აღწერილია მულტიორგანული დისფუნქცია და რეტინოპათია. ყველაზე ხშირია დებიუტი ბავშვობაში, პროგრესირებადი ნევროლოგიური გაუარესებით. დაბადებიდან განვითარება ნორმაშია, თუმცა, შემდეგ დგება პერიოდი რამდენიმე თვიდან რამდენიმე წლამდე, როდესაც განვითარება შენელებულია, ან დაყოვნებულია თავის ქალას გარშემოწერილობის ზრდა. როგორც წესი, ადგილი აქვს სხვადასხვა ტიპის ეპიზოდურ გულყრებს. ზოგიერთ პაციენტში აღწერილია ჰიპოტონია, ატაქსიური სიარული და ექსტრაპირამიდული დარღვევები. ეფექტური მკურნალობის გარეშე, დგება მესამე პერიოდი სწრაფი გაუარესებით, აპათიის ეპიზოდებით, ძილიანობით და შემდეგ კომით, რასაც მოსდევს სუნთქვის ცენტრალური უკმარისობა და სიკვდილი. ამ ეპიზოდებს წინ უსწრებს, ან მოჰყვება ნევროლოგიური დარღვევები კოგნიტური გაუარესებით, სიარულის მოშლით, კუნთების სისუსტით, სპასტიური პარეზით და ზოგჯერ ექსტრაპირამიდული სიმპტომებით პარკინსონული რიგიდობით და ტრემორით. რამდენიმე, მცირე ასაკის პაციენტში, უცარი გაუარესება იწყება მეორე პერიოდის გამოტოვებით, მწვავე ეპიზოდის, კერძოდ – გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრების შემდეგ. მოზარდობის და ზრდასრულ ასაკში ბევრი სიმპტომი ზემოთ აღწერილი გვიანი გამოვლინებების მსგავსია, გარდა ისეთი შემთხვევებისა, სადაც პაციენტები სიმპტომების დებიუტამდე ნორმალური განვითარებისაა და პირველი ნიშანი წარმოდგენილია სწრაფი კოგნიტური რეგრესიის სახით, ან იშვიათად – შიზოფრენიის ნიშნებით. დაავადება, ზოგჯერ, შესაძლოა გამოვლინდეს ცერებროვასკულური დარღვევებით. ბიოქიმიური კვლევით ფოლატის დაბალი ან ნორმალური დონის ფონზე დგინდება მსუბუქი ჰომოცისტინურია და ჰიპომეთიონინემია, აღწერილია თავ-ზურგტვინის სითხეში ნეიროტრანსმიტერების დონის დაქვეითება. კტ- და ბმრ-კვლევით დგინდება არასპეციფიკური ქერქული და ქერქქვეშა ატროფია და პერივენტრიკულური დემიელინიზაცია.

### ფოლატის თანდაყოლილი მალაბსორბცია

ფოლატის თანდაყოლილი მალაბსორბცია კლინიკური სინდრომია, რომელიც დაბადებიდან პირველივე თვეებში ვლინდება. ფოლატის წვრილ ნაწლავში აბსორბცია დაქვეითებულია და მისი ტრანსპორტი ცნს-ში დარღვეულია. დაავადებულ ჩვილებს უვითარდებათ ფოლატის დეფიციტი მეგალობლასტური ანემიით, დიარეით, ორალური მუკოზიტით და მორეციდივე ინფექციებით. ადგილი აქვს კვების სუსტ უნარებს, ზრდის შეჩერებას, განვითარების დაყოვნებას და გულყრებს. დიაგნოზის ვერიფიცირება ხდება შრატში, ერითროციტებსა და თავ-ზურგტვინის სითხეში ფოლატის დაბალი შემცველობის და CH3 THF -ის სუბდეტექციური დონის საფუძველზე. მუტაცია აღმოჩენილია გენში SLC46A1, რომელიც ახდენს PCFT -ის კოდირებას. იგი წარმოდგენილია წვრილ ნაწლავსა და ქოროიდულ წნულებში. ფოლატის დონის ნორმალიზება შესაძლებელია მაღალი დოზით ფოლიუმის მჟავით მკურნალობის მეშვეობით. იმისთვის, რომ თავ-ზურგტვინის სითხეში ფოლატის დონის ნორმალიზება მოხდეს, საჭიროა ფოლატის ფიზიოლოგიურს ზღვარზედა კონცენტრაცია. მიუხედავად ამისა, მეთილტეტრაჰიდროფოლატის დონე ერითროციტებსა და თავ-ზურგტვინის სითხეში შესაძლოა მაინც დაბალი იყოს. ნევროლოგიური გაუარესების პრევენცია შესაძლოა მოახდინოს ბეტაინით ან მეთიონინით სუპლემენტაციამ. ზოგიერთი პაციენტის შემთხვევაში მაინც რჩება ინტელექტუალური უნარშეზღუდულობა, რასაც ახლავს ისეთი ნევროლოგიური გამოვლინები, როგორიცაა გულყრები, ატაქსია, ათეტოზი და პერიფერიული ნეიროპათია.

### გლუტამატფორმიმინოტრანსფერაზას დეფიციტი

გლუტამატფორმიმინოტრანსფერაზას დეფიციტის კლინიკური ექსპრესია ვარიანტულია. ტიპი I-ის დროს შემთხვევათა ნახევარში აღწერილია ინტელექტის დარღვევა, ჰიპოტონია, დარღვევები ეგვ-ზე და ქერქული ატროფია, ფოლატდამოკიდებულ მეგალობლასტურ ანემიასთან ერთად. აღნიშნული ნიშნები ჩნდება 2 კვირიდან 18 თვემდე ასაკში. ტიპი II-ის დროს, ინტელექტის დარღვევა მსუბუქია და ვლინდება მხოლოდ მეტყველების დეფექტით. ამ დროს ფოლატის დეფიციტის ნიშნები არ ვლინდება, ხოლო მისი ბიოქიმიური მარკერია FIGLU-ის მაღალი ექსკრეცია. მსუბუქი ფენოტიპის მქონე სამ ბავშვის შემთხვევაში იდენტიფიცირებული იქნა ფორმიმინოტრანსფერაზციკლოდეამინიდაზას (FTCD) გენის მუტაცია.

### ჰომოცისტინურიები

თანდაყოლილ ჰომოცისტინურიებს ახასიათებს ჰომოცისტინის აკუმულირება, რასაც თან ახლავს ნეიროტოქსიურობა; ისინი კლინიკურად ორი ძირითადი ფორმით ვლინდება: (1)კლასიკური ჰომოცისტინურია განპირობებული ცისტათიონინ ბეტა-სინთაზას დეფიციტით და (2)კობალამინის და ფოლატის მეტაბოლიზმის იშვიათი, თანდაყოლილი დეფექტების სახით. კლასიკური ჰომოცისტინურია განპირობებულია ცისტათიონინ ბეტა-სინთაზას დეფიციტით. კლინიკურად დაავადება მოიცავს თვალებს, ძვლებს, თავის ტვინს და სისხლძარღვოვან სისტემას. შესაძლოა ინტელექტუალური დარღვევები, თუმცა, იშვიათად ინტელექტი შესაძლოა ნორმალურიც იყოს. დამახასიათებელია გულყრები, სპასტიკურობა და ფსიქიკური დარღვევები.

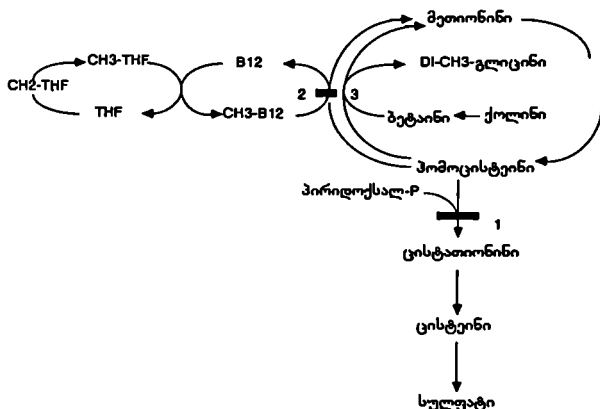
### ბიოქიმიური საფუძველი

ადამიანებში მეთიონინი კატაბოლიზდება ჰომოცისტინამდე ტრანსმეთილირების გზით (სურ. 16). შემდეგ ჰომოცისტინი იშლება ტრანსსულფურილების გზით საბოლოო პროდუქტებამდე – სულფიტამდე და სულფატამდე. დეგრადაციის ამ გზის პირველი ეტაპის კატალიზატორია ცისტათიონინ ბეტა-სინთაზა, რომლის კოფაქტორია ვიტამინი B6. ცისტათიონინ ბეტა-სინთაზას აქტივობის დეფიციტი პასუხისმგებელია ჰომოცისტინის და მეთიონინის აკუმულაციაზე და ცისტინის სინთეზის დაქვეითებაზე. წარმოქმნილი ჰომოცისტინის  $\approx 50\%$  რემეთილირდება და წარმოიქმნება მეთიონინი. რემეთილირების დარღვევა ენზიმის დეფექტის გამო პასუხისმგებელია ჰომოცისტინურიასა და ჰიპომეთიონინემიაზე.

### გენეტიკური საფუძველი

ახალშობილთა სკრინინგის მონაცემებით, აღნიშნული აუტოსომურ-რეცესიული დაავადების სიხშირე არის დაახლოებით 1 შემთხვევა 335 000 ცოცხალ ახალშობილზე. B6 ვიტამინის შეყვანაზე რეაგირების მიხედვით, გამოიყოფა სამი ბიოქიმიურად დეტერმინირებული ჯგუფი: (1) არამოპასუხე, (2) მკვეთრად მოპასუხე და (3) საშუალოდ მოპასუხე. ადამიანის ცისტათიონინ ბეტა-სინთაზას გენი კარტირებულია 21-ე ქრომოსომაზე. აღწერილია 100-ზე მეტი მუტაცია, რომელთაგან ზოგიერთი ასოცირდება B6-ის მიმართ რეაქტიულობასთან. ცისტათიონინ ბეტა-სინთაზას დეფიციტი ექსპრესირდება ფიბრობლასტების, ლიმფობლასტების, ამნიონის სითხის უჯრედების და ქორიონის ბუსუსების უჯრედულ კულტურებში, რაც იძლევა პოსტნატალური და პრენატალური

რი დიაგნოსტიკის საშუალებას. იმ ოჯახებში, სადაც ცნობილია მუტაციის შესახებ, სწრაფი პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ცისტათიონინ ბეტა-სინთაზას გენის პირდაპირი ანალიზით.



სურ. 16. ჰომოცისტინურიის ბიოქიმიური გზები. ახსნა: 1. ცისტათიონინი b-სინთაზა; 2. მეთიონინსინთეზა; 3. ზეტან-ჰომოცისტინმეთილტრანსფერაზა. THF, ტეტრაჰიდროფოლატი

**პათოფიზიოლოგია**

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს გარკვეული მონაცემები ჰომოციტინურიის, თრომბოზის და ათეროსკლეროზის კავშირის შესახებ, არაა ცნობილი, როგორი კორელაციაა ბიოქიმიურ დარღვევებს, ინტელექტუალურ უნარშეზღუდვას, ბროლის ექტოპიასა და ჩონჩხის პათოლოგიას შორის.

**ჰომოცისტინურიების კლინიკური ნიშნები**

ჰომოციტინურია პროგრესირებადი მულტისისტემური დაავადებაა. ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება დაავადების მანიფესტაციის რისკიც. B6-ის მიმართ მოპასუხე პაციენტებში დაავადება უფრო მსუბუქად მიმდინარეობს, არამოპასუხე პირებთან შედარებით. ძირითადად ზიანდება შემდეგი ორგანოთა ოთხი სისტემა: თვალები, ძვლები, ცნს და სისხლძარღვები. ყველაზე ხშირად აღინიშნება ბროლის ექტოპია. იგი იშვიათია 2 წლამდე ასაკში. მიიმე მოიპიის დროს, საჭიროა დამატებითი კვლევების ჩატარება. როგორც B6-ის მიმართ არამოპასუხე, ისე მოპასუხე, არანამკურნალები პაციენტების 50%-ში აღინიშნება ბროლის ექტოპია. მიუხედავად ამისა, ნებისმიერ ასაკში ოფთალ-



მოლოგიური გამოკვლევის ნორმალური შედეგები დიაგნოზის გამორიცხვის მიზეზს არ წარმოადგენს. ბროლის დისლოკაციის მეორადი დაზიანებებია ოპტიკური ატროფია, ბადურის დეგენერაცია და აშრევება, კატარაქტა და რქოვანას შემღვრევა. ამ ტიპის პაციენტებს აქვს სხეულის დიდი სიმაღლე და დაბალი წონა, რაც მარფანოიდულ გარეგნობის შთაბეჭდილებას ქმნის. მათ აქვთ მიდრეკილება ოსტეოპოროზისკენ. შესაძლებელია განვითარდეს სქოლიოზი და ხერხემლის მალეების მოტეხილობა. ხშირად აღწერილი სხვა ტიპის დეფექტებია ნაწვეტებული გულმკერდი (*Pectus Carinatum*), მალალთალიანი ტერფი, ვალგუსური მუხლები, ორმხრივჩაზნექილი მალეები და ეპიმეტაფიზური გაფართოება. ყველაზე რელიეფური ნიშანი, რომელიც დაავადების დასაწყისში აღინიშნება, არის ინტელექტუალური დარღვევები. დამოუკიდებლად სიარულის ჩამოყალიბება ხშირად შეფერხებულია და ბევრ პაციენტს აქვს „ჩარლი ჩაპლინისმაგვარი“ სიარული. ინტელექტის კოეფიციენტი ვარირებს საკმაოდ დიდ დიაპაზონში. B6-ის მიმართ მოპასუხე პაციენტებს აქვთ უფრო მაღალი ინტელექტის კოეფიციენტი (საშუალოდ 78), ვიდრე B6 -ის არამოპასუხე ჯგუფს (საშუალოდ 56).

ჰომოცისტინურიის დროს ადგილი აქვს სიცოცხლისთვის პოტენციურად საშიშ თრომბოემბოლიებს. ნებისმიერ ასაკში შესაძლებელია განვითარდეს ნებისმიერი სისხლძარღვის ოკლუზია, რაც ზოგჯერ დაავადების პირველი გამოვლინებაა. ცერებროვასკულური მოვლენები ხდება ოპტიკური ატროფიის, პემიპარეზისა და გულყრების მიზეზი. შესაძლოა თირკმლის სისხლძარღვების, ფილტვის არტერიის, თეძოს ვენის, ღრუ ვენის და კორონარული სისხლძარღვების ოკლუზია. თრომბოემბოლიური გართულებების რისკი იზრდება მორეციდივე ინფექციების და ქირურგიული ჩარევის შემდეგ და წარმოადგენს მაღალი ლეტალობის სიხშირის მიზეზს.

### ჰომოცისტინურიების ბიოლოგიური თავისებურებები

ჰომოცისტინურიების დროს ვლინდება როგორც შედეგების ფაქტორების და თრომბოციტების სხვადასხვა ტიპის დარღვევები, ასევე, ფოლატის და B12-ის დეფიციტი. ჩვეულებრივ, შარდში დადებითია ციანიდი-ნიტროპრუსიდის ტესტი (ბრანდის რეაქცია), რომელიც დადებითია, ასევე, ცისტინურიის და გოგირდის შემცველი ნაწილების მიღებისას. ზუსტი დიაგნოზი ემყარება პლაზმაში და შარდში ამინომჟავების ქრომატოგრაფიას, რაც აჩვენებს ჰომოცისტინის დონის მომატებას (50–200 მმოლ/ლ), ჭარბ მეთიონინს (100 – 500 მმოლ/ლ) და

მემცირებულ ცისტინის. B6-ის მიმართ მოპასუხე ზოგიერთ შემთხვევაში ჰომოცისტინემია მსუბუქია.

### ჰომოცისტინურიის მკურნალობა

ჰომოცისტინურიის მართვა მიმართული უნდა იყოს სხეულში ჰომოცისტინის დაგროვების შემცირებისა და ცისტინის შემცველობის გაზრდისკენ. იგი ადვილად მიიღწევა B6-ის მიმართ მოპასუხე პაციენტებში პირიდოქსინის (დოზით 50–500 მგ/დღ), ფოლიუმის მჟავას (დოზით 1–5 მგ/დღ) და OH-B12 (დოზით 1 მგ/დღ 1 მგ/კვირაში დოზამდე) პერორალური მიღებით, შრატში B12-ის დონის განსაზღვრის პირობებში. პაციენტები, რომლებიც არ რეაგირებენ B6-ის მიღებაზე, საჭიროებენ დიეტას მეთიონინის დაბალი შემცველობით და ცისტინით და ბეტაინით შევსებას (20 გ/დღ დოზამდე). თრომბოემბოლური ეპიზოდების პრევენცია ყველაზე კარგად მიიღწევა მკაცრი მეტაბოლური კონტროლით, ანტიაგრეგანტით (დიპირიდამოლი ან/და ასპირინი) და საკმარისი ჰიდრატაციით. ნეონატალურ პერიოდში დიაგნოსტიკებული პაციენტების მკურნალობის ადრეული დაწყება ეფექტიანია ინტელექტუალური უნარშეზღუდვის და ბროლის დისლოკაციის პრევენციისთვის. მოგვიანებითმა მკურნალობამ შესაძლოა ხელი შეუწყოს ნორმალურ ქცევასა და განვითარებას.

### სულფიტოქსიდაზას დეფიციტი

სულფიტოქსიდაზას დეფიციტი იზოლირებული, ან ასოცირებული ქსანტინოქსიდაზას დეფიციტთან (SO-XO დეფიციტი, ან მოლიბდენური კოფაქტორის დეფიციტი), იშვიათი მეტაბოლური დარღვევაა. ქიმიური დიაგნოზი ემყარება შარდში სულფიტების აღმოჩენას. ორივე დარღვევის დამემკვიდრება ხდება აუტოსომურ-რეცესიული გზით.

### მეტაბოლიზმის გზები და ბიოქიმიური მარკერები

მეთიონინის ტრანსსულფურილების გზის ტერმინალურ ეტაპს წარმოადგენს სულფიტის სულფატად გარდაქმნა, რომლის კატალიზატორია სულფიტოქსიდაზა. სულფიტოქსიდაზა კომპლექსური ფერმენტია, რომელიც საჭიროებს პტერინშემცველ მოლიბდენურ კოფაქტორს. მაშასადამე, სულფიტოქსიდაზას დეფიციტი ჩნდება როგორც სულფიტოქსიდაზას აპოენზიმის დეფექტის, ისე მოლიბდენური კოფაქტორის სინთეზის დეფექტის გამო. ორივე მდგომარეობას ახასიათებს როგორც მცირედი, ისე გაძლიერებული სულფიტურია, რომელიც დგინდება „სულფიტის ტესტ-წკირვით“ შარდის ახლად-





ლებულ ნიმუშებში. უფრო სარწმუნო სკრინინგ-ტესტს წარმოადგენს პლაზმა-ში S-სულფოციისტიინის იდენტიფიცირება და შარდის ამინმჟავების ქრომატოგრაფია. კომბინირებული SO-XO დეფიციტისას (მოლიბდენის დეფიციტი), აღწერილი პატერნი ასოცირდება ჰიპოურიკემიასა და ქსანტინურეა-სთან, რაც იწვევს ქსანტინურ უროლითიას. ორივე შემთხვევაში დიაგნოზი დასტურდება კანის ფიბრობლასტებში სულფიტოქსიდაზას აქტივობის დეფიციტით. პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის ქორიონის ბუსუსების ნიმუშებში ხდება სულფიტოქსიდაზას აქტივობის განსაზღვრა, ან დნმ-ას უშუალო მუტაციის დეტექცია. მოლიბდენური კოფაქტორის დეფიციტის შემთხვევაში, მუტაცია შესაძლოა აღმოჩენილ იქნეს გენებში MOCS1, MOCS2 ან GHPN, რომლებიც პასუხისმგებელია გუანოზინ-ტრიფოსფატიდან მოლიბდენური კოფაქტორის სინთეზზე.

### სულფიტოქსიდაზას დეფიციტის პათოგენეზი

ბმრ-კვლევის საშუალებით დადგინდა, რომ ნეირონული მიგრაციის დარღვევების დროს თავის ტვინზე ტოქსიკური ფაქტორების ზეგავლენა იწვება პრენატალურ პერიოდში. მიუხედავად ამისა, დაავადების პათოგენეზი ჯერ კიდევ გაურკვეველია. დაგროვილ სულფიტს შესაძლოა ჰქონდეს პირდაპირი ტოქსიკური ზეგავლენა ცნს-ზე. სულფატის ნაკლებობა შესაძლოა იწვევდეს სულფატის ეთერების და მუკოპოლისაქარიდების სინთეზის დარღვევებს. არსებობს მოსაზრება, რომ S-სულფოციისტიინს აქვს პირდაპირი ამგზნები ზეგავლენა ნეირონებზე, რაც შესაძლოა განაპირობებდეს გულყრების განვითარებას (სურ. 17).

### სულფიტოქსიდაზის დეფიციტის კლინიკური ნიშნები

სულფიტოქსიდაზის დეფიციტის მქონე ახალშობილთა უმეტესობას აღენიშნება რეზისტენტული გულყრები, კვების სიძნელეები და განვითარების მძიმე დაყოვნება. ეგ-ზე შეიძლება გამოვლინდეს „აღმოცენება-დათრგუნვის“ პატერნი. მოგვიანებით ადგილი აქვს სპასტიკურ კვადრიპლეგიას, აქსიალურ ჰიპოტონიას და მიკროცეფალიას. გულყრები უმეტესწილად უცვლელია, თუმცა, შემდგომში შესაძლოა დაემატოს ეპილეფსიური სპაზმები და ქორეოათეტოზი. ხშირია სახის უჩვეულო დისმორფიზმი. შემთხვევათა 50% -ში აღინიშნება ბროლის ექტოპია. პაციენტთა დიდ ნაწილში ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება სიცოცხლის პირველი 2 წლის განმავლობაში. ბმრ-კვლევით დგინდება სწრაფად პროგრესირებადი ცისტური ლეიკოენცეფალომალაცია, რაც შესაძლოა მძიმე პერინატალური ასფიქსიის მარჯვენებელი იყოს. პათომორფო-

ლოგიურად ადგილი აქვს თავის ტვინის უხეშ ატროფიას, ულეგირიით და თეთრი ნივთიერების მრავლობითი ცისტური გადაგვარებით. ქერქის მთლიან ზედაპირზე აღინიშნება ნეირონთა მკვეთრად გამოხატული აპოპტოზი, ასტროგლიოზი. მიკროკავიტაცია და სპონგიოზი. პაციენტთა მცირე ნაწილში აღწერილია შედარებით მსუბუქი ფორმა სიცოცხლის მეტი ხანგრძლივობით და უფრო სუსტად გამოხატული კლინიკური ნიშნებით.

### სულფიტოქსიდაზას დეფიციტის მკურნალობა

ახალშობილთა მძიმე ფორმების მკურნალობა უეფექტოა როგორც დიეტური საშუალებებით. ასევე, მედიკამენტებით. იშვიათად, გარკვეული კლინიკური გაუმჯობესება შესაძლებელია აღინიშნოს იმ პაციენტებში, რომელთაც უტარდებათ მკურნალობა ცისტინინის და მეთიონინის დაბალი შემცველობის დიეტით. კოფაქტორის ბიოსინთეზის პრეკურსორით, კერძოდ კი – ციკლური პირანოპტერინ-მონოფოსფატით (cPMP)) მკურნალობა მოლიბდენური კოფაქტორის დეფიციტის დროს (მუტაციით MoCDI-ში), განაპირობებს დაავადების შედარებით უფრო კეთილსაიმედო გამოსავალს.



სურ. 17. სულფიტოქსიდაზას დეფიციტის და თანდაყოლილი გულყრების მქონე 2 თვის ჩვილის კტ-კვლევის შედეგები. აღინიშნება ორივე მკრთალი ბირთვის სიმეტრიული კავიტაცია და შუბლის წილის კორტიკული ატროფია.

## ნეიროტრანსმიტერების მეტაბოლიზმის დარღვევები

### ბიოპტერინის და კატექოლამინების მეტაბოლიზმი

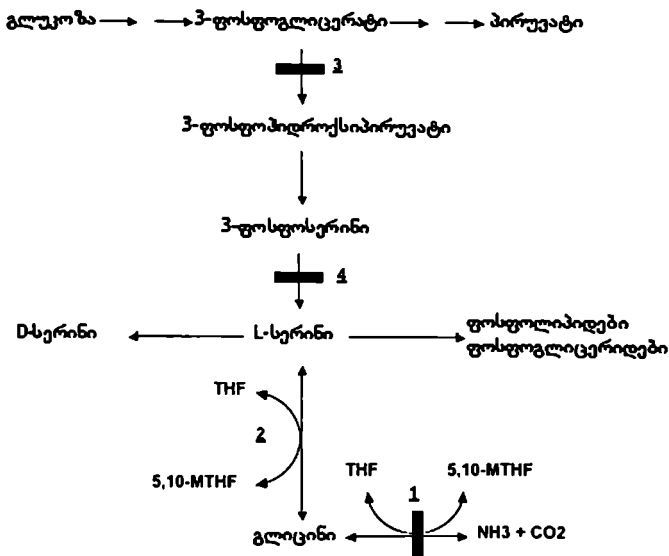
მონოამინების თანდაყოლილი დეფექტების ამოცნობა ძირითადად ემყარება თავ-ზურგტვინის სითხის და ორგანიზმის სხვა სითხეების ანალიზს მათში ბიოპტერინების, კატექოლამინების, სეროტონინის და მათი მეტაბოლიტების აღმოჩენის მიზნით. დეფექტები შეიძლება იყოს მეორადი ტეტრაჰიდრობიოპტერინის (BH<sub>4</sub>), ფენილკეტონურიის კოფაქტორის, თიროზინ- და ტრიპტოფანჰიდროქსილაზების ანომალური სინთეზის მიმართ, ან გავლენას ახდენდეს კატექოლამინების და/ან სეროტონინის მეტაბოლიზმის გზებზე. ისინი პასუხისმგებელია დისტონიურ სინდრომებზე, პარკინსონიზმსა და პროგრესირებად ენცეფალოპათიებზე ანორმალური მოძრაობებით (ცხრ.4). ახალშობილებში ეს დაავადებები შეიძლება წარმოდგენილი იყოს მძიმე ეპილეფსიური ენცეფალოპათიით. ჰიპერფენილალანიემია არის წამყვანი ნიშანი დაავადებებისა დეფექტური BH<sub>4</sub>-ით ღვიძლსა და თავის ტვინში. პირიქით, ჰიპერალალანიემია არ აღინიშნება, თუ ტეტრაჰიდრობიოპტერინის დეფექტი, სხვა მონოამინების სინთეზის მსგავსად ექსპრესირებულია მხოლოდ თავის ტვინში. ამასთანავე, პირიდოქსალფოსფატი, პირიდოქსინის (ვიტამინი B<sub>6</sub>) ბიოლოგიურად აქტიური ფორმა, წარმოადგენს არომატული L-ამინმჟავების დეკარბოქსილაზას კოფაქტორს. მაშასადამე, პირიდოქსალფოსფატის დეფექტები პასუხისმგებელია ნეიროტრანსმისის დარღვევაზე (სურ. 18). არსებობს შემდეგი სახის დარღვევები: 1. (ა) ჰიპერფენილალანიემიის გარეშე: სეგავას დაავადების ჩათვლით (GTP ციკლოჰიდროლაზა I-ის აუტოსომურ-დომინანტური დეფიციტი); თიროზინ ჰიდროქსილაზას დეფიციტი; არომატული L-ამინმჟავების დეკარბოქსილაზას დეფიციტი და სეპიამტერინ რედუქტაზას დეფიციტი; (ბ) ჰიპერფენილალანიემიით: პირუვოილ-ტეტრაჰიდროპტერინ სინთაზას დეფიციტი და დიჰიდროპტერიდინის დეფიციტი (იხ. ჰიპერფენილალანიემია). 2. მონოამინთა დეგრადაცია: (ა) მონოამინოქსიდაზას დეფიციტი და (ბ) დოპამინ -b ჰიდროქსილაზას დეფიციტი.

## ცხრ. 4. პტერინის პატერნები ტეტრაჰიდრობიოპტერინის დეფიციტის დროს

|                 | DHPR                 | GTP-ch | PTPS   | PCD <sub>a</sub> | DNAJC12             |
|-----------------|----------------------|--------|--------|------------------|---------------------|
| ნეოპტერინი (N)  | ნორმა                | დაბალი | მაღალი | ნორმა            | ნორმა/მცირედ აწეული |
| ბიოპტერინი (B)  | მაღალიდან ნორმამდე x | დაბალი | დაბალი | დაბალი           | ნორმა/მცირედ აწეული |
| N/B თანაფარდობა | დაბალი ან ნორმა 2    | ნორმა  | მაღალი | მაღალი           | –                   |
| % (B/B+N)       | მაღალი ან ნორმა      | ნორმა  | დაბალი | დაბალი           | –                   |

7-ბიოპტერინის არსებობაა დამახასიათებელი;

x თეორიულად მოსალოდნელის საპირისპიროდ, ხშირია ნორმალური მაჩვენებლები. DHPR, დიჰიდროპტერიდინრედუქტაზა; GTP-ch, გუანოზინ ტრიფოსფატ ციკლო-ჰიდროლაზა; PTPS, პირუვილ-ტეტრაჰიდროპტერიდინსინთეტაზა; PCD, პტერიდინ კარბინოლამინ დეჰიდრატაზა.



სურ. 18. გლიცინის მეტაბოლიზმი, სერინის ბიოსინთეზი და უტილიზაცია.

1, გლიცინის დაშლის სისტემა; 2, სერინი ჰიდრომეთილტრანსფერაზა; 3, 3-ფოსფოგლიცერატ დეჰიდროგენაზა; 4, 3-ფოსფოსერინ ფოსფატაზა; THF, ტეტრაჰიდროფოლატი; 5,10-MTHF, 5,10-მეთილენტეტრაჰიდროფოლატი.

## სეგავას დაავადება

### (GPI1 ციკლოპიდრაზა 1-ის დეფიციტი)

სეგავას დაავადება პირველად აღწერილი იქნა 1971 წელს, სეგავას მიერ. დაავადების მარკერია დისტონია ფლუქტუაციით დღის მანძილზე. სიმპტომები შეიძლება დაიწყოს უნილატერალურად, ან გამოვლინდეს, როგორც ატიპური სპასტიური დიპლეგია დებიუტით სკოლის, ან უფრო ადრეულ ასაკში. ფერმენტი წარმოადგენს ტეტრაჰიდრობიოპტერინის, კატექოლამინების სინთეზის კოფაქტორის, სინთეზის მალიმიტირებელ სტადიას. დიაგნოზზე ეჭვის მიტანა ხდება, როდესაც თავ-ზურგტვინის სითხეში დაბალია ჰომოვანილის მჟავას, ნეოპტერინის და 3-O-მეთილდოფის დონე. ეს აუტოსომურ დომინანტური დაავადებაა, რომლის გენი ლოკალიზებულია 14q22.12-q22 არემი. მკურნალობა ლევოდოპას მცირე, 3-7 მგ/კგ/დღეში, დოზით დაუყოვნებლივ აუმჯობესებს სიმპტომებს.

### თიროზინჰიდროქსილაზას დეფიციტი

თიროზინჰიდროქსილაზა აკატალიზებს თიროზინის გარდაქმნას L-დოპად. ეს იწვევს დოპამინის, ნორადრენალინის და ადრენალინის სინთეზის შემცირებას. იგი 11p15.5 ქრომოსომის აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, რომელიც იწვევს თავის ტვინში კატექოლამინების დეფიციტს. არსებობს მისი ორი ფენოტიპი: ჩვილთა, პროგრესირებადი, ჰიპოკინეტიკურ-რიგიდული სინდრომი დისტონიით და ახალშობილთა კომპლექსური ენცეფალოპათია. პაციენტები დებიუტით ჩვილობის ასაკში პირველი თვეები ნორმალურად ვითარდებიან. ფსიქომოტორული განვითარება შეიძლება ნორმალური იყოს, ან მსუბუქად შეფერხდეს სიცოცხლის პირველი 2-5 წლის განმავლობაში. ამის შემდეგ ჩნდება პროგრესირებადი მოტორული ნიშნები. დაავადებულ პირებს აქვს ჰიპოკინეზია და რიგიდობა, ასევე, დისტონია. ადრეულ სტადიაზე, ჩვეულებრივ, პროცესში ჩართულია მხოლოდ ერთი ქვედა კიდური, მაგრამ შემდეგ ჩართება ორივე ქვედა კიდური, ზედა კიდურები, ტორსი, სახე და ოროფარინგული კუნთები. შესაბამისად, დასაწყისში ჩივილები მოიცავს ანომალურ პოზასა და სიარულის სიძნელეებს, ან ვარდნის ხშირ შეტევებს იმ ბავშვებში, რომლებსაც სიმპტომების დაწყებამდე დაწყებული აქვთ დამოუკიდებლად სიარული. ეს ბავშვები რამდენიმე წელიწადში ხდებიან ეტლზე მიჯაჭვულნი (ცხრ. 5). დისტონიის სიმძიმე შესაძლოა დღის მანძილზე ფლუქტუირებდეს (უარესდება შუადღის შემდეგ) და, ზოგჯერ – დღიდან დღემდე, რაც თავდა-

პირველად პაროქსიზმულ დისტონიაზე ეჭვს განაპირობებს, განსაკუთრებით – დაავადების ადრეულ სტადიაზე. პაციენტებში, მოტორული სიმპტომების შედარებით ადრეული დებიუტით, შესამჩნევია მსუბუქი, არაპროგრესირებადი ინტელექტუალური უნარშეზღუდულობა, მაშინ როდესაც პაციენტებში, დებიუტით სიცოცხლის პირველი წლის შემდეგ, კოგნიტური ფუნქცია დარღვეული არ არის. აღსანიშნავია, რომ გარდა ჰიპოკინეტიკურ-რიგიდული სინდრომისა დისტონიით, სხვა ნიშნები – ტრემორი, ქორეა, ოკულოგირული კრიზები და ფტოზი, ასევე, ქცევითი და ვეგეტატიური დარღვევები – არ არის, ან, არსებობის შემთხვევაში, გამოხატულია მსუბუქად და პაციენტების მცირე ნაწილში.

**ცხრილი 5 ნეიროტრანსმიტერების მეტაბოლიზმის ზოგიერთი თანდაყოლილი დეფექტი**

| თანდაყოლილი დარღვევა                                                   | დეფიციტი                                | მთავარი ნევროლოგიური ნიშნები                                                             | სადიაგნოზო ტესტები                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I—მონოამინების დარღვევები</b>                                       |                                         |                                                                                          |                                                                                                                                                      |
| „ავთვისებიანი“ ჰიპერფენილალანინემია                                    | ტეტრაჰიდრობიოპტერინის სინთეზის დარღვევა | გულყრები ინტელექტის დარღვევა, პერიფერიული ჰიპერტონია, ცენტრალური ჰიპოტონია, დიზავტონომია | დარღვეული შარდის და თზტ სითხის პტერიდინის პროფილი, მომატებული ფენილალანინი, დაქვეითებული თზტ სითხე HVA და 5-HIAA. DHPR* ტესტი (სისხლის მშრალი ნეეტი) |
| თანდაყოლილი დოპადამოკიდებული დისტონია (სეგავას დაავადება, დომინანტური) | GTP-ციკლოჰიდროლაზა                      | დისტონია დღეღამური ფლუქტუაციით                                                           | დანეული თზტ სითხე HVA, 5-HIAA, ბიოპტერინი და ნეოპტერინი                                                                                              |
| თანდაყოლილი დოპადამოკიდებული დისტონია (სეგავას დაავადება, რეცესიული)   | თიროზინჰიდროქსილაზა                     | დისტონია დღეღამური ფლუქტუაციით                                                           | პასუხი L-დოპას მცირე დოზაზე დანეული თზტ სითხე HVA, ნორმალური თზტ სითხე 5-HIAA                                                                        |
| არომატული L-ამინომჟავების დეკარბოქსილაზის დეფექტები                    | L-ამინოაციდდეკარბოქსილაზა               | ცენტრალური ჰიპოტონია, ოკულოგირული კრიზები, გულყრები, დისტონია                            | დანეული თზტ სითხე HVA და 5-HIAA                                                                                                                      |

|                                               |                                                                                |                                                                                                                  |                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| დოპამინ ბეტა-ჰიდროქსილ-ზას დეფექტი            | დოპამინ ბეტა-ჰიდროქსილზა                                                       | ბილატერალური ფტოზი, ჰიპოტონია, ჰიპოტენზია                                                                        | მომატებული თზგ სითხე L-დოპა და HVA                                                                                 |
| მონოამინოქსიდაზას დეფექტი (X- შეჭიდული)       | მონოამინოქსიდაზა A                                                             | ქცევის დარღვევა, ინტელექტის დარღვევა                                                                             | შარდით HVA და 5-HIAA-ის დაბალი ექსკრეცია                                                                           |
| II — არაკეტო-ტური ჰიპერ-გლიცინემია            | გლიცინის დაშლის სისტემა                                                        | ჰიპოტონია, მიოკლონუსი, ეგ-ზე „აღმოცენება-დათრგუნვის“ პატერნი, ჰიპსარიტმია, მიკროცეფალია, ინტელექტუალური უუნარობა | გაზრდილი გლიცინის თანაფარდობა თზგ სითხე/პლაზმა, ენზიმის ტესტი (ლივილი)                                             |
| <b>III—გამ-დარღვევები</b>                     |                                                                                |                                                                                                                  |                                                                                                                    |
| 4-ჰიდროქსიერ-ბო აციდურია                      | სუქცინ-სემიალდეჰიდ დეჰიდროგენაზა                                               | ატაქსია, ჰიპოტონია, მეტყველების შეფერხება, ინტელექტუალური უუნარობა                                               | გაზრდილი 4-ჰიდროქსი-ბუტირატ და სუქცინილ სემიალდეჰიდი (შარდი), გაზრდილი თზგ სითხე GABA, ენზიმის ტესტი (ლიმფოციტები) |
| გამ-ტრანსამინაზა                              | გამ-ტრანსამინაზა                                                               | ინტელექტის მძიმე დარღვევა, ჰიპოტონია, ჭარბი ზრდა                                                                 | მაღალი თზგ სითხის და პლაზმის GABA-ს დონე. პლაზმაში ზრდის ჰორმონის მომატება, ფერმენტის ტესტი (ლიმფოციტები)          |
| ჰომოკარნოსინოზი                               |                                                                                | სპაზმური პარაპლეგია, ინტელექტის დარღვევა, ბადურის პიგმენტაცია                                                    | თზგ სითხეში მომატებული ჰომოკარნოზინი                                                                               |
| თანდაყოლილი ჰიპერექსლექსია (სტარტლ-დაავადება) | გლიცინის რეცეპტორის ალფა 1 სუბერთეულის მუტაცია მაღალი აფინურობით გამ-ის მიმართ | გაძლიერებული სტარტლ რეფლექსი, ჰიპერტონია, აპნოე                                                                  | გამ-ის დაბალი შემცველობა თზგ სითხეში                                                                               |
| სეპიაპტერინ რედუქტაზას დეფიციტი               | აქსიალური ჰიპოტონია, მეტყველების შეფერხება, ოკულოგი-                           | თზგ სითხე: მაღალი ბიოპტერინი და სეპიაპტერინის დონე                                                               | ენზიმის შენეცირებული აქტივობა. სეპიაპტერინი შარდში                                                                 |

|                                                                                        |                                                                                                                                                            |                                                            |                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                                                                        | რული კრიზები, სი-<br>სუსტე, დისტონია<br>დლიური ფლუქტუა-<br>ციით, ფსიქიკური<br>დარღვევები                                                                   |                                                            |                                                                |
| დოპამინის<br>ტრანსპორტე-<br>რის დეფექტი                                                | ადრეული ინფანტი-<br>ლური პროგრესირე-<br>ბადი პარკინსონიზმი<br>და დისტონია                                                                                  | თზგ სითხე: მაღალი<br>HVA, შემცირებული<br>DAT დონე          | გენი SCL6A3                                                    |
| თავის ტვინის<br>დოპამინ-სერო-<br>ტონინის ვეზი-<br>კულური ტრან-<br>სპორტის დე-<br>ფექტი | მძიმე ინფანტილური<br>პიპოტონური პარკინ-<br>სონიზმი განვითარე-<br>ბის შეფერხებით და<br>ვეგეტატიური არას-<br>ტაბილობით                                       | გენი SLC18A2,                                              | აკოდირებს ვეზიკულურ<br>მონოამინურ ტრანსპორ-<br>ტერს 2 (VMAT 2) |
| სეპიაპტერინ<br>რედუქტაზას<br>დეფიციტი                                                  | აქსიალური პიპოტო-<br>ნია, მეტყველების შე-<br>ფერხება, ოკულოგი-<br>რული კრიზები, სი-<br>სუსტე, დისტონია<br>დლიური ფლუქტუა-<br>ციით, ფსიქიკური<br>დარღვევები | თზგ სითხე: მაღალი<br>ბიოპტერინი და სე-<br>პიაპტერინის დონე | ფერმენტის დაბალი აქტი-<br>ვობა, სეპიაპტერინი შარ-<br>დში       |

DHPR, დიჰიდროპტერიდინ-რედუქტაზა; თზგ სითხე, თავ-ზურგტვინის სითხე; HVA, ჰომოვა-  
ნილინის მჟავა; HIAA, ჰიდროქსინდოლმარმჟავა; GTP, გუანოზინ ტრიფოსფატი; გაემ, გამა-  
ამინოვარდის მჟავა.

თითქმის ყველა პაციენტში ამ ტიპით L-დოპათი მკურნალობა იძლევა შე-  
სანიშნავ შედეგს, ზოგჯერ – ნევროლოგიური მდგომარეობის თითქმის სასწა-  
ულებრივ გაუმჯობესებას. დაკვირვების განმავლობაში ყველა პაციენტი რჩე-  
ბა უსიმპტომო, ან მცირე მოტორული და კოგნიტიური დარღვევებით, L-დო-  
პას დაბალი დოზებით მიღებისას. მათ არ აქვთ დაავადების პროგრესირება და  
მრავალი წლის მანძილზე კარგად იტანენ L-დოპას. მეორე ვარიანტი წარმოდ-  
გენილია კომპლექსური ენცეფალოპათიით, დებიუტით ახალშობილობის, ან  
ადრეული ბავშვობის ასაკში. დაბადებისთანავე, ან რამდენიმე კვირიანი უსიმ-  
პტომო ინტერვალის შემდეგ ამ პაციენტებს სწრაფად უვითარდებათ კომ-  
პლექსური დარღვევები. პაციენტთა უმეტესობაში გამოვლენილი ნიშნები ხში-  
რად მიენერება რთულ პერინატალურ ანამნეზს, რაც დაავადების დაწყების



ასაკის განსაზღვრას ართულებს. სანყისი ნიშნები მრავალფეროვანია, თუმცა, ყველა შემთხვევაში ვითარდება ნევროლოგიური დარღვევა ჰიპოკინეზიით, ბრადიკინეზიით და ჰიპოტონიით, ფოკალური ან გენერალიზებული დისტონიის ნიშნებით (ხშირად -მკვეთრი), ტრემორის, ან მიოკლონუსის მსგავსი მოძრაობებით, რასაც შესაძლოა ახლდეს ბილატერალური ფტოზი და ოკულოგირული კრიზები. შესაძლებელია, დღის მანძილზე სიმპტომების ფლუქტუაცია. მძიმე შემთხვევებში დისტონიური კრიზები რეგულარული, 4-5 დღიანი, ინტერვალებით ჩნდება. ხშირად დარღვეულია ვეგეტატიური (ავტონომიური) ფუნქციები, განსაკუთრებით დისტონიების, ან ე.წ. ლეტარგიულ-ირიტაციული კრიზების შემთხვევაში, რომელთა დროსაც ადგილი აქვს ჭარბ ნერწყვდენას, ოფლიანობას, სხეულის ტემპერატურის არასტაბილობას და „უცნობი წარმოშობის ცხელების“ ეპიზოდებს. კლინიკურ სურათს კიდევ უფრო ამძიმებს ეპილევსიური გულყრები და არაეპილევსიური პაროქსიზმები. L-დოპათი მკურნალობა განაპირობებს ყველა აღნიშნული სიმპტომის გაუმჯობესებას, ხოლო მკურნალობის ეფექტიანობის გამოვლენას კი შესაძლოა თვეებიც კი დასჭირდეს. აღნიშნულ პაციენტებში მართვის მნიშვნელოვანი პრობლემა შესაძლოა იყოს L-დოპასადმი ჰიპერსენსიტივობა, რის გამოც თავდაპირველად ინიშნება L-დოპას ძალიან დაბალი დოზები, დაყოფილი დღის მანძილზე ხუთ-ექვსი მილზე, დოზის მომატებით მხოლოდ რამდენიმეკვირიანი, ან რამდენიმეთვიანი ინტერვალებით. პირველ ტიპთან შედარებით, კლინიკური გამოსავლის პროგნოზი მოტორული და კოგნიტური ფუნქციების მხრივ უფრო არაკეთილსაიმედოა.

### დიაგნოზი და მკურნალობა

თავ-ზურგ ტვინის სითხის ანალიზში ვლინდება დოპამინის სინთეზის დაქვეითება, დოპამინური გზის საბოლოო პროდუქტების, ჰომოვანილის მჟავას და მეთოქსი-ჰიდროქსი-ფენილგლიკოლის, დონის დაქვეითებით, მაშინ როდესაც 5-HIAA და 3-O-მეთილ-დოპას დონეები ნორმაშია. ისინი სეროტონინის და ადრენალინის გზების საბოლოო პროდუქტებია, შესაბამისად. დოპამინის დეფიციტის გამო მომატებულია შრატში პროლაქტინის დონე. ფენილალანინის, თიროზინის და პტერინის დონეები ნორმაშია. L-დოპათი ჩანაცვლებითი მკურნალობისადმი მეორე ჯგუფის პაციენტები ხშირად ნაკლებ ტოლერანტულნი არიან. მისი დაბალი დოზებით გამოყენებამაც კი შესაძლოა გამოიწვიოს გვერდითი ეფექტების განვითარება. მიუხედავად ამისა, დოზის გაზრდისას 2-დან 6 მგ/კგ/დღეში კვირების ან თვეების განმავლობაში შესაძლოა, აღინიშნოს

ნოს გარკვეული გაუმჯობესება. იგი შეიძლება კომბინირებული იქნეს სელეგილინთან დოზით 5 მგ/კგ დღეში, ერთ მიღებაზე.

### არომატული L-ამინოაციდდეკარბოქსილაზას დეფიციტი

არომატული L-ამინოაციდდეკარბოქსილაზას დეფიციტი, ტეტრაჰიდრო-ბიპტერინის დეფიციტის მსგავსად, კატექოლამინების და სეროტონინის კომბინირებულ დეფიციტის მიზეზია. არომატული ამინოაციდდეკარბოქსილაზა აკატალიზებს L-დოპას და 5-ჰიდროქსიტრიფტოფანის დეკარბოქსილირებას დოპამინამდე და სეროტონინამდე. გენი ლოკალიზებულია 7p11-ზე. დაავადებულ ახალშობილებს აქვთ კვების პრობლემები, ვეგეტატიური დარღვევები, ჰიპოთერმია და ჰიპოტონია. ჩვეულებრივ, მათ 6 თვის მანძილზე უვითარდებათ დამახასიათებელი ნიშნები მოტორული განვითარების შეფერხებით, ოკულოგირული კრიზებით და დღის მანძილზე ფლუქტუაციით მიმდინარე მოძრაობითი დარღვევებით. სეროტონინის დეფიციტი იწვევს ტემპერატურის არასტაბილობას, ძილის დარღვევას და გაღიზიანებადობას, რაც შესაძლოა კავშირშია სეროტონინიდან მელატონინის სინთეზის დარღვევასთან. დაავადება უმეტესად იწყება ბავშვობის პერიოდში, თუმცა, აღწერილია მოზარდობის ასაკში დებიუტის რამდენიმე, შედარებით უფრო მსუბუქი შემთხვევა. თავ-ზურგტვინის სითხეში ადგილი აქვს ჰომოვანილის მჟავას და 5-ჰიდროქსინდოლმჟარმჟავას დონის დაქვეითებას, 3-O-მეთილდოპას, L-დოპას და L-ჰიდროქსიტრიფტოფანის დონე კი მომატებულია. პტერინის პროფილი და თიროზინი ნორმაშია, თუმცა, მომატებულია ჰისტიდინის და ტაურინის დონე. დიაგნოზს ადასტურებს შარდის ორგანულ მჟავებში ვანილაქტიკ მჟავას აღმოჩენა. არომატული ამინმჟავა დეკარბოქსილაზას აქტივობის შეფასება ხდება პლაზმაში; დიაგნოზი დასტურდება გენის ანალიზით. თავ-ზურგტვინის სითხეში პირიდოქსალ-ფოსფატის დონე დაბალია.

### მკურნალობა

მკურნალობის ეფექტიანობის შესახებ მონაცემების მწირია. გარკვეული გაუმჯობესების მიღწევა შესაძლებელია შემდეგი პრეპარატების კომბინირებული გამოყენებით: ვიტამინ B6 პირიდოქსალ-ფოსფატით, MAO-ინჰიბიტორებით, მაღალი დოზით L-დოპა და სეროტონინერგული აგენტებით კოფაქტორული შევსება (ცხრ. 6).

### სეპიაპტერინრედუქტაზას დეფიციტი

სეპიაპტერინრედუქტაზა არის ტეტრაჰიდრობიოპტერინის სინთეზის საბოლოო ეტაპი. სეპიაპტერინრედუქტაზას დეფიციტის ფენოტიპური სპექტრი ვარირებს კოგნიტური და მოტორული დეფექტებიდან მინიმალურ გამოვლინებებამდე. ყველაზე მძიმე შემთხვევებში ჩვილობისას აღინიშნება არასპეციფიკური სიმპტომები განვითარების დაყოვნებას და აქსიალური ჰიპოტონიის სახით; დროთა განმავლობაში ადგილი აქვს სხვა კლინიკური სიმპტომების განვითარებას. კლინიკური გამოვლინებები უმეტესწილად შემდეგია: მოტორული და მეტყველების დაყოვნება, აქსიალური ჰიპოტონია, დისტონია, სისუსტე და ოკულოგირული კრიზები; სიმპტომებს ახასიათებს დღიური ფლუქტუაცია და ძილის დადებითი გავლენა. სხვა ჩვეული გამოვლინებებია: პარკინსონიზმის ნიშნები (ტრემორი, ბრადიკინეზია, ნილბისებრი სახე, რიგიდობა), კიდურების ჰიპერტონია, ჰიპერრეფლექსია, ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა, ფსიქიკური და/ან ქცევითი დარღვევები, ვეგეტატური დისფუნქცია და ძილის დარღვევები (ძილიანობა, ძილის დაწყების და შენარჩუნების დარღვევა). დიაგნოზი ვერიფიცირდება როგორც თავ-ზურგტვინის სითხის ანალიზით, ისე SPR გენის დეტექციით. L-დოპას მიღება კარბიდოპასთან კომბინაციაში წარმოადგენს მეურნალობის ძირითად მეთოდს, რომელიც გამოიყენება ცნს-ში დოპამინის დეფიციტის კორექციისთვის; 5-ჰიდროქსიტრიპტოფანი (5-HTP), ასევე კარბიდოპასთან კომბინაციაში შეიძლება გამოყენებული იქნეს დამატებითი თერაპიის სახით. თუ L-დოპა/5-HTP/კარბიდოპას კომბინაციის მიმართ პაციენტს აღენიშნა აუტანლობა, ან აღნიშნული კომბინაცია ეფექტიანი არ არის, ზოგიერთ პაციენტს შეიძლება მიენოდოს სხვა აგენტები, როგორიცაა მონოამინოოქსიდაზას ინჰიბიტორები, სეროტონინის უკუმიტაციების ინჰიბიტორები, მელატონინი, დოპამინის აგონისტები, ანტიქოლინერგული საშუალებები და მეთილფენიდატი.

## ცხრილი 6. ზოგიერთი ვიტამინის დეფიციტის ნევროლოგიური გამოვლინებები

| თანდაყოლილი დარღვევა       | ფერმენტის დეფიციტი                                                                         | შესაძლო ნევროლოგიური ნიშნები                                                                                                           | სხვა ნიშნები                             | სადიაგნოზო ტესტი                                                                                                                         |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ბიოტინი                    |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                          |                                                                                                                                          |
| მრავლობითი კარბოქსილაზა    | პოლოკარბოქსილაზის დეფიციტი (ნეონატალური დეფიციტი). ბიოტინიდაზას დეფიციტი (გვიანი დეფიციტი) | ეპიზოდები კომისან პროგრესირებადი ენცეფალოპათიის (Leigh), ატაქსია, ბაზალური განგლიების ნეკროზი, ნეიროსენსორული სიყრუე, ოპტიკური ატროფია | კანზე გამონაყარი ალოპეცია, კონიუნქტივიტი | კეტოაციდოზი + ლაქტატაციდოზი; ორგანული აციდურია; პასუხი ბიოტინზე; შრატის ბიოტინიდაზა; პოლოკარბოქსილაზას ტესტი (ლეიკოციტები/ფიბრობლასტები) |
| ცნს-ში ტრანსპორტის დეფექტი | ბიოტინდამოკიდებული ბაზალური განგლიების დაავადება                                           | ქვემწვავე ენცეფალოპათია, ექსტრაპირამიდული და პირამიდული ნიშნები, ბაზალური განგლიების ნეკროზი                                           |                                          | პასუხი ბიოტინზე                                                                                                                          |

## ვიტამინი B12

|                                                     |                                           |                                                             |                                                                                |                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| აბსორბციის დეფექტი თანდაყოლილი Biermer-ის დაავადება | შინაგანი ფაქტორის დეფიციტი                | განვითარების დაყოვნება, ქვემწვავე კომბინირებული დეგენერაცია | მეგალობლასტური ანემია, ზრდის შეჩერება, კანის გამონაყარი, მუკოზიტი, პროტი-ნურია | შრატში დაბალი კობალამინი; მსუბუქი მეთილმალონური აციდურია; მსუბუქი ჰომოცისტინურია; შილინგის ტესტი; შინაგანი ფაქტორი ტრანსკობალამინ II ტესტი |
| Immerslund-Grasbeck-ის სინდრომი                     | Cubilin-amnionless-ის კომპლექსის დეფიციტი |                                                             |                                                                                |                                                                                                                                            |
| ტრანსპორტის დეფექტი                                 | ტრანსკობალამინ II-ის დეფიციტი             |                                                             |                                                                                |                                                                                                                                            |
| უჯრედშიდა მეტაბოლიზმი                               |                                           |                                                             |                                                                                |                                                                                                                                            |



|                        |               |                                                                                             |                                                                                                                                                           |                                                                                       |                                                                                                           |
|------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CbIA,<br>CbIC,<br>CbIF | CbIB<br>CbID, | ადენოზილ სინთე-<br>ზის დეფექტი ადე-<br>ნოზილ- + მეთილ-<br>კობალამინის სინ-<br>თეზის დეფექტი | cf.მეთილმალონუ-<br>რი აციდურია გან-<br>ვითარების შე-<br>ფერხება, გულ-<br>ყრები, მიკროცე-<br>ფალია, რეტინო-<br>პათია, დემენცია<br>(უფროს პაციენ-<br>ტებში) | ანემია (მაკროცი-<br>ტული), მულტი-<br>ეისცერალური<br>უკმარისობა (ად-<br>რეული დებიუტი) | მეთილმალონური<br>აციდურია მე-<br>თილმალონური<br>აციდურია + ჰო-<br>მოცისტინურია +<br>ჰიპომეთიონინე-<br>მია |
| CbID 1/2               |               | მეთილკობალამი-<br>ნის დეფექტი ან<br>ადენოზილსინთე-<br>ზის დეფექტი                           |                                                                                                                                                           |                                                                                       | ჰომოცისტინურია<br>+ ჰიპომეთიონინე-<br>მია ან მეთილმა-<br>ლონური აციდუ-<br>რია                             |

## ფოლატი

|                                        |                              |                                                                                                                                             |                                                                                 |                                                                    |
|----------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| მალაბსორ-<br>ბცია                      | PCFT/HCP1 გენი               | ინტელექტუალუ-<br>რი უნარშეზღუდ-<br>ვა, გულყრები, ატ-<br>აქსია,<br>ათეტოზი,<br>პერიფერიული ნე-<br>იროპათია,<br>თავის ტვინის<br>კალციფიკატები | მეგალობლასტუ-<br>რი ანემია, ზრდის<br>შეჩერება, კანის<br>გამონაყარი,<br>მუკოზიტი | ჰომოცისტინურია<br>ფოლატის დაბალი<br>დონე (ერითრო-<br>ციტები, თხტს) |
| ჰომოცისტინ-<br>ურიის „ვარი-<br>ანტები“ | მეთილენტეტრა-<br>ჰიდროფოლატი | ინტელექტუალუ-<br>რი უნარშეზღუდ-<br>ვა,<br>გულყრები, მიკ-<br>როცეფალია, ფსი-<br>ქოზი                                                         | თრომბოზი                                                                        | ჰომოცისტინურია<br>+ ჰიპომეთიონინე-<br>მია                          |

## ვიტამინი B6

|                                    |             |                                  |  |                                                                                                                                                       |
|------------------------------------|-------------|----------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| პირიდოქსინ-<br>დამოკიდებუ-<br>ლება | ანტიკვიტინი | გულყრები (დები-<br>უტი 1 წლამდე) |  | თერაპიული პასუ-<br>ხი პირიდოქსინზე<br>(50–100 მგ ი.ვ. ეგზ<br>მონიოტორინე-<br>გით); ალფა-ამი-<br>ნო-ადიპიკ-სემი-<br>ალდეჰიდი (პლაზ-<br>მა, შარდი თხტს) |
|------------------------------------|-------------|----------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                     |           |                                          |                             |                                                                                        |
|-------------------------------------|-----------|------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| პირიდოქსინ<br>5'-ფოსფატ<br>ოქსიდაზა | PNPO გენი | გულყრები (ნეო-<br>ნატალური დები-<br>უტი) | დაბადებისას მცი-<br>რე წონა | პირიდოქსინისაღ-<br>მის რეზისტენტო-<br>ბა, თერაპიული<br>პასუხი პირიდოქ-<br>სალ ფოსფატზე |
|-------------------------------------|-----------|------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|

## ვიტამინი E

|                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                                     |                                                                |                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| სელექტიური<br>მაღაბსორ-<br>ბცია (სპეცი-<br>ფიკური)                                                                                                                                                        | ალფა-ტოკოფე-<br>როლის ტრან-<br>სპორტული პიგ-<br>მენტური რეტინი-<br>ტი | პერიფერიული ნე-<br>იროპათია                                         |                                                                | ვიტამინი E-ს და-<br>ბალი დონე, ნორ-<br>მალური ლიპი-<br>დოგრამა                             |
| მეორადი დე-<br>ფიციტი დაბა-<br>ლი                                                                                                                                                                         | აბეტალიპოპრო-<br>ტეინემია                                             | პერიფერიული ნე-<br>იროპათია, ბადუ-<br>რას დეგენერაცია               | ცხიმოვანი დიარეა<br>(ჩვილები), აკან-<br>ტოციტოზი               | ცხიმში ხსნადი ვი-<br>ტამინები, დაბალი<br>ქოლესტერო-<br>ლი+ტრიგლიცე-<br>რიდები              |
| პარტნუპის<br>დაავადება                                                                                                                                                                                    | ნეიტრალური<br>ამინმჟავების<br>ტრანსპორტერი                            | ატაქსია, ფსიქო-<br>ზი, ლეთარგია;<br>ჩვეულებრივ ასიმ-<br>პტომური     | პელაგრას მსგავსი<br>გამონაყარი                                 | ნეიტრალური ამი-<br>ნოაციდურია; პა-<br>სუხი ნიკოტინამი-<br>დით მკურნალო-<br>ბაზე (50 მგ/დღ) |
| ცერებრული<br>ფოლატის დე-<br>ფიციტი<br>ადრეული<br>ფსიქომოტო-<br>რული დაყოფ-<br>ნება, სპასტი-<br>ური პარაპლე-<br>გია, დისკინე-<br>ზია, ცერებე-<br>ლური ატაქ-<br>სია, ეპილეფ-<br>სია, აუტის-<br>ტური ნიშნები | ბმრ: პიპომიელი-<br>ნიზაცია ან ლეი-<br>კოენცეფალოპა-<br>თია            | შემცირებული<br>ფოლატრეცეპ-<br>ტორი ალფა ქო-<br>როიდულ ნწუ-<br>ლებში | დაბალი ფოლათი<br>თზტს-ში, პლაზ-<br>მაში ნორმული<br>მაჩვენებელი | FOLR1 გენი. პა-<br>სუხი ფოლიუმის<br>მჟავაზე (10<br>მგ/დღ).                                 |
| თიამინის<br>ტრანსპორტე-<br>რი 1<br>მეგალობლას-<br>ტური ანემია                                                                                                                                             | შაქრიანი დიაბე-<br>ტი, ნეიროსენსო-<br>რული სიყრუე                     | ნეიროსენსორული<br>სიყრუე                                            | მეგალობლასტუ-<br>რი ერითროპოეზი                                | გენი SLK19A2                                                                               |

|                                                                                                                         |                                                                                                              |                                                                              |                                                                                                   |                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| თიამინის<br>ტრანსპორტე-<br>რი 2<br>ქვემწვევე ენ-<br>ცეფალოპათია                                                         | დისტონია მეტ-<br>ყველების დარ-<br>ღვევა, ცნობიერე-<br>ბის არევა                                              | ბმრ: კუდიანი<br>ბირთვის და ჩენ-<br>ჩოს სიმეტრიული<br>დაზიანება               | გენი SLC19A3                                                                                      | პასუხი ბიოტინსა<br>და თიამინზე                                                 |
| <b>Brown-<br/>Violetto-Van<br/>Laere</b> რიბოფ-<br>ლაინის T2 და<br>T3 (RFVT2,<br>RFVT3) ტრან-<br>სპორტერის<br>დეფექტები | პროგრესირებადი<br>პონტოზულური<br>დამბლა, სიყრუე,<br>ნისტაგმი, ოპტი-<br>კური ატროფია,<br>სენსორული<br>ატაქსია | აქსონური ნეირო-<br>პათია და პროგ-<br>რესირებადი სუნ-<br>თქვის უმარისო-<br>ბა | პლაზმაში დაბალი<br>ფლავინი და<br>აცოლკარნიტინის<br>სისხლის პატერნი,<br>სავარაუდოდ MAD<br>დეფიციტი | გენი SLC52A2 და<br>SLC52A3. პასუხი<br>რიბოზ ფლავინის<br>სხვადასხვა დოზა-<br>ზე |

ცნს, ცენტრალური ნერვული სისტემა; *Cbl*, კობალამინი; *PCFT*, პროტონშენეცილებული ფოლატის ტრანსპორტერი; *HCP*, ჰემის გადამტანი პროტეინი; *PNPO* პირიდოქს(ამ)ინ 5'-ფოსფატოქსიდაზა; *MAD*, მრავლობითი აცოლ -*CofA* დეჰიდროგენაზა; თზტს – თავ-ზურგ-ტვინის სითხე.

### მონოამინების სინთეზი ჰიპერფენილალანინემიით

მონოამინების სინთეზი ჰიპერფენილალანინემიით გამოწვეულია პირუ-ვოილ-ტეტრაჰიდროპტერინსინთაზასა და დიჰიდროპტერიდინის დეფიციტით. ამ დაავადების მქონე ბავშვებს აქვთ ფენილალანინემიაზე ნეონატალური სკრინინგის პოზიტიური შედეგი, თუმცა, კონტროლირებული დიეტის მიუხედავად, აღენიშნებათ ნეიროტრანსმიტერების დეფიციტის ნიშნები. მათ მიეკუთვნება ჰიპერ- და ჰიპოტონია, ოკულოგიური კრიზები, დისტონია. მკურნალობა ზემოაღნიშნული შემთხვევების მკურნალობის მსგავსია.

### მონოამინოქსიდაზების დეფიციტი

მონოამინოქსიდაზები A და B აკატალიზებს სეროტონინის, ნორადრენალინის და ადრენალინის დეამინირებას. ორივე გენი ლოკალიზებულია X-ქრომოსომაზე. აღწერილია მონოამინოქსიდაზა A და B-ს ნერტილოვანი მუტაციები და დიდი დელეციები ბიჭებში, რომელთაც აღენიშნებათ მძიმე ინტელექტუალური დარღვევებით.

### დოპამინ B-ჰიდროქსილაზას დეფიციტი

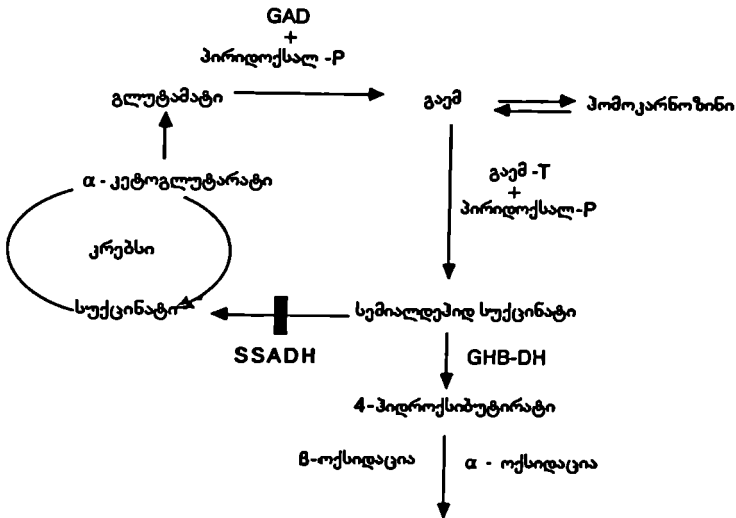
დოპამინ B-ჰიდროქსილაზას დეფიციტი ხასიათდება ნორადრენერგული ფუნქციის დარღვევით, თუმცა, ამ დროს პარასიმპათიკური ქოლინერგული

ფუნქცია ნორმაშია. კლინიკურად პაციენტებს აქვთ ორთოსტატული ჰიპოტენზია. დიაგნოზზე ეჭვი ჩნდება მაშინ, როდესაც ბავშვებში ადგილი აქვს ფტოზის და ჰიპოტენზიის განვითარებას. დიაგნოზი ვერიფიცირდება პლაზმაში ნორადრენალინის/ადრენალინის აღმოჩენით და დოპამინის მომატებით. მნიშვნელოვანია, ასევე, გენური მუტაციის აღმოჩენას. ორთოსტატული ჰიპოტენზია შეიძლება გაუმჯობესდეს L-დიჰიდროქსიფენილსერინით (L-Dops) მკურნალობის დროს.

### **გამამინოერბომჟავას მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევები**

გამა-ამინოერბოსმჟავა (გაემ) ძირითადი შემაკავებელი ნეიროტრანსმიტერია. იგი წარმოადგენს ამინმჟავას, რომელიც სინთეზირდება გლუტამინის მჟავადან გლუტამატდეკარბოქსილაზის მეშვეობით. კატაბოლიზმის ეტაპები მოიცავს ტრანსამინირებას, რომლის შემდეგაც ჩნდება სუქცინატის სემიალდეჰიდი და დაჟანგვას სუქცინატამდე, რომელიც, საბოლოო ჯამში, ჩაერთვება კრებსის ციკლში. ამ სამივე რეაქციის კოფერმენტი არის პირიდოქსალფოსფატი. მეორეული გზა, რომლის კატალიზება ხორციელდება დეჰიდროგენაზას საშუალებით, სუქცინატის სემიალდეჰიდს გარდაქმნის გამა-ჰიდროქსიბუტირატად, რომელიც შემდეგ იჟანგება (სურ. 18). გარდა ამისა, ნეირონებში გლუტამატის ძირითადი პრეკურსორია გლუტამინი, რომელიც სინთეზირდება გლიურ უჯრედებში გლუტამინსინთეტაზას მეშვეობით. შემდეგ გლუტამინი ტრანსპორტირდება ნეირონებში, სადაც მეტაბოლიზდება გლუტამატი და გაემ. გაემ-ის აღნიშნული ჭიმკარი ნეირონებსა და გლიას შორის უზრუნველყოფს ამ სისტემის ფუნქციონირებას. ჰომოკარნოზინი წარმოადგენს გაემ-ის დიპეპტიდურ ფორმას. გაემი-ის მეტაბოლიზმის ყველაზე ხშირი დეფექტი არის სუქცინილ-სემიალდეჰიდ- დეჰიდროგენაზა. გაემ-ტრანსამინაზას დეფექტი და ჰომოკარნოზინოზი ძალზე იშვიათია (სურ.19). ახლახანს აღწერილ იქნა გლუტამინის დეფექტური სინთეზი ახალშობილებში თავის ტვინის მძიმე მალფორმაციებით.





სურ.19. გამა-ამინოჰეირობოს მჟეეოს (გეემ) მეტაბოლიზმი. GAD, გლოტამინის მჟეეოს დეკარბოქ-სილაზა; GABA-T, GABA-ტრანსამინაზა; SSADH, სუქცინილ სემიალდეჰიდ დეჰიდროგენაზა; GHB-DH, გ-ჰიდროქსიგეირობომჟეეოს დეჰიდროგენაზა.

#### 4-ჰიდროქსიბუტირაციდურია

4-ჰიდროქსიბუტირაციდურიის დამეკვიდრება ხდება აუტოსომურ-რეცესიული გზით და ხასიათდება გამა-ჰიდროქსიერბომჟავას და გაემ-ის დაგროვებით ორგანიზმის სითხეებში, სუქცინილ სემიალდეჰიდ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტის გამო. სუქცინილ სემიალდეჰიდ-დეჰიდროგენაზას აქტივობის დეფიციტი დგინდება ლიმფოციტებსა და ფიბრობლასტებში. იდენტიფიცირებულია სუქცინილ სემიალდეჰიდ-დეჰიდროგენაზას გენის მრავალი მუტაცია ასეთ პაციენტებში. პრენატალური დიაგნოსტიკა ემყარება ამნიონის სითხეში გამა-ჰიდროქსიერბომჟავას დაგროვებას, ფერმენტის აქტივობის განსაზღვრას ამნიოციტების კულტურაში, ან ქორიონის ბუსუსების დნმ-ას გენეტიკურ ანალიზს.

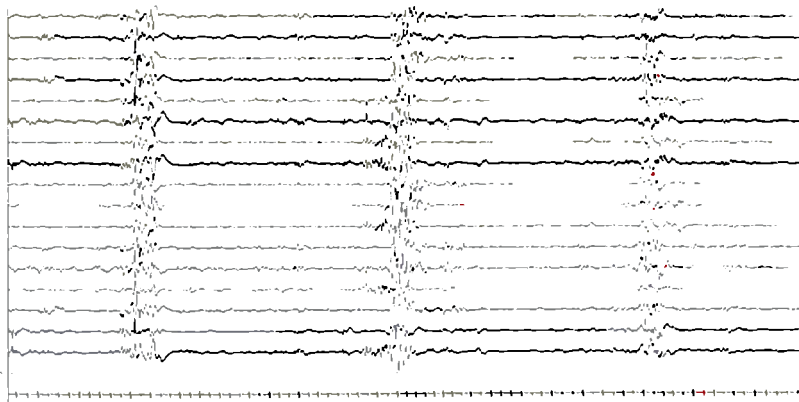
**პათოფიზიოლოგია**

აღნიშნული დარღვევის დროს ხდება გამა-ჰიდროქსიერბომჟავას და გამანიმოერბომჟავას დაგროვება, ხოლო გლუტამინის დონე თავ-ზურგ ტვინის

სითხეში დაბალია. გამა-ჰიდროქსიერბომჟავა ნეიროფარმაკოლოგიურად აქტიური ნივთიერებაა, რომელიც თავის ტვინში ნეიროტრანსმიტერის ან ნეირომოდულატორის როლს ასრულებს. ფიზიოლოგიური კონცენტრაციით გამა-ჰიდროქსიერბომჟავა მოქმედებს გამა-ჰიდროქსიერბომჟავას რეცეპტორებზე. მაღალი კონცენტრაციის დროს, გამა-ჰიდროქსიერბომჟავა შესაძლოა, პასუხისმგებელი იყოს გლუტამატურულ ამგზნებ აქტივობასა და გაემერგულ ინჰიბიციას შორის ბალანსის დარღვევაზე. აღნიშნული დისბალანსი გამოწვეულია გამა-ჰიდროქსიერბომჟავას აგონისტური ეფექტით გამაამინოერბომჟავას რეცეპტორებზე და გლუტამინისა და გამაამინოერბომჟავას არათანაბარი დონით. ამასთანავე, გამა-ჰიდროქსიერბომჟავას დაჟანგვისას წარმოქმნილი მეტაბოლიტები მონაწილეობენ ენერგიის წარმოქმნის პროცესში და განაპირობებენ ოქსიდაციურ სტრესს. დაბოლოს, გამა-ჰიდროქსიერბომჟავა ჰომოვანილის მჟავას და 5-ჰიდროქსიინდოლმარმჟავას დონის გაზრდის გამო არღვევს კატექოლამინების მეტაბოლიზმს.

### კლინიკური სურათი

ცნობილია ამ ჯგუფის დაავადებათა ასამდე შემთხვევა, წარმოდგენილი სხვადასხვა კლინიკური ფენოტიპით. ყველაზე ხშირი ნიშნებია დაყოვნება მოტორულ, ფსიქიკურ და მეტყველების განვითარებაში. ხშირია კუნთთა ჰიპოტონია, არეფლექსია და არაპროგრესირებადი ატაქსია. შედარებით იშვიათი ნიშნებია გულყრები, ქცევითი დარღვევები, ოკულური დისპრაქსია, მაკროცეფალია, მიოპათია, ქორეოათეტოზი, ნისტაგმი და კონიუნქტივური ტელეანგიექტაზია. ეგ-ზე არის არასპეციფიკური ცვლილებები, სხვადასხვაგვარი ფონური დარღვევებით და ეპილეპტიფორმული ნიშნებით. სტრუქტურული ნეიროგამოსახვით ვლინდება ნათხემის და თავის ტვინის სხვა სტრუქტურების მსუბუქად გამოხატული ატროფია. ბმრ-კვლევით აღინიშნება ბილატერალური ანორმალური სიგნალი მკრთალი ბირთვის, სუბკორტიკალური თეთრი ნივთიერების, ზოგჯერ კი ტვინის ღეროს და დაკბილული ბირთვების არეში. ბმრ-სპექტროსკოპიით დგინდება გამაამინოერბომჟავას და მისი მეტაბოლიტების მომატება.



სურ. 20. გლიცინური ენცეფალოპათია (არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემია). 5 წლის გოგონა, „აღმოცენება-დათრგუნვის“ პატერნი, მძიმე ენცეფალოპათია, ტონური გულყრები და თავ-ზურგტეინის სითხეში გლიცინის დონის მატება.

### ბიოქიმიური დიაგნოზი

დიაგნოზი დასტურდება პლაზმაში, თავ-ზურგტეინის სითხესა და შარდში გამანინოერბომჟავას მაღალი დონით, შარდით გამა-ჰიდროქსიერბომჟავას ზოგიერთი გვერდითი პროდუქტის ექსკრეციასთან ერთად. თავ-ზურგტეინის სითხეში ადგილი აქვს გამა-ჰიდროქსიერბომჟავას, თავისუფალი გამამინო-ერბომჟავას და ჰომოკარნოზინის დონის მკვეთრ მატებას. გარდა ამისა მომა-ტებულია დოპამინის საბოლოო პროდუქტების დონეც.

### მკურნალობა

ყველაზე ფართოდ გამოყენებადი მედიკამენტია ვიგაბატრინი – გამე-ტრანსამინაზების შეუქცევადი ინჰიბიტორი. თუმცა, მისი ხანგრძლივი ეფექ-ტიანობა შეზღუდულია. ასევე, იგი შეიძლება უკუნაჩვენები იყოს ბადურაზე მისი ტოქსიკური ზეგავლენის გამო. აგრესიულობის და შფოთვის კონტრო-ლისთვის მონოდებულია ბენზოდიაზეპინების გამოყენება. გულყრების კონ-ტროლისთვის ნატრიუმის ვალპროატი უკუნაჩვენებია, რადგან მან შეიძლება დათრგუნოს ფერმენტ სუქცინიდ-სემიალდეჰიდ-დეჰიდროგენაზას ნარჩენი აქ-ტივობა.

### არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემია

არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემია, ან არაკეტოტური გლიცინური ენცეფალოპათია წარმოადგენს ამინმჟავების კატაბოლიზმის თანდაყოლილ დარღვევას, რომლის დროსაც სხეულის სითხეებში გროვდება დიდი რაოდენობით გლიცინი. მისი კლასიკური ფორმა წარმოადგენს სიცოცხლისთვის საშიშ დაავადებას, რომელიც ვითარდება ახალშობილობის პერიოდში. ლეტალური გამოსავალი ყველაზე ხშირად ზუსტად ამ ასაკობრივ ჯგუფში აღინიშნება. გადარჩენილ ბავშვებს აღენიშნებათ ინტელექტის მძიმე დარღვევა და გულყრები. ატიპურ შემთხვევებში პროგნოზი უფრო კეთილსაიმედოა. მისი დანყების ასაკი და კლინიკური გამოვლინებები სხვადასხვაგვარია.

### არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიის პათოგენეზი

მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული დაავადების ნევროლოგიური დისფუნქციის მექანიზმი ბოლომდე ცნობილი არ არის, ნათელია, რომ გლიცინი მის პათოგენეზში ძალზე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. გლიცინი შემაკავებელი ნეიროტრანსმიტერია, რომლის რეცეპტორები განლაგებულია, ძირითადად, ზურგის ტვინსა და თავის ტვინის ღეროში. გლიცინის ამ რეცეპტორების სპეციფიკური ანტაგონისტია სტრიქნინი, მათი კონკურენტული ინჰიბიტორი კი – ბენზოდიაზეპინები. ამ მაინჰიბირებელი ნეიროტრანსმისით აიხსნება დაავადებისთვის დამახასიათებელი ჰიპოტონია და აპნოე. აღსანიშნავა, რომ სტრიქნინისადმი არამგრძნობიარე უბანი, რომელიც NMDA-რეცეპტორებთანაა დაკავშირებული, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ქერქსა და შუა ტვინში იმპულსების გადაცემის პროცესში. NMDA-ს საშუალებით გადაცემული ნეიროტოქსიკურობა მნიშვნელოვნად მატულობს გლიცინის ზეგავლენით, ხოლო NMDA-რეცეპტორების ჭარბი აქტივაცია შესაძლოა ნეიროტოქსიკურობის უშუალო მიზეზი გახდეს.

### არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიის კლინიკური სურათი

#### კლასიკური ფენოტიპი ადრეული დებიუტით

კლასიკური ფენოტიპი ადრეული დებიუტით წარმოადგენს არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიის ყველაზე გავრცელებულ ტიპს. სიმპტომები ვლინდება დაბადებიდან რამდენიმე საათში ან რამდენიმე დღეში. თავდაპირველად ვითარდება ძილიანობა და კუნთების სისუსტე, რომელსაც მოსდევს ხმაურიანი სუნთქვა და აპნოეს ეპიზოდები. დაავადებული ბავშვები არიან ღუნე და არ



რეაგირებენ გარეგან გამლიზიანებლებზე, თუმცა, ხშირად აქვთ მიოკლონიები ან იშვიათი პარციული გულყრები. ეეგ-ზე ვლინდება „აღმოცენება-დათრგუნვის“ პატერნი, რაც, არასპეციფიკურობის მიუხედავად, მნიშვნელოვან დიაგნოსტიკურ ნიშანს წარმოადგენს (სურ. 20). ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება ადრეულ ასაკში. ზოგიერთ შემთხვევაში აპნოესა და სუნთქვის დათრგუნვის ეპიზოდები გარდამავალია. ასეთ შემთხვევებში ლეტალური გამოსავალი ძალზე იშვიათია. ეფექტიანი მკურნალობა არ არსებობს. გადარჩენილ ბავშვებს შემდგომში აუცილებლად აღენიშნებათ მძიმე ეპილეფსიური ენცეფალოპათია, უმეტესად წარმოდგენილი ინფანტილურ სპაზმებით და სპასტიური ცერებრული დამბლის ჩამოყალიბება. იშვიათია პარციალური გულყრების განვითარება. „აღმოცენება-დათრგუნვის“ პატერნი ეეგ-ზე რამდენიმე თვეში, როგორც წესი, ქრება და იგი იცვლება ატიპური ჰიპსარითმიით ან მულტიფოკალური ეპილეფსიური განტვირთვებით.

### არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიის ატიპური შემთხვევები

გამოიყოფა არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიის ატიპური შემთხვევების სამი ძირითადი ტიპი: ნეონატალური, ინფანტილური და მოგვიანებითი. ნეონატალური ფორმის კლინიკური სურათი კლასიკური ტიპის კლინიკური გამოვლინების იდენტურია, თუმცა, ამ დროს ფსიქომოტორული სფეროს განვითარება შედარებით უკეთეს მაჩვენებლებს აღწევს. ინფანტილური ტიპი ატიპური არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიის ტიპებიდან ყველაზე უფრო ხშირად აღინიშნება. იგი ზოგჯერ არასწორად ინტერპრეტირდება სტატიკური ენცეფალოპათიის სახით. ნეონატალური პერიოდის შემდეგ, რომლის დროსაც განვითარება შეიძლება ნორმალურად მიმდინარეობდეს, აღნიშნულ ბავშვებში თანდათან თავს იჩენს განვითარების დაყოვნება, რომელიც პროგრესირებს საშუალო სიმძიმის ინტელექტუალური უნარშეზღუდვიდან მის მძიმე ფორმებამდე კი (შემთხვევათა 60%). ასეთი ბავშვების დიდ ნაწილს აქვთ ზედა მოტორიონის დაზიანების ნიშნები, ნატიფი მოძრაობების დარღვევა, ექსპრესიული მეტყველების სირთულეები, ჰიპერაქტივობა და აგრესიულობა. პაციენტთა 50%-ს სხვადასხვა დროს აღენიშნებათ გულყრების აღმოცენება. მორეციდივე, ფებრილურმა ინფექციებმა შესაძლოა გამოიწვიოს დაავადების მწვავე გაუარესება გამოვლენილი ლეტარგიით, ჰიპოტონიით, ატაქსიით და რეზისტენტული გულყრებით. შესაძლოა განვითარდეს ისეთი უჩვეულო სიმპტომები, როგორიცაა მიოკლონუსი, პათოლოგიური ბიძგისებრი მოძრაობები, აუტიზმური დელირიუმი, ქორეა, ატაქსია და ვერტიკალური ცქერის დამბლა. მოგვიანებით-

თი ფორმა ძალზე იშვიათი და უფრო პეტეროგენულია. იგი ვლინდება სიცოცხლის მეორე წელს და ზოგჯერ ზრდასრულ ასაკშიც კი, ძირითადად მსუბუქი კოგნიტური დარღვევებითა და ქცევითი პრობლემებით. ზოგიერთ შემთხვევაში აღწერილია სპინოცერებელარული დეგენერაცია ოპტიკური ატროფიით და ნეიროპათიით. მოგვიანებითი შემთხვევების ჰიპერგლიცინემიის მიზეზი უცნობია, რადგან ამ ტიპის პაციენტებში ფერმენტული ან გენეტიკური მეთოდებით მისი დადასტურება ვერ ხერხდება. ბმრ-კვლევით ვლინდება პროგრესული ცერებრული ატროფია და სუპრატენტორული თეთრი ნივთიერების მიელინინზაციის დაყოვნება, აგრეთვე, ხშირია კორძიანი სხეულის აგენეზია ან ჰიპოპლაზია, აგრეთვე, მაღალი ინტენსივობის სიგნალი პირამიდული ტრაქტის, ნათხემის შუა ფეხების და დაკბილული ბირთვების არეში. სერიული დიფუზურ-შენიღილი, ან დიფუზურ-ტენზორული გამოსახულებებით ხდება T2-სიგნალის მომატების და რესტრიქციული დიფუზიის აღმოჩენა, რაც დამახასიათებელია ვაკუოლური მიელინოპათიისთვის, უპირატესად თავის ტვინის ღეროში. ინდივიდუალიზებული პროტონული ბმრ სპექტროსკოპიით შესაძლებელია გლიცინის მაღალი პიკის შეფასება, რაც შესაძლებელს ხდის არაინვაზიურად მოხდეს გლიცინის კონცენტრაციის გაზომვა არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიის მქონე ბავშვთა თავის ტვინში.

### არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიის ბიოქიმიური საფუძვლები

გლიცინი ჩართულია მრავალ ბიოქიმიურ პროცესში, რომელთაგან გლიცინის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებისთვის ყველაზე მნიშვნელოვანია გლიცინის სერინის ურთიერთქმედება. აღნიშნული რეაქცია მოიცავს ორ შექცევად ფერმენტულ ეტაპს, რომელთაგან ერთი რეალიზდება სერინ-ჰიდრომეთილტრანსფერაზას, ხოლო მეორე – გლიცინის დაშლის სისტემის საშუალებით. კატაბოლიზმის ეს ბოლო ეტაპი არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიის დროს დეფექტურია. გლიცინის დაშლის სისტემა მიტოქონდრიული ფერმენტული კომპლექსია, რომელიც შედგება ოთხი ინდივიდუარი კომპონენტისგან. ესენია: P-პროტეინი (პირიდოქსალფოსფატ დამოკიდებული გლიცინდეკარბოქსილაზა, T-პროტეინი (ტეტრაჰიდროფოლატდამოკიდებული ამინომეთილტრანსფერაზა), H-პროტეინი (გლიცინის დაშლის სისტემის წყალბადის გადამტანი პროტეინი, ლიპოზის მქონე შემცველი) და L-პროტეინი (ლიპოამიდ დეჰიდროგენაზა). ეს ოთხი სპეციფიკური პროტეინი უზრუნველყოფს გლიცინის დაშლას ღვიძლში, თირკმლებსა და თავის ტვინში. დიაგნოზი დასტურდება გლიცინის მომატებული დონის აღმოჩენით (საკონტროლო დონეა 125–320 მმოლ/ლ). გლიცინის დონე



უნდა განისაზღვროს ერთდროულად პლაზმასა და თავ-ზურგტვინის სითხეში (გლიცინის საკონტროლო დონე 0.08).

მეორადი ჰიპერგლიცინემია გლიცინის დაშლის სისტემის ინჰიბიციით, გამოწვეულია სხვადასხვა მეტაბოლიტების დაგროვებით (მაგალითად, ორგანული მჟავების, ნატრიუმის ვალპროატის). კლინიკური პირობები და შარდში ორგანული მჟავების შემცველობის და სისხლში აცილკარნიტინების პროფილის სწრაფმა სკრინინგმა, შესაძლებელია მნიშვნელოვანწილად შეუწყოს ხელი ნივთიერებათა ცვლის სხვა დარღვევების გამორიცხვას. საბოლოო დიაგნოზი ემყარება ლეიძლის ფერმენტულ კვლევას, კლასიკური, ნარჩენი აქტივობის გარეშე, ფორმების დროს. ატიპური და გარდამავალი ფორმების დროს შესაძლოა იყოს ლიმფობლასტების ნორმალური აქტივობა; დიაგნოსტიკისათვის აუცილებელია მათი ფერმენტული აქტივობის განსაზღვრა ლეიძლში და/ან ფართო მოლეკულური ანალიზის განხორციელება. ნეონატალური პაციენტების უმეტესობაში გლიცინის დაშლის სისტემის აქტივობა ძალიან დაბალია, ხოლო გვიანი დებიუტის დროს ადგილი აქვს მცირედ ნარჩენ აქტივობას. არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიით დაავადებულ პაციენტთა 75%-ს აქვს P-ცილის დეფექტი, ხოლო დანარჩენებს – T-ცილისა. როგორც L, ისე H-ცილის დეფიციტი ძალზე იშვიათია.

### არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიის გენეტიკური საფუძვლები

არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემია გადაეცემა აუტოსომურ-რეცესიული გზით. მუტაციები აღმოჩენილია გენებზე, რომლებიც აკოდირებენ AMT, GLDC, და GCSH-ს.

### არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიის მკურნალობა

არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემიის მკურნალობა ხდება დოპამინის რეცეპტორთა აგონისტებით, მონოამინოოქსიდაზას ინჰიბიტორებით, ანტიეპილეფსიური და სეროტონინერგული აგენტებით, რაც პაციენტთა დიდ ნაწილში იწვევს საშუალო ხარისხის, ან დროებით გაუმჯობესებას მაინც, თუმცა, გვერდითი ეფექტები დისკინეზიების და დისტონიის სახით საკმაოდ ხშირია. ადრეული მკურნალობა მცირე ასაკის პაციენტებში განაპირობებს უფრო კეთილსაიმედო გამოსავალს. მკურნალობა ნატრიუმის ბენზოატის მაღალი დოზით მიმართულია პლაზმასა და თავ-ზურგტვინის სითხეში გლიცინის დონის შემცირებისკენ. დექსტრომეტოქსანი, კეტამინი და ტრიპტოფანი არიან NMDA რეცეპტორებზე გლიცინის ამგზნები მოქმედების ანტაგონისტები. აღნიშნული

პრეპარატები გამოიყენება ცალ-ცალკე, ან კომბინირებულად, სტაბილური გაუმჯობესების გარეშე.

### სერინის დეფიციტის სინდრომები

სერინის დეფიციტის სინდრომები იშვიათი, აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებებია, რომლებიც გამოწვეულია ამინმჟავა L-სერინის დეფექტური სინთეზით. ამჟამად აღწერილია სამი დარღვევა: 3-ფოსფოგლიცერატ-დეჰიდროგენაზას (3-PGDH) დეფიციტი, 3-ფოსფოსერინ-ფოსფატაზას (3-PSP) დეფიციტი და ფოსფოსერინ-ამინოტრანსფერაზას (3-PSAT) დეფიციტი. ყველა მათგანი იწვევს მძიმე ენცეფალოპათიას, რომელიც მეტ-ნაკლებად მართვად მდგომარეობებს წარმოადგენს.

### ბიოქიმიური საფუძველი

L-სერინის წყარო სხვადასხვაა. ძირითადი გზაა მისი ბიოსინთეზი 3-ფოსფოგლიცერატისგან, განსაკუთრებით – ცნს-ში. L-სერინის სინთეზის დროს, 3-ფოსფოგლიცერატი გარდაიქმნება L-სერინად სამი თანმიმდევრული ეტაპის გავლით. აღნიშნულ ნაწილში აღწერილი ორი დარღვევა მოიცავს პირველ და მესამე ეტაპებს (სურ. 18) და იწვევს მნიშვნელოვან დეფექტებს თავის ტვინის მეტაბოლიზმში. In situ L-სერინი ნეიროტრანსმიტერის, L-გლიცინის და ნეირომოდულატორის, D-სერინის პრეკურსორია. ფოლატის მეტაბოლიტი 5, 10-მეთილენტეტრაჰიდროფოლატი, რომელიც გლიცინთან ერთად გენერირდება, არის ძირითადი მეტაბოლიტი როგორც პურინებისა და პირიმიდინის სინთეზის, ისე მეთილირების სხვადასხვა რეაქციებისთვის. დაბოლოს, L-სერინი არის ფოსფოგლიცერიდების, სფინგოლიპიდების და გლიკოლიპიდების სინთეზის პრეკურსორი.

### სერინის დეფიციტის გენეტიკური საფუძველი

3-ფოსფოგლიცერატ დეჰიდროგენაზას დეფიციტი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა. გენი 3-PGDH ლოკალიზდება 1q12 ქრომოსომაზე. იდენტიფიცირებულია მისი მრავალი მუტაცია. ქოროინის ბუსუსებსა და ამნიოციტებში ფერმენტული ცვლილებები არ აღინიშნება, შესაბამისად, პრენატალური დიაგნოსტიკის ერთადერთ გზას წარმოადგენს მოლეკულური კვლევა.





## სერინის დეფიციტის პათოგენეზი

დადგენილია, რომ L-სერინის დეფიციტი განაპირობებს უჯრედთა პროლიფერაციის შემცირებას. აღნიშნული ჰიპოთეზის დადასტურებაა თავების 3-PGDH მოდელი, სადაც ვლინდება განვითარების ლეტალურ დეფექტის და თავის ტვინის მძიმე ატროფიის ჩამოყალიბება. პრენატალური დაკვირვების შედეგად გამოითქვა მოსაზრება, რომ იშვიათად შესაძლოა სიმპტომები გაჩნდეს მუცლადყოფნის 27-ე კვირიდან. ამ პერიოდში თავის ტვინის განვითარება ხასიათდება გლიური უჯრედების გამრავლებით, ნეირონების დიფერენცირებით, დენდრიტოგენეზით და აპოპტოზით. ამ გვიანი პათოლოგიური შედეგებით შესაძლოა აიხსნას სერინის დანამატების თერაპიული ეფექტურობა.

## სერინის დეფიციტის კლინიკური გამოვლინებები

3-ფოსფოგლიცერატდეჰიდროგენაზას (3-PGDH) დეფიციტი ძირითადად იწვევს ცნს-ის დაზიანებას. აღწერილია მისი სამი კლინიკური ფენოტიპი: მძიმე ინფანტილური ფენოტიპი, უფრო მსუბუქი იუვენილური ფენოტიპი და გვიანი პოლინეიროპათიული ფენოტიპი. მძიმე ფორმისას ადგილი აქვს თანდაყოლილ მიკროცეფალიას და პრენატალური ზრდის შეფერხებას. სიცოცხლის პირველ თვეებში კლინიკურად ვლინდება ფსიქომოტორული განვითარების მძიმე დაყოვნება, რასაც მოსდევს რეზოსტენტული ეპილეფსიის განვითარება. გულყრები ტონურ-კლონურია, ჩვილთა ფლექსორული სპაზმების ტიპით. შედარებით დიდი ასაკის ბავშვებში აღწერილია ტონური, ატონური, მიოკლონური, აბსანსის ტიპის და გელასტიური გულყრები. ეეგ-ზე რეგისტრირდება ჰიპსარიტმია ან მძიმე მულტიფოკალურ ეპილეფსიური აქტივობა ფონური აქტივობის დეპრესიის პირობებში. კლინიკურად ვლინდება ჰიპერაგზნებადობა, გენერალიზებული ჰიპერტონია, სპასტიური კვადრიპლეგია და ნისტაგმი. ყველაზე მძიმე გამოვლინებას წარმოადგენს Neu-Laxova-ს სინდრომი, რომელსაც ახასიათებს სახის გამოხატული დისმორფიზმი, იქტიოზი, ჩონჩხის ანომალიები და მაღალი პერინატალური ლეტალობა. ზოგჯერ ვითარდება კატარაქტა, ჰიპოგონადიზმი, მოზიდული ცერა თითები, საზარდულის და ქიპის თიაქრები და მეგალობლასტური ანემია. ბმრ-კვლევით დგინდება როგორც თავის ტვინის ატროფია და თეთრი ნივთიერების მკვეთრი დეფიციტი, ისე დაგვიანებული და არასრული მიელინოზაცია, რაც აღინიშნება მხოლოდ 3-ფოსფოგლიცერატდეჰიდროგენაზას დეფიციტის დროს. უფრო მსუბუქი იუვენილური ფორმის შემთხვევაში ბავშვის ადრეული განვითარება ნორმაშია, თუმცა, მოგვიანებით ადგილი აქვს განვითარების საშუალო სიმძიმის რეგრესს, ატიპიური აბსანსების

ჩამოყალიბებას, თუმცა, აღნიშნული ფორმის დროს მიკროცეფალია არასდროს ვითარდება. მოზარდობის ასაკში ვლინდება მიდრეკილება ქცევითი პრობლემებისადმი. მოზრდილებში აღწერილია პოლინეიროპათია, თანდაყოლილი კატარაქტა და ინტელექტის დარღვევა.

### **3-ფოსფოგლიცერატდეჰიდროგენაზას დეფიციტის დიაგნოზი**

3-ფოსფოგლიცერატდეჰიდროგენაზას დეფიციტის ბიოლოგიურ მარკერს წარმოადგენს სერინის და გლიცინის დაბალი კონცენტრაცია პლაზმასა და თავ-ზურგტვინის სითხეში. პაციენტის კვების შემდეგ მყისიერად აღებულ სისხლის ნიმუშში პათოლოგიის გამოვლენა შესაძლოა გართულდეს, თუმცა, მსგავს პრობლემას ადგილი არ აქვს თავ-ზურგტვინის სითხეში. შესაბამისად, ამინმჟავას ანალიზის ჩატარება უფრო მართებულია თავ-ზურგტვინის სითხეში, ვიდრე პლაზმაში; მისი განსაზღვრა შარდში, დიაგნოსტიკური თვალსაზრისით, ძალზე არაინფორმაციულია. სერინის და გლიცინის დეფიციტის გარდა, თავ-ზურგტვინის სითხეში საყურადღებოა, აგრეთვე, 5-მეთილტეტრაჰიდროფოლატის და D-სერინის დაქვეითებული დონე, ნეიროტრანსმიტერი ამინები კი ნორმულ ზღვარზეა. დიაგნოზის დადასტურება ხდება ფერმენტული აქტივობის განსაზღვრით ფიბრობლასტებში და მოლეკულური ანალიზის გზით.

### **3-ფოსფოგლიცერატდეჰიდროგენაზას დეფიციტის მკურნალობა**

3-ფოსფოგლიცერატდეჰიდროგენაზას დეფიციტის მკურნალობის დროს პერორალურად მიღებული L-სერინი ეფექტიანი აღმოჩნდა არა მარტო გულყრების კონტროლისა და სპასტიურობის შესამცირებლად, ასევე, პაციენტების ქცევისა და ზოგადი მდგომარეობის თვალსაზრისითაც. ბიოლოგიური დარღვევების ნორმალიზებისთვის საჭიროა მაღალი დოზა, 600 მგ/კგ/მდე დღეში, დაყოფილი ექვსჯერად მიღებაზე. თუ გულყრების კონტროლი ვერ ხერხდება, შეიძლება გლიცინის დამატება დოზით 200-300 მგ/კგ/დღეში. პაციენტებში, რომლებიც იტარებენ მკურნალობას სიცოცხლის პირველი წლის შემდეგ, ფსიქომოტორული განვითარების გაუმჯობესება არ შეინიშნება, ან იგი უმნიშვნელოა. ზოგიერთ შემთხვევაში სერიული ბმრ-კვლევით დგინდება თეთრი ნივთიერების მოცულობის და მიელინიზაციის ინტესივობის დინამიური მატება. კლინიკურად გამოვლენილი ინტელექტუალური უნარშეზღუდვის დროს მკურნალობა ფსიქიკურ განვითარებაზე გავლენას არ ახდენს. იუვენილური ფორმების დროს L-სერინის მიღება, დოზით 100–150 მგ/კგ/დღეში, იწვევს არა-

მარტო მენტალური უნარების გაუმჯობესებას, არამედ, ხშირ შემთხვევაში, განაპირობებს გულყრების კუპირებაც კი.

### **ფოსფოსერინამინოტრანსფერაზას დეფიციტი**

ფოსფოსერინამინოტრანსფერაზას დეფიციტი სერინის მეტაბოლიზმის მეორე დეფექტია, რომელიც აღწერილი იქნა ორი სიბლინგის შემთხვევაში. დაავადება ვლინდება ადრეულ ასაკში კვების დარღვევითა და რეზისტენტული გულყრებით. ბმრ-კვლევით დგინდება ცერებრული ატროფია და ნათხემის ქონისა და ხიდის ჰიპოპლაზია, ასევე, თეთრი ნივთიერების ცელილებები. დაბადებიდან პირველივე საათებში დაწყებულმა მკურნალობამ განაპირობა კეთილსაიმედო გამოსავალი. 3-ფოსფოსერინ ფოსფატაზას დეფიციტი აღწერილია Williams-ის სინდრომის მქონე პაციენტებში.

### **გამაანიმობრომჟავასთან დაკავშირებული სხვა დარღვევები**

#### **პირიდოქსინზე დამოკიდებულება**

პირიდოქსინზე დამოკიდებულება იშვიათი დაავადებაა. იგი ხასიათდება რეზისტენტული გულყრებით, რომელთა კუპირების ერთადერთ გზას წარმოადგენს პირიდოქსინის შეყვანა. მისი დამემკვიდრება ხდება აუტოსომურ-რეცესიული გზით. პირიდოქსინზე დამოკიდებულება განაპირობებულია სპეციფიკური დეჰიდროგენაზას, ანტიქვიტინის, დეფექტით, რომელიც აუცილებელია თავის ტვინში ლიზინის და პიპერკოლის კატაბოლიზმისათვის. ანტიქვიტინის დეფექტური აქტივობა იწვევს ალფა-ამინოაღიპ-სემიალდეჰიდის და პიპერიდინ-6-კარბოქსილის მჟავას დაგროვებას. ეს უკანასკნელი კონდენსირდება პირიდოქსალფოსფატთან და იწვევს მის ინაქტივირებას. ანტიქვიტინის გენი კლონირებულია და იდენტიფიცირებულია მისი რამდენიმე მუტაცია. პირიდოქსალფოსფატის დეფიციტი თავის ტვინში განაპირობებს გამაანიმობრომჟავას დონის დაქვეითებას. დიაგნოზი ვერიფიცირდება შარდში ალფა-ამინოაღიპ-სემიალდეჰიდის კონცენტრაციის მატებით.

#### **პირიდოქს(ამ)ინ 5'-ფოსფატოქსიდაზას დეფიციტი**

ადამიანებში ვიტამინი B6 წარმოდგენილია რამდენიმე ფორმით, რომელთაგან ერთ-ერთი – პირიდოქსალ 5'-ფოსფატი არის ისეთი სხვადასხვა ფერმენტის კოფაქტორი, როგორიცაა არომატული L-ამინომჟავების დეკარბოქსილაზა, გლიცინის დაშლის სისტემა და თრეონინ- დეჰიდრატაზა. ქსოვილებში პირი-

დოქსინის გარდაქმნისათვის B6 ვიტამინის აქტიურ ფორმად აუცილებელია პირიდოქს(ამ)ინ 5'-ფოსფატოქსიდაზას არსებობა. პირიდოქსინ-რეზისტენტული ეპილეფსიური ენცეფალოპათიის მქონე ახალშობილები და ჩვილები რეაქტიულნი არიან პირიდოქსალფოსფატის მიღების მიმართ. პირიდოქს(ამ)ინ 5'-ფოსფატოქსიდაზას დეფიციტი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა. თავ-ზურგტვინის სითხესა და შარდში აღინიშნება პირიდოქსალ-5 ფოსფატდამოკიდებული სხვადასხვა ფერმენტის მეორადი დეფიციტი. თავ-ზურგტვინის სითხეში დოპამინის და სეროტონინის კონცენტრაცია ისეთივეა, როგორც არომატული L-ამინმჟავების დეკარბოქსილაზას დეფიციტის დროს. ამასთანავე, თავ-ზურგტვინის სითხეში ამინმჟავების ანალიზი აჩვენებს გლიცინის და თრეონინის დონის მომატებას, გლიცინის დაშლის სისტემის და თრეონინდეჰიდრატაზის შემცირებული აქტივობის გამო.

### გლუტამინ-სინთეტაზას დეფექტი

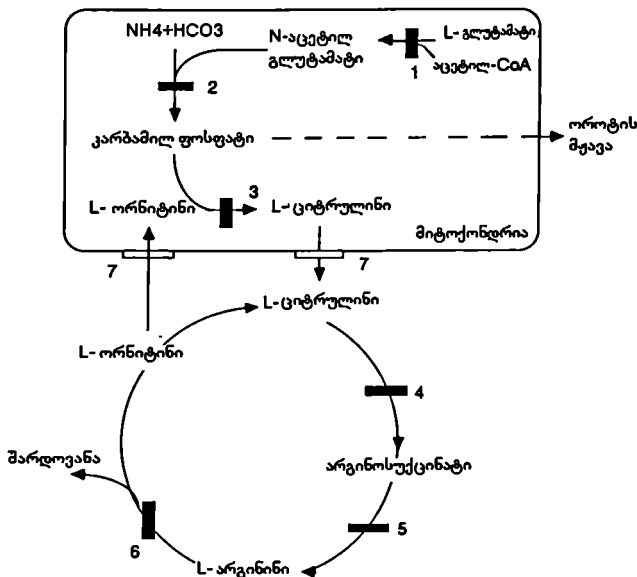
გლუტამინ-სინთეტაზა აკატალიზებს გლუტამატის და ამიაკის გარდაქმნას გლუტამინად. გლუტამინ-სინთეტაზას მალალი აქტივობა აღინიშნება ლვიძლში, თავის ტვინსა და კუნთებში. სხვადასხვა ორგანოში, მათი ფუნქციების გათვალისწინებით, გლუტამინს აქვს განსხვავებული ფუნქცია. თავის ტვინში გლუტამინის სინთეზს ნეიროპროტექციული მნიშვნელობა გააჩნია, რადგან იგი ხელს უწყობს მის გამოთავისუფლებას გლუტამატისა და ამიაკისგან. გარდა ამისა, გლუტამინს აქვს განსაკუთრებული როლი გამაამინოერომუხვას ჭიშკრის ფუნქციონირებაში, რომლის ნორმალური აქტივობისთვის აუცილებელია გლუტამინის ნორმალური აქტივობა გლიურ უჯრედებში. გლუტამინსინთეტაზას დეფიციტის დროს, პრენატალური ულტრასონოგრაფიით ვლინდება გადიდებული პარაკუჭები და პარავენტრიკულური კისტები, აგრეთვე, შესაძლებელია უკანა ფოსოს დილატაცია. ამ ტიპის ახალშობილებში ტიპური ნევროლოგიური გამოვლინებებია მასიური ჰიპოტონია და გულყრები. თავის ტვინის ბმრ-კვლევით ვლინდება ატროფია, თითქმის სრული აგირია და პარავენტრიკულური კისტები. იშვიათად შეიძლება გამოვლინდეს დისმორფული ნიშნები და ნეკროლიზური ერთემა. ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება ახალშობილობის პერიოდში. დიაგნოსტიკა ხდება პლაზმაში, თავ-ზურგტვინის სითხესა და შარდში გლუტამინის დაბალი დონის განსაზღვრით. კვლევის დამატებითი მეთოდებია გლუტამინსინთეტაზას დაბალი აქტივობა და მუტაციები გლუტამინსინთეტაზას მაკოდირებელ გენში.

## გამაამინოერბომჟავა-T-ს დეფიციტი და ჰომოკარნოზინოზი

გამაამინოერბომჟავას ტრანსამინაზას დეფიციტი და ჰომოკარნოზინოზი აღწერილია მხოლოდ რამდენიმე პაციენტის შემთხვევაში.

### შარდოვანას ციკლის დარღვევები

შარდოვანას ციკლის დარღვევების კლინიკური სიმპტომები ვლინდება სხვადასხვა ასაკში – დაბადებიდან მოზრდილობის პერიოდამდეც კი. გამოვლინების სიმძიმე პირდაპირ კავშირშია ფერმენტული დეფექტის ხარისხთან. ამონიუმის დონის მატება დაავადების ტიპური ბიოლოგიური მარკერია და იგი მკვეთრ ტოქსიკურ ზეგავლენას ახდენს ცნს-ზე. ნებისმიერ ასაკში განვითარებული ამონიუმის დონის მატება განაპირობებს მწვავე ტოქსიკურ რეაქციას, რომელიც შესაძლოა ლეტალურაც კი დასრულდეს, ან გამოიწვიოს ცნს-ის მძიმე დაზიანება. საშუალო სიმძიმის მიმდინარეობისას ამონიუმის დონის მსუბუქი, თუმცა, ხანგრძლივი მატება განაპირობებს ცერებრული დისფუნქციის ჩამოყალიბებას.



სურ. 21. შარდოვანას ციკლი, თანდაყოლილი ფერმენტული დეფექტების მითითებით.

1,  $N$ -აცეტილგლუტამატი სინთეზა (NAGS); 2,  $N$ -კარბამილგლუტამატი სინთეზა (CPS); 3, ორნიტინ ტრანსკარბამილაზა (OTC); 4, არგინინოსუქცინატი სინთეზა (ASS); 5, არგინინოსუქცინატი ლაზა (ASL); 6, არგინინაზა; 7, ინტრამიტოქონდრიული ტრანსპორტის დეფექტი (ჰიპერორნთინემია-ჰიპერამონემია-ჰომოციტრულინემიის [HHH] სინდრომი).

### ბიოქიმიური საფუძველი

შარდოვანას ციკლი უზრუნველყოფს შარდოვანაში იმ აზოტის ჩართვას, რომელიც არ გამოიყენება ცილის სინთეზში. სრული ციკლი, როგორც ნაჩვენებია სურ.21-ზე, მიმდინარეობს ღვიძლში, რომელშიც ლოკალიზებულია სამი ძირითადი ფერმენტი. შემდგომი ეტაპები გამოხატულია როგორც ღვიძლში, ასევე სხვა ქსოვილებში. შარდოვანას ციკლი, ასევე, არის არგინინის *de novo* სინთეზის ბიოქიმიური გზის ნაწილი. ყველა ფერმენტულ ეტაპზე აღწერილია მემკვიდრეობითი დარღვევები. გარდა ამისა, მიტოქონდრიულ მემბრანაში ორნიტინის ტრანსპორტის დარღვევა იწვევს ჰიპერორნითინემია-ჰიპერამონემია-ჰომოციტრულინემიის [HHH] სინდრომს. ლიზინური ცილის აუტანლობისას, ორფუძიანი ამინმჟავების (ლიზინი, არგინინი, ორნიტინი) ტრანსმემბრანული ტრანსპორტი იწვევს შარდოვანას ციკლის დარღვევას. შარდოვანა ცვლის დარღვევის ძირითადი ბიოქიმიური ნიშანია სისხლში ამონიუმის დონის მატება. სურ. 22-ზე ნაჩვენებია დიაგნოსტიკური მიდგომა, დაფუძნებული მჟავატუტოვანი მდგომარეობის განსაზღვრაზე, პლაზმასა და შარდში ამინმჟავების აღმოჩენასა და, ასევე, ოროტურიაზე. კარბამოილფოსფატის დაგროვების შემთხვევაში (ორნიტილკარბამოილტრანსფერაზას დეფიციტი, ლიზინურიული ცილის აუტანლობა, სინდრომი HHH), ან ჰიპერპროდუქციისას (ჰიპერარგინინემია) ოროტის მჟავა წარმოიქმნება ციტოზოლით აქტივირებული პირიმიდინის სინთეზის გზით. საბოლოო დიაგნოზისთვის საჭიროა შესაბამისი ქსოვილების ფერმენტული ანალიზი და მოლეკულური დადასტურება.

### გენეტიკური საფუძველი

ორნიტინ კარბამოილტრანსფერაზას გენი ლოკალიზებულია X-ქრომოსომაზე. ქალ-ჰეტეროზიგოტებს, ლიონიზაციის შედეგად, აქვთ ღვიძლის ნორმალური და დაზიანებული უჯრედების მოზაიკა და შესაძლოა აღენიშნებოდეთ სხვადასხვა კლინიკური გამოვლინება – უსიმპტომო მდგომარეობიდან მძიმე ქრონიკულ სიმპტომებსა და მოულოდნელ მეტაბოლურ კრიზებამდეც კი. აღნიშნული შეიძლება გაჩნდეს ნებისმიერ ასაკში. გენეტიკური კონსულტირებისთვის აუცილებელია მტარებლების სკრინინგი. ჰეტეროზიგოტების აღმოჩენა შესაძლებელია ცილით დატვირთვით ან ალოპურინოლის ტესტით და ასევე მოლეკულურ-გენეტიკური მეთოდებით. შარდოვანას ცვლის ყველა დანარჩენი ტიპის დარღვევის დამემკვიდრება ხდება აუტოსომურ-რეცესიული გზით. რადგან შარდოვანას ციკლის ყველა გენი იდენტიფიცირებულია, რისკის



ჯგუფში მყოფი ნაყოფის ანტენატალური დიაგნოსტიკა ემყარება ქორიონის ბუსუსების მოლეკულურ ტესტირებას.

### **პათოფიზიოლოგია**

მწვავე ენცეფალოპათიის ძირითადი მიზეზია ამიაკის დაგროვება სისხლში. მწვავე ჰიპერამონემიისას ნევროლოგიური სიმპტომები განპირობებულია ასტროციტების შეშუპებით, რაც განსაზღვრავს ტვინის შეშუპებას და ცერებრული სისხლის დინების შეფერხებას. ითვლება, რომ ასტროციტების შეშუპება ხდება გლუტამატის ინტრაცელულური ოსმოსური ეფექტის გამო, რომლის მაღალი კონცენტრაცია, ჰიპერამონემიური ენცეფალოპათიის დროს, ვლინდება როგორც თავ-ზურგტვინის სითხეში, ასევე ბმრ სპექტროსკოპიის გზითაც. ქრონიკული ჰიპერამონემიის ზოგიერთი გამოვლინება, როგორიცაა ანორექსია, ლებინება და ძილის დარღვევა, საგარაუდოდ, გამოწვეულია თავის ტვინის მიერ ტრიპტოფანის გაზრდილი მიტაცებით და, ამის გამო, ტვინის სეროტონინის ცვლის გაზრდით. კვლავ არაერთგვაროვანია შეხედულება იმის შესახებ, თუ რა ნეიროტოქსიკური ეფექტი შეიძლება ჰქონდეს სხვა აკუმულირებულ მეტაბოლიტებს, კერძოდ, ციტრულინს და არგინინოსუქცინატს. არგინაზის დეფიციტი არის დარღვევა, რომელიც ხასიათდება პროგრესირებადი სპასტიკური პარაპარეზით და არგინინის, გუანიდინის ნაერთების და კრეატინინის დაგროვებით, რომლებიც პოტენციურ ნეიროტოქსინებს წარმოადგენს.

### **ნეიროპათოლოგია**

ჰიპერამონემიით გამოწვეული დაზიანებების დიფერენცირება მეორადი ანოქსიური დაზიანებისგან ძნელია. ახალშობილებში ნეიროპათოლოგიური ცვლილებები მოიცავს ცერებრულ ჰემორაგიას, გამოხატულ ცერებრულ შეშუპებას, ნეირონების გენერალიზებულ კარგვას. შედარებით უფროს ბავშვებში დაზიანებები მოიცავს ულეგირიას, ქერქის ატროფიას, ვენტრიკულომეგალიას და ქერქული ნეირონების შეუქცევად დაზიანებას (დაკარგვას).

### **შარდოვანას ციკლის დარღვევების კლინიკური გამოვლინებები**

#### **ახალშობილთა ფორმები**

პაციენტთა უმრავლესობას სიმპტომები უვლინდება ახალშობილობი ასაკში. აღნიშნულ პერიოდში შეიძლება გამოვლინდეს შარდოვანას ცვლის დარღვევის ნებისმიერი ფორმა, თუმცა, მძიმე ნეონატალური ფორმები, ჩვეუ-

ლებრივ, განპირობებულია ორნიტინ- კარბამოილტრასფერაზას ან კარბამო-ილფოსფატსინთაზას დეფიციტით, ციტრულინემიით, ან არგინინოსუქცინი-ლური აციდურიით. ახალშობილებში ყველაზე მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური ნიშნებია ლებინება, ჰიპოტონია, ძილიანობა, რომელიც შესაძლოა პროგრესირებდეს კომამდეც კი, აგრეთვე, გულყრები, რომლებიც 24 საათიანი, ან უფრო ხანგრძლივი უსიმპტომო პერიოდის შემდეგ ვითარდება რამდენიმე საათსა, ან დღეში. მძიმე ჰიპერამონემია ( $>700\mu\text{mol/L}$ ) და რესპირაციული ალკალოზი დაავადების დამახასიათებელი ბიოლოგიური ნიშნებია, რაც განაპირობებს სპეციფიკური ბიოქიმიური ანალიზების ჩატარების საჭიროებას. მათ მიეკუთვნება: ამინმჟავების ქრომატოგრაფია და შარდში ოროტის მჟავას დონის განსაზღვრა. ლეტალური გამოსავალის მიზეზია ცნს-ის მძიმე დათრგუნვა და გულ-ფილტვის უკმარისობა. მწვავე ფაზაში ჩატარებული ცერებრული ვიზუალიზაციით ვლინდება ტვინის შეშუპება. გახანგრძლივებულ კომაში მყოფ პაციენტებში თვეების შემდეგ ვლინდება ვენტრიკულომეგალია, თეთრი ნივთიერების დაზიანება და ცერებრული ატროფია.

### მოგვიანებითი ფორმები

სულ უფრო მეტი პაციენტის დიაგნოსტიკა ხდება გვიანი ბავშვობის და ზრდასრულ ასაკშიც კი. ნებისმიერი კლინიკური სიმპტომის განვითარების მიზეზს წარმოადგენს ჰიპერამონემია, თუმცა, გარკვეული დამატებითი ნიშნები შეიძლება მიუთითებდეს სხვა მიზეზით განპირობებულ სპეციფიკურ დარღვევებზე.

### ყველა ჰიპერამონემიისთვის დამახასიათებელი საერთო კლინიკური სურათი

მწვავე ჰიპერამონემია პასუხისმგებელია სიმპტომთა სხვადასხვა კომბინაციაზე, როგორიცაა ლეტარგიის და ატაქსიის ეპიზოდები, კომა და გულყრები, განმეორებითი ლებინება და კოგნიტური პრობლემები, რაც გამოიხატება გაღიზიანებადობით, აუთიზაციით, არათანმიმდევრული მეტყველებითა და კონფუზიით. ამგვარი ეპიზოდები ხშირად ასოცირებულია ლებინებასთან, ცილის მაღალ მოხმარებასა და მორეციდივე ინფექციებთან, კატაბოლურ მდგომარეობასთან, თუმცა, ხშირად მიზეზის დადგენა გართულებულია. მსუბუქი კრიზების შეწყვეტა ხორციელდება ცილის მიღების შეწყვეტით. მძიმე ან პერსისტულმა ჰიპერამონემიამ შეიძლება გამოიწვიოს თავის ტვინის მძიმე შეშუპება, რომელმაც შესაძლოა პროგრესირება განიცადოს დიფუზურ, ლოკალურ ქერ-





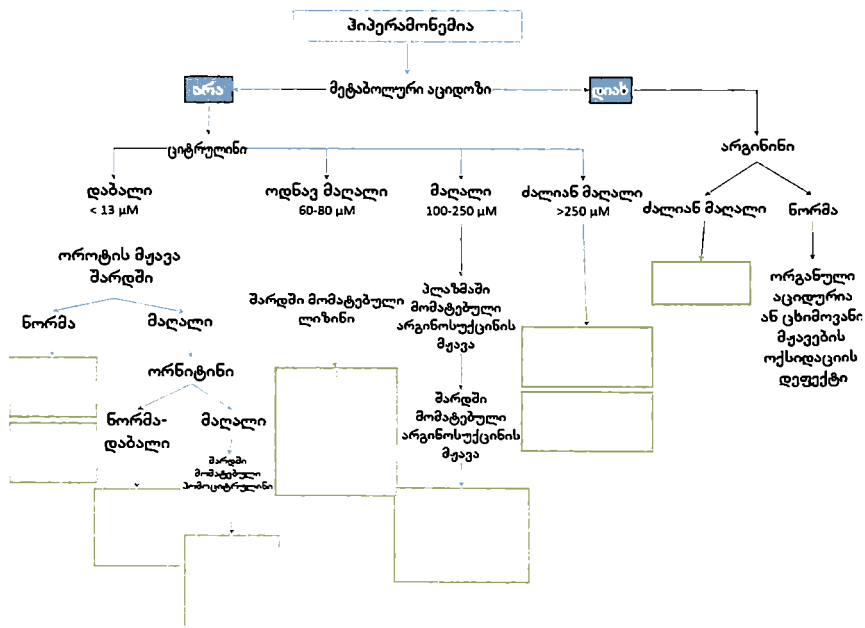
ქულ, ან ქერქქევეშა ატროფიამდე, აგრეთვე, თეთრი ნივთიერების და რუხი ნივთიერების დიფუზურ გაიშვიათებამდე. პროტონული ბმრ-სპექტროსკოპიით ვლინდება მიოინოზიტოლისა და ქოლინის კონცენტრაციის დაქვეითება, ასევე, გლუტამატის და გლუტამინის პიკების მომატება. ხიდის ცენტრალური მიელინოლიზი იშვიათი გართულებაა, რაც დაავადების უჩვეულო ნევროლოგიურ მიმდინარეობას იწვევს. ეს თავისებურებები შეიძლება გარკვეულწილად შექცევადი იყოს, ხოლო მათი სიმძიმე, ჩვეულებრივ, კორელირებს ჰიპერამონემიური კომის ხანგრძლივობასთან. ამგვარი მწვავე გამოვლინებების გამო ხშირად შეცდომით ხდება ენცეფალიტის, ტვინის სიმსივნის, ან სისხლძარღვოვანი დაზიანების დიაგნოსტიკება. ხშირია ჰეპატომეგალია და ლვიძლის უკმარისობა, აგრეთვე, გასათვალისწინებელია რეიეს სინდრომის ან მედიკამენტის ტოქსიკური ზეგავლენის ფაქტორების არსებობაც. ქრონიკულმა ჰიპერამონემიამ შესაძლოა გამოიწვიოს ცილის მიღებაზე უარის თქმა, ანორექსია, ლებინება და განვითარების შეფერხება, რაც საკვების სხვადასხვა ტიპის აუტანლობის იმიტაციას ახდენს. ხშირია ღამის მოუსვენრობის ეპიზოდები, დესტრუქციული ქცევა და პროგრესირებადი კოგნიტური დარღვევები, რომელნიც შეცდომით დიაგნოსტირდება ფსიქიკურ პრობლემებად. დაავადების როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული ფორმის დროს, დიაგნოზი ეფუძნება პლაზმაში ამიაკის დონის განსაზღვრას. მწვავე ეპიზოდებს ახლავს გამოხატული ჰიპერამონემია. უფრო მსუბუქი ფორმების შემთხვევაში უზმოდ ამიაკის დონე შესაძლოა ნორმალური იყოს; ამიტომ, სინჯის აღება საჭიროა ცილის მიღების შემდეგ (იხ. სურ. 22).

### **შარდოვანას ციკლის დარღვევების სპეციფიკური კლინიკური ნიშნები**

**არგინოსუქცინილური აციდურია და ციტრულინემიის ზოგიერთი შემთხვევა** ხასიათდება თმის ღერების ადვილად მტვრებადობა, კვანძოვანი ტრიქორექსიით და გამოხატული ჰეპატომეგალიით.

**არგინაზას დეფიციტის** დროს ძირითადი ნიშნებია ადრეული, სწრაფად პროგრესირებადი სპასტიკური პარაპარეზი, რაც ასოცირდება კოგნიტური უნარების რეგრესთან. დამატებით ნიშნებს მიეკუთვნება გულყრები, ატაქსია და ათეტოზი. ამგვარი პროგრესირებადი ნევროლოგიური დარღვევები ხშირად თანხლებულია ქრონიკული ჰიპერამონემიის მცირე ნიშნებით, რასაც იშვიათად მოსდევს მეტაბოლური დეკომპენსაციის მწვავე ეპიზოდები.

**HHH სინდრომი** ახალშობილობის, ან მოგვიანებითი ბავშვობის ასაკში შეიძლება გამოვლინდეს მსუბუქი ჰიპერამონემიით და კუნთთა ჰიპოტონიით. პროგრესირებადი სპასტიკური პარაპარეზი, რომელიც, ჩვეულებრივ, მოზარდილებში ვითარდება, შეიძლება უფრო ადრე – ბავშვობაში გამოვლინდეს, არგინინით სუპლემენტაციის ფონზე. კოგნიტური განვითარება ვარიაბელურია და მერყეობს ნორმიდან მძიმე ინტელექტუალურ უნარშეზღუდვამდე.



სურ. 22. ჰიპერამონემიის დიაგრამა (ილუსტრაცია)

ახსნა: CPS, კარბამილფოსფატსინთეზაზა; ARG, არგინინი; NAGS, N-აცეტილგლუტამატსინთეზაზა; OTC, ორნიტინ ტრანსკარბამილაზა; HHH, ჰიპერორნიტინემია-ჰიპერამონემია-ჰომოციტრულინემია

**ლიზინური ცილის** აუტანლობა ჩვილებში ვლინდება ანორექსიით, განმეორებითი ლებინებით, ლეტარგიით, ზრდის შეჩერებით, კუნთთა ჰიპოტონიით, ჰეპატოსპლენომეგალიით, პანციტოპენიით და ოსტეოპოროზით. მაღალპროტეინული ცილით იძულებით კვების შემდეგ ვითარდება სომნოლენცია და კომა.

### შარდოვანას ციკლის დარღვევების მკურნალობა

ნეონატალური ფორმების და ზოგიერთი მოგვიანებითი მწვავე დეკომპენსაციის შემთხვევაში საჭიროა სწრაფი ეგზოგენური დეზინტოქსიკაცია. ხანგრძლივი თერაპია მიმართულია ენდოგენური და ეგზოგენური აზოტით დატვირთვის შემცირებისკენ, დეფიციტური მეტაბოლიტების (მაგალითად, ციტრულინი, არგინინი, ორნიტინი, ასპარტატი) მიწოდებისა და აზოტის უტილიზაციისკენ სხვადასხვა ხერხით, გარდა შარდოვანის წარმოქმნისა. აზოტით დატვირთვა მცირდება ცილის მოხმარების შემცირებით და ანაბოლიზმის სტიმულირებით. გლიცინთან და გლუტამინთან შეუღლებული ბენზოატის და ფენილაცეტატის საშუალებით ამიაკის უტილიზაცია, ხელს უწყობს არასააჭირო აზოტის მოცილებას ჰიპურატის და ფენილაცეტილგლუტამინის სახით. არგინინი ხდება შეუცვლელი ამინმჟავა ორნიტინ-ტრანსკარბამილზას და კარბამილფოსფატ-სინთაზას დარღვევების მქონე პაციენტებისთვის, რომელთაც ესაჭიროებათ არგინინის დამატებითი მიღება. ამის საპირისპიროდ, ჰიპერარგინინემიის მქონე პაციენტების მკურნალობა ეფუძნება დიეტას არგინინის კონტროლირებული შემცველობით. სხვა დარღვევების დროს არგინინის მაღალი დოზების მიღებამ შეიძლება გამოიწვიოს ინტოქსიკაცია. N-აცეტილგლუტამატსინთეტაზას დეფექტის იშვიათი შემთხვევების, ასევე, ნაწილობრივი კარბამოილფოსფატსინთეტაზას მქონე ზოგიერთი პაციენტის მკურნალობა შეიძლება N-კარბამოილგლუტამატის დამატებითი გამოყენებით. თერაპია სპეციფიკურად უნდა იყოს ადაპტირებული შარდოვანას ცვლის დარღვევის კონკრეტულ ტიპზე და ოპტიმალური თერაპიის დანიშვნამდე აუცილებელია თითოეული პაციენტის მეტაბოლური პროფილის შეფასება. მძიმე მორეციდივე მწვავე დეკომპენსაციის მქონე ბავშვებისთვის შეიძლება ერთადერთი თერაპიული გამოსავალი იყოს ღვიძლის გადანერგვა. მხოლოდ N-აცეტილ-გლუტამატ-სინთეტაზას დეფიციტის მქონე პაციენტების მკურნალობაა შესაძლებელია სპეციალური დიეტის გარეშე, N-კარბამოილგლუტამატის დამატებით.

### ნახშირწყლების და გლიკოგენის დაგროვების დარღვევები

წინამდებარე მონაკვეთში განხილულია მეტაბოლიზმის ის გზები, რომლებიც მონაწილეობენ გლიკოლიზში, ნეოგლუკოგენეზში, გლიკოგენის სინთეზა და გალაქტოზასა და ფრუქტოზას მეტაბოლიზმში. ამ დაავადებათა უმრავლესობა ხასიათდება საერთო ზოგადი და ნევროლოგიური სიმპტომებით, რომლებიც აღმოცენდება ნივთიერებათა ცვლის დარღვევის, კერძოდ – ჰიპოგლიკემიის გამო.

### გლიკოგენის დაგროვების დაავადებები

გლიკოგენის დაგროვების დაავადებების ჯგუფი მოიცავს გლიკოგენის სინთეზის და დეგრადაციის დარღვევებს და ხშირად თანხლებულია ჰეპატომეგალიით. ბევრ შემთხვევაში ადგილი აქვს ღვიძლის დისფუნქციას და, შედეგად, ჰიპოგლიკემიას. გამონაკლისია გლიკოგენური მოჰატიები. ამ პროცესში აღმოჩენილია 12 სხვადასხვა ფერმენტის დეფიციტი. მათი უმრავლესობა შეისწავლება ლეიკოციტებში, ზოგიერთი კი საჭიროებს ღვიძლის ბიოფსიას. მკურნალობა მოიცავს ხშირ კვებას და ძილის წინ დაუმუშავებელი სიმინდის სახამებლის მიღებას (0.5–1 გ/კგ).

### პენტოზის მეტაბოლიზმის დარღვევები

პენტოზის ფოსფატური გზა წარმოქმნის რიგი ანაბოლური რეაქციებისთვის საჭირო ნიკოტინამიდ-ადენინ-დინუკლეოტიდ-ფოსფატს და პენტოზებს (5- კარბონშაქრები).

რიბოზ-5-ფოსფატ იზომერაზის დეფიციტი

აღწერილია რამდენიმე პაციენტი ინტელექტის დარღვევით, ეპილეფსიით, ატაქსიით და ბმრ-ზე თეთრი ნივთიერების განვრცობილი პათოლოგიით.

ტრანსალდოლაზას (TALDO) დეფიციტი

ტრანსალდოლაზას (TALDO) დეფიციტი იწყება ადრეულ ასაკში მძიმე მულტისისტემური დარღვევებით, ჰეპატოსპლენომეგალიით, თრომბოციტოპენიით, ანემიით, ჰემორაგიული დიათეზით, ღვიძლის უეპარისობით და ტუბულოპათიით. აღწერილია სიყრუით მიმდინარე შემთხვევები. შარდში ვლინდება პოლიოლის გაზრდილი კონცენტრაცია, ასევე, ერითრიტოლის, რიბიტოლის, არაბიტოლის, სედოჰეპტიტოლის, პერსეიტოლის, სედოჰეპტულოზის და სედუჰეპტულოზ-7-ფოსფატის მაღალი კონცენტრაცია. დიაგნოზი დასტურდება TALDO გენის მოლეკულური ანალიზით. გალაქტოზას და ფრუქტოზას მეტაბოლიზმის დარღვევები არ ვლინდება სათანადო დიეტოთერაპიის გამოყენების შემთხვევაში. გალაქტოზემიის დროს, დიეტოთერაპიის მიუხედავად, შესაძლოა განვითარდეს ვერბალური აპრაქსია.

### ტრანსპორტერების დეფექტები

გლუკოზის ტიპი 1 ტრანსპორტერის დეფიციტის სინდრომი

გლუკოზის ტიპი 1 ტრანსპორტერის დეფიციტის სინდრომი იწვევს გლუკოზის ტრანსპორტის დაქვეითებას თავის ტვინში, რის შედეგადაც თავის

ტვინში აღინიშნება ენერგიის დეფიციტი. გლუკოზის ტრანსპორტერი ტიპი 1-ის (GLUT1) დეფიციტის სინდრომის თავდაპირველი კლინიკური შემთხვევები მოიცავდა ჩვილ ბავშვებს რეზისტენტული გულყრებით, რომლებიც საჭიროებდნენ მკურნალობის ადრეულ დაწყებას და აღენიშნებოდათ დაავადების კეთილსამედო გამოსავალი კეტოგენური დიეტით მკურნალობის დროს. რეზისტენტული გულყრების გარდა, აღნერილია სხვა ფენოტიპებიც, როგორიცაა თვალების მოძრაობათა ადრეული დარღვევა, ან ადრეული აბსანსები, არაკლასიკური ფენოტიპი ინტელექტის დარღვევით და მოძრაობითი დარღვევებით ეპილეფსიის გარეშე. გულყრები GLUT 1 დეფიციტისას შეიძლება იყოს ნებისმიერი ტიპის – მძიმე მოკლონურ-ატონური გულყრებიდან გენერალიზებულ ტონურ-კლონური გულყრების ჩათვლით, აბსანსები და ლამის, ან ადრე დილის გულყრები.

### დიაგნოზი

ერთადერთი ბიოქიმიური დარღვევაა გლუკოზის ძალიან დაბალი დონე თავ-ზურგტვინის სითხეში, გლუკოზის ასევე დაბალი თანაფარდობით თავ-ზურგტვინის სითხესა და სისხლს შორის. აღნიშნული თანაფარდობა, როგორც წესი, ნაკლებია 0,4-ზე. თავ-ზურგტვინის სითხეში ძალზე დაბალია ლაქტატის დონეც. დიაგნოზი შეიძლება დადასტურდეს SLC2A1 გენის ანალიზით. პაციენტთა უმრავლესობა ატარებს ახალ ჰეტეროზიგოტულ მუტაციებს, თუმცა, იდენტიფიცირებულია აუტოსომურ-დომინანტური დამემკვიდრებაც. კეტოგენური დიეტა, ან ატკინისის მოდიფიცირებული დიეტა წარმოადგენს არჩევით მკურნალობას, რომლითაც თავის ტვინს ენერგიის ალტერნატიულ წყაროდ მიეწოდება კეტონები. აღსანიშნავია, რომ ამ დიეტის მუდმივად დაცვა რთულია. ამჟამად გლუკოზის სტაბილურ დონეზე შენარჩუნებისთვის განიხილება სხვა დიეტებიც, როგორიცაა გლუკოზის დაბალი ინდექსის დიეტა და სიმინდის სახამებლის მოხმარება.

### ცერებრული ფოლატის ტრანსპორტერი

თიამინის ტრანსპორტერი-2-ის დეფიციტი

თიამინის ტრანსპორტერი-2-ის დეფიციტი განპირობებულია მუტაციით SLC19A3 გენში. თიამინის და ბიოტინის ადრეულ მიწოდებას აქვს დრამატული და დაუყოვნებელი კლინიკური ეფექტი (იხ. ასევე ბიოტინ-მგრძნობიარე ბაზალური განგლიების დაავადება ბიოტინის მეტაბოლიზმის მონაკვეთში). SLC19A3 მუტაციის მქონე პაციენტებში მკურნალობის ჩატარებამდე თავ-

ხურგტვინის სითხეში თავისუფალი თიამინის დონე ძალიან დაბალია. თიამინით შევსება იწვევს კლინიკურ გაუმჯობესებას და თიამინის შემცველობის აღდგენას ფიბრობლასტებსა და ცნს-ში.

**რიბოფლავინის ტრანსპორტერის დეფიციტი**

რიბოფლავინის ტრანსპორტერის დეფიციტური ნეირონოპათია ხასიათდება მოტორული ნეირონოპათიით (ვლინდება კიდურების პროქსიმალური და დისტალური სისუსტით, ხშირად – მძიმე დისტალური ატროფიით და სუნთქვის პრობლემებით დიაფრაგმის პარეზის გამო), სენსორული ნეირონოპათიით და კრანიალური ნეირონოპათიით (ვლინდება ოპტიკური ატროფიით, სენსონევრალური სიყრუი და ბულბური დამბლით). დებიუტი, ჩვეულებრივ, ჩვილობის, ან ბავშვობის ასაკშია, უპირატესად – 8 წლამდე. ამჟამად აღწერილია რამდენიმე ტრანსპორტერი. RFVT2 (SLC52A2) და RFVT3 (SLC52A3) წარმოდგენილია Brown-Vialetto-van Laere-ს სინდრომით.

### გენეტიკა

რიბოფლავინის ტრანსპორტერის დეფიციტური ნეირონოპათიის დამემკვიდრება ხდება აუტოსომურ-რეცესიული გზით.

### დიაგნოზი/ტესტირება

სისხლში აცილკარნიტინების პატერნი და ორგანული მჟავები შარდში მონმობს მრავლობით აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტზე, რაც შეიძლება დადასტურდეს მუტაციების აღმოჩენით SLC52A2 ან SLC52A3-ში.

### მართვა

რიბოფლავინის მაღალი დოზით, 10-დან 50 მგ/კგ-მდე დღეში, სუპლემენტაცია აუმჯობესებს სიმპტომებს და კლინიკურ ნიშნებს და ახდენს აცილკარნიტინის დონის ნორმალიზებას.

## მიტოქონდრიული დაავადებები

### სუნთქვის ჯაჭვის დარღვევები

სუნთქვის ჯაჭვი ძირითადი ბიოქიმიური სისტემაა, რომლითაც ყველა ეუკარიოტულ ორგანიზმში წარმოიქმნება აერობული ენერგია. ადამიანში მისი დისფუნქცია მრავალი სხვადასხვა მიტოქონდრიული დაავადების მიზეზია, რომელთათვისაც საერთოა ატფ-ის წარმოქმნის დარღვევა და ენერგიის არასაკმარისი უზრუნველყოფა ერთ/რამდენიმე ორგანოში. ეს ეფექტი შეიძლება ვარიირებდეს სხვადასხვა ქსოვილში იმის მიხედვით, თუ რამდენად დამოკიდებულია ქსოვილი ჟანგვით ფოსფორილირებაზე. ზოგადად, კუნთოვანი ქსოვილი განსაკუთრებით მგრძნობიარეა ატფ-ის ნაკლებობისადმი, რაც სხვადასხვა სიმპტომს იწვევს, როგორიცაა ფტოზი, ოფთალმოპლეგია, კუნთოვანი სისუსტე, ფიზიკური დატვირთვის აუტანლობა და კარდიომიოპათია. ნერვული სისტემაც ძალიან მგრძნობიარეა ამ პროცესის მიმართ, რაც იწვევს ენცეფალოპათიას, ნეიროსენსორულ სიმპტომებს და პერიფერიულ ნეიროპათიებს. დეფექტის ხარისხის და სიმძიმის შესაბამისად, შესაძლებელია სხვა ქსოვილების დაზიანებაც. ყველაზე ხშირად ზიანდება თირკმლები, ღვიძლი, კუჭუკანა ჯირკვალი და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ქსოვილები. მიტოქონდრიული დარღვევები კლინიკურად ძალიან პეტეროგენულია. მათ შეიძლება დააზიანონ ერთი ორგანო, ან ქსოვილი, თუმცა, უფრო ხშირად იწვევენ მულტისისტემურ დარღვევებს, რომელთა შორისაა უკვე დიდი ხნის მანძილზე ცნობილი სინდრომებიც.

სუნთქვის ჯაჭვის ფუნქციური ორგანიზაცია

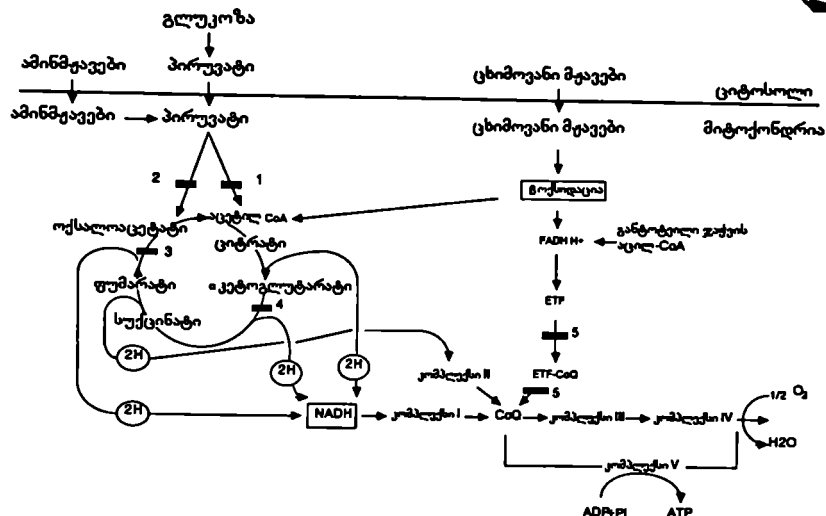
მიტოქონდრიული სუნთქვის ჯაჭვი არის ხუთი ფერმენტული კომპლექსისგან შემდგარი ჯგუფი, რომლებიც ჩაშენებულია მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაში. თითოეული კომპლექსი შედგება რამდენიმე პოლიპეპტიდური ერთეულისა და პროსთეტული ჯგუფისგან (ცხრ.7). ამასთან ერთად, სუნთქვის ჯაჭვი შეიცავს ელექტრონის ორ მატარებელს – კოენზიმ Q10-ს და ციტოქრომი c-ს. სუნთქვის ჯაჭვი სპეციფიკურადაა ორგანიზებული, რომ მიიღოს ელექტრონები ნიკოტინამიდ-ადენინდინუკლეოტიდ-დეჰიდროგენაზასა და ფლავინ-ადენინ-დინუკლეოტიდისგან, რომლებიც შუალედური მეტაბოლიზმით გენერირებული რედუქციული ფაქტორებია (სურ. 23). ეს ელექტრონები სუნთქვის ჯაჭვში გადაადგილდება მოლეკულურ ჟანგბადამდე, რათა წარმოქმნას წყალი. ერთდროულად ამ დინების შედეგად გამოთავისუფლებული ენერგია გამოიყენება კომპლექსების I, III და IV-ის მიერ, პროტონის (H<sup>+</sup>) გადასატუმბად

მიტოქონდრიული მატრიქსიდან მემბრანათაშორის სივრცეში. კომპლექსი V საშუალებას აძლევს პროტონებს, რომ დაბრუნდნენ უკან, მიტოქონდრიულ მატრიქსში და გამოყოფილ ენერგიას იყენებს ადფ-იდან და არაორგანული ფოსფატიდან ატფ-ის სინთეზისათვის.

### გენეტიკური საფუძველი

მენდელის მიტოქონდრიული დეფექტები ეხება მიტოქონდრიული ბიოლოგიის ზუთ კომპონენტს; ესენია: სუნთქვის ჯაჭვის კომპლექსების სუბერთეულები (პირდაპირი მოქმედების); მიტოქონდრიების ამწყობი ცილები; mtDNA ტრანსლაცია; მიტოქონდრიული შიდა მემბრანის ფოსფოლიპიდები ან მიტოქონდრიების დინამიკა. მეექვსე კატეგორია – mtDNA -ს მხარდაჭერის დეფექტები – მოიცავს მენდელის და მიტოქონდრიული გენეტიკის ნიშნებს. ადამიანის mtDNA შეიცავს OXPHOS -ის (სუნთქვის ჯაჭვი, ელექტრონთა გადატანის ჯაჭვი) 13 სუბერთეულის გენებს და, ასევე, შიდამიტოქონდრიული სინთეზისთვის აუცილებელი 22 სატრანსპორტო რნმ-ას (tRNAs) და ორი რიბოსომული რნმ-ას (rRNAs) გენებს. დანარჩენი სტრუქტურული ცილების კოდირებას ახდენს nDNA. nDNA, ასევე, აკოდირებს ასობით დამატებით ფაქტორს, რომლებიც აუცილებელია ცილის სუბერთეულების ექსპრესიის, ტრანსპორტის, ტრანსლაციის, ელონგაციის და აწყობისთვის და, ასევე, mtDNA-ს სინთეზის, ექსპრესიის და სტაბილიზებისათვის. გარდა ამისა, მიტოქონდრიები არ არის სტატიკური ორგანოები და სხვა ფაქტორები, რომლებიც ბირთვით კოდირდება, მართავენ მათ მოძრაობას, დაყოფას და შეერთებას. ცნობილია, რომ სუნთქვის ჯაჭვის ფუნქციონირება მოითხოვს  $\approx 1000$  სხვადასხვა ცილას, რომელთაგან უმეტესობას აკოდირებს nDNA და რომელთა მუტაციები პოტენციურად პასუხისმგებელია მენდელის ტიპით დამემკვიდრებულ დაავადებებზე. მიტოქონდრიული დაავადებები შეიძლება გამოწვეული იყოს როგორც mtDNA-ის, ასევე nDNA-ის გენების მუტაციით. აღსანიშნავია, რომ კლინიკურად ერთნაირი დარღვევები შეიძლება გამოწვეული იყოს ცალკეული მუტაციებით სხვადასხვა გენომის სხვადასხვა გენში. და პირიქით, ერთმა კონკრეტულმა მუტაციამ შეიძლება გამოიწვიოს განსხვავებული კლინიკური სიმპტომები ერთი ოჯახის წევრებს შორისაც კი.





სურ. 23. პირუვატის კრების ციკლის და სუნთქვის ჯაჭვის დარღვევები  
ახსნა: 1, პირუვატდეჰიდროგენაზა; 2, პირუვატკარბოქსილაზა; 3, ფუმარაზა; 4, A-კეტოგლუტარატდეჰიდროგენაზა; 5, ელექტრონთა დატანის ფაქტორი (ETF) და ETF-CoQ დეჰიდროგენაზა.

ცხრილი 7. მიტოქონდრიული სუნთქვის ჯაჭვის შემადგენლობა და გენეტიკური სა-  
ფუძელები

| სუნთქვის ჯაჭვის კომპლექსი                              | პოლიპეპტიდური სუბერთეულები და პროსთეტიკი ჯგუფები | mt-DNA -ით კოდირებული სუბერთეულების რიცხვი |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| NADH კოენზიმ Q რედუქტაზა (კომპლექსი I)                 | 42 8 რკინა-გოგირდოვანი ცილები FMN                | 7 (ND 1, 2, 3, 4, 4L, 5, 6)                |
| სუქცინატ კოენზიმ Q (კომპლექსი II)                      | 4-5 მცირე რკინა-გოგირდოვანი ცილები FAD           | 0                                          |
| უბიჩინოლ ციტოქრომი c (cyt-c) რედუქტაზა (კომპლექსი III) | 11 (cyt-b, cyt-c1) 2 რკინა-გოგირდოვანი ცილები    | 1 (cyt-b)                                  |
| Cyt-c რედუქტაზა (კომპლექსი IV)                         | 13 (cyt-a, cyt-a3)                               | 3 (Col, II, III)                           |
| ატფ სინთაზა (კომპლექსი V)                              | 12-14 (ადენინი)                                  | 2 (ATP 6, 8)                               |

NADH, ნიკოტინამიდადენინ დინუკლეოტიდი; FMN, ფლავინ მონონუკლეოტიდი; FAD, ფლავინ ადენინდინუკლეოტიდი; ATP, ადენინ ტრიფოსფატი.

### mtDNA-ის მუტაციები

mtDNA-ის მუტაციები მოიცავს როგორც წერტილოვან მუტაციებს, ისე ფართომასშტაბიან გადანაცვლებებს. წერტილოვანი მუტაციები პირველად აღწერილი იქნა გენებში, რომლებიც ახდენს სხვადასხვა tRNAs კოდირებას და იწვევს ცილის სინთეზის გავრცობილ დარღვევას. ისინი, ჩვეულებრივ, ჰეტეროპლაზმურია, დამემკვიდრებულია დედის ხაზით და ასოცირებულია მრავალფეროვან მულტისისტემურ დაავადებებთან. mtDNA-ში აღმოჩენილია 260-ზე მეტი პათოგენური მუტაცია და 120 ფართომასშტაბიანი გადანაცვლება (mtDNA დელეციები). ცილის მაკოდირებელი გენების წერტილოვანი მუტაციები აზიანებს ერთ-ერთ მიტოქონდრიულ სუბერთეულს კომპლექსში I (ND), კომპლექსში III (Cyt b), კომპლექსში IV (COX6 კომპლექსში V (ATPase6). ND5, რომელიც ახდენს კომპლექსი I-ის მე-5 სუბერთეულის კოდირებას; არის მრავალი წერტილოვანი მუტაციის ადგილი, რომლებიც ასოცირებულია სხვადასხვა მულტისისტემურ დაავადებასთან, Leigh-ს ენცეფალოპათიის ჩათვლით. ფართომასშტაბიანი გადანაცვლებები წარმოდგენილია mtDNA-ში ერთეული დელეციით/დუბლიკაციით. ისინი პაციენტებს შორის განსხვავდება ზომით და აქრობს მრავალ ცილის მაკოდირებელ და tRNA გენის გაქრობას. ისინი სპონტანურად ჩნდება და ჰეტეროპლაზმურია. ზოგიერთი შემთხვევა შეიძლება იყოს დამემკვიდრებული დედის მხრიდან და ავლენდეს სხვადასხვა ფენოტიპს დაზიანებულ ქალსა და მის შთამომავლებში.

### ბირთვის გენების მუტაციები

მათ მიეკუთვნება მუტაციები გენებში, რომელთა მიერ კოდირებულია რთული სუბერთეულები, დამხმარე ცილები და ცილოვანი ფაქტორები, აუცილებელი სიგნალების გენთაშორის გადაცემისთვის და ცილოვანი ფაქტორები, აუცილებელი მემბრანების, მათ შორის – შიდამიტოქონდრიული მემბრანის ფოსფოლიპიდების მხარდაჭერისა და მიტოქონდრიების მოძრაობისთვის. ეს მუტაციები პასუხისმგებელია მენდელის ტიპის აუტოსომურ-რეცესიულ, დომინანტურ და X-შეჭიდულ მემკვიდრეობით დაავადებებზე.

აღმოჩენილია სუნთქვის ჯაჭვის სუბერთეულების მაკოდირებელი გენების სულ უფრო მეტი და მეტი მუტაცია. სუნთქვის ჯაჭვის კომპლექსი I-ის სუბერთეულების (NDUFS და NDUFV) და კომპლექსი II (SDHA) -ის მუტაციები, ძირითადად, პასუხისმგებელია Leigh-ის, ან Leigh-მაგვარ სინდრომებზე. იდენტიფიცირებულია მუტაციები CoQ10-ის ბიოსინთეზში ჩართული ფერმენტების მაკოდირებელ გენებში; ესენია PDSS2, CoQ2, PDSS1, CoQ6, ADCK3 და CoQ9,



რომლებიც იწვევს ხუთ სხვადასხვა კლინიკურ სინდრომს სხვადასხვა ქსოვილის დაზიანებით.

ბირთვის გენში (BCS1L), რომელიც ჩართულია კომპლექსი III-ის დეფიციტში პირველად იქნა აღწერილი გენთა ნაკრების დეფექტი. მუტაციები პასუხისმგებელია ადრეულ, მძიმე მულტისისტემურ დაავადებაზე, რომელიც პირველად აღმოჩენილ იქნა ეთნიკურად თურქ პაციენტში, ხოლო ფინეთში, სადაც იგი ხშირია, ეწოდება GRACILE სინდრომი (Growth Retardation, Aminoaciduria, Cholestasis, Iron Overload, Lactic Acidosis and Early Death – ზრდის შეფერხება, ამინოაციდურია, ქოლესტაზი, რკინის სიჭარბე, ლაქტაციდოზი და ადრეული სიკვდილი).

COX-შემკრებ გენში -SURF1- მუტაციები ხშირად ასოცირდება Leigh-ის სინდრომთან, რომელიც განპირობებულია კომპლექსი IV-ის დეფიციტით. სხვა მუტაციები დანარჩენ შვიდი გენისგან შემდგარ ნაკრებში (SCO1, SCO2, COX10, COX14, COX15, CoA5, FAM36A და TACO1) აღწერილია პაციენტებში Leigh-ს მაგვარი ენცეფალოპათიით. ზოგიერთი მუტაცია, მაგალითად, COX10, COX15 და COA5-ში, იწვევს უფრო მძიმე კარდიომიოპათიას, ხოლო მუტაციები SCO1-ში – ჰეპატოპათიას. ზოგიერთ COX-დეფიციტიან Leigh-ის სინდრომის მქონე პაციენტებში მუტაცია აღმოჩენილია LRPPRC გენში, რაც უპირატესად აღწერილია კანადელი ფრანგების ოჯახებში. პაციენტებს კუნთური COX დეფიციტით აქვთ მუტაციები ETHE1 გენში. ETHE1-ის დისფუნქცია იწვევს წყალბადის სულფიდის ჭარბ დაგროვებას, რომელიც მძლავრი COX-ინჰიბიტორია. დაბოლოს, ATP12 გენის მუტაციები არღვევს კომპლექსი V-ის შეკრებას და განსაზღვრავს ლეტალურ ენცეფალომიოპათიას.

### **mtDNA შემანარჩუნებელი ფაქტორების გენების მავალი მუტაციები**

#### **რეპლიკაციის მექანიზმის დეფექტები**

რეპლიკაციის აპარატი მოიცავს პოლიმერაზას კატალიზურ სუბერთეულს (POLG) და რეპლიკაციურ ჰელიკაზებს (კოდირებული PEO1 და DNA2-ით). POLG -ის სამი დომენის (პოლიმერაზა, ეგზონუკლეაზა ან ლინკერის რეგიონი) თანახმად, კლინიკური ფენოტიპი ვარირებს მძიმე ჰეპატოცერებრული დარღვევიდან (Alpers-ის სინდრომი) ზრდასრულთა პროგრესირებად აუტოსომურ-რეცესიულ, ან აუტოსომურ-დომინანტურ გარეთა ოფთალმოპლეგიაში, პარკინსონიზმამდე, ან სხვა კლინიკურ ფენოტიპებამდე, როგორიცაა სენსორული ატაქსიური ნეიროპათია, დიზარტრია და ოფთალმოპარეზი (SANDO) ან

მიტოქონდრიული რეცესიული ატაქსიური ნეიროპათია. ორი სხვა გენი პასუხისმგებელია აუტოსომურ-დომინანტურ პროგრესირებად გარეთა ოფთალმოპლეგიაზე (PEO) და კუნთებში დნმ-ის მრავლობით დელეციებზე, ANT1, რომელიც აკოდირებს ადენინის ნუკლეოტიდების გადამტანის იზოფორმას და POLG2.

### დეფექტები, დაკავშირებული dNTP ნაკრებთან

მენდელის ტიპის ეს დარღვევები mtDNA-ში ხარისხობრივი (დელეციები) ან რაოდენობრივი (გამოფიტვა) ცვლილებებით, გამოწვეულია მიტოქონდრიებისთვის დეზოქსირიბონუკლეოტიდების არაბალანსირებული მონოდებით. სადღეისოდ ცნობილია, რომ ექვსი გენი ჩართულია მიტოქონდრიული გამოფიტვის სინდრომებში, კერძოდ, თიმიდინკინაზას გენი (TK2) – მიოპათიურ ფორმებში, ადენოზინდიფოსფატის მაფორმირებელი სუქცინილ-CoA სინთეზების (SUCLA2), SUCLG1 და RRM2B) ბეტა- სუბერთეულები – ენცეფალომიოპათიურ მიტოქონდრიების გამოფიტვის დარღვევებში, დეოქსიგუანოზინკინაზა (DGUOK) – ჰეპატოენცეფალოპათიაში, ხოლო MPV17 – მიტოქონდრიის გამოფიტვის ჰეპატოცერებრულ ტიპში. მიტოქონდრიული ნეიროგასტროინტესტინური ენცეფალომიოპათია განპირობებულია მუტაციით TYMP-ში, რომელიც ჩართულია დეოქსირიბონუკლეოტიდების (ANT1 და RRM2B) სინთეზში.

### miRNA ტრანსლაციის დეფექტები

ტრანსლაციის პროცესი მოიცავს რამდენიმე ეტაპს, რომელთათვისაც საჭიროა ინიციაციის ფაქტორები (IF2 და IF3), ელონგაციის ფაქტორები (EF-Tu, EF-Ts და EFG1), მაკოდირებელი ფაქტორები, გამოთავისუფლების ფაქტორები (eRF1 და ICT1n, ასევე, ტრანსლაციის რამდენიმე აქტივატორი TACO1 დაLRP130) და tRNA-ის ფუძის სპეციფიკური მოდიფიკატორები (TRMU და PUS1). მიტოქონდრიული ფერმენტის, ფსევდოურიდინსინთეზას, მაკოდირებელი გენი PUS1 ასოცირებულია მიოპათიასთან, ლაქტოაციდოზთან და სიდეროპლასტურ ანემიასთან (MLASA). ცოტა ხნის წინ აღწერილ იქნა გენები, რომლებიც ახდენს mRNA-ის პოლიადენილირების ფაქტორების, რიბოსომული ცილების, რიბოსომული ცილების ამწყობი ფაქტორების, ამინო-აცილ- mRNA -სინთეზაზას კოდირებას.

### მიტოქონდრიების შიდა მემბრანის ლიპიდური გარემოს დეფექტები

მიტოქონდრიების შიდა მემბრანის ლიპიდური გარემოს დეფექტებს შორისაა Barth-ის სინდრომი (X-თან შეჭიდული მიტოქონდრიული მიოპათია,

კარდიომიოპათია, ნეიტროპენია და 3-მეთილგლუტაკონური აციდურია) კარდიოლიპინის დაბალი დონით, რომლის მიზეზია ტაფაზინის გენში განვითარებული მუტაცია. კარდიოლიპინი მიტოქონდრიების შიდა მემბრანის ძირითადი ფოსფოლიპიდური კომპონენტია. იგი ახდენს სუნთქვის ჯაჭვის რამდენიმე კომპლექსის აქტივობის მოდულირებას.

Sengers-ის სინდრომი იწვევს გულის და კუნთების დაზიანებას, ასევე, თანდაყოლილ კატარაქტას. პოლიეკზოზური სექვენირების მეშვეობით აღმოჩენილი იქნა პასუხისმგებელი გენი, რომელიც აკოდირებს აცილგლიცეროლკინაზას. მიტოქონდრიებთან დაკავშირებული ენდოპლაზმური ბადის მემბრანა ასევე ასრულებს ენერგეტიკული მეტაბოლიზმისთვის მნიშვნელოვან რამდენიმე ფუნქციას. თანდაყოლილი კუნთოვანი დისტროფიის ახალი ფორმა მულტისისტემური დარღვევებით და მიტოქონდრიებისთვის დამახასიათებელი სტრუქტურული ცვლილებებით, რომელიც განპირობებულია ბეტა-ქოლინკინაზას გენის დეფექტით (CHKB), ხასიათდება კოგნიტური დარღვევებით, აუტისტური ნიშნებით, კანის იქტიოზისმაგვარი ცვლილებებით და დილატაციური კარდიომიოპათიით. MIM ფოსფოლიპიდების შემადგენლობის ცვლილება აღმოჩენილი იქნა ასევე, MEGDEL 3-მეთილგლუტაკონური აციდურიისას, სიყრუსისას, Leigh-ის სინდრომისას [MEGDEL] SERAC 1 გენში მუტაციების გამო.

#### *მიტოქონდრიული დინამიკის დეფექტები*

მიტოქონდრიების მოძრაობისთვის აუცილებელი ცილების დეფექტები აღწერილია აუტოსომურ-დომინანტური მემკვიდრეობითი სპასტიკური პარაპლეგიის დროს, მუტაციით კინეზინის ერთ გენში (KIFA). მიტოქონდრიების შეერთებისთვის აუცილებელი ცილის (დიამინის) დეფექტები აღწერილია მხედველობის ნერვის აუტოსომურ-დომინანტური ატროფიისას (OPA-1) და შარკო-მარი-ტუტის დაავადების აუტოსომურ-დომინანტური ფორმის დროს, დეფექტებით მიტოფუსცინ-2-ში (MFN2).

#### *ბიოლოგიური ნიშნები და სადიაგნოსტიკო ტესტები*

ბავშვებში სუნთქვის ჯაჭვის დადასტურებული დეფექტების უმეტესობა (90%) ვლინდება ლაქტატის დონის მომატებით სისხლში, შარდში, ან თავ-ზურგტვინის სითხეში, რასაც ხშირად ახლავს ლაქტატისა და პირუვატის გაზრდილი თანაფარდობა, რაც მიუთითებს უჯრედების ჟანგვა-აღდგენითი მდგომარეობის ცვლილებაზე. თავის ტვინის ბმრ-სპექტროსკოპია – არაინვაზიური და ინფორმატიული მეთოდია თავის ტვინში ლაქტატის დაგროვების საიდენტი-

ფიკაციოდ. გარდა ამისა, იგი საშუალებას იძლევა, სუქცინატის ანომალური პიკის საფუძველზე ადვილად მოხდეს იშვიათი (კომპლექსი II-ის) დეფიციტის დადგენა. ზოგიერთ პაციენტს მოსვენებულ მდგომარეობაში ლაქტოაციდოზი არ უვლინდება, რაც დამოკიდებულია ენერგეტიკული დეფიციტის სიმძიმეზე, ორგანოთა დაზიანებაზე და პირველადი დეფექტის გავლენაზე ჟანგვითი პროცესის სისწრაფეზე. ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა ლაქტოაციდოზი სპონტანურად პროვოცირებული იქნეს ინფექციით, ან პროვოცირდეს გლუკოზის დატვირთვის ფუნქციური ტესტით. პაციენტებს ფიზიკური დატვირთვის აუტანლობით ინტენსიური ფიზიკური დატვირთვის შემდეგ შეიძლება განუვითარდეთ მძიმე ჰიპერლაქტაციდემია. მიუხედავად ამისა, ლაქტოაციდოზი არ არის დიაგნოსტიკისთვის აუცილებელი პირობა, განსაკუთრებით – გვიანი ბავშვობის და მოზარდობის ასაკში. გარდა ჩვეულებრივი ლაქტატურიისა, იშვიათ შემთხვევებში პაციენტებს აღენიშნებათ შარდით კრეატინის ციკლის შუალედური პროდუქტების, კერძოდ, ფუმარატის, მალატის, ალფა-კეტოგლუტარატის, სუქცინატის და 3-მეთილგლუტაკონის მჟავას ექსკრეცია. აღმოჩენილია, რომ მსუბუქი მეთილმალონური აციდურია დაკავშირებულია SUCLA2 გენის მუტაციასთან, რომელიც პასუხისმგებელია mtDNA-ის გამოფიტვაზე. ეთილმალონური აციდურია მიუთითებს ეთილმალონურ ენცეფალოპათიაზე, რომელსაც ახლავს კუნთებში კომპლექსი IV-ის გამონახული დეფიციტი. შარდში და სისხლში თიმიდინის, დეზოქსითიდიდინის და ურაცილის მაღალი დონე მიუთითებს მიტოქონდრიული ნეიროგასტროინტესტინური ენცეფალომომიოპათიის არსებობაზე, თიმიდინფოსფორილზას დეფექტით. შრატში და კუნთებში კარნიტინის დეფიციტი შეიძლება მეტყველებდეს ცხიმოვანი მჟავების არაეფექტურ ჟანგვაზე. mtDNA გამოფიტვის მიოპათიური ფორმების დროს შრატში შეიძლება მაღალი იყოს კრეატინინაზას დონე. 8 წელზე უფროსი ასაკის ბავშვებში, მოზარდებსა და მოზრდილებში შესაძლოა, ინფორმაციული იყოს ბმრ-სპექტროსკოპია. კუნთოვანი დატვირთვის დროს ფოსფოკრეატინინ/არაორგანული ფოსფორი თანაფარდობის გაზრდა ატფ-ის სინთეზის დარღვევის მანიშნებელია. ნინამხრის აერობულმა ტესტმა შესაძლოა გააჩინოს მიტოქონდრიული დაავადების ეჭვი, თუ ტესტის დროს ადგილი აქვს  $O_2$ -ის შთანთქმის დარღვევას. პაციენტებში მკაფიოდ გამოხატული კლინიკური სინდრომით დიაგნოზის დადასტურება შესაძლებელია სისხლიდან გამოყოფილ დნმ-ზე მოლეკულურ-გენეტიკური ტესტით. ამის ნათელი მაგალითებია მიტოქონდრიული ნეიროგასტროინტესტინური ენცეფალომომიოპათია (TYMP), ბავშვთა ენცეფალოპეპატოპათია (DGUOK) და ბავშვთა ენცეფალოტუბულოპათია (BCS1L). და-

ნარჩენი დაავადებების შემთხვევაში გამოკვლევა უფრო ძნელია, რადგან პათოგენური მუტაციები შეიძლება სისხლში არც კი აღმოჩნდეს. mtDNA-ის პეტროპლაზმური მუტაციების ტესტი შეიძლება შარდში უფრო მგრძნობიარე აღმოჩნდეს. თუ Gotori-ს, ციტოქრომ-C-ოქსიდაზის და სუქცინატდეჰიდროგენაზას საღებავებით შეღებილი კუნთის ბიოპტატების ჰისტოქიმიური კვლევით გამოვლინდება მიტოქონდრიული პროლიფერაცია და მოზაიკურობა, მაშინ საეჭვო ხდება mtDNA-ის მუტაციების არსებობა და კომპლექსების II ან IV-ის უკმარისობა. ბიოქიმიური კვლევები მოიცავს ორ ძირითად, თუმცა – არაექსკლუზიურ, პროცედურას: პოლაროგრაფიული კვლევები ცოცხალი ქსოვილის გამდიდრებული მიტოქონდრიული ფრაქციების გამოყენებით და სუნთქვის ჯაჭვის ცალკეული ფერმენტების სპექტროფოტომეტრია გაყინული ქსოვილის გამოყენებით. ამ მიზნით ყველაზე ხშირად იყენებენ ჩონჩხის კუნთების ბიოპტატებს.

სპეციალური კვლევების ჩატარება შეიძლება ფიბრობლასტებზე, სისხლის უჯრედებზე, ღვიძლზე, თირკმლებსა და თავის ტვინზე. ითვლება, რომ რელევანტური ქსოვილი არის ის, რომელიც კლინიკურად არის დაზიანებული, მაგალითად, ღვიძლის ნიმუშის გამოკვლევა რეკომენდებულია ჰეპატოენცეფალოპათიის შემთხვევაში. ბიოქიმიური კვლევების საეჭვო შედეგის დროს რეკომენდებულია რამდენიმე ქსოვილის შესწავლა. სტრუქტურირებული მოლეკულური კვლევები მოიცავს კუნთური mtDNA-ის კვლევას ენ „southern blotting“-ის მეთოდით mtDNA-ის გარდაქმნის აღმოჩენის მიზნით, აგრეთვე, mtDNA-ის სექვენირებას. შემდგომი მოლეკულური სკრინინგი, კლინიკური ფენოტიპის, ოჯახური ანამნეზის და ბიოქიმიური კვლევების შედეგების გათვალისწინებით, ინფორმატიულია სხვადასხვა პათოლოგიის დასადგენად, რაც, თავის მხრივ, განაპირობებს შესაბამისი გენეტიკური კვლევის პანელის შერჩევას. მიტოქონდრიული დაავადების დიაგნოსტიკის სიზუსტის ძირითადი ხელისშემშლელი ფაქტორია ის, რომ ყველა პაციენტისთვის საერთო ბიომარკერი ჯერ კიდევ არ არსებობს. ინტერპრეტაციის გაადვილებისთვის შემუშავებულია სადიაგნოსტიკო სქემები ჩვილებისა და ბავშვებისთვის, რომელთა მიხედვითაც კონკრეტული პაციენტის მიტოქონდრიული დაავადება კლასიფიცირდება, როგორც ნაკლებად სავარაუდო, შესაძლო სავარაუდო ან დადასტურებული. ბოლო დროს შემოღებული მიტოქონდრიული გენების სკრინინგ-პანელები და ეგზომის მთელი თაობის სექვენირება შეიძლება უფრო ღირებული და მნიშვნელოვანი სადიაგნოსტიკო მეთოდები გახდეს.

### მიტოქონდრიული დარღვევების კლინიკური მახასიათებლები

მიტოქონდრიული გენეტიკის და ბიოქიმიის კომპლექსურობის გამო ამ დარღვევათა კლინიკური გამოვლინებები ძლიერ ჰეტეროგენულია. ისინი ვარირებს ერთი ქსოვილის, ან ორგანოს დაზიანებიდან (მაგალითად, მხედველობის ნერვი – ლებერის მემკვიდრეობითი ოპტიკური ნეიროპათიის დროს) უფრო გავრცობილ დაზიანებებამდე (მაგალითად, მიოპათიები, ენცეფალომიოპათიები, კარდიომიოპათიები, ან კომპლექსური მულტისისტემური სინდრომები დებიუტით ახალშობილობიდან მოზრდილობის ასაკამდე). არსებობს გარკვეულ დაავადებებთან დაკავშირებული კონკრეტული ფაქტორები. კერძოდ, Kearns-Sayre-ის სინდრომი; მიოპათია, ენცეფალოპათია, ლაქტაციდოზი და ინსულტის მსგავსი ეპიზოდები (MELAS); მიოკლონური ეპილეფსია დაგლეჯილი წითელი ბოჭკოებით (MERFF); ნეიროგენური სისუსტე, ატაქსია და პიგმენტური რეტინიტი (NARP)); Leigh-ს სინდრომი და Alpers-ის დაავადება. თუმცა, სუნთქვის ჯაჭვის დარღვევების მქონე ყველა პაციენტის იდენტიფიცირება არც თუ ისე იოლია. კლინიკურ სინდრომებს შორის ხშირია ერთმანეთის მსგავსი სიმპტომები. შესაბამისად, იმ პაციენტებში, რომელთანაც ადგილი აქვს ნერვ-კუნთოვანი და არანერვკუნთოვანი სიმპტომების გაურკვეველ, ან მეტ-ნაკლებად დადასტურებულ ურთიერთკავშირს, აუცილებლად გათვალისწინებული უნდა იქნეს სუნთქვის ჯაჭვის დარღვევების შესაძლებლობა.

### სუნთქვის ჯაჭვის დარღვევების მიოპათიური ფორმები

მიოპათიური ფორმები ხასიათდება კიდურების პროგრესირებადი სისუსტით, ფიზიკური დატვირთვის სხვადასხვა დონის აუტანლობით, კუნთების ტკივილით, ქოშინით, დაღლილობით და გულისრევით. სიმპტომები ვლინდება სიცოცხლის პირველი 2 წლის მანძილზე, ჰიპოტონიით და მოტორული განვითარების დაყოვნებით, ან უფრო გვიან ბავშვობაში, მოზარდობის ან მოზრდილობის ასაკში. ლეტალური გამოსავლის მიზეზია ადრეული კარდიორესპირაციული უკმარისობა, ან შესაძლოა პაციენტი იყოს სტაბილურ მდგომარეობაში რამდენიმე წლის განმავლობაში. ამ დროს მოსვენებულ მდგომარეობაში ლაქტატემია ნორმაშია, ან მცირედ მომატებულია. ხანმოკლე აერობული ვარჯიში ახდენს მძიმე ლაქტაციდოზის პროვოცირებას. მცირე ასაკის ბავშვების გარდა, კუნთების ბიოპტატში ვლინდება დამახასიათებელი მორფოლოგიური და ჰისტოქიმიური დარღვევები. ეს იზოლირებული მიოპათიური ფორმები დაკავშირებულია mtDNA-ის ნერტილოვან მუტაციებთან კომპლექსი I, III (ციტოქრომი b) ან IV-ის მაკოდირებელ სუბერთეულებში. ციტოქრომი b-ს გენის მუ-



ტაციით გამოწვეული დეფექტი ყველაზე ტიპურია, რადგან იგი ვლინდება იზოლირებული პროგრესირებადი მიოპათიით და ფიზიკური დატვირთვის აუტანლობით.

CoQ10-ის პირველადი დეფიციტი, აუტოსომურ-რეცესიული მდგომარეობა ფართო კლინიკური სპექტრით, წარმოდგენილია იუვენილურ ასაკში მხოლოდ მიოპათიური ფორმით, ფიზიკური დატვირთვის აუტანლობით და მიოგლობინურიით. სხვა გამოვლინებებია: (1) ენცეფალომიოპათია თავის ტვინის დაზიანებით და განმეორებითი მიოგლობინურიით, (2) მძიმე ინფანტილური მულტისისტემური დავადება, (3) ცერებელური ატაქსია, (4) Leigh-ის სინდრომი ატაქსიით და სიყრუით. ეს პაციენტები, დაგლეჯილი წითელი ბოჭკოებით და ქსოვილებში არგანსაზღვრებადი CoQ10-ით, ემორჩილებიან მკურნალობას ეგზოგენური CoQ10-ის მაღალი დოზით. ციტოქრომ-*c*-ოქსიდაზის დეფიციტის მიოპათიური გამოვლინებები (კომპლექსი IV) მოიცავენ სამ ძირითად ვარიანტს: ფატალური ინფანტილური მიოპათია, შექცევადი ინფანტილური მიოპათია და მიოპათია გვიანი დასაწყისით (მოზრდილთა). როგორც ფატალური, ასევე, კეთილთვისებიანი ფორმები აღინიშნება ახალშობილებში მკვეთრად გამოხატული გენერალიზებული სისუსტით, რესპირაციული დისტრეს-სინდრომით და ლაქტაციდოზით. ფატალური ფორმის მქონე პაციენტები, ჩვეულებრივ, სუნთქვის უკმარისობის გამო კვდებიან რამდენიმე თვეში. ზოგიერთის მდგომარეობა შედარებით სტაბილურია, ხოლო კეთილთვისებიანი ფორმის მქონე პაციენტთა გარკვეული ნაწილი, თავდაპირველი ძლიერი სისუსტის მიუხედავად, სპონტანურად გამოჯანმრთელდება. ამ ტიპის ბავშვები ადრეული ბავშვობის ასაკისთვის ნორმალური განვითარებისანი არიან. ზოგიერთი მძიმე ფორმის დროს, რომლებიც კლინიკური გამოვლინებით სპინალურ-კუნთოვანი ატროფიის მსგავსია, აღწერილია ბირთვის მიერ კოდირებული SCO2 გენის მუტაციები, მიტოქონდრიული COX1 გენის მუტაციები და mtDNA გამოფიტვა ბირთვული, თიმიდინკინაზა 2-ის (TK2) მაკოდირებელი გენის მუტაციის გამო.

### სუნთქვის ჯაჭვის დარღვევის მულტისისტემური ფორმები

სუნთქვის ჯაჭვის დარღვევის მულტისისტემური ფორმები აზიანებს, უპირატესად, ცნს-ს და დებიუტირებს ახალშობილობის ასაკში, გვიანი ბავშვობის პერიოდში, მოზარდ ან მოზრდილობის ასაკში.

### ფატალური ინფანტილური ფორმა

ფატალური ინფანტილური ფორმისთვის დამახასიათებელია ახალშობილთა ლაქტაციოდოზი, ჰიპოტონია, გულყრები და რესპირაციული დისტრესი, რაც ცრამდენიმე თვეში იწვევს სიკვდილს. ისევე, როგორც კომპლექსი IV-ის დეფიციტისას, შესაძლებელია თირკმლების, გულის და ღვიძლის დაზიანება. ადგილი აქვს მძიმე ჰიპერლაქტატემიას, ხოლო კუნთთა მორფოლოგია შეიძლება ნორმალური იყოს, ან აღინიშნებოდეს ლიპიდ-გლიკოგენის დაგროვება. ბმრ-კვლევით ვლინდება ქერქული და ქერქევეა ატროფია და დისმიელინიზაცია. ეს სინდრომი ხშირად, თუმცა – არა ყოველთვის, ასოცირდება კომპლექსი I და IV-ის დეფიციტთან.

### პროგრესირებადი ენცეფალოპათია/ენცეფალომოპათია

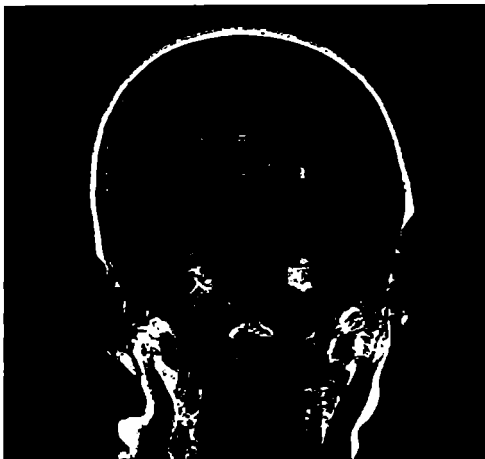
მძიმე ენცეფალოპათია შეიძლება ჩვილობის, ან მოზრდილი ბავშვობის ასაკში დაიწყოს, ნორმალური განვითარების პერიოდის შემდეგ. შესაძლებელია შემდეგი გამოვლინებები: განვითარების დაყოვნება, ჰიპოტონია, სისუსტე, ატაქსია, პირამიდული ნიშნები, გულყრები, მიოკლონია, რეტინოპათია, ფტოზი, პროგრესული გარეთა ოფთალმოპლეგია, ნეიროსენსორული სიყრუე, მსუბუქი დისმორფიზმი და ზრდის შეფერხება. პლაზმაში ლაქტატი შეიძლება იყოს ნორმაში, თუმცა, თავ-ზურგტვინის სითხეში ლაქტატის მაღალი დონე და ლაქტატურია მაღალი სადიაგნოზო მნიშვნელობისაა. მოერციდივე ინფექციების შემდეგ, შესაძლებელია განვითარდეს ძილიანობის პერიოდები, რომელთა დროს პლაზმაში ლაქტატის დონე იმატებს. დაგლეჯილი წითელი ბოჭკოები ხშირად ასოცირდება ლიპიდ-გლიკოგენის დაგროვებასთან. ბმრ შეიძლება იყოს ნორმის ფარგლებში, ან გამოავლინოს ცერებრული, ან ცერებელური ატროფია და ჰიპერინტენსიური სიგნალი ბაზალურ განგლიებში, ან თეთრი ნივთიერების სხვადასხვა სახის დაზიანება. ცვლილებები აღინიშნება ემგ-ზე, ასევე, ადგილი აქვს ნერვულ ბოჭკოებში აგზნების გატარების სიჩქარისა და მხედველობითი, ან თავის ტვინის ღეროს გამოწვეული პოტენციალების პარამეტრების ცვლილებებს. აღწერილია შემთხვევები დეფექტით სუნთქვის ჯაჭვის ყველა კომპლექსში, სხვადასხვა ნერტილოვანი მუტაციის გამო mt-, ან nDNA-ში. დიაგნოსტიკას აადვილებს ისეთი სპეციფიკური ნევროლოგიური ნიშნების აღმოჩენა, როგორიცაა პოლიმიკროგირია, ან ვისცერული ნიშნები – კარდიომიოპათია, ნეფროპათია, ჰეპატოპათია.

### ქვემნევე ნეკროზული ენცეფალოპათია: Leigh-ის სინდრომი

Leigh-ის სინდრომი არის ჩვილთა და ბავშვთა თანდაყოლილი პროგრესირებადი მეტაბოლური დაავადება. იგი იწვევს თავის ტვინის ლეროს, შუა ტვინის, ბაზალური ბირთვების, ნათხემის და, ზოგჯერ, თეთრი ნივთიერების მძიმე ფოკალურ, ბილატერალურ და სიმეტრიულ ნეკროზულ დაზიანებებს, დემიელინიზაციით, სისხლძარღვთა პროლიფერაციით და გლიოზით (სურ. 24). ბილატერალური, მკაცრად სიმეტრიული პათომორფოლოგიური ცვლილებები უმეტესწილად მოიცავს ტვინის ლეროს. დაზიანებები მკაფიოდ შემოსაზღვრულია და ვრცელდება უპირატესად თეთრ, უფრო იშვიათად – რუხ ნივთიერებაზე. Leigh-ის სინდრომის პათომორფოლოგიური კომპლექსი შედგება გამოხატული სპონგიოზისგან, უპირატესად – ნეიროპილის ჩათრევით, ნეირონების შედარებით ინტაქტურობის ფონზე. თეთრი ნივთიერების დაზიანება მოიცავს მიელინის და, საბოლოო ჯამში, აქსონების დაკარგვას. მნიშვნელოვანი ნიშანია კაპილართა ინტენსიური პროლიფერაცია ენდოთელიუმის შესუპებით. ამ ტიპის დაზიანებები, ჩვეულებრივ, აღინიშნება შუა ტვინის და ხიდის სახურავში, პერიაქვედუქტურ რუხ ნივთიერებაში, შავ სუბსტანციაში, მეოთხე პარაკუჭის ძირსა და დაკბილულ ბირთვებში. ხშირია ბაზალური განგლიების, განსაკუთრებით – ჩენჩოს და კუდიანი ბირთვების დაზიანება (სურ. 25).



სურ. 24 . Leigh-ის სინდრომი. ქსოვილთა ტიპური პისტოლოგიური დაზიანება: მკვეთრად შემოსაზღვრულია გამოხატული სპონგიოზის უბანი კაპილართა ინტენსიური პროლიფერაციით



სურ.25 . Leigh-ის მანეკროზებული ენცეფალომიელოპათია. ორივე მკრთალი ბირთვის კავიტაცია. მარცხენა კუდიანი ბირთვის თავი ჰიპოდენსიურია; მარჯვენა კუდიანი ბირთვის თავის გამოხატული ატროფია და შესაბამისი ფრონტალური რქის გაფართოება

მამილარული სხეულები იშვიათად ზიანდება, რაც მნიშვნელოვანი განსხვავებაა ამ მდგომარეობასა და ვერნიკეს ენცეფალოპათიას შორის, რომლის დროს რეგულარულად ზიანდება მამილარული სხეულები. კლინიკური გამოვლინებები მეტად მრავალფეროვანია, ხოლო დიაგნოსტიკა საკმაოდ რთული, რადგან შემთხვევათა უმეტესობაში ბიოლოგიური მარკერები არ არის. მიტოქონდრიულ დარღვევაზე შეიძლება მიუთითებდეს ზოგიერთი საერთო ნიშანი, როგორიცაა ინფექციების შემდეგ მდგომარეობის გაუარესება და ნელი აღდგენა, ფიზიკური დატვირთვის აუტანლობა, ცუდი სომატური ზრდა და სუნთქვის სიხშირის და გულის რიტმის მკვეთრი ცვლილებები. ინფანტილური ფორმისას ნიშნები, ჩვეულებრივ, ჩნდება სიცოცხლის პირველი რამდენიმე წლის მანძილზე. ისინი მოიცავენ ჰიპოტონიას, განვითარების შეფერხებას, ტვინის ღეროს და ბაზალური განგლიების დისფუნქციას. ბაზალური განგლიების დაზიანება იწვევს ატაქსიას, თვალების ანომალურ მოძრაობებს, როგორიცაა ფტოზი ან ოფთალმოპლეგია, დისტონიას, ან რიგიდობას, ყლაპვის დარღვევას. ხშირია მოძრაობითი დარღვევები, კერძოდ – ქორეოათეტოზი, დისტონია და, ზოგჯერ, მიოკლონუსი. ასევე, არც თუ იშვიათია პერიფერიული ნერვული სისტემის დაზიანება. ზოგიერთ შემთხვევაში ეს უკანასკნელი შეიძ-

ლება იყოს ძირითადი გამოვლინება და ახდენდეს გილენ-ბარეს სინდრომის იმიტაციას. ზოგიერთ პაციენტს აქვს ინფანტილური სპაზმების ტიპის გულ-ყრები. ამრიგად, დაავადება ხასიათდება სწრაფი პროგრესირებით, რემისიების და გამწვავების პერიოდთა მონაცვლეობით. გამწვავება ხშირად პროვოცირებულია ინფექციით, ან შიმშილით. აღწერილია როგორც მწვავე ელვისებური მიმდინარეობის შემთხვევები, ასევე, გახანგრძლივებული ფორმები სტაბილიზაციის გრძელი პერიოდებით და შემთხვევები ძალიან ნელი პროგრესირებით. მოგვიანებითი ფორმები უფრო იშვიათია, შეიძლება გამოვლინდეს ბავშვობის, მოზარდობის ან მოზრდილთა ასაკში. ამ უკანასკნელის დროს დომინირებს ექსტრაპირამიდული დარღვევები დისტონიის, პათოლოგიური მოძრაობების, ჰიპოკინეზიის და რიგიდობის სახით. ზოგჯერ ვლინდება მსუბუქი ფსიქომოტორული დაყოვნება უმნიშვნელოდ გამოხატული ნევროლოგიური სიმპტომებით, რომელიც წლების მანძილზე სტაბილურია, თუმცა, მოზრდილობის პერიოდში მდგომარეობა მკვეთრად უარესდება. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადება ძირითადად აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრებისაა, შესაძლებელია ასევე X-თან შეჭიდული და დედის მხრიდან დამემკვიდრების ფორმებიც. ეს გენეტიკური ჰეტეროგენობა დადასტურებულია ფუნქციური, ან მოლეკულური დეფექტის აღმოჩენით ენერგიის წარმოქმნაში მონაწილე რამდენიმე ფერმენტში, როგორიცაა პირუვატდეჰიდროგენაზა, პირუვატკარბოქსილაზა და სუნთქვის ჯაჭვის კომპლექსები, ასევე, მუტაციები mtDNA-ში. როგორც უკვე აღწერილი იყო არაიდენტიფიცირებული ენცეფალოპათიის დროს, ზოგიერთი სპეციფიკური კლინიკური, ბიოქიმიური და გენეტიკური ნიშნების საშუალებით შესაძლებელია მეტ-ნაკლები სიზუსტით საბოლოო დიაგნოზის ჩამოყალიბება. ჩვილობის ასაკში, დეფექტები სუნთქვის ჯაჭვის ნებისმიერ კომპლექსში, შესაძლოა გამოვლინდეს Leigh-ის სინდრომის სახით. ეს სურათი ყველაზე ხშირად არის COX-ის იზოლირებული, ღრმა დეფიციტის შედეგი. იგი იწვევს პერიფერიულ ნეიროპათიას და დაკავშირებულია მუტაციებთან ბირთვულ გენში SURF1. Leigh-ის სინდრომი, ჩვეულებრივ აღინიშნება კომპლექსი I-ის დეფიციტისას, ბირთვული, ან მიტოქონდრიული კოდირებული სუბერთეულების მუტაციის პირობებშიც. შემთხვევები, რომლებიც მიმდინარეობს ჰიპერტროფიული კარდიომიოპათიით შეიძლება გამოწვეული იყოს დეფექტებით ბირთვის კოდირებულ სუბერთეულებში (NDFS2, NDFS4, NDFS7 და NDFS8). დეფექტები კომპლექსში II, SDHA გენის მუტაციის გამო, პასუხისმგებელია Leigh-ის სინდრომზე თეთრი ნივთიერების თავისებური დაზიანებით და თავის

ტვინის ბმრ-სპექტროგრამაზე სუქცინატის პიკით. მუტაციები BCS1L-ში, რომელიც კომპლექს III-თან შეკავშირებული გენია, წარმოდგენილია ადრეულ ჩვილობაში სპეციფიკური კომბინაციით Leigh-ის სინდრომის, ლეიძლის უკმარისობის და ტუბულოპათიის სახით, ხოლო დელეციები სუბერთელში VII (UQCRB) ინვეეს ლაქტაციდოზს ჰიპოგლიკემიით. მუტაციები მიტოქონდრიულ ATP6 გენში, რომლებიც წარმოქმნიან კომპლექსი V-ის დეფიციტს, პასუხისმგებელია დედის მხრიდან დამემკვიდრებულ Leigh-ის სინდრომზე – თუ ადგილი აქვს მაღალ ჰეტეროპლაზმურობას, ან ნეიროგენულ სისუსტეზე, ატაქსიასა და პიგმენტურ რეტინიტზე (NARP სინდრომი) -დაბალი ტიტრის შემთხვევაში. ამასთანავე, Leigh-ის სინდრომი ადრეული დებიუტით და ჰეპატოპათიით, შესაძლოა ასოცირდებოდეს მიტოქონდრიული გამოფიტვის სინდრომებთან, როგორებიცაა SUCLA2 და POLG. ბმრ-ზე ტიპური დარღვევების აღმოჩენა აუცილებელია Leigh-ის სინდრომის in vivo დიაგნოზისთვის, რადგან ისინი შეიძლება უფრო მეტად სპეციფიკური იყოს, ვიდრე სათანადო კლინიკური ნიშნების კომბინაცია ლაქტაციდოზით. დაზიანებები თვალსაჩინოა და ჰიპერინტენსიურია პროტონული სიმკვრივის და T2 გამოსახულებებზე, ხოლო ჰიპოინტენსიურია და, ჩვეულებრივ, ნაკლებად აშკარაა T1 გამოსახულებებზე. დაზიანებები უმეტესწილად აღმოჩენილია ტვინის ლეროში, სადაც ისინი ძირითადად მოიცავენ მოგრძო ტვინის, ხიდის და შუა ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურებს. ასევე, ხშირია ნათხემის დაზიანება, უპირატესი ლოკალიზებით დაკბილულ ბირთვზე და გავრცელებით მიმდებარე თეთრ ნივთიერებაზე. ბაზალური ბირთვები, თალამუსები და სუბთალამური ბირთვები დაზიანების მესამე ლოკაციაა. დამატებითი ნიშნები შეიძლება იყოს ცერებრული ღრმა თეთრი ნივთიერების განვრცობილი დაზიანება და პროგრესირებადი ცერებრული ატროფია, ან ინფარქტი.

### Kearns-Sayre-ის სინდრომი

Kearns-Sayre-ის სინდრომი სპორადული მულტისისტემური დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება ინვარიანტული ტრიადით. სამი აუცილებელი ნიშანია: დებიუტი 20 წლამდე ასაკში, პროგრესული გარეთა ოფთალმოპლეგია და ბადურის პიგმენტური დეგენერაცია, რომელთაც შესაძლოა დაერთოს ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან ერთ-ერთი ნიშანი: გულის ბლოკადა, თავ-ზურგტვინის სითხეში ცილის დონის მატება და ნათხემის დისფუნქცია. ბევრ შემთხვევაში აღინიშნება, აგრეთვე, სხვა კლინიკური დარღვევები, ხოლო პათომორფოლო-



გიურად დამახასიათებელია ორი ძირითადი ნიშანი: კუნთების დაგლეჯილი ნითელი ბოჭკოები და სპონგიოზური დეგენერაცია თავის ტვინში. სიმპტომები და ნიშნები შეიძლება პროგრესირებდეს სხვადასხვა თანმიმდევრობით.

Pearson-ის სინდრომი, რომელიც ასაკის მატებასთან ერთად შეიძლება გადაიზარდოს Kearns-Sayre-ის სინდრომში, ახალშობილებსა და ჩვილებში ხასიათდება სიდეროპლასტური ანემიით, რაც დაკავშირებულია კუჭუქანა ჯირკვლის ეგზოკრინულ დისფუნქციასთან. ამ სინდრომს, Kearns-Sayre-ის სინდრომის მსგავსად, ახასიათებს mtDNA-ის ფართომასშტაბიანი ერთეული დელეციები/დუპლიკაციები. Kearns-Sayre-ის სინდრომის მქონე ბავშვების ადრეული განვითარება ნორმალურია. დაავადების პირველი ნევროლოგიური გამოვლინებები არის ფტოზი და პროგრესული გარეთა ოფტალმოპლეგია, რაც ხშირად ასოცირდება დეგენერაციულ პიგმენტურ რეტინოპათიასთან, იშვიათად – მხედველობის ნერვის ატროფიასთან. ყველაზე ხშირი ნევროლოგიური ნიშანია ცერებელური სინდრომი, რომელიც შეიძლება ძალიან მძიმე მიმდინარეობის იყოს. შესაძლოა განვითარდეს გონებრივი განვითარების დაყოვნება, ან რეგრესი, შედარებით იშვიათად – სიყრუე.

გულყრები აღნიშნული დაავადებისთვის დამახასიათებელი არ არის, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ადგილი აქვს თანმხლებ ჰიპოკალციემიას და ჰიპოპარათირეოიდიზმს. გულის ბლოკადა მოგვიანებითი გამოვლინებაა, რომელიც სინკოპეს ეპიზოდებისა და უეცარი სიკვდილის მიზეზი ხდება მაშინაც კი, თუ პაციენტს ჩანერგილი აქვს გულის პეისმეკერი. იშვიათად აღინიშნება გულის შეგუბებითი უკმარისობა და სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია. ენდოკრინული დარღვევები შეიძლება მოიცავდეს მოკლე სხეულს ზრდის ჰორმონის დეფექტის გამო, ლატენტურ დიაბეტს და ჰიპოპარათირეოიდიზმს. ხშირია თირკმლის დისფუნქცია პროქსიმალური მილაკოვანი დეფექტებით, დისტალური ტუბულოპათიით და თირკმლის უკმარისობით. ტიპური ლაბორატორიული ნიშნებია მსუბუქი ლაქტაციდოზი და თავ-ზურგტვინის სითხეში ცილის მაღალი დონე. ნეიროვიზუალიზაცია გამოავლენს თეთრი და რუხი ნივთიერების დაზიანებას, უმეტესწილად – ტვინის ღეროს სახურავში, ცერებრულ და ცერებელურ თეთრ ნივთიერებაში და ბაზალურ ბირთვებში. ხშირია კალციფიკატები ბაზალურ ბირთვებსა და ღრმა თეთრ ნივთიერებაში. სუბკორტიკული U-ბოჭკოების დაზიანება პერივენტრიკულური თეთრი ნივთიერების შედარებითი შენარჩუნებით, ტიპურია Kearns-Sayre-ის სინდრომისათვის. აღსანიშნავია, რომ ჩამოთვლილი კლასიკური ცვლილებები თანდათან ვითარ-

დება და დაავადების ადრეულ ეტაპებზე ბმრ-მაჩვენებლები შესაძლოა ნორმის ფარგლებშიც კი იყოს. ელექტრორეტიოგრაფიის მონაცემების და მხედველობითი გამოწვეული პოტენციალების დარღვევები შეიძლება წინ უსწრებდეს რეტინოპათიის ოფთალმოსკოპიურ გამოვლინებებს. ელექტრომიოგრაფია და ნერვულ ღეროებში აგზნების გატარების სიჩქარე ზოგიერთ შემთხვევაში ავლენს პერიფერიულ ნეიროპათიას და მიოპათიურ ცვლილებებს. ჩონჩხის კუნთების ჰისტოქიმიური და ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევით ხდება კუნთების დაგლეჯილი ნითელი ბოჭკოების და მიტოქონდრიების დაზიანების იდენტიფიცირება. დაზიანებული I ტიპის ბოჭკოები ციტოქრომ-C-ოქსიდაზას ჰისტოქიმიური აქტივობის გარეშე თანაარსებობს ნორმალურ ბოჭკოებთან. Kearns-Sayre-ის სინდრომის მქონე პაციენტთა 80%-ს აქვს mtDNA-ის ერთეული დელეცია. უმეტესწილად შემთხვევები სპორადულია და მხოლოდ ზოგიერთ პაციენტს აქვს დაავადების დედისგან დამემკვიდრებული, თანდაყოლილი ფორმა.

### პროგრესირებადი გარეთა ოფთალმოპლეგია

პროგრესირებადი გარეთა ოფთალმოპლეგია კლინიკურად და გენეტიკურად ჰეტეროგენული მდგომარეობაა, რომელიც ასოცირდება mtDNA-ის ერთ, ან მრავლობით დელეციასთან და აუტოსომურ-დომინანტური ან აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრების ტიპით. კლასიკურად, პირველი ნიშნები ვლინდება მოზრდილობაში და მხოლოდ იშვიათად მოზარდობის და ადრეული მოზრდილობის პერიოდში. ძირითადი ნიშნებია ოფთალმოპლეგია, ფტოზი და კუნთების სისუსტე ფიზიკური დატვირთვის აუტანლობით. სხვა პროგრესირებადი სიმპტომებია სენსომოტორული ნეიროპათია, ნეიროსენსორული სიყრუე, კატარაქტა და ცერებელური დარღვევები. ასევე, შესაძლოა განვითარდეს კოგნიტური დარღვევები ფსიქიკური გამოვლინებებით. Kearns-Sayre-ის სინდრომის მსგავსად, ლაქტაციდოზზე, დაგლეჯილ ნითელ ბოჭკოებზე და დეფექტური ციტოქრომ-C-ოქსიდაზას მოზაიკურ პატერნზე, პასუხისმგებელია mtDNA-ის ერთეული დელეციები/დუპლიკაციები. პროგრესული გარეთა ოფთალმოპლეგიის აუტოსომურ-დომინანტური ფორმები (adPEO), ძირითადად, გამოწვეულია მუტაციით ოთხ ბირთვულ გენში: POLG1, twinkle, DNA2 და ANT1. ისინი დაკავშირებულია დაგლეჯილ ნითელ ბოჭკოებთან ჩონჩხის კუნთებში და mtDNA-ის მრავლობით დელეციებთან. adPEO-ს ტიპური კლინიკური გამოვლინებებია პროგრესირებადი კუნთური სისუსტე, განსაკუთრებით – თვალის გარეთა კუნთებში. სხვა ნიშნებია ატაქსია, დეპრესია, ჰიპოგონადიზმი, სიყ-





რუე, პერიფერიული ნეიროპათია და კატარაქტა. პროგრესულ გარეთა ოფთალმოპლეგიის სხვა სპორადული ან რეცესიული ფორმები შეიძლება დაკავშირებული იყოს POLG მუტაციებთან.

### მიოკლონური ეპილეფსია დაგლეჯილი წითელი ბოჭკოებით

მიოკლონური ეპილეფსია დაგლეჯილი წითელი ბოჭკოებით (MERRF) დედის მხრიდან დამემკვიდრებული ენცეფალომიოპათიაა, რომელსაც ახასიათებს მიოკლონუსი, ცერებელური ატაქსია და მიტოქონდრიული მიოპათია. ხშირია გულყრები, სიყრუე, დემენცია, პერიფერიული ნეიროპათია და მრავლობითი სიმეტრიული ლიპომები. შემთხვევათა დიდ ნაწილში სიმპტომები დებიუტირებს 5-დან 13 წლამდე ასაკში ცერებელური ატაქსიით, ტრემორით და მოძრაობით ინდუცირებული მიოკლონიებით. ბევრ პაციენტს აქვს გენერალიზებული ან მასიური მიოკლონური გულყრები, ზოგიერთს კი უვითარდება დემენცია. შესაძლოა სიყრუე, ოპტიკური ატროფია და ღრმა მგრძნობელობის დაკარგვა. პროგრესული გარეთა ოფთალმოპლეგია, ბადურის დეგენერაცია და ინსულტისმაგვარი ეპიზოდები ამ დაავადების დროს არასოდეს აღინიშნება. სიმპტომების სიმძიმე დედის ხაზით მნიშვნელოვნად ვარიირებს მძიმედან მსუბუქ გამოვლინებებამდე, ზოგჯერ გამოიხატება მხოლოდ მხედველობითი გამოწვეული პოტენციალების და ეეგ-პატერნის დარღვევით. თავ-ზურგტვინის სითხესა და შრატში მცირედ იმატებს ლაქტატის დონე. ზოგჯერ აღინიშნება ენდოკრინული დარღვევებიც. ეეგ-ზე რეგისტრირდება ანომალური ფონური აქტივობა, ამასთანავე, აღინიშნება სპაიკ-ტალღოვანი პატერნები და ფოტოპაროქსიზმული პასუხი. მხედველობით, სმენით და სომატოსენსორულ გამოწვეულ პოტენციალებს შესაძლოა ჰქონდეთ აბნორმული ლატენცია, ხოლო ელექტრომიოგრაფიით დგინდება მიოპათიური ცვლილებები. კტ- და ბმრკვლევით აღინიშნება ცერებრული და ცერებელური ატროფიის სურათი. აუტოფსიით ხდება დიდი ჰემისფეროების, ნათხემის დაკბილული ბირთვის, ზურგის ტვინის უკანა სვეტების და სპინოცერებელური ტრაქტების ატროფიის ვერიფიცირება. მუდმივად ვლინდება COX-გალარიბებული დაგლეჯილი წითელი ბოჭკოები და ულტრასტრუქტურულად ანომალური მიტოქონდრიები; ისინი შეიძლება ოჯახის ასიმპტომურ წევრებში დარღვევის ერთადერთი ნიშანი იყოს. ტიპური მიტოქონდრიული DNA მუტაციები აღინიშნება tRNA<sup>Leu</sup> გენში A8344G. იმავე გენში სხვა მუტაციები აღწერილია MERRF, MERRF/ MELAS გადაფარულ სინდრომსა და სხვა კომპლექსური ფენოტიპების შემთხვევებში.

## მიტოქონდრიული მიოპათია, ენცეფალოპათია, ლაქტაციდოზი და ინსულტისმაგვარი ეპიზოდები

მიტოქონდრიული მიოპათია, ენცეფალოპათია, ლაქტაციდოზი და ინსულტისმაგვარი ეპიზოდები (MELAS), ჩვეულებრივ, ვლინდება ბავშვებში და ახალგაზრდა მოზრდილებში, ნორმალური ადრეული განვითარების პერიოდის შემდეგ. სიმპტომები მოიცავს განმეორებით ლებინებას, შაკიკისმაგვარ თავის ტკივილს და განმეორებით ინსულტისმაგვარ ეპიზოდებს, რომლებიც ინვეეს ქერქულ სიბრმავეს, ჰემიპარეზს ან ჰემიანოფსიას. ხშირად ინსულტის, ან შაკიკის ეპიზოდებს მოსდევს პარციული მოტორული გულყრები. გამოხატულია კოგნიტური უნარების რეგრესი და ქცევითი პრობლემები. მიოპათია ჩვეულებრივ ასიმპტომურია ან ვლინდება კუნთთა სისუსტით და მსუბუქი ამიოტროფიით. სხვა სიმპტომებია ტანდაბლობა, შაქრიანი დიაბეტი, ნეიროსენსორული სიყრუე, ბადურის მსუბუქი დეგენერაცია და გულის დაზიანება. პლაზმასა და თავ-ზურგტვინის სითხეში, ჩვეულებრივ, მაღალია ლაქტატის დონე, ასევე, შესაძლოა მომატებული იყოს კრეატინკინაზა, ცილა კი თავ-ზურგტვინის სითხეში ნორმის ფარგლებშია. ეეგ ყოველთვის აბნორმულია და რეგისტრირდება იშვიათი სპაიკები და ტალღები, ან ფოკალური სპაიკ-ტალღოვანი განტვირთვები. ნეიროვიზუალიზაციით ხდება ფოკალური ნათების, ან მომატებული T2 სიგნალის დეტექცია, ჩვეულებრივ, არავასკულური განაწილებით, თეთრი ნივთიერების სხვადასხვა არეში, ქერქში ან ლეროში, აგრეთვე, ტიპურია კალციფიკაციის, ან T2 ჰიპერინტენსიური სიგნალი ბაზალურ განგლიებში, ზოგჯერ კი – ცერებრულ და ცერებელურ ატროფიის რადიოლოგიური სურათი. დაავადების ჰისტოპათოლოგიური ნიშნებია ფოკალური ნეკროზი და ლამინური კორტიკული ნეკროზული ცვლილებები, ნეირონულ დეგენერაციასთან და ბაზალურ ბირთვებში მინერალურ დეპოზიტებთან ერთად. ინფარქტისმაგვარი ეპიზოდების პათოგენეზი სავარაუდოდ განპირობებულია მიტოქონდრიული მიკროანგიოპათიით, მცირე პიალური არტერიოლების და კაპილარების ენდოთელიუმში ენერგიის მეტაბოლიზმის დეფიციტით. კუნთებში არის დაგლეჯილი წითელი ბოჭკოები, ცხიმის წვეთები და ანომალური მიტოქონდრიები. ყველაზე ხშირი mtDNA მუტაციაა A3243G-ში, tRNA<sup>leu</sup> (UUR) გენში. მიუხედავად ამისა, MELAS-თან შეიძლება ასოცირდებოდეს მრავალი სხვა მუტაციაც. ასევე, აღსანიშნავია, რომ A3243G მუტაციები აღმოჩენილი იქნა პაციენტებში დედის მხრიდან დამემკვიდრებული პროგრესული გარეთა ოფთალმოპლეგიის და შაქრიანი დიაბეტისა და სიყრუის დროს, აგრეთვე, იზოლირებული მიოპათიისა და კარდიომიოპათიის შემთხვევებში.

## Alpers-ის დაავადება

Alpers-Huttenlocher-ის სინდრომი (AHS), აუტოსომურ-რეცესიული დეგენერაციული ჰეპატოცერებრული დაავადებაა ადრეული დებიუტით, რომელიც უპირველესად აზიანებს თავის ტვინის რუხ ნივთიერებას. მისი ტიპური მიმდინარეობა მოიცავს განვითარების დაყოვნებას, რეზისტენტულ გულყრებს, ქერქულ სიბრმავეს, ლვიძლის პროგრესირებად დისფუნქციას, ლვიძლის მწვავე უკმარისობას ვალპროის მჟავას მიღების შემდეგ და ლეტალურ გამოსავალ ბავშვობის ასაკში. Alpers-Huttenlocher-ის დაავადება POLG1 მუტაციებით განპირობებული მიტოქონდრიული გამოფიტვის სინდრომთან ასოცირებული ერთ-ერთი კლინიკური ფენოტიპია. გულყრები და ეგგ-დარღვევები ბევრად უფრო რელიეფურია, ვიდრე Leigh-ის სინდრომის დროს, რაც რუხი ნივთიერების გავრცობილი დაზიანების შედეგია. Alpers-Huttenlocher-ის სინდრომის დროს, ასევე, ადგილი აქვს მრავლობით ვისცერულ დაზიანებებს.

## მიტოქონდრიული ნეიროგასტროინტესტინური ენცეფალომიოპათია

მიტოქონდრიული ნეიროგასტროინტესტინური ენცეფალომიოპათია (MNGIE) აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, რომლის კლინიკურ გამოვლინებას წარმოადგენს გასტროინტესტინური ტრაქტის მოტორიკის დარღვევა, კახექსია, ფტოზი, ოფთალმოპარეზი, პერიფერიული ნეიროპათია და თავის ტვინის ბმრ-კვლევით დადგენილი თეთრი ნივთიერების დაზიანება. აღნიშნული, მძიმე კლინიკური მიმდინარეობის დაავადება დაკავშირებულია ბირთვულ მუტაციებთან თიმიდინფოსფორილზას გენში. აღნიშნული იწვევს თიმიდინის და დეზოქსითიმიდინის პათოლოგიურ დაგროვებას და მიტოქონდრიული ნაკრების დისბალანსს, რაც არღვევს mtDNA-ის რეპლიკაციას და/ან სტაბილობას, გამოფიტვით, მრავლობითი დელეციებით და ნერტილოვანი მუტაციებით. მიტოქონდრიული ნეიროგასტროინტესტინური ენცეფალომიოპათია, ჩვეულებრივ, მანიფესტირებს გვიანი მოზარდობის ასაკში გასტროინტესტინური მოტორიკის დარღვევებით, რაც ხასიათდება დისფაგიით, გასტროპარეზით და განმეორებითი ლებინებით, რომლის შედეგადაც ვითარდება კახექსია. ნევროლოგიური გამოვლინებები წარმოადგენილია ფტოზით და ოფთალმოპარეზით, მოგვიანებით კი – პროგრესირებადი აქსონური და მადემიელინეზებული სენსომოტორული პოლინეიროპათიით. კოგნიტური დარღვევები, როგორც წესი, არ აღინიშნება. ლაქტაციდოზი მსუბუქია, ხოლო პაციენტთა უმეტესობას თავზურგტვინის სითხეში აღენიშნება ცილის დონის მატება. თავის ტვინის ბმრ-კვლევით დგინდება გავრცობილი, შერწყმული, ჰიპერინტენსიური სიგნალი,

რაც ლეიკოენცეფალოპათიის არსებობაზე მიუთითებს. აღნიშნული დარღვევა უპირატესად ლოკალიზებულია პერივენტრიკულურად, შესაძლოა მოიცავდეს ტვინის ფეხებს, ლეროს და ხიდს.

### სუნთქვის ჯაჭვის დეფიციტურ მდგომარეობათა მკურნალობა

ამჟამად სუნთქვის ჯაჭვის დეფიციტურ მდგომარეობათა ეფექტური მკურნალობა არ არსებობს. თერაპია ემყარება სიმპტომურ და მხარდაჭერ მეთოდებს, თუმცა, მათი ზემოქმედება დაავადების მიმდინარეობაზე მინიმალურია. სიმპტომური მკურნალობის თვალსაზრისით აღსანიშნავია, რომ გულ-ყრების კონტროლისთვის არ შეიძლება ვალპროატების გამოყენება, რადგან ისინი თრგუნავენ სუნთქვის ჯაჭვს. CoQ10-ის პირველადი დეფიციტის მკურნალობა შესაძლებელია COQ10-ის მაღალი დოზებით, რაც კლინიკურ მიმდინარეობას აუმჯობესებს. მიუხედავად ამისა, იგი არ არის საკმარისი ნევროლოგიური გაუარესების პრევენციისთვის. MELAS-ს შემთხვევაში რეკომენდებულია L-არგინინით (ინტრავენურად ან პერორალურად) მკურნალობა, რაც ასდენს სხვადასხვა სახის შესაძლო ინსულტის პრევენციას. მიტოქონდრიული ნეიროგასტროინტესტინური ენცეფალომოპათიის დროს თიმიდინის ნორმალური დონის აღდგენის მიზნით შეიძლება განხილული იქნეს დიალიზი, თრომბოციტების ინფუზია და ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაციაც კი. გარდა ამ კონკრეტული ასპექტებისა, გამოიყენება ვიტამინების და კოფაქტორების სხვადასხვა „კოქტეილი“, CoQ10-ის, ფილოქინონის და მენადიონის ჩათვლით, ასკორბატთან, სუქცინატთან, თიამინთან და რიბოფლავინთან ერთად. რიბოფლავინი სასარგებლოა პაციენტებისთვის ACAD9-ის დეფექტებით, რომელიც არის კომპლექსი I-ის ამწყობი გენი. მედიკამენტური მკურნალობა დიქლორო-აცეტატით არ აუმჯობესებს კლინიკურ გამოსავალს. კრეატინით შევსება ფოსფოკრეატინის დაგროვების მიზნით (ენერგეტიკული ნივთიერება) ინვესტს სხვადასხვა სახის ეფექტების განვითარებას.

### პირუვატდეჰიდროგენაზას დეფიციტი

პირუვატდეჰიდროგენაზას კომპლექსის (PDHc) დეფიციტი არის ლაქტაციდოზთან ასოცირებული ენცეფალოპათიის მნიშვნელოვანი მიზეზი. კლინიკური სიმპტომები ძლიერ ვარიაბელურია და მერყეობს ადრეული ლაქტაციდოზიდან გარდამავალი ატაქსიით, Leigh-ის სინდრომამდე და პროგრესირებად ნეიროდეგენერაციულ დაავადებამდე ინტელექტის დარღვევით (სურ. 23).

### ბიოქიმიური და გენეტიკური საფუძველი

პირუვატდეჰიდროგენაზას კომპლექსი აკონტროლებს გლიკოლიზის საბოლოო პროდუქტის, პირუვატის, მიტოქონდრიაში შესვლას ოქსიდაციური მეტაბოლიზმისთვის. ამგვარად, იგი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს უჯრედული ენერგიის მეტაბოლიზმის რეგულაციაში გლიკოლიზზე დამოკიდებულ ორგანოებში, კერძოდ კი – ცნს. თავის ტვინში პირუვატდეჰიდროგენაზას კომპლექსი აუცილებელია აცეტილ-CoA-დან აცეტილქოლინის ფორმირებისთვის. შესაბამისად, პირუვატდეჰიდროგენაზას კომპლექსის დეფექტები აზიანებს ნერვულ სისტემას. პირუვატდეჰიდროგენაზას კომპლექსი წარმოადგენს მიტოქონდრიულ მრავალფერმენტულ კომპლექსს, რომელიც შეიცავს სამ კატალიზურ ფერმენტს (E1, E2, E3), ორ მარეგულირებელ ფერმენტს (PDH კინაზა და ფოსფატაზა) და სამ კოენზიმს (თიამინი, ლიპოის მჟავა, FADH2). ამასთანავე, E3 შემოჭავ ცილას (E3BP), სავარაუდოდ, აქვს სტრუქტურული ფუნქცია. კომპონენტი E1 არის ორი ალფა და ბეტა სუბერთეულის ჰეტერო-ტეტრამერი, რომელიც მოიცავს თიამინფოსფატის შემოჭავ საიტს. ყველა კომპონენტის კოდირებას ახდენენ აუტოსომებზე განლაგებული ბირთვული გენები, E1 ალფა სუბერთეულის გარდა, რომელიც ლოკალიზებულია Xp22.3 ქრომოსომაზე. პაციენტების უმეტესობას აქვს E1 ალფა სუბერთეულის დეფექტი, X-შეჭიდული დამემკვიდრებით. იდენტიფიცირებულია PDHA1 გენის 80-ზე მეტი, დაავადების გამომწვევი, მუტაცია. მათი უმეტესობა de novo მუტაციებია, ხოლო შემთხვევათა 25%-ში დედის მხრიდანაა მიღებული. ქალები და მამაკაცები ზიანდებიან ერთნაირად, თუმცა, მძიმე დაზიანებები ქალებში უფრო იშვიათია, რაც დამოკიდებულია სხვადასხვა ქსოვილში, განსაკუთრებით – თავის ტვინში X-ინაქტივაციის ხასიათზე. აღწერილია განვრცობილი მუტაციის გამო E3-ის დეფექტის 20-ზე მეტი შემთხვევა, უპირატესად, აშკენაზ ებრაელებს შორის. დაახლოებით იმავე რაოდენობით რეგისტრირებულია E3BP-ის დეფიციტის შემთხვევები, პრევალენტური მუტაციების გარეშე. რამდენიმე პაციენტში აღმოჩენილია E1 ბეტა-სუბერთეულის, პირუვატდეჰიდროგენაზას ფოსფატაზას და E2 კომპონენტის გენების მუტაციები. იმ ოჯახებში, სადაც დადგენილია მოლეკულური დეფექტი, აუცილებელია გენეტიკური კონსულტირება და მოლეკულური ანალიზის ჩატარება.

### პირუვატდეჰიდროგენაზას დეფიციტის კლინიკური ნიშნები

პირუვატდეჰიდროგენაზა 1-ალფას დეფიციტის მქონე მამრობითი სქესის პაციენტებს ახალშობილობის, ან ჩვილობის ასაკში შესაძლოა გამოუვლინ-

დეთ გამოხატული ლაქტაციდოზი. ყველაზე ხშირი სიმპტომებია ჰიპოტონია და აპნოეს ეპიზოდები. პაციენტების უმრავლესობაში ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება სიცოცხლის პირველ თვეებში. კლინიკური მიმდინარეობა მოიცავს ფიზიკური განვითარების შეფერხებას, გონებრივი განვითარების დაყოვნებას, ჰიპოტონიას, სუნთქვის გაძნელებას და გულყრებს, ზოგჯერ ადგილი აქვს თავის ტვინის თანდაყოლილ ანომალიებს, კერძოდ კორძიანი სხეულის გათხელება ან ჰიპოპლაზიას, პარკუჭთა ასიმეტრიულ დილატაციას და მიგრაციულ დეფექტებს. მეორე ტიპი, განსაკუთრებით – მამაკაცებში, მოიცავს Leigh-ის სინდრომს. სიმპტომები ჩნდება რამდენიმე თვიანი, დარღვევების გარეშე მიმდინარე პერიოდის შემდეგ. პირველი სიმპტომებია გულყრების, სისუსტის, სუნთქვის უკმარისობის, ატაქსიის, ან დისტონიის ეპიზოდები. შემდგომში აღნიშნული ეპიზოდები მეორდება, ვლინდება სხვადასხვა ხარისხით მოპროგრესირე ნევროლოგიური დარღვევები და განვითარების დაყოვნება. აღწერილია ოპტიკური ატროფია, ფტოზი, ოფთალმოპლეგია და ბადურის დეგენერაცია. გოგონებში აღწერილია ატიპური ჰიპსარიტმია და მძიმე მიოკლონური გულყრები. სახის დისმორფიზმი, რომელიც მიაწინებს ფეტალურ ალკოჰოლურ სინდრომზე აღწერილია გოგონებში E1-ის დეფიციტით. პაციენტების დიდ ნაწილში ლეტალური შედეგი აღინიშნება რამდენიმე წლის შემდეგ, დანარჩენ ბავშვებში კი აღინიშნება მძიმე ფიზიკური და ფსიქიკური უნარშეზღუდულობა. არის პაციენტთა მცირე ქვეჯგუფი, რომლებიც კლინიკურად ჯანმრთელნი არიან, ან აქვთ განვითარების იოლი დაყოვნება. მათგან ზოგიერთს აღენიშნება მორეციდივე ატაქსიის, მწვავე დისტონიის, ექსტრაპირამიდული მოძრაობითი დარღვევების და კუნთოვანი სისუსტის ეპიზოდები მიოპათიით და/ან პერიფერიული ნეიროპათიით. ამ ორ უკანასკნელ ჯგუფში ყველაზე ხშირი ანომალიაა PDHE1 ალფას დეფექტები. ამავე კლინიკურ ფორმებთან შეიძლება დაკავშირებული იყოს ფოსფატაზა PDHE2, PDHE3 და PDH-ის იშვიათი რეგისტრირებული შემთხვევები. E3BP დეფიციტი შეიძლება ახალშობილებში გამოვლინდეს ლაქტაციდოზით. აღსანიშნავია, რომ უმეტესობამ სხვადასხვაგვარი დარღვევებით მიაღწია ბავშვობის და ზრდასრულ ასაკს. ნეონატალური ფორმების დროს ბმრ-კვლევით ვლინდება მძიმე ანომალიები, კორძიანი სხეულის აგენეზიის ან დისაგენეზიის სახით, პეტეროტოპია და ჰაქიგირია, ასიმეტრიული ვენტრიკულომეგალია, პერივენტრიკულური და სუბეპენდიმური კისტები და ჰიპომიელინიზაცია. გვიანი ფორმების დროს გავრცელებულია ბაზალური განგლიების და ტვინის ლეროს გავრცობილი დაზიანებები. მნიშვნელოვანი ნი-

შანია თავის ტვინის ბმრ- სპექტროგრამაზე ლაქტატის მაღალი პიკი. ნეიროპათოლოგიური დარღვევები ადასტურებს თავის ტვინის დისგენეზიას, ქვედა ოლივების ბირთვთა დისპლაზიას და ექტოპიას, დაკბილული ბირთვის დისპლაზიას, მედულური პირამიდების არარსებობას, ან ჰიპოპლაზიას, პერივენტრიკულურ ნეირონულ ჰეტეროტოპიას, არასრულ მიელინიზაციას და სხვ.

### **ბიოქიმიური ნიშნები**

ყველაზე მნიშვნელოვანი სადიაგნოზო ლაბორატორიული ტესტებია ლაქტატის და პირუვატის განსაზღვრა სისხლსა და თავ-ზურგტვინის სითხეში. ორივე მაჩვენებელი, როგორც წესი, მომატებულია, ლაქტატის და პირუვატის ნორმალური თანაფარდობის ფონზე. ეს ცვლილებები მძიმეა ნეონატალურ პერიოდში და გაუარესების ეპიზოდების დროს. ზუსტი დიაგნოზი დგინდება პირუვატდეჰიდროგენაზას კომპლექსის აქტივობის განსაზღვრით და მოლეკულური კვლევით.

### **პირუვატდეჰიდროგენაზას დეფიციტის მკურნალობა**

ზოგიერთი პაციენტისთვის სასარგებლოა თიამინი. დიქლორაცეტატი აინჰიბირებს პირუვატდეჰიდროგენაზას კინაზას და ეფექტურად ამცირებს პლაზმამი ლაქტატის დონეს, თუმცა, აშკარა კლინიკური გაუმჯობესება არ აღინიშნება. ენერგიის ალტერნატიული წყაროს შესაქმნელად ყველაზე ეფექტიანი საშუალებაა კეტოგენური დიეტა.

### **პირუვატკარბოქსილაზას დეფიციტი**

პირუვატკარბოქსილაზას დეფიციტი იშვიათი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, რომელსაც ახასიათებს ლაქტაციდოზი და ნევროლოგიური დარღვევები.

### **ბიოქიმიური საფუძველი**

პირუვატკარბოქსილაზა ბიოტინის შემცველი ფერმენტია, რომელიც აკატალიზებს გლიკონეოგენეზის პირველ სტადიას, გარდაქმნის რა პირუვატს ოქსალოაცეტეტად. პირუვატკარბოქსილაზა, ასევე, ასრულებს ანაპლეროზულ როლს, კერძოდ, ავსებს ტრიკარბოქსილაზურ ციკლს, ძირითადად, თავის ტვინსა და კუნთებში. პირუვატკარბოქსილაზა არის ასტროციტებისთვის სპეციფიკური ფერმენტი, რომელიც უზრუნველყოფს ნეიროტრანსმიტერების სინთეზს გლუტამინის მიტანის გზით და წარმოადგენს მიელინის სინთეზის საკვანძო ფაქტორს, ახდენს რა ციტრატის მიწოდებას. პირუვატკარბოქსილა-

ზას აქტივობა გამოხატულია ფიბრობლასტებში, სხვადასხვა რეზიდუური ფერმენტული აქტივობით, კლინიკურ ფენოტიპებთან აშკარა კორელაციის გარეშე. ყველაზე მძიმე ფორმა (ფრანგული ფენოტიპი, ან B ფენოტიპი) დაკავშირებულია აპოპროტეინის არარსებობასთან Western blot-ის მეთოდით ანალიზის დროს, მაშინ როდესაც უფრო მსუბუქი ფორმის დროს (ჩრდილოამერიკული ფენოტიპი, ან ფენოტიპი A) აპოპროტეინი სახეზეა. პირუვატკარბოქსილაზას გენში სხვადასხვა მუტაცია აღმოჩენილია როგორც A, ასევე, B ფენოტიპების დროს. პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია დნმ-ას ანალიზის გზით, ან პირუვატკარბოქსილაზას აქტივობის განსაზღვრით ამნიოციტების კულტურაში, ან ქორიონის ბუსუსების ახალ ნიმუშებში.

### პირუვატკარბოქსილაზის დეფიციტის კლინიკური ნიშნები

კლინიკური და ბიოქიმიური გამოვლინებების მიხედვით აღწერილია სამი სხვადასხვა კლინიკური ვარიანტი. ფრანგული ფენოტიპი ხასიათდება ნეონატალური დებიუტით და ყოვლისმომცველი ლაქტაციდოზით. პაციენტებს სიცოცხლის პირველი საათებიდან აღენიშნებათ მწვავე და შეუპოვარი ნევროლოგიური დარღვევები და მეტაბოლური კეტოაციდოზი. მათ აქვთ ჰიპოკინეტიკური ლეტარგია, აქსიალური ჰიპოტონია, მსხვილამპლიტუდიანი ტრემორი, კრუნჩხვები და თვალბუცების ანომალური მოძრაობები, კერძოდ ნისტაგმი. ზოგიერთს აღენიშნება ღვიძლის უკმარისობა პერსისტული ციტოლიზით და/ან ქოლესტაზით. გარდა ამისა, მათ შესაძლოა ჰქონდეთ მძიმე მილაკოვანი აციდოზი ბიკარბონატის კარგვით. როგორც წესი, სიკვდილი დგება სიცოცხლის პირველ თვეებში. პაციენტებს ჩრდილოამერიკული ფორმით აღენიშნებათ უფრო მოგვიანებითი დებიუტი განვითარების პროგრესირებადი შეფერხებით, პირამიდული ნიშნებით, ატაქსიით და ნისტაგმით. გარდა ამისა, მათ აქვთ გარდამავალი მეტაბოლური კეტოაციდოზი, რაც ღრმავდება მორეციდივე ინფექციებით. მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა უფრო მეტია. მესამე, კეთილთვისებიანი ფორმა აღწერილია იშვიათ შემთხვევებში და ახასიათებს თითქმის ნორმალური განვითარება ინტერკურენტული კეტოაციდოზით, რომელიც უმჯობესდება სიმპტომური მკურნალობის ფონზე. ნეონატალური ფორმების ბიოქიმიური სურათი ხასიათდება მეორადი ჰიპერამონემიით ციტრულინემიასთან ერთად და ძალიან მაღალი თანაფარდობით ლაქტატი/პირუვატი და დაბალი თანაფარდობით ჰიდროქსიბუტირატი/აცეტოაცეტატი. თავ-ზურგტვინის სითხეში ლაქტატი, ასევე, თანაფარდობა ლაქტატი/პირუვატი მომატებულია, ხოლო გლუტამინი შემცირებულია. ნეიროვიზუალიზაციით გამოვლენილი ყველაზე



სპეციფიკური ცვლილებებია იშემიისმაგვარი დაზიანებები თეთრი ნივთიერების დიფუზური ანომალიით და პერივენტრიკულური კისტებით, რომლებიც თითქმის ყოველთვის შემორაგიულია. ასევე, აღწერილია სუბდურული, ინტრავენტრიკულური და ინტრაცერებელური სისხლჩაქცევები. ანალოგიური ორი შემთხვევა აღწერილია ორსულობის მესამე ტრიმესტრში, რაც მეტყველებს პრენატალურ სიმძიმეზე და თავის ტვინის დაზიანების შეუქცევადობაზე. უფრო მსუბუქ შემთხვევებში ძირითადი ნიშანია ლეიკოდისტროფია. პათომორფოლოგიურად ცნს-ში არის არასრული მიელინინიზაცია, რომელიც მოიცავს თავის ტვინის და ნათხემის თეთრ ნივთიერებას, ზოგჯერ – ხიდის ფუძეს, ასევე, აღინიშნება ქერქის ნეირონების დაკარგვა, პარაკუჭების გაფართოება, კორძიანი სხეულის გათხელება და ასტროციტების პროლიფერაცია.

### მკურნალობა

თერაპიული მცდელობები მიმართულია კრების ციკლის შევსებისკენ გლუტამატით, ასპარტატით, ციტრატით და კენტუჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავებით (ტრიჰეპტანონი), თუმცა, ჩამოთვლილთაგან არც ერთს არ შესწევს უნარი მოახდინოს ნევროლოგიური დარღვევების განვითარების პრევენცია.

### კრების ციკლის დეფექტები

კრების ციკლის დეფექტები მოიცავს დიჰიდროლიპომიდდეჰიდროგენაზას დეფიციტს, ფუმარაზას და ალფა-კეტოგლუტარატდეჰიდროგენაზას დეფიციტს.

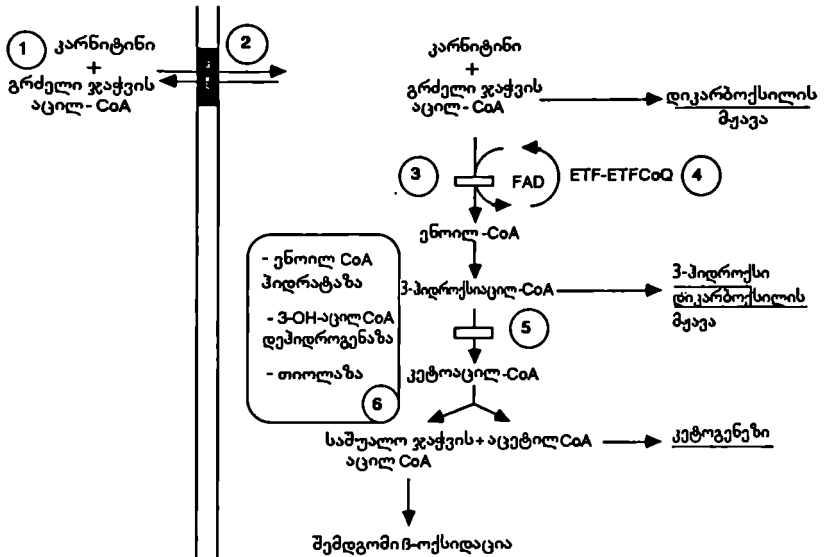
### დიჰიდროლიპომიდდეჰიდროგენაზას დეფიციტი

დიჰიდროლიპომიდდეჰიდროგენაზას დეფიციტი (DLD) არის მიტოქონდრიული მულტიფერმენტების კომპონენტი, პირუდადდეჰიდროგენაზას, ალფა-კეტოგლუტარატდეჰიდროგენაზას და დატოტილჯაჭვიანი კეტოაციდდეჰიდროგენაზას ჩათვლით. დიჰიდროლიპომიდდეჰიდროგენაზას დეფიციტის კლინიკური ფენოტიპი ვარირებს მძიმე ნეონატალური დარღვევებიდან ბავშვობაში უფრო მსუბუქ გამოვლინებამდე. ჩვილ ასაკში ვლინდება პერიოდული კეტოაციდოზი, ნევროლოგიური სიმპტომები, მიკროცეფალია და Leigh-ის სინდრომი, რაც იწვევს გონებრივი განვითარების დაყოვნებას, ატაქსიას და ჰიპოტონიას. ბავშვობის, ნაკლებად მძიმე ფორმა, ხასიათდება ეპიზოდური ლებინებით, კეტოაციდოზით, ლვიძლის დისფუნქციით, ჰიპოტონიით და, ზოგიერთ პაციენტში, ეპიზოდებს შორის ფიზიკური დატვირთვის აუტანლობით. დეკომპენსაციის პერიოდები ხასიათდება ჰიპერლაქტაციდემიით, რომელსაც

ახლავს ალფა-კეტოგლუტარის მჟავას ექსკრეცია შარდით და, უფრო იშვიათად, დატოტილჯაჭვიანი ამინმჟავების მომატება პლაზმაში. თავის ტვინის გამოსახვითი კვლევით ვლინდება სხვადასხვა პატერნი, პერივენტრიკულური თეთრი ნივთიერების არასპეციფიკური დაზიანებიდან Leigh-ის სინდრომის ნიშნებამდე ბაზალური განგლიების ჩართულობით. აღწერილია მუტაციები დიჰიდროლიპოამიდდეჰიდროგენაზას გენში, გავრცობილი მუტაციით (229G>C ეგზონში 9), აშკენაზ ებრაელ პაციენტებს შორის.

### ფუმარაზას დეფიციტი

ფუმარაზას დეფიციტი აღწერილია მძიმე ნევროლოგიური დარღვევების მქონე რამდენიმე ბავშვის შემთხვევაში. კლინიკური ფენოტიპი ხასიათდება ჩვილ ასაკში დებიუტირებული განვითარების მძიმე დაყოვნებით, ჰიპოტონიით, გულყრებით, სახის დისმორფიზმით, ზრდის შეჩერებით, შედარებითი მაკროცეფალიით. ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება სიკვდილით სიცოცხლის პირველ წლებში. ჰიპერლაქტაციდემია შეიძლება იყოს მსუბუქი, თუმცა, ფუმარის მჟავას შარდით ექსკრეციას სადიაგნოზო მნიშვნელობა აქვს. თავის ტვინის ბმრ-ზე დაზიანებები შეიძლება წარმოდგენილი იყოს მძიმე ვენტრიკულომეგალიით, პოლიმიკროგირიით, კორძიანი სხეულის აგენეზიით, თეთრი ნივთიერების მოცულობის შემცირებით და ღეროს შედარებითი ჰიპოპლაზიით. ერთ-ერთი შემთხვევის აუტოფსიამ აჩვენა ნათხემის, კეფის და თხემის არეში ჰიპომიელინიზაცია და ჰეტეროტოპია. დეფექტი მოიცავს ციტოზოლურ და მიტოქონდრიულ ფორმებს და გადაეცემა აუტოსომურ-რეცესიული გზით.



სურ. 26. გრძელჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-ოქსიდაციის გამარტივებული სქემა ძირითადი თანდაყოლილი დეფექტების საიტების მითითებით.

ახსნა: 1, კარნიტინის პირველადი დეფიციტი; 2, კარნიტინ აცილკარნიტინის შატლი (კარნიტინ პალმითილტრანსფერაზა I და II, კარნიტინ ტრანსლოკაზა); 3, გრძელ- და ძალიან გრძელჯაჭვიანი acyl-CoA დეჰიდროგენაზა (LCAD/VLCAD); 4, ელექტრონის სატრანსფერო სისტემა (მრავლობითი acyl-CoA დეჰიდროგენაზა, გლუტარაციდურია ტიპი II); 5, გრძელჯაჭვიანი 3-ჰიდროქსი-acyl-CoA დეჰიდროგენაზა (LCHAD); 6, ტრიფუნქციური ცილა.

### ალფა-კეტოგლუტარატის დეფიციტი

ალფა-კეტოგლუტარატის დეფიციტი იშვიათი დაავადებაა; აღინიშნება ახალშობილობის და ჩვილობის პერიოდში. კლინიკური სურათი ადრეული პირუვატ-დეჰიდროგენაზის დეფიციტის, ან მიტოქონდრიულ ენცეფალომომოპათიის კლინიკური გამოვლინების მსგავსია. მსუბუქი ჰიპერლაქტატემია ასოცირდება შარდში კეტოგლუტარატის მჟავას გამოყოფასთან კრებხის ციკლის სხვა შუალედური პროდუქტების ექსკრეციით, ან მის გარეშე. ბმრ-კვლევით დგინდება ქერქული ატროფია, ზოგჯერ – თანხლებული ზოლანის სხეულის ნეკროზით.

### მიტოქონდრიული ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-ოქსიდაციის დეფექტები

მიტოქონდრიული ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის თანდაყოლილი დეფექტები წარმოადგენს დარღვევათა ჯგუფს, რომელიც მოქმედებს ენერგეტიკულ ცვლაზე შიმშილის და მეტაბოლური სტრესის დროს. შედეგად ამ ჯგუფის დაავადებათა საერთო კლინიკური გამოვლინება მოიცავს შიმშილთან დაკავშირებულ მწვავე მეტაბოლურ დეკომპენსაციას, მორეციდივე ჰიპოგლიკემიას, Reye-ს მსგავს სინდრომს და ჩვილთა აუხსნელ უეცარ სიკვდილს. ცხიმოვან მჟავებზე დამოკიდებული ქსოვილების ქრონიკულმა დაზიანებამ შესაძლოა გამოიწვიოს მიოპათია, კარდიომიოპათია, კრუნჩხვები და გონებრივი განვითარების დაყოვნება. ცნობილია ამ ტიპის 25-ზე მეტი სხვადასხვა დეფექტი.

### ცხიმოვანი მჟავების მიტოქონდრიული ჟანგვის ბიოქიმია

ცხიმოვანი მჟავების მიტოქონდრიული ჟანგვის (ოქსიდაციის) საერთო გზა და სხვადასხვა ცნობილი ფერმენტული დეფექტის ადგილები ნაჩვენებია სურ. 26-ზე. გრძელჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები, გარდაქმნილი საკუთარ CoA-რთულ ეთერებად, მიტოქონდრიების გარეთა მემბრანის შიდა ზედაპირზე ჯერ კარნიტინპალმიტოილტრანსფერაზა I-ის (CPT-I) მეშვეობით გადაიქცევა გრძელჯაჭვიან აცილკარნიტინებად და კარნიტინ-აცილკარნიტინტრანსფერაზას (CACT) საშუალებით გადადის მიტოქონდრიაში, ხოლო შემდეგ გადაიქცევა ისევ საკუთარ რთულ CoA ეთერებად კარნიტინპალმიტოილტრანსფერაზა-II-ის მეშვეობით, მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის მედიალურ ზედაპირზე. საშუალო და მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავები ადვილად განიცდის დიფუზიას მიტოქონდრიულ მატრიქსში, სადაც აქტივირდება საკუთარ CoA ეთერებად, შემდგომი შიდამიტოქონდრიული ბეტა-ჟანგვისთვის. კარნიტინის პირველადი დეფიციტი, კარნიტინპალმიტოილტრანსფერაზა-I, კარნიტინპალმიტოილტრანსფერაზა-II და ტრანსლოკაზას დეფიციტი არღვევს გრძელჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების მიტოქონდრიულ ტრანსპორტს და, შესაბამისად, ბეტა-ოქსიდაციას და კეტოგენეზს. შიდამიტოქონდრიული ბეტა-ოქსიდაცია მოიცავს ოთხ თანმიმდევრულ ეტაპს სპეციფიკური ფერმენტებით. პირველ ეტაპზე საჭიროა ოთხი სხვადასხვა აცილ-CoA-დეჰიდროგენაზა: ძალიან გრძელი (VLCAD), გრძელი (LCAD), საშუალო (MCAD) და მოკლეჯაჭვიანი აცილ-CoA – დეჰიდროგენაზები (SCAD), რომლებიც ცხიმოვან აცილ-CoA-ს გარდაქმნის ენოილ-CoA-დ. აღნიშნული ოთხივე აცილ-CoA-დეჰიდროგენაზა გამოათავისუფლებს ელექტრონებს, რომლებიც აღწევენ სუნთქვის ჯაჭვს ელექტრონების ფლავო-ცილოვანი სისტემის საშუალებით. ეს უკანასკნელი ელექტრონე-

ბის გადატანის სპეციფიკური სისტემაა და იგი საერთოა სხვა ფლავოპროტეინ-დეჰიდროგენაზებისთვისაც: გლუტარил-CoA და იზოვალერил-CoA-დეჰიდროგენაზებისთვის. ბეტა-ოქსიდაციის დანარჩენი სამი ეტაპი შეიძლება განხორციელდეს ან ერთი ტრიფუნქციური ცილით (TFP) გრძელჯაჭვიანი სუბსტრატებისთვის, ან სამი ფერმენტით, რომელიც სპეციფიკურია ჯაჭვის სიგრძისთვის – მოკლე, საშუალო და გრძელჯაჭვიანი სუბსტრატებისთვის. ბეტა-ოქსიდაციის ყოველი ოთხსაფეხურიანი ციკლი გამოათავისუფლებს აცეტილ-CoA-ს, რომელიც ჩაერთვება კრებლის ციკლში გულსა და კუნთებში. შიმშილის დროს ღვიძლში აცეტილ-CoA გარდაიქმნება კეტონებად (კეტოგენები), რომლებიც ექსპორტირდება პერიფერიულ ორგანოებში, მათ შორის – თავის ტვინში, საბოლოო დაჟანგვისა (კეტოლიზი) და ენერგიის წარმოქმნისთვის. აცილ-CoA-დეჰიდროგენაზას მრავლობითი დეფექტი (MAD), რომელსაც ეწოდება გლუტარაციდურია ტიპი II, გამოწვეულია დეფექტით ელექტრონთა გადატანის სისტემაში. მიტოქონდრიული ბეტა-ოქსიდაციის დარღვევის დროს მნიშვნელობას იძენს რამდენიმე ალტერნატიული გზა. მიკროსომებსა და პეროქსისომებში ომეგა-ჟანგვა იწვევს დამახასიათებელი დიკარბონული მჟავების წარმოქმნას, ხოლო აცილ-CoA-ს გლიცინთან და კარნიტინთან შიდამიტოქონდრიული კონიუგაცია წარმოადგენს დეტოიქსიკაციის მნიშვნელოვან მექანიზმს. ბიოქიმიური დიაგნოზი ემყარება შარდში ანომალური დიკარბონული მჟავების და მათი გვერდითი პროდუქტების (გლიცინი, კარნიტინი) აღმოჩენას. გლუტარილაციდურია და განტოტილჯაჭვიანი ორგანული აციდურია დაკავშირებულია აცილ-CoA-დეჰიდროგენაზას მრავლობით დეფექტთან. აღსანიშნავია, რომ ეს სპეციფიკური პატერნები უკეთ ვლინდება მწვავე კრიზის დროს, ჰომეოსტაზურ მდგომარეობაში კი ყველაზე სარწმუნო ტესტებია პლაზმაში საერთო და ეთერირებული კარნიტინის დონის განსაზღვრა, აგრეთვე, აცილკარნიტინის ანომალური ფრაქციების აღმოჩენა პლაზმასა ან სისხლის მშრალ წვეთში. სპეციფიკური დეფექტის საძიებო წრის მეტად კონკრეტიზებისათვის სასარგებლო ინსტრუმენტია ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის სიჩქარის განსაზღვრა ნატიურ ლიმფოციტებში ან კულტივირებულ ფიბრობლასტებში. შემდეგ, საბოლოო დიაგნოზის დასადგენად, შესაძლებელია ჩატარდეს პირდაპირი ფერმენტული ანალიზი. დეფექტების უმეტესობა ექსპრესირებულია კულტივირებულ ფიბრობლასტებში, თუმცა, მათგან ზოგიერთი, მაგალითად, კუნთის CPT-I და SCHAD დეფიციტი შეიძლება იყოს ქსოვილსპეციფიკური.

### გენეტიკური საფუძველი

დადგენილია, რომ მიტოქონდრიული ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-ოქსიდაციის დეფექტები საკმაოდ ხშირი მეტაბოლურის დაავადებათა ჯგუფია, თუმცა, ყველაზე გავრცელებულია საშუალო სიგრძის ჯაჭვის აცილ-CoA-დეჰიდროგენაზას და კარნიტინ- პალმიტოილტრანსფერაზა I-ის დეფიციტი. ყველა გამოვლენილი დარღვევა აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრებით ხასიათდება. ჰეტეროზიგოტები, ჩვეულებრივ, ჯანმრთელნი არიან. თუმცა, ჰეტეროზიგოტურ გრძელჯაჭვიანი 3-ჰიდროქსიაცილ-CoA-დეჰიდროგენაზას (LCHAD) მქონე ორსულებს, რომელთა ნაყოფი დაზიანებულია, მესამე ტრიმესტრში შეიძლება განუვითარდეთ ღვიძლის მწვავე გაციმონება. ყველა იდენტიფიცირებული გენი კლონირებულია და აღწერილია დაავადების გამომწვევი სხვადასხვა მუტაცია. გავრცელებული მუტაციები დაკავშირებულია საშუალო სიგრძის ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტსა და კარნიტინ პალმიტოილტრანსფერაზა II-ის დეფიციტის მოზარდ/ზრდასრულ ფორმასთან და ტრიფუნქციური ცილის ალფა- და ბეტა-სუბერთეულების დეფიციტთან. ანტენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია კულტივირებულ ამნიოციტებსა, ან ქორიონის ბუსუსების ნიმუშებში ფერმენტული აქტივობის განსაზღვრით, ან უფრო სარწმუნოდ – მოლეკულური ანალიზით.

### ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის დეფექტების კლინიკური გამოვლინებები

პაციენტებს ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვის (ოქსიდაციის) დარღვევებით აქვთ საერთო კლინიკური გამოვლინებები, დაკავშირებული ენერგიის მწვავე დეპრივაციასთან, რაც შეიძლება აღმოცენდეს ნებისმიერ დროს, ნეონატალური პერიოდიდან მოზრდილ ასაკამდე. ახალშობილები, ჩვილები და უმცროსი ასაკის ბავშვები, გლუკოზის შეზღუდული მარაგის გამო, უფრო მგძნობიარენი არიან დეკომპენსაციის მიმართ მეტაბოლური სტრესის დროს. დაავადებული ახალშობილები ვერ უმკლავდებიან ენერგიის მოთხოვნილების დაკმაყოფილებას. ჩვილებსა და უმცროსი ასაკის ბავშვებში ყველაზე ხშირი მაპროვოცირებული ფაქტორებია ხანგრძლივი შიმშილი და მორეციდივე ინფექციები. უფროსი ასაკის ბავშვებში დეკომპენსაცია შეიძლება გამოიწვიოს ინფექციამ, ცხელებამ და ხანგრძლივმა ფიზიკურმა დატვირთვამ. კლინიკურად ამ ტიპი მწვავე პაციენტებში შეიძლება გამოვლინდეს სიცოცხლისთვის საშიში ჰიპოკეტონური ჰიპოგლიკემიის, კარდიომიოპათიის, არითმიის, კომის და პოლიორგანული უკმარისობის ეპიზოდები. ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია ლაქტაციდოზით და ჰიპერამონემიით შეიძლება ჰგავდეს Reye-ის სინდრომს; შესაბამისად,

ამ ტიპის ბავშვებში მაღალია ამგვარი „Reye“-ისმაგვარი ეპიზოდების გამოვლინების რისკი. ხშირია რაბდომიოლიზი და/ან კარდიომიოპათია, განსაკუთრებით – გრძელჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის დარღვევისას. ზოგიერთ შემთხვევაში სწრაფი, მოულოდნელი სიკვდილი შეიძლება მიუთითებდეს ჩვილთა უეცარი სიკვდილის სინდრომზე (SIDS). ამგვარი მკვეთრი გაუარესება უმეტესწილად დაკავშირებულია ჰიპოკეტონურ ჰიპოგლიცემიასთან, ლაქტაციდოზთან, ჰიპერამონემიასთან, ლეიქლის უკმარისობასა და კუნთების დაზიანებასთან კრეატინკინაზას მომატებით. მიუხედავად სისხლში გლუკოზის დონის კორექციისა, ზოგიერთ პაციენტს თავის ტვინის შეშუპების გამო აქვს მყარი ლეთარგია, გულყრები, ან ოპისტოტონუსი, რაც მეტყველებს ცხიმოვანი მჟავების ინტერმედიატორების ტოქსიკურობაზე. სიკვდილიანობა მაღალია, განსაკუთრებით – ახალშობილებში. გადარჩენილთაგან ბევრი პაციენტი ეპიზოდებს შორის თითქოს უსიმპტომოა. ზოგიერთს აქვს კუნთების, ან გულის ქრონიკული დაზიანება და ნევროლოგიური დარღვევები გულყრებით და განვითარების დაყოვნებით. ამგვარი ნევროლოგიური შედეგები აღწერილია საშუალო სიგრძის ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტის დროს, რაც ითვლება ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის ყველაზე მსუბუქ დეფექტად. კარნიტინპალმიტოილტრანსფერაზა II-ის დეფიციტს აქვს სამი კლინიკური ვარიანტი: მოზრდილთა, ბავშვთა და პერინატალური ფორმები, ყველა - აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრებით. ზრდასრულთა კარნიტინპალმიტოილტრანსფერაზა-II-ის კლინიკური ფენოტიპი უფრო კეთილთვისებიანია და საჭიროებს ისეთ დამატებით გარეგან ტრიგერებს, როგორიცაა ინტენსიური ფიზიკური დატვირთვა მიოპათიური სიმპტომების აღმოცენების მიზნით. პერინატალური და ბავშვთა ფორმები მოიცავს ორგანოთა მრავალ სისტემას. პერინატალური დაავადება ყველაზე მძიმე, ლეტალური ფორმაა. მას-სპექტრომეტრიის დანერგვამ სისხლში აცილკარნიტინების პროფილის შეფასებისთვის მოახდინა მნიშვნელოვანი გარდატეხა ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის დარღვევათა დიაგნოსტიკაში, კარნიტინპალმიტოილტრანსფერაზა-II-ის დეფიციტის ჩათვლით. მისმა გამოყენებამ ნეონატალური სკრინინგის გაფართოებულ პროგრამებში რეალობად აქცია პრესიმპტომური დიაგნოსტიკა. კარნიტინპალმიტოილტრანსფერაზა-II-ის გენში ვლინდება სულ უფრო მეტი მუტაცია, შემთხვევათა უმრავლესობაში გენოტიპისა და ფენოტიპს შორის აშკარა კორელაციით.

## ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის დეფექტების სპეციფიკური თავისებურებანი

ახალშობილებში, მწვავე მიმდინარეობის გარდა, აღწერილია ანომალური ორგანოგენეზი დისმორფიზმით. თავის ტვინის და თირკმლების კისტური დისპლაზია, ასევე, პოლიმიკროგირია აღინიშნება ზოგიერთ პაციენტში საშუალო სიგრძის ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტით და კარნიტინ-პალმიტოილტრანსფერაზა-II-ის მძიმე ნეონატალური დეფიციტით. მოკლე ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტის დროს პირველადი ნევროლოგიური ნიშნები, როგორიცაა ჰიპოტონია, ჰიპერაქტივობა და განვითარების დაყოვნება მიუთითებს თავის ტვინის მომწიფების მძიმე დეფექტზე, რაც პოტენციურად განპირობებულია მოკლეჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიტების ტოქსიკური გავლენით. ატფ-ის არასაკმარისი სინთეზის გამო რაბდომიოლიზის განმეორებითი ეპიზოდები საშუალო და ძლიერი ფიზიკური დატვირთვის დროს არის ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვის დეფექტების დამახასიათებელი ნიშანია, განსაკუთრებით – გრძელჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვის დარღვევისას. ყველა ამ დეფექტის დროს აღწერილია ქრონიკული კუნთური სისუსტე ლიზიდების დაგროვების მიოპათიით, ლვიძლის კარნიტინ-პალმიტოილტრანსფერაზა I-ის დეფიციტის გარდა. კუნთური სისუსტე, დაკავშირებული პროგრესირებად ჰიპერტროფიულ და/ან დილატაციურ კარდიომიოპათიასთან, არის OCTN2-ის დეფექტის გამო განვითარებული კარნიტინის პირველადი დეფიციტის ნიშანი, რაც ყველაზე ხშირად აღინიშნება ჩვილებში. აღწერილია უფრო გვიანი, მოზრდილ ასაკში დებიუტირებული ფორმა, რომელიც უკავშირდება გულის რითმის დარღვევას. მრავლობითი აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტის მსუბუქი ფორმა მოზარდ ან მოზრდილობის ასაკში შეიძლება გამოვლინდეს პროგრესირებადი კუნთური სისუსტით და ფიზიკური დატვირთვის აუტანლობით. დიდი მნიშვნელობა სწორ დიაგნოზს ენიჭება, რადგან ზოგიერთი პაციენტი ადვილად რეაგირებს რიბოფლავინის მიღებაზე. რაბდომიოლიზის მწვავე ეპიზოდები გრძელჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების დეფექტური ჟანგვის, ანუ კარნიტინ-პალმიტოილტრანსფერაზა II-ის, ძალიან გრძელი ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას, გრძელი ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას, ტრიფუნქციური ცილის და მრავლობითი აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტის ხშირი და მძიმე გართულებაა, რაც ასევე აღწერილია M/SCHAD დეფიციტის დროს. მორეციდივე რაბდომიოლიზის ყველაზე ხშირი მიზეზი როგორც ვაჟებში, ასევე გოგონებში, არის კარნიტინ-პალმიტოილტრანსფერაზა II-ის დეფიციტის მსუბუქი ფორმა. იგი ხასიათდება რაბდომიოლიზის ეპიზოდებით





სხვა ორგანოების დაზიანებისა და კუნთური სისუსტის გარეშე. ეპიზოდებს შორის კრეატინფოსფოკინაზას დონის მატებას ადგილი აქ აქვს. აღნიშნული ეპიზოდები პროვოცირდება ხანგრძლივი ფიზიკური დატვირთვით, შიმშილით, მორეციდივე ინფექციებით, ან გადაციებით. ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის დეფექტის შესწავლა, განსაკუთრებით – კარნიტინ-პალმიტოილტრანსფერაზა II-ის დეფიციტის დროს, გათვალისწინებული უნდა იყოს შემდეგ ორ შემთხვევაში: (1) იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ მორეციდივე მიოგლობინურია, განსაკუთრებით – თუ იგი გამონეწულია სტრესოგენური ფაქტორებით, და (2) რაბდომიოლიზის პირველი შეტევის შემდეგ, თუ დადასტურებული ეგზოგენური ფაქტორების (მაგალითად, ტოქსინები, ტრავმები, სისხლძარღვოვანი დარღვევები, ანთებები და სხვ.) გამოვლენა შეუძლებელია. რაბდომიოლიზის განმეორებითი ეპიზოდები ხელს უწყობს კუნთოვან სისუსტეს პაციენტებში ტრიფუნქციური ცილის, ან ძალიან გრძელი ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტით, რომლებსაც, ასევე, შეიძლება განუვითარდეთ აქსონური ნეიროპათია და პიგმენტური რეტინოპათია.

### ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის დეფექტების მკურნალობა

თერაპიის საფუძველია შიმშილის და კატაბოლური მდგომარეობების პრევენცია, მსუბუქი და საშუალო ინტენსივობის ხანგრძლივი ფიზიკური დატვირთვების, ასევე, სიცივის (უნებლიე კუმშვადი თერმოგენები, კანკალი) თავიდან აცილება. მნიშვნელოვანია ინფექციის და ცხელების სწრაფი მკურნალობა. მწვავე სიტუაციებში აუცილებელია გლუკოზის ინტრავენური ინფუზიის (8-10 მგ/კგ/წთ) დაუყოვნებლივ დანყება. მტკიცებულება იმისა, რომ საშუალო სიგრძის ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტის დროს სასარგებლოა ცხიმოვანი მჟავების შეზღუდვა, არ არსებობს. პირიქით, პაციენტებისთვის გრძელჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის დეფექტებით შეიძლება სასარგებლო იყოს ხშირი კვება ნახშირწყლებით მდიდარი და ცხიმებით ღარიბი საკვებით, რომელსაც ავსებს საშუალოჯაჭვიანი ტრიგლიცერიდები. ასევე, ცხიმების დაბალი შემცველობის დიეტას უნდა დაემატოს შეუცვლელი ცხიმოვანი მჟავები (EFA), რათა არ განვითარდეს ამ უკანასკნელის დეფიციტი. პაციენტებში კარნიტინის პირველადი სისტემური დეფიციტით (OCTN2) აუცილებელია კარნიტინის მაღალი დოზების პერორალური მიღება (100–300 მგ/კგ/დღეში) მთელი სიცოცხლის მანძილზე, რაც თავიდან ააცილებს მათ ლეტალურ გამოსავალს, აგრეთვე, ხელს შეუწყობს კარდიომიოპათიის და მიოპათიის უკუგანვითარებას რამდენიმე თვეში. ზოგიერთი პაციენტი საშუა-

ლო სიგრძის ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას და მოკლე ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას დეფიციტის მსუბუქი ფორმებით რეაგირებენ რიბოფლავინზე. დოკოზაჰექსანის მჟავას დამატებამ შეიძლება გააუმჯობესოს/შეამსუბუქოს ნეიროპათია და რეტინოპათია პაციენტებში გრძელი ჯაჭვის აცილ-CoA დეჰიდროგენაზას/ტრიფუქციური ცილის დეფიციტით. კუნთების ტკივილის და ვარჯიშის აუტანლობის პრევენცია შეიძლება მოხდეს ვარჯიშის წინ სიმინდის სახამებლის ორალური მიღებით (ჭარბი წონა არარსებობის შემთხვევაში), ან საშუალოჯაჭვიანი ტრიგლიცერიდებით.

## ქოლესტეროლის მეტაბოლიზმის დეფექტები

### მევალონური აციდურია

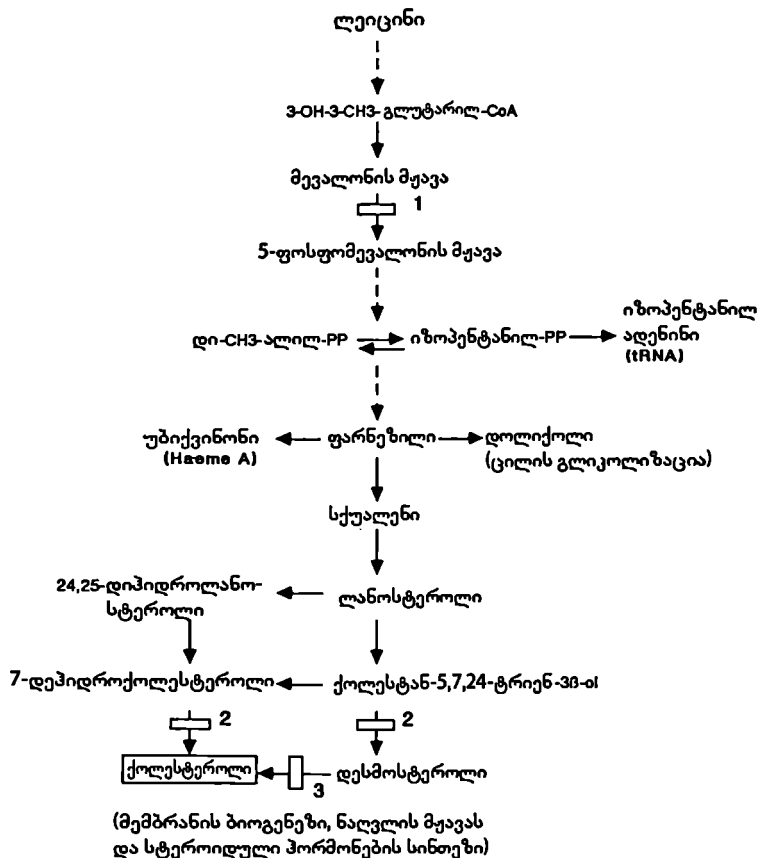
მევალონური აციდურია წარმოადგენს მევალონატკინაზას დეფიციტით განპირობებულ ქოლესტეროლის ბიოსინთეზის თანდაყოლილ დარღვევას. აღნიშნული დეფექტი ასოცირებულია შემდეგ ორ კლინიკურ სინდრომთან: (1)ჰიპერ-IgD, თანხლებული პერიოდული ცხელებით (HIDS) და (2)კლასიკური მევალონური აციდურია. HIDS-ს ახასიათებს განმეორებითი ფებრილური კრიზები, რომლებიც, ჩვეულებრივ, იწყება სიცოცხლის პირველ წელს, მკვეთრი ნევროლოგიური გამოვლინებების გარეშე. მევალონური აციდურია ტიპურად ხასიათდება განვითარების დაყოვნებით, ატაქსიით და დისმორფული ნიშნებით. პაციენტებს, ასევე, აქვთ ცხელების მწვავე ეპიზოდები. ფებრილური გულყრები ხშირად ასოცირდება ჰეპატოსპლენომეგალიასთან, ლიმფადენოპათიასთან, აბდომინურ სიმპტომებთან, ართრალგიასა და კანზე გამონაყართან. ითვლება, რომ ორივე დარღვევა წარმოადგენს უნიკალურ დაავადებას, კლინიკური და ბიოქიმიური კონტინუუმი.

### ბიოქიმიური საფუძველი და პათოგენეზი

მევალონატკინაზა (MVK) ახდენს მევალონის მჟავას ფოსფორილირებას და წარმოადგენს იზოპრენოიდული გზის ცენტრალურ ფერმენტს, რომლის ძირითადი საბოლოო პროდუქტებია ქოლესტერინი, დოლიქოლი და უბიქინონი. აღნიშნული გზა გადამწყვეტია უჯრედის პროლიფერაციის და უჯრედის ნორმალური ფუნქციონირებისთვის (სურ. 27). საბოლოო პროდუქტის დეფიციტის და მევალონატის ტოქსიკური დაგროვების შედარებითი პათოგენური როლი უცნობია. ორივე ცალ-ცალკე საკმარისია პოლიორგანული დარღვევების და ტერატოგენური ასპექტების ასახსნელად, რაზეც მიუთითებს დაავადებულ ოჯა-



ხემაში სპონტანური აბორტების და თანდაყოლილი დეფექტებიანი მკვდრადშობადობის მაღალი სიხშირე. პოსტნატალურ პერიოდში ნათხეში და ბადურა, როგორც ცნობილია, ძალზე მგრძნობიარეა ოქსიდაციური სტრესის და/ან მევალონის მჟავას ტოქსიკურობის მიმართ. აუტოანთებითი პროცესის მექანიზმი ჯერ-ჯერობით უცნობია.



სურათი 27. ქოლესტეროლის ბიოსინთეზის სქემა და ძირითადი მეტაბოლური კავშირები სხვა გზებთან (იხ. ტექსტი). ახსნა: 1, მევალონატ კინაზა (მევალონური აციდურია); 2, 7-დეჰიდროქოლესტეროლ დეჰიდროგენაზა (Smith-Lemli-Opitz-ის სინდრომი); 3, C24-C25 ორმაგბმული რედუქტაზა (საეარაუდო დეფექტი დესმოსტეროლოზისას).

### გენეტიკური საფუძველი

მევალონური აციდურიისა და HIDS-ის გადაცემის გზა აუტოსომურ-რეცესიულია. MVK გენში გამოვლენილია დაახლოებით 180 მუტაცია. ზოგიერთი მუტაცია უპირატესად დაკავშირებულია HIDS ფენოტიპთან, ხოლო დანარჩენი სამი ფენოტიპისთვის ისინი მეტ-ნაკლებად საერთოა. პაციენტების უმეტესობა არის რთული ჰეტეროზიგოტი ორი სხვადასხვა მუტაციით, რომელთა ერთობლივი ეფექტით წარჩენ ფერმენტულ აქტივობაზე ნაწილობრივ აიხსნება ფენოტიპური ვარიანტობა. მევალონატიკინაზას აქტივობა გამოხატულია ფიბრობლასტებში, ლეიკოციტებში, ამნიონის უჯრედებსა და ქორიონის ბუსუსებში. პრენატალური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ფერმენტული აქტივობის შეფასებით ქორიონის ბუსუსებში და მევალონის მჟავას განსაზღვრით ამნიონურ სითხეში. უფრო სარწმუნო დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება MVK გენის მოლეკულური დიაგნოსტიკა.

### კლინიკური ნიშნები

დაავადება შეიძლება გამოვლინდეს ჩვილობის, ან ბავშვობის ასაკში და იგი საკმაოდ ჰეტეროგენულია. ადრეულ ჩვილობის ასაკში მძიმე ფორმები შესაძლოა ლეტალურად დასრულდეს. აღწერილია, აგრეთვე, პრენატალური სიკვდილის შემთხვევებიც. მსუბუქი ფორმების მქონე ჩვილები აღწევენ ბავშვობის ასაკს, თუმცა, აქვთ სხვადასხვა სახის დარღვევები. მევალონურ აციდურიას და HIDS-ის ახასიათებს განმეორებითი აუტანანთებითი ეპიზოდები, რომლებიც გრძელდება 3-5 დღე. ჩვილობის ასაკში ისინი შეიძლება განმეორდეს თვეში ორჯერაც კი, თუმცა, შემდგომ, ბავშვობის ასაკში აქვთ გაიშვიათების ტენდენცია. აღნიშნული ეპიზოდებისთვის დამახასიათებელია: მაღალი ცხელება, მუცლის ტკივილი, ლებინება და ფაღარათი, ლიმფადენოპათია, ჰეპატოსპლენომეგალია, ართრალგია და გამონაყარი კანზე. გარდა ამისა, მევალონური აციდურიის მქონე პაციენტებს აქვთ ფსიქომოტორული განვითარების სხვადასხვა ხარისხის დაყოვნება. პაციენტთა უმეტესობას 2 წლის ასაკისთვის აღენიშნება პროგრესირებადი ატაქსია, დიზართრია და ნათხემის პროგრესირებადი ატროფია. ყველა პაციენტს აღენიშნება კუნთთა სისუსტე და ჰიპოტონია. ასევე, დამახასიათებელია ზრდის შენელება, ანემია, პერმანენტული ჰეპატოსპლენომეგალია და ლიმფადენოპათია, იშვიათად – მსუბუქი დისმორფიზმი, კატარაქტა, უვეიტი, ბადურის დისტროფია და ოპტიკური ატროფია. აღწერილია პარციული, ან გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრების შემთხვევებიც. საშუალო სიმძიმის პაციენტები აღწევენ მოზარდობის და მოზ-



რდილობის ასაკსაც კი, მსუბუქი უნარშეზღუდულობით და ცხელების უფრო იშვიათი მწვავე ეპიზოდებით.

### ბიოქიმიური დიაგნოზი

ბიოქიმიური დიაგნოზი ემყარება სხეულის სითხეებში ორგანული მჟავების ანალიზს მევალონის მჟავას აკუმულაციის დადგენის მიზნით. მევალონური აციდურია იმატებს კლასიკური ფენოტიპის შემთხვევაში. მუდმივად მაღალი IgD და/ან IgA ელინდება HIDS -ის დროს, ხოლო მევალონური აციდურიის ფენოტიპის დროს აღნიშნული მაჩვენებელი არამყარია. ყველაზე სარწმუნოა ფერმენტის აქტივობის განსაზღვრა ლეიკოციტებსა და ფიბრობლასტებში, ან მოლეკულური ანალიზი.

### მკურნალობა

მკურნალობის ეფექტიანი მეთოდი არ არსებობს. დეფექტური საბოლოო პროდუქტებით, კერძოდ კი- ქოლესტეროლით, ნაღვლის მჟავებით და უბიქინონით შევსება არ იწვევს კლინიკურ და ბიოქიმიურ გაუმჯობესებას. მევალონატის ჰიპერპროდუქციის დაბლოკვამ HMG-CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორის (ლოვასტატინი) მცირე დოზებით ბავშვებში შესაძლოა გამოიწვიოს მძიმე კრიზები მევალონური აციდურიის მქონე. ყველაზე ეფექტიანი თერაპიული მიდგომაა პერიოდული მკურნალობა კორტიკოსტეროიდებით.

### ქოლესტეროლის მეტაბოლიზმის სხვა დარღვევები

#### Smith-Lemli-Opitz-ის სინდრომი

Smith-Lemli-Opitz-ის სინდრომის გამომწვევია ქოლესტეროლის ბიოსინთეზის დეფექტი ფერმენტ 3-ბეტა ჰიდროქსისტეროლ D-7 რედუქტაზას დონეზე ბლოკის გამო. აღნიშნული დაავადება გადაეცემა აუტოსომურ-რეცესიული გზით და ხასიათდება ინტელექტუალური უნარშეზღუდვით და მძიმე აუტომუტილაციით. ტიპური დისმორფული ნიშნებია: მიკროცეფალია, აპრეზილი ცხვირი, სასის, ან ნაქის ნაპრალი, ტანდაბლობა, პოსტაქსიალური პოლიდაქტილია და მე-2-3 თითების სინდაქტილია. შესაძლებელია გამოვლინდეს გულის და სასქესო ორგანოთა დეფექტები, აგრეთვე, მძიმე ფოტოსენსიტივობა. დიაგნოზს ადასტურებს ქოლესტეროლის დაბალი დონე, 7-დეჰიდროქოლესტეროლის მომატება და, ასევე, *DHCR7* გენის გენეტიკური ანალიზი.

ქოლესტეროლით შევსება და HMGC<sub>o</sub>A რედუქტაზას ინჰიბიტორის მიღება მკურნალობის მიზნით განაპირობებს როგორც ზოგადი მდგომარეობის, ისე ნეირომოტორული განვითარების გარკვეულწილად გაუმჯობესებას. ქოლესტეროლის ბიოსინთეზის დეფიციტით განპირობებული სხვა იშვიათი მალფორმაციული სინდრომებია: CHILD სინდრომი (თანდაყოლილი ჰემიდისპლაზია იქტიოზიფორმული ერითროდედრმიით და კიდურების დეფექტით), Conradi-Hunermann-ის სინდრომი (X-შეჭიდული დომინანტური წერტილოვანი ქონდროდისპლაზია) და დესმოსტეროლოზი (იხ. სურ 25).

## Niemann-Pick-ის დაავადება ტიპი C

### ბიოქიმიური და გენეტიკური საფუძველი

Niemann-Pick-ის დაავადება ტიპი C არის აუტოსომურ-რეცესიული, ნეიროვისცერული და დეგენერაციული დაავადება. მისი გავრცელების სიხშირეა 1 ყოველ 50 000-ს ბავშვზე. ბიოქიმიურად დაავადება ხასიათდება ენდოციტოზირებული, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებით ინდუცირებული ქოლესტეროლის ანომალური უჯრედული ტრანსპორტით, რაც იწვევს არაეთერირებული ქოლესტეროლის დაგროვებას ენდოსომურ/ლიზოსომურ სისტემაში და უკუკონტროლირებადი რეაქციების დაქვეითებას. ამასთანავე, თავისუფალი ქოლესტეროლით სფინგომიელინაზას ნაწილობრივი ინჰიბირება განაპირობებს სფინგოლიპიდების მცირე რაოდენობით დაგროვებას. Niemann-Pick-ის დაავადება ტიპი C -ს დროს ქოლესტეროლის აკუმულაცია ფიბრობლასტებში დგინდება ფილიპინით შეღებვის მეთოდით, აგრეთვე, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებით ინდუცირებული ქოლესტეროლის ეთერების აღმოჩენით. აღნიშნული ორი კომპონენტი წარმოადგენს ბიოლოგიური დიაგნოსტიკის საშუალებას და უზრუნველყოფს კლასიკური და ვარიანტული ფენოტიპების დიფერენცირებას. Niemann-Pick-ის დაავადება ტიპი C გამოწვეულია მუტაციით ორ სხვადასხვა გენში, რომლებიც აკოდირებენ ორ, ტანდემურად, ან თანმიმდევრობით მოფუნქციე ცილას ამ მეტაბოლურ კასკადში. პაციენტთა 95%-ს აქვთ მუტაცია *NPC1* გენში (კარტირებული 18q11-ზე), რომელიც აკოდირებს მემბრანის გლიკოპროტეინებს მოგვიანებითი ენდოსომური ლოკალიზაციით. დანარჩენებს აქვთ მუტაცია *NPC2* გენში (კარტირებული 14q24.3-ზე), რომელიც აკოდირებს მცირე ზომის ხსნად ლიზოსომურ ცილას *NPC1* გენში. აღწერილია დაავადების გამომწვევი 200-ზე მეტი მუტაცია და მრავალი პოლიმორფიზმი.



სარწმუნო პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება ქორიონის ღმრ-ას მოლეკულური დიაგნოსტიკა.

### **Niemann-Pick-ის დაავადება ტიპი C-ს კლინიკური სურათი**

ნეონატალურ პერიოდში დაავადება წარმოადგენს ძირითადად ვისცერულ პათოლოგიას ნაყოფის წყალმანკით, ხანგრძლივი სიყვიტლით, ან მძიმე ინტერსტიციული პნევმონიით. ახალშობილთა ნახევარს აღენიშნება ქოლესტაზური სიყვიტლე და ჰეპატომეგალია. ზოგიერთ პაციენტს უვითარდება ღვიძლის მძიმე უკმარისობა, რაც ნევროლოგიური სიმპტომების გამოვლინებამდე განაპირობებს ლეტალურ გამოსავალს. გადარჩენილ ახალშობილებს აქვთ პერსისტული ჰეპატოსპლენომეგალია, ხოლო სიყვიტლე სპონტანურად ქრება 3 თვის ასაკამდე. პაციენტთა ამ ჯგუფში ნევროლოგიური დარღვევები შეიძლება გამოვლინდეს ნებისმიერ დროს, რამდენიმე წლის, ან დეკადის მანძილზეც კი.

ნევროლოგიურად პაციენტები კლასიფიცირდებიან დებიუტის ასაკის მიხედვით, რომელიც, ჯგუფებს შორის გარკვეული ურთიერთგადაფარვის მიუხედავად, დაავადების პროგნოზის ინდიკატორს წარმოადგენს. მძიმე შემთხვევებში სიმპტომები დებიუტირებს ჩვილობის ასაკში. 2 წლის ასაკამდე ვითარდება ჰეპატოსპლენომეგალია, ჰიპოტონია და მოტორული განვითარების დაყოვნება. კლინიკური სურათის გაუარესება სწრაფად იჩენს თავს და ძირითადად ვლინდება შეძენილი უნარების დაკარგვით, სპასტიკურობით და ატონიური ეპიზოდების განვითარებით კატაპლექსიის ნიშნებით, თუმცა, მისთვის ეპილეფსია დამახასიათებელი არ არის. პაციენტთა დიდ ნაწილში ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება 5 წლამდე ასაკში ოფთალმოპლეგიის გამოვლინების გარეშე.

მოგვიანებითი ფორმებისას, დებიუტი, ჩვეულებრივ, აღინიშნება უმცროს სასკოლო ასაკში. დაავადებულ ბავშვებს უვითარდებათ ფიზიკური და ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა. დაბალი აკადემიური მოსწრება სკოლაში და არამყარი სიარული დაავადების ყველაზე ხშირი პირველი გამოვლინებებია, ასევე, ტიპურია ჰეპატოსპლენომეგალიის განვითარება. დამატებითი პროგრესირებადი ნიშნებია: კატაპლექსიური შეტევები, ვერტიკალური ოფთალმოპლეგია და ყლაპვის დარღვევა. პაციენტთა დიდი ნაწილი ექაჭება სავარძელს, მათთვის სწავლის გაგრძელება შეუძლებელი ხდება. შემთხვევათა 50%-ში ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება სიცოცხლის მეორე დეკადაში, ზოგჯერ – 10 წლამდე. იუვენილური ფორმის დროს (6–15 წელი) ნევროლოგიური დებიუტი

თანდათანობითა. ძირითადი საწყისი ნიშანია დასწავლის სიძნელეები, რაც შესაძლოა იზოლირებულად პერსისტირებდეს წლების მანძილზე სხვა ნევროლოგიური ნიშნების გამოვლენამდე. მათ მიეკუთვნება ცერებელური ატაქსია, ვერტიკალური ცქერის დამბლა (განსაკუთრებით – ზემოთ ცქერისას) და ფსიქიატრიული პრობლემები. აღნიშნულ ასაკში ვისცერომეგალია გამოხატული არ არის. მიუხედავად ამისა, გახანგრძლივებული სიყვითლის ანამნეზი ახალშობილობისას აღინიშნება შემთხვევათა დაახლოებით ნახევარში, რაც ნამყვანი რეტროსპექტიული ნიშანია.

პაციენტთა 20%-ს აქვს კატაპლექსია და გულყრები. დაავადების მიმდინარეობისას ჩნდება მძიმე ცერებელური ატაქსია, დიზართრია, დისფაგია და დემენცია. სხვა საყურადღებო გამოვლინებებია დისტონია, მოძრაობითი დარღვევები და სახის გრიმასები. ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება სიცოცხლის მეორე დეკადაში. მოზრდილებში ჰეპატოსპლენომეგალია რელიეფურად გამოხატული არ არის და, შესაბამისად, დაავადების ნამყვან კლინიკურ ნიშანს წარმოადგენს ფსიქიატრიული სიმპტომები, ან მოძრაობის და სიარულის დარღვევები.

ნეიროვიზუალიზაციის დიაგნოსტიკური ღირებულება აღნიშნული დაავადების დროს ძალზე მწირია. კულტივირებული ფიბრობლასტების ფილიპინით შეღებვის მეთოდით ძვლის ტვინში ხდება ქაფისებრი ჰისტოციტების აღმოჩენა, ასევე, ინფორმატიულია ქოლესტეროლის ეთერიფიცირების ფუნქციური ანალიზის შედეგები. დიაგნოსტიკის მნიშვნელოვან ალტერნატიულ მეთოდს წარმოადგენს მუტაციის ანალიზი. კატაპლექსიის მკურნალობა შესაძლებელია კლომიპრამინით და მოდაფინილით. ერთეულ შემთხვევებში შესწავლილი იქნა გლიკოლიპიდების სინთეზის ინჰიბიცია მიგლუსტატიტ, რამაც ნევროლოგიური ნიშნების გაუმჯობესება, ან მათი სტაბილიზება გამოიწვია.

### **Wolman-ის დაავადება და ქოლესტეროლის ეთერის დაგროვების დაავადება**

Wolman-ის დაავადება და ქოლესტეროლის ეთერის დაგროვების დაავადება ლიზოსომური მჟავე ლიპაზას დეფიციტის ორი ფენოტიპური გამოვლინებაა, რომელიც იწვევს ქოლესტეროლის ეთერების და ტრიგლიცერიდების მასიურ დაგროვებას ქსოვილთა დიდ ნაწილში. Wolman-ის დაავადება ადრეული დებიუტის ფორმაა, რომელიც ყოველთვის ლეტალურია, ხოლო ქოლესტეროლის ეთერის დაგროვების დაავადება ვითარდება უფრო გვიან და მისი მიმ-



დინარეობა შედარებით მსუბუქია. ორივე მათგანის დამემკვიდრება ხდება აუტოსომურ-რეცესიული გზით. იდენტიფიცირებულია მე-10 ქრომოსომაზე (10q23.2–23.3) ლოკალიზებული *LAL* გენის სტრუქტურული მუტაციები, გენოტიპური და ფენოტიპური კორელაციის გარეშე. პრენატალური დიაგნოსტიკა ხდება ამნიონის უჯრედებსა, ან ქორიონის ბუსუსების ნიმუშში ლიზოსომური მჟავე ლიპაზას აქტივობის შეფასებით.

კლინიკური ნიშნებია მძიმე ფალარათი, ჰეპატომეგალია და ზრდის შეჩერება. სანყისი ნორმალური განვითარების შემდეგ ვლინდება ჰიპოტონია და ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა. Wolman-ის დაავადების დროს დამახასიათებელია თირკმელზედა ჯირკვლების მასიური კალციფიკაცია. როგორც ბავშვებში, ასევე მოზრდილებში ადგილი აქვს ჰეპატომეგალიას, ტრანსამინაზების მომატებას, ლეიძლის პროგრესირებად ფიბროზს და ციროზს. დიაგნოზი ემყარება ფიბრობლასტების კულტურაში, ლიმფოციტებსა ან სხვა ქსოვილებში ლიზოსომური მჟავე ლიპაზას დეფიციტის აღმოჩენას. ჰიპერლიპოპროტეინემია დამახასიათებელია ქოლესტეროლის ეთერის დაგროვების დაავადებისთვის, თუმცა, არასდროს ვლინდება Wolman-ის დაავადების დროს.

### სპილენძის მეტაბოლიზმის დარღვევები

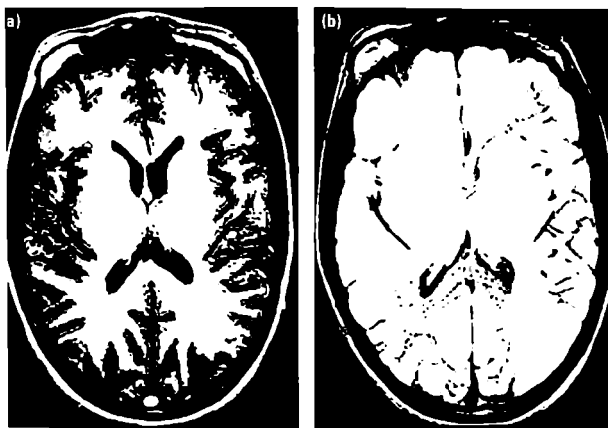
#### ვილსონის დაავადება (ჰეპატოლენტოკულური დეგენერაცია)

##### პათოლოგია და პათოფიზიოლოგია

ვილსონის დაავადება აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა, რომელიც აზიანებს უპირატესად ბაზალურ ბირთვებს და იწვევს ლეიძლის ციროზის განვითარებას (სურ. 28). დაავადება გამოწვეულია ლეიძლის მიერ ნალველში სპილენძის ექსკრეციის დარღვევით, რისი შედეგიცაა სპილენძის დაგროვება უპირველესად ლეიძლში და სხვა ორგანოებში, განსაკუთრებით – თავის ტვინში. პირველადი დეფექტია ლეიძლის ატფ-აზას არარსებობა, ან დისფუნქცია. იგი შესაძლოა განპირობებული იყოს *ATP7B* გენში იდენტიფიცირებული მუტაციებით, რომელთა რაოდენობა ამჟამად 300-ზე მეტია.

ნორმის პირობებში საკვებით მიღებული სპილენძის 20-50% შეიწოვება ნაწლავებში და ალბუმინური კომპლექსის სახით ტრანსპორტირდება ლეიძლში. ლეიძლში სპილენძი ინკორპორირდება როგორც ახლადსინთეზირებულ ცერულოპლაზმინში სხეულის სხვა ნაწილებში ტრანსპორტირებისთვის, ასევე, სპილენძის შემნახველ ცილა მეტალოთიონინშიც. შრატის სპილენძის 95%-ზე მეტი წარმოდგენილია ცერულოპლაზმინით. 2 წელზე უფროსი ბავშვების

პლაზმაში ცერულოპლაზმინის ნორმალური დონეა  $200-430 \mu\text{mol/L}$  ( $30-65$  მგ/დლ).



სურათი 28. ვილსონის დაავადება. (a) T1-გამოსახულება: ბილატერალური დაბალი სიგნალი ბაზალური ბირთვების და თალამუსების არეში. მკვეთრად გამოხატული ტვინის გლობალური ატროფია. (b) T2-გამოსახულება: სხვა პაციენტი, ორივე ჩენჩოს არეში ჰიპერინტენსივობით.

შედარებით დაბალი დონე ხშირია უმცროსი ასაკის ბავშვებსა და ჩვილებში. შესაბამისად, ასეთ შემთხვევებში მას სადიაგნოზო ღირებულება არ აქვს. პლაზმაში დონე მომატებულია ორსულობისას, ესტროგენის მაღალი კონცენტრაციის, ლეიძლის ციროზის, ავთვისებიანი დაავადების და ჰიპერთირეოზის დროს. ვილსონის დაავადების მქონე პაციენტების 85%-ს ცერულოპლაზმინის დონე მკვეთრად შემცირებული აქვს. ცერულოპლაზმინის დონე, ვილსონის დაავადების მსგავსად, შეიძლება აგრეთვე, მკვეთრად შემცირებული იყოს უსიმპტომო პაციენტებშიც კი (მაგალითად, ნეფროზის შემთხვევაში). ცერულოპლაზმინის ოჯახური დეფიციტის კლინიკური გამოვლინებაა ბლეფაროსპაზმი და ბადურის დეგენერაცია. ეს იშვიათი დაავადება ასოცირებულია ცნსში რკინის დაგროვებასთან და გამოწვეულია რკინის ნონასწორობის შესანარჩუნებლად აუცილებელი სპილენძის ფეროქსიდაზას დეფიციტთან. ძირითად დეფექტს წარმოადგენს ცერულოპლაზმინის დეფიციტის გამო თავისუფალი სპილენძის დაგროვება ლეიძლში, რაც მოქმედებს, როგორც ტოქსიკური ნივთიერება. საბაზისო მოლეკულური დეფექტი არის იმ ცილის არარსებობა, ან ჰიპოფუნქცია, რომელსაც აქვს სპილენძის სატრანსპორტო ატფ-აზას აქტივო-

ბა და გამოხატული ამინოჟაგური ჰომოლოგია სპილენძის გადამტან პროტეინთან. აღნიშნული პროტეინის ცვლილებებს ადგილი აქვს მენკესის კლასიკური ფორმის დაავადების დროს. აღნიშნული ცილა არღვევს სპილენძის ტრანსპორტირებას ჰეპატოციტებიდან ნალევლში და იწვევს სპილენძის დაგროვებას. მისი მაკოდირებელი გენი კარტირდება 13q14.3-ზე. ცნობილია მისი მუტაციების საკმაოდ დიდი რაოდენობა. პაციენტთა უმრავლესობა მრავალი მუტაციის მატარებელი პეტეროზიგოტები არიან. დადგენილია, რომ გენოტიპი გავლენას ახდენს დაავადების კლინიკურ გამოვლინებებზე, განსაკუთრებით - მისი დებიუტის ასაკზე. სპილენძის დაგროვება თავდაპირველად აზიანებს ჰეპატოციტების მიტოქონდრიებს და პეროქსისომებს. საბოლოოდ კი, ჭარბი სპილენძი ღვიძლიდან სისხლში შეაღწევს და შთაინთქმება ქსოვილებში. თავის ტვინში ამ დროს ყველაზე მეტად ზიანდება ბაზალური ბირთვები. პათომორფოლოგიურად ღვიძლში ვლინდება კეროვანი ნეკროზი მეორადი პოსტნეკროზული ციროზით. სპილენძი ჯერ დიფუზურად ნაწილდება ციტოპლაზმაში, ხოლო შემდეგ სეკვესტრირდება ლიზოსომებში. თავის ტვინში, ბაზალურ ბირთვებში ადგილი აქვს სპონგიოზურ დეგენერაციას, ნეირონების დაკარგვას და დიდი რაოდენობით მსხვილი, პროტოპლაზმური ასტროციტების არსებობას (ალცჰეიმერის II ტიპის გვარად). ასევე, ზიანდება შუბლის ქერქი; სპილენძი გროვდება, აგრეთვე, რქოვანაში, რაც ვლინდება კაიზერ-ფლეიშერის რგოლის სახით.

### ვილსონის დაავადების კლინიკური ნიშნები

ვილსონის დაავადება გადაეცემა აუტოსომურ-რეცესიული გზით. გაცილებების სიხშირე შეადგენს 1-ს ყოველ 100 000 ბავშვზე. შემთხვევათა დაახლოებით მესამედში დაავადება ვლინდება 3-5 წლის ასაკში ღვიძლისმიერი დარღვევებით. შემთხვევათა 30%-ში, ნევროლოგიური სიმპტომები, ვლინდება 8 წლის ასაკის შემდეგ. ბავშვთა დაახლოებით 10%-ში ვილსონის დაავადება მანიფესტირდება მწვავე ან გარდამავალი ჰემოლიზური ანემიით; დანარჩენ შემთხვევებში აღინიშნება ღვიძლის და ნევროლოგიური გამოვლინებების კომბინაცია. ხშირია ფსიქიკური სიმპტომები, რომლებიც ზოგჯერ იმდენად დომინირებს, რომ ქმნის მხოლოდ ფსიქიკური დაავადების შთაბეჭდილებას. ნევროლოგიური დარღვევები, ჩვეულებრივ, ჩნდება 10 წლიდან, ხოლო იშვიათ შემთხვევებში – 3 წლიდანაც კი. შესაძლებელია, მოძრაობითი დარღვევების ნებისმიერი სახის გამოვლინება, ტრემორის და მიოკლონუსის ჩათვლით. კლასიკური ნიშანია სახის მანჭვითი ტიპის გრიმასები. გამოჰყოფენ ოთხ ძირითად კლინიკურ ტიპს:

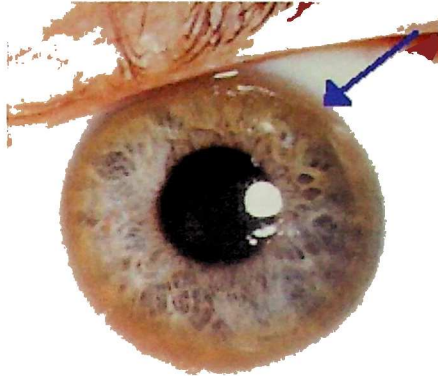
დისტონიური ტიპი,

„ფსევდოსკლეროზული“ ტიპი,

პარკინსონულ-რიგიდული ტიპი,

- ქორეული ტიპი.

ბავშვობის ასაკში დაწყებული ნევროლოგიური ფორმა უმეტესად მიეკუთვნება დისტონიურ ტიპს ფაციოლინგვოფარინგეული დაზიანებით, რაც იწვევს სახის მანჭვითი ტიპის გრიმასებს, დიზართრიას და დისფაგიას. ჩამოთვლილი ნიშნები ემთხვევა, ან წინ უსწრებს კოგნიტურ და ფსიქიკურ სიმპტომებს. მეტყველების დაზიანება უპირატესად ვლინდება მძიმე ფორმით. ხშირია ქორეა და მიოკლონური მოძრაობები, აგრეთვე, მტკივნეული სპაზმები. პირამიდული ნიშნები იშვიათია. მიმდინარეობა შეიძლება იყოს მწვავე, თუმცა, შემთხვევათა უმეტესობაში ნელა პროგრესირებადია. მოგვიანებით სტადიებზე კუნთების რიგიდობა ხდება გენერალიზებული, ხშირია მკვეთრი დისკინეზიები. დაავადების პროგრესირებასთან ერთად, პაციენტები თანდათან კარგავენ შრომის უნარს. ფსიქიატრიული სიმპტომები წარმოდგენილია მძიმე ფსიქოზური, ან დეპრესიული სიმპტომებით. ვილსონის დაავადების ფსევდოსკლეროზული ფორმა იშვიათად აღინიშნება მოზარდებში, თუმცა, ხშირია მისი შუალედური ფორმები. ასეთ შემთხვევებში გამოიხატება დიზართრია, ინტენციური ტრემორი და ასტერიქსისი. აკინეტიკურ-რიგიდული ტიპის ნიშნებია ჰიპოკინეზია და რიგიდობა, ზოგჯერ – ხელების ტრემორით. ხშირად რამდენიმე სინდრომი ერთდროულად, ან ერთმანეთის მიყოლებით ვითარდება. იშვიათად დაავადების ერთადერთ გამოვლინებას წარმოადგენს ენის დისკინეზია, ან დიზართრიით თანხლებული ენის ტრემორი. ნევროლოგიური გამოვლინებების მქონე თითქმის ყველა პაციენტს აღენიშნება კაიზერ-ფლეიშერის რგოლი, რომლის აღმოჩენა შეუიარაღებელი თვალითაც კი არის შესაძლებელი, თუმცა, ზოგჯერ საჭირო ხდება მისი შეფასება ნაპრალიანი ნათურით. კაიზერ-ფლეიშერის რგოლი შეიძლება იყოს სრული, ან არასრული და აღინიშნებოდეს ლეიძლის ნორმალური ფუნქციის დროსაც კი (სურ. 29).



სურათი 29. კაიზერ-ფლეიშერის რგოლი Wilson-ის დაავადების დროს.

### ვილსონის დაავადების დიაგნოზი

ვილსონის დაავადებაზე ეჭვი, პირველ რიგში, უნდა მიტანილი იქნეს ყველა იმ შემთხვევაში, როდესაც ბავშვს, ან მოზარდს აღენიშნება დისტონია, ან ექსტრაპირამიდული სინდრომი, ასევე, ფსიქიკური და ქცევითი დარღვევები. მნიშვნელოვანი დამხმარე ნიშანია კაიზერ-ფლეიშერის რგოლი. შემთხვევათა დაახლოებით ნახევარში როგორც კტ-, ისე ბმრ-კვლევით ვლინდება სიმეტრიული, ჰიპოდენსიური უბნები თალამუსსა და ბაზალურ ბირთვებში (სურ. 25). აღნიშნული დარღვევები მცირდება, ან ქრება ქელატებით მკურნალობის ფონზე. შარდში სპილენძის დონე მაღალია (აჭარბებს  $0.8 \mu\text{mol/დღეში}$ ), თავისუფალი სპილენძის ხარჯზე. შრატის ცერულოპლაზმინი, ჩვეულებრივ  $13\text{--}17 \mu\text{mol/L}$ -ზე მეტია ( $100 \text{ mg/L}$ ), ხოლო სპილენძი შრატში  $9 \mu\text{mol/L}$ -ს აჭარბებს ( $50 \text{ mg/dL}$ ; ნორმაა  $14\text{--}30 \mu\text{mol/L}$ ,  $90\text{--}160 \text{ mg/dL}$ ). საკმაოდ ინფორმაციულ დიაგნოსტიკურ ტესტს წარმოადგენს სპილენძის მომატებული ექსკრეცია შარდით ( $100 \text{ მკგ-ზე მეტი 24 საათში}$ ), პროვოცირებული  $500 \text{ მგ D-პენიცილამინის}$  მიღებიდან  $12$  საათის შემდეგ. როგორც პრენატალური, ისე პრესიმპტომური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია მოლეკულური მეთოდებით, რომლითაც დგინდება  $\text{ATP7B}$  გენის მუტაცია.

### ვილსონის დაავადების მკურნალობა

ვილსონის დაავადების საწყისი მკურნალობა მიმართულია ჭარბი სპილენძის მოცილებისკენ, ხოლო შემდეგ აუცილებელია სპილენძის დონის შემცირებისა და მისი ხელახალი დაგროვების პრევენციისკენ მიმართული ღონისძიებები.

ბი. ამ მიზნით სხვადასხვა აგენტი გამოიყენება. მათ მიეკუთვნება სპილენძის ქელატორები, კერძოდ – D-პენიცილამინი, ტრიეთილენტეტრამინი (ტრიეტინი) და ტეტრათიომოლიბდატი. ქელატორები გამოიყენება სპილენძის უარყოფითი ბალანსის შესაქმნელად, აგრეთვე, სპილენძის დატვირთვის შესამცირებლად. პირველი ეფექტიანი ქელატური საშუალება იყო D-პენიცილამინი (15–25 მგ/კგ/დღ; 0,5–0,75 მგ/დღ – ბავშვებისთვის 10 წლამდე, 1 მგ/დღ – მოზრდილი პაციენტებისთვის), რომელიც per os მიიღება დღეში რამდენჯერმე. ასევე, პენიცილამინის ანტიგიტამინური მოქმედების გამო, შესაძლებელია პირიდოქსინის გამოყენება, დოზით 25 მგ/კგ/დღ. მკურნალობა იწყება თანდათან, დოზის ეტაპობრივი ზრდით. ხშირია გვერდითი ეფექტები, რომლებიც შემთხვევათა 1/4-ში მძიმეა; მათ შორისაა წითელი მგლურა, ნეფროზული სინდრომი, ცხელება, გამონაყარი, პირიდოქსინის დეფიციტი, თრომბოციტოპენია და, იშვიათად, მიასტენიური სინდრომი. ტრიეთილენტეტრამინი (ტრიეტინი), დოზით 40–50 მგ/კგ/დღეში, საკმაოდ ეფექტიანია; მის მიმართ პაციენტის ამტანობის პროფილი დამაკმაყოფილებელია, რის გამოც იგი ითვლება პირველი რიგის პრეპარატად. განსაკუთრებით ეფექტიანი მისი კომბინაცია თუთიასთან. აღნიშნული კომბინაცია საკმაოდ წარმატებულია პენიცილამინის ცუდი ამტანობის დროს, აგრეთვე, ვილსონის დაავადების ზომიერი და მძიმე ფორმებისას. ქელატორებით მკურნალობის დროს აუცილებელია სპილენძის ექსკრეციის შეფასება. ეს უკანასკნელი ხშირად მკვეთრად მატულობს მკურნალობის დასაწყისში, ხოლო შემდეგ, რამდენიმე თვეში, უბრუნდება ნორმას. წარმატებული მკურნალობის დროს, კაიზერ-ფლეიშერის რგოლი რამდენიმე კვირაში იწყებს შემცირებას და დაახლოებით ერთ წელიწადში მთლიანად ქრება. თუთიის სულფატის per os მიღებისას, დოზით 300–600 მგ/დღ, თავისუფალი სპილენძის კონცენტრაცია მცირდება მისი მეტალოთიონინთან შეკავშირების გზით, აგრეთვე, მცირდება სპილენძის შეწოვა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. თუთიის სულფატის ზეგავლენით სპილენძი ხდება არატოქსიკური პროდუქტი. ხშირად თუთიის სულფატი გამოიყენება ქელატების დანამატის სახით, თუმცა, მისი იზოლირებული მიღებაც საკმაოდ ეფექტიანია სისხლში სპილენძის კონცენტრაციის შესამცირებლად და კაიზერ-ფლეიშერის რგოლების გასაქრობადაც. ზოგიერთი მკვლევარი მას მიიჩნევს მკურნალობისას პირველი რიგის საშუალებად, თუმცა, არსებობს მოსაზრება მისი ტრიეტინთან კომბინაციაში გამოყენების უპირატესობის შესახებ დაავადების საშუალო სიმძიმის ამ მძიმე ფორმების დროს. ვილსონის დაავადების მსუბუქი, ან არანევროლოგიური გამოვლინებით მიმდინარე

ფორმების დროს მკურნალობის მიზნით რეკომენდებულია თუთიის მიღება. თუთია წარმატებით გამოიყენება ბავშვებში პრესიმპტომურ ეტაპზე, ლვიძლის სუბკლინიკური მონანილეობით. ასეთ შემთხვევებში დაავადების ერთადერთ მარკერს წარმოადგენს ტრანსამინაზების მაღალი დონე სისხლში. შესაძლოა განვითარდეს გასტროინტესტინური აუტანლობა. თუთია იატროგენულ პაროქსიზმულ ინტოქსიკაციას, როგორც წესი, არ იწვევს. ყველა შემთხვევაში რეკომენდებულია დიეტა სპილენძის დაბალი შემცველობით. იმ ბავშვების დიდი ნაწილში, რომელთაც აღენიშნებათ ლვიძლის იზოლირებული დაზიანება, დაავადება ადვილად ემორჩილება მკურნალობას. ნევროლოგიური სიმპტომების მქონე პაციენტთა 40-50% წარმატებული მკურნალობის პირობებში ხდება ასიმპტომური. პაციენტებს ლვიძლის მძიმე დაზიანებით, ან ლვიძლის უკმარისობით ესაჭიროებათ ლვიძლის გადანერგვა, რაც უპირატესად მოწოდებულია დაავადების რეფრაქტერული ფორმების დროს.

### **Menkes-ის დაავადება**

(კლაკნილი თმის დაავადება, ფოლადის თმის დაავადება,

ტრიქოპოლიოტროფია)

Menkes-ის დაავადება იშვიათი, X-თან შეჭიდული დაავადებაა, გავრცელების სიხშირით 1 ყოველ 50 000 ახალშობილზე. იგი პათომორფოლოგიურად ხასიათდება თავის ტვინის რუხი ნივთიერების მრავლობითი ფოკალური დაზიანებით და შრატში სპილენძის და ცერულოპლაზმინის დაბალი შემცველობით (სურ. 30, 31). გენი (MNK) ლოკალიზებულია Xq13.3-ზე და ახდენს სპილენძის გადამტანი ატფ-აზას კოდირებას (ATPაზა7A). აღნიშნული ცილის დეფიციტი იწვევს უჯრედის ორგანელებთან სპილენძის ტრანსპორტის დარღვევას. იდენტიფიცირებულია სპილენძდამოკიდებული რამდენიმე ფერმენტის, მათ შორის – ციტოქრომ c-ოქსიდაზას და ლიზინოქსიდაზას მეორადი დეფიციტი, რაც განაპირობებს ძვლების და შემაერთებელი ქსოვილის დაზიანებებს. დაავადების კლინიკური გამოვლინება მეტად მრავალფეროვანია ერთი და იგივე მუტაციის დროსაც კი. იდენტიფიცირებულია მრავლობითი მუტაციები, მათ შორის – განშრეების მუტაციები, რაც განაპირობებს იმ სტრუქტურულად არასრულყოფილი გენების აქტივობის შეზღუდვას, რომელიც პასუხისმგებელია ალელურ ვარიანტებზე, განსაკუთრებით – კეფის რქის სინდრომის დროს.

### პათოფიზიოლოგია

ლვიძლსა და თავის ტვინში სპილენძის დონე დაბალია, თუმცა, მომატებულია ნანლაების ლორწოვანსა და თირკმლებში. პერორალურად შეყვანილი სპილენძი ცუდად შეიწოვება, ხოლო ინტრავენურად შეყვანა იწვევს მისი დონის მკვეთრმატებას სისხლის შრატში. ფიბრობლასტებში სპილენძის შემცველობა შესამჩნევად მომატებულია. ეს მიუთითებს სპილენძის არათანაბარ განაწილებაზე, რომელიც სპილენძშემცველი ფერმენტებისთვის მიუწვდომელი ხდება. დნმ-ის ანალიზი დიაგნოზის ვერიფიცირებას პირველ ტრიმესტრში უზრუნველყოფს იმ შემთხვევაში, თუ მუტაცია იდენტიფიცირებულია ოჯახში. მეტალოფერმენტების დეფექტური აქტივობა იწვევს დიფუზურ პროცესს, რომელიც უპირატესად მოიცავს ცერებრულ არტერიებს და განაპირობებს რუხი ნივთიერების დიდი ზომის, ფოკალურ დეგენერაციას, თანხლებულს ნეირონების დაკარგვით და გლიოზით. ასევე, ხშირია ნათხემის ქერქის ღრმა დაზიანება პურკინიეს უჯრედების დაკარგვით. დანარჩენ უჯრედებში აღინიშნება დენტრიტების და აქსონების შეშუპება.

### Menkes-ის დაავადების კლინიკური გამოვლინებანი

Menkes-ის დაავადების კლინიკური ნიშნები ჩნდება ახალშობილობისას, ან 2-3 თვის ასაკში. ყველაზე რელიეფური ნიშანია ზრდის შეფერხება, რომელსაც მალევე თან დაერთვის გულყრები, მათ შორის – ინფანტილური სპაზმები. დაავადების პროგრესირებასთან ერთად, ხდება კლინიკური ნიშნების მკვეთრი გაუარესება, ჩნდება კუნთთა ჰიპოტონია, ჰიპოთერმია, რომლის ამოცნობა ხშირად გართულებულია. თმა ხდება მეჩხერი, მტვრევადი, ჭაღარა, ან მოვერცხლისფრო. დიაგნოზი ადვილად დასტურდება მიკროსკოპული გამოკვლევით, რაც გამოავლენს თმის ღერების დაკლაკნილობას და, ზოგჯერ, კვანძოვან ტრიქორექსისს. სიცოცხლის პირველი რამდენიმე კვირა პირველადი თმა შეიძლება იყოს ნორმალური; თუმცა, ახალშობილებშიც კი თმას განსაკუთრებული შესახედაობა აქვთ. კანის ტურგორი ძალზე დაქვეითებულა, ხშირია ჰიდროუტერუსი და ჰიდრონეფროზი, ასევე, გენერალიზებული ოსტეოპოროზი, მეტაფიზური დეზები, დიაფიზის პერიოსტალური რეაქცია, მალეების ფოროვნება და ჭიისებრი ძვლები. ანგიოგრაფიულად ვლინდება არტერიების დაგრძელება და დაკლაკნილობა, ხოლო ინტრაცერებრულ არტერიებზე შესაძლებელია ანევრიზმების არსებობა. ნეიროვიზუალიზაციით ვლინდება თავის ტვინის დიფუზური ატროფია, დეფექტური მიელინიზაცია და სუბდურული ჰემატომები. ზოგიერთ შემთხვევაში ვლინდება უფრო კეროვანი ანომალიები ქერქის ატრო-



ფიის უბნებით და მასთან დაკავშირებული ჰიპოდენსიურობით. დაავადება სწრაფად პროგრესირებს და სრულდება ლეტალურად, საშუალოდ 19 თვის ასაკში. ადრეული დიაგნოსტიკა საკმაოდ რთულია, რადგან ახალშობილებში სპილენძის შემცველობა შესაძლოა ისედაც დაბალი იყოს, რაც დიაგნოზის და-  
ყოვნებას განაპირობებს. შესაბამისად, სპილენძ-პისტიდინური თერაპია ხში-  
რად იწყება საკმაოდ გვიან. Menkes-ის დაავადებას ახასიათებს შარდში ჰომო-  
ვანილინ/ ვანილილნუშისმჟავას თანაფარდობის შემცირება, სპილენძდამოკი-  
დებული ფერმენტის, დოპამინ-ბეტა-ჰიდროქსილზას დაბალი აქტივობის გა-  
მო. პრენატალური დიაგნოზი ვერიფიცირდება გენეტიკური ანალიზით. სხვა  
დამახასიათებელი, სასიგნალო ნიშნებია მცირე წონა დაბადების დროს და  
დღენაკლულობა (შემთხვევათა თითქმის 1/3-ში); ალინიშნება, აგრეთვე, თმის  
უჩვეულო შეფერილობა.

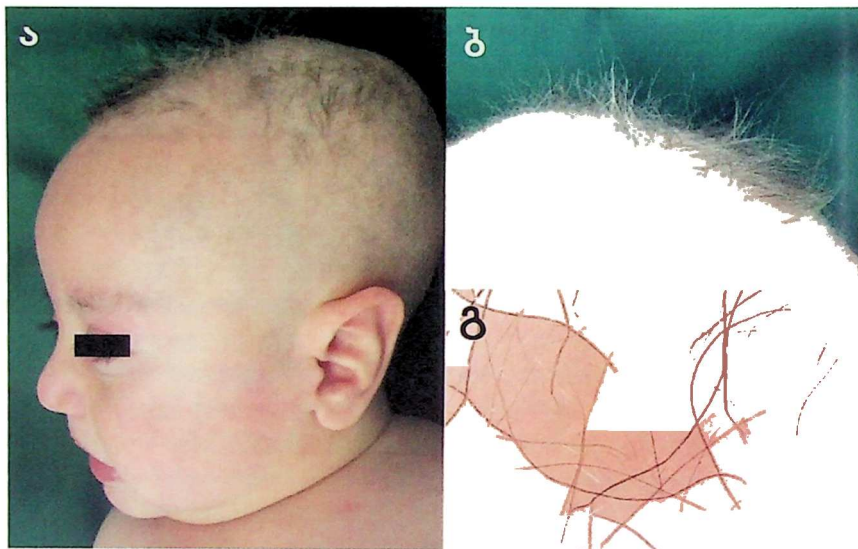
### დაკლაკნილი თმის დაავადების ვარიანტები

ცნობილია დაკლაკნილი თმის დაავადების მსუბუქი ფორმები, რომლებიც  
ვლინდება ატაქსიით და გონებრივი განვითარების მსუბუქი დაყოვნებით. მას  
ნაკლებად ახასიათებს ავთვისებიანი მიმდინარეობა. ზოგიერთი ატიპური შემ-  
თხვევა წარმოდგენილია ჰიპოტონიით და თმის ანომალიით, გულყრების და  
ჰიპოთერმიის გარეშე. კეფის რქის სინდრომი ხასიათდება კანის ჰიპერპლაზი-  
ით და სისხლნაჟღენტებისადმი მიდრეკილებით, ჰიპერმოზილური სახსრებით  
და კალციფიკაციით კისრის კუნთების კეფის ძვლებთან მიერთების არეში.  
სპილენძის მეტაბოლიზმის დარღვევა Menkes-ის დაავადების მსგავსია, მაგრამ  
– ნაკლებად მძიმე. შესაძლოა განვითარდეს ინტელექტის სხვადასხვა სახის  
დარღვევა.

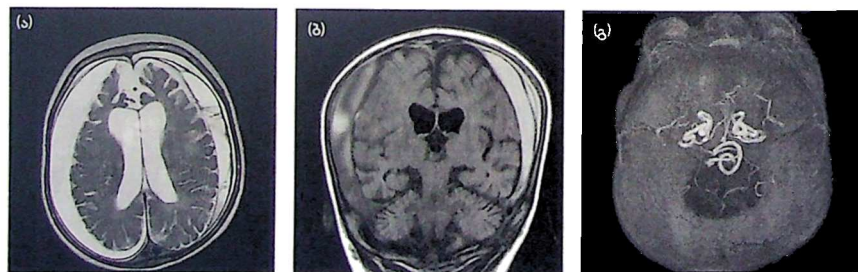
### მენკესის დაავადების მკურნალობა

სპილენძ-პისტიდინის შეყვანა კანკეშ, ან ინტრამუსკულური ინიექციის  
გზით განაპირობებს არამარტო სპილენძის დონის კორექციას, არამედ ინვეს  
კლინიკურ გაუმჯობესებას, განსაკუთრებით – თუ მკურნალობა დაწყებულია  
გესტაციის 35 კვირიდან, თუმცა, არაუგვიანეს 10 დღისა, პოსტნატალურად.  
აღსანიშნავია, რომ მკურნალობა განაპირობებს ზოგიერთი ბიოქიმიური პარა-  
მეტრის (მომატებული ლაქტატი და შემცირებული N-აცეტილასპარტატი,  
იდენტიფიცირებული პროტონული ბმრ- სპექტროსკოპიით) კორექციასაც. მი-  
უხედავად ამისა, მკურნალობის შეფასება მაინც ბევრ სირთულესთანაა დაკავ-  
შირებული. ნეონატალური პერიოდის შემდეგ მკურნალობის დაწყების პირო-

ბებში ჰისტიდინ-სპილენძს აღარ შესწავს უნარი, გადალახოს ჰემატოენცეფალური ბარიერი, რის გამოც ადგილი აქვს გულყრების სიხშირის მატებას. მკურნალობის წარმატება, ასევე, დამოკიდებულია მუტაციაზე, რადგან ზოგიერთ გენოტიპს შენარჩუნებული აქვს სპილენძის ტრანსპორტირების ნაწილობრივი უნარი.



სურათი 30. Menkes-ის დაავადება. სახის შემუპებული იერი. თავზე მცირე რაოდენობით, ფოლადისფერი, კლაკნილი თმა.



სურათი 31. ოცი თვის ბიჭი Menkes-ის დაავადებით. (a, b) კტ ავლენს ქერქულ-ქერქვეშა რეტრაქციას და სუბდურულ გამონაჟონს; (c) ვილიზიის წრის სისხლძარღვების დაგრძელება.

## პურინების და პირიმიდინების მეტაბოლიზმის დარღვევები

### პურინები

პურინები ნუკლეინის მჟავების აუცილებელი საშენი „აგურებია“. ისინი, აგრეთვე, სხვა მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური მოლეკულების – ატფ-ის, გუანოზინ-ტრიფოსფატის, ციკლური ადენოზინ-მონოფოსფატის, ნიკოტინამიდ-ადენინ-დინუკლეოტიდის და Acetyl-CoA-ს – კომპონენტებია. პურინები მიიღება ეგზოგენური წყაროდან (ხორცი) და, ასევე, სინთეზირდება ენდოგენურად. პურინების ბიოსინთეზს რამდენიმე საფეხური აქვს: სინთეზირდება, შემდეგ კატაბოლიზდება შარდის მჟავამდე და ექსკრეტირდება თირკმლებით. ცნობილია პურინების სინთეზის სამი დარღვევა, რომლებიც იწვევს დამახასიათებელ ნევროლოგიურ დაავადებას; დანარჩენები ნაკლებადია ცნობილი და იშვიათია.

### Lesch-Nyhan-ის დაავადება

#### პათოფიზიოლოგია

Lesch-Nyhan-ის დაავადება პურინების შემანარჩუნებელი ფერმენტის – ჰიპოქსანტინ-გუანინ-ფოსფორიბოზილტრანსფერაზის დეფიციტით განპირობებული X-შეჭიდული დაავადებაა. ჰიპოქსანტინ-გუანინ-ფოსფორიბოზილტრანსფერაზა აკატალიზებს ჰიპოქსანტინის გარდაქმნას ინოზინ მონოფოსფატად (IMP) და გუანინის გარდაქმნას გუანოზინ-მონოფოსფატად (GMP), რაც მნიშვნელოვანი შემნახველი გზაა პურინების სინთეზის პროცესში. ამ ფერმენტული დეფექტის გამო, ჰიპოქსანტინი და გუანინი ვეღარ გარდაიქმნება შესაბამის ნუკლეოტიდებად – ინოზინ-მონოფოსფატად და გუანოზინ-მონოფოსფატად, შემდეგ ჰიპოქსანტინი კატაბოლიზდება ქსანტინად და შარდის მჟავად და ექსკრეტირდება. შარდის მჟავას ჭარბი პროდუქცია და ჰიპოქსანტინის გამოფიტვა, რაც მოქმედებს, როგორც შარდის მჟავას სინთეზის რეგულატორი, იწვევს შარდის მჟავას კონცენტრაციის მნიშვნელოვან მატებას ორგანიზმის ყველა სითხეში, ჰიპერურიკემიას და ჰიპერურიკოზურიას (შარდჯენჭოვანი დაავადება და პოდაგრა). ნევროლოგიური გამოვლინებების მექანიზმი ჯერაც უცნობია და, სავარაუდოდ, არ არის დაკავშირებული შარდის მჟავასთან. ის შესაძლოა წარმოადგენს ანომალური ნეიროგანვითარების და ნეიროტრანსმიტერის დარღვევის შედეგს. ნაჩვენებია დოპამინური სინაპსური ტერმინალების განვითარების დარღვევა. დოპამინის და მის სინთეზში მონაწილე ფერმენტების კონცენტრაცია შემცირებულია, რაც, ბაზალურ ბირთვებში სხვა ნეიროტრანსმიტერულ დარღვევებთან ერთად, სავარაუდოდ, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. ადგილი

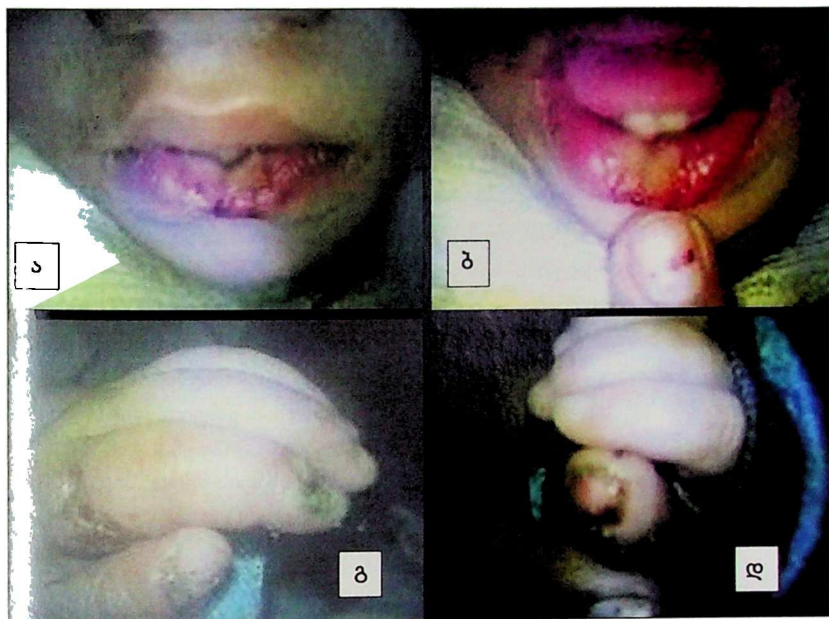
აქვს ჰიპოქსანტინ-გუანინ-ფოსფორიბოზილტრანსფერაზას დეფექტის მნიშვნელოვან გენეტიკურ პეტეროგენობას. ცნობილია Xq26-q27-ზე განლაგებული *HGPRT* გენის 300-ზე მეტი პათოგენური მუტაცია, ხოლო სიმძიმის სპექტრი ძალიან ფართოა: მერყეობს ასიმპტომური შემთხვევებიდან მძიმე კლასიკურ სინდრომამდე, რაც დამოკიდებულია რეზიდუურ ფერმენტულ აქტივობასა და, სავარაუდოდ, სხვა, ჯერ კიდევ უცნობ მამოდულირებელ ფაქტორებზე. გენოტიპი/ფენოტიპის კვლევებით აშკარა ურთიერთკავშირი სპეციფიკურ მუტაციებთან არ დადგინდა; თუმცა, მუტაციები, რომელთა შედეგად ფერმენტი საერთოდ ქრება, ტიპურად ასოცირდება უფრო მძიმე ფენოტიპთან.

### **Lesch-Nyhan-ის დაავადების კლინიკური გამოვლინებანი**

კლინიკური გამოვლინებები მკვეთრია. ისინი აშკარა ხდება სიცოცხლის პირველივე წლიდან განვითარების შეფერხებით, გენერალიზებული ჰიპოტონიით, ან დისტონიით. შესაბამისად, ხშირად არასწორად განისაზღვრება კვადრიპლეგიური, ან დისტონიური ცერებრული დამბლის დიაგნოზი. პათოლოგიური მოძრაობები, ჩვეულებრივ, ჩნდება 6 თვიდან 1 წლამდე ასაკში. დამახასიათებელი დისტონია მუდმივია, მაგრამ პირველი რამდენიმე წელი არ პროგრესირებს, რასაც, ზოგჯერ, ემატება ქორეოათეტოზი და ბალიზმი. პაციენტთა 44–90%-ში ვითარდება სპასტიკურობა. თვალების ხამხამით და თავის მოძრაობით ზოგჯერ ხდება საკვადების ინიცირება, რაც პროცესში ბაზალური ბირთვების ჩართულობაზე მიუთითებს. გულყრები იშვიათია, თუმცა, დისტონიის შეტევები და ოპისტოტონუსი ხშირად ახდენს გულყრების იმიტაციას. ყველაზე მნიშვნელოვანი და პრობლემური სიმპტომია თვითდაზიანება, რაც წარმოადგენილია თითებზე, ტუჩებსა და ენაზე კბენით. იგი აღინიშნება 2-დან 4 წლამდე და, ზოგჯერ, უფრო მოგვიანებითაც კი. აღნიშნული ხშირად იწვევს პირის ღრუს და ხელების მძიმე დაზიანებას. (სურ. 32).

თვითდაზიანების პრევენცია ძალიან რთულია. ასევე ხშირად აღინიშნება თავის დარტყმა, ხელების განზე განევა ვიწრო გასასვლელში გავლისას, სავარძლის ბორბლებში ხელის ნებით მოთავსება, თითის თვალში ტაკება. დაავადებულ ბავშვებს აღინიშნებათ სხვადასხვა ხარისხის ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა, მათი ინტელექტის კოეფიციენტი მერყეობს 60-70-ის ფარგლებში, თუმცა, უმეტესობას აქვს ყურადღების დეფიციტის სინდრომი, კომპლექსური, ან ხანგრძლივი ფრაზების გაგების და მრავალსაფეხურიანი მსჯელობის ანალიზის პრობლემა. მათ ძალიან აწუხებთ თვითდაზიანებისადმი ლტოლვა და შეზღუდვების პირო-

ბებში ცხოვრება. გვიანი ბავშვობის, ან მოზარდ ასაკში ვლინდება ნეფროლითიაზი, ჰემატურია და, საბოლოო ჯამში, თირკმლის უკმარისობა.



სურათი 32. თვითღაზიანების ნიშნები Lesch-Nyhan-ის დაავადების დროს.

### Lesch-Nyhan-ის დაავადების დიაგნოზი და მკურნალობა

დიაგნოზი დადასტურება ხდება სისხლის შრატში შარდის მჟავას მაღალი კონცენტრაციისას. ყველაზე კარგი სკრინინგული სადიაგნოზო ტესტია შარდის დილის ნიმუშში შარდის მჟავას და კრეატინინის თანაფარდობის განსაზღვრა. ფიბრობლასტებში ან ერითროციტებში ჰიპოქსანტინ-გუანინ ფოსფორიბოზილ-ტრანსფერაზას ფერმენტული ანალიზი შემდგომი გენური ანალიზით, ადასტურებს დიაგნოზს. დედებში შესაძლებელია უსიმპტომო მტარებლობის გამოვლენა. მკურნალობისთვის ეფექტურია ალოპურინოლი, რომელიც ამსუბუქებს შარდის მჟავას მომატებით გამოწვეულ სიმპტომებს, მაგრამ არ აქვს გავლენა ნეფროლოგიურ გამოვლინებებზე. ამჟამად მიმდინარეობს გენური თერაპიის მცდელობანი. ნეფროლოგიური დარღვევების მკურნალობა ძირითადად გულისხმობს

ქცევით თერაპიას და ნეიროტრანსმიტერების გამოყენებას. აღწერილია გაბა-პენტინის დადებითი ეფექტი ერთეულ შემთხვევებში. ასევე, ჩატარებულია ტვინის ღრმა სტიმულაცია ვარიაბელური ეფექტურობით.

### **ჰიპოქსანტინ-გუანინ-ფოსფორიბოზილტრანსფერაზას ნაწილობრივი დეფიციტი და Lesch-Nyhan-ის დაავადების ვარიანტები**

ჰიპოქსანტინ-გუანინ-ფოსფორიბოზილტრანსფერაზას დეფიციტი მრავალფეროვან კლინიკურ სურათს განაპირობებს. პაციენტებს, რომელთა ფერმენტის აქტივობა ნორმის მაჩვენებელზე 8.5% -ზე მეტია, ნევროლოგიური გამოვლინებები არ აღენიშნებათ, თუმცა, აქვთ შარდის მჟავასთან დაკავშირებული პრობლემები. დაავადების საშუალო სიმძიმის დროს ვლინდება Lesch-Nyhan-ის მსგავსი სიმპტომები, გონებრივი განვითარების დაყოვნების გარეშე, თუმცა, თვითდაზიანების შესაძლო მიდრეკილებით. აღწერილია დაავადების სხვა ვარიანტი მსუბუქად გამოხატული გონებრივი დაყოვნებით, სპასტიკურობით, ჩონჩხის დეფექტებით, ქორეათეტოზით და სიყრუი. მიუხედავად იმისა, რომ ინტელექტი მეტ-ნაკლებად შენახულია, ჰიპოქსანტინ-გუანინ-ფოსფორიბოზილტრანსფერაზას ნაწილობრივი დეფიციტის მქონე პირების და ჯანმრთელთა შედარებითმა ანალიზმა გამოავლინა გარკვეული მოსაზღვრე მდგომარეობები ჯანმრთელებსა და დაავადებულთა შორის.

### **ადენოზილსუქცინატ-ლიაზას დეფიციტი**

1984 წელს პირველად იქნა აღწერილი ადენოზილსუქცინატ-ლიაზას დეფიციტი პუტიზმის სინდრომი ინტელექტის დარღვევით, რაც ასოცირებულია თავ-ზურგტვინის სითხესა და შარდში დიდი რაოდენობით სუქცინილადენოზინის (S-AMP) და სუქცინილამინოიმიდაზოლ-კარბოქსამიდ-რიბოზიდის (SAICAR) არსებობასთან.

### **პათოფიზიოლოგია**

ადენოზილსუქცინატლიაზა (ADSL) აკატალიზებს პურინული ნუკლეოტიდების სინთეზის ორ სტადიას. იგი განაპირობებს სუქცინილამინოიმიდაზოლ-კარბოქსამიდ-რიბოზიდის გარდაქმნას ამინოიმიდაზოლ-4-კარბოქსამიდ-რიბინუკლეოტიდად და -სუქცინილადენოზინის გარდაქმნას ადენოზინ-მონოფოსფატად. თუ ადენოზილსუქცინატლიაზას ფუნქციური აქტივობა დათრგუნულია, მაშინ ადგილი აქვს სუქცინილადენოზინის და სუქცინილამინოიმიდაზოლ-კარბოქსამიდ-რიბოზიდის დაგროვებას.

## კლინიკური ნიშნები

პაციენტთა უმეტესობა კლასიფიცირდება, როგორც ტიპი 1, როდესაც ადგილი აქვს ფსიქომოტორული განვითარების დაყოვნებას, აუტისტურ ნიშნებს და, შემდგომში, ეპილეფსიის განვითარებას. აღწერილია პაციენტები ნეონატალური რეზისტენტული ეპილეფსიით და კიდევ უფრო ადრეული გამოვლინებებით, კერძოდ, პრენატალური მიკროცეფალიით, ნაყოფის ჰიპოკინეზიით და გულის რითმის დარღვევით. ტიპი 2-ის დროს პაციენტებში გონებრივი განვითარების დაყოვნება ნაკლებად ვლინდება, ადგილი აქვს აუტიზმს და ანგელმანის სინდრომის მსგავს ქცევას, ან გულყრებს. აღნიშნული დაავადება აუცილებლად გასათვალისწინებელია ჩვილებში ადრეული გულყრებით და ბავშვებში აუტისტური სპექტრით.

## გენეტიკა

ADSL (გენი *ADSL* 22q-ზე) დეფიციტი აუტოსომურ-რეცესიული დარღვევაა. ხშირია მუტაცია R426H ტიპი 1-ის დროს და R303C უფრო მსუბუქ შემთხვევებში.

## დიაგნოზი

დიაგნოზს ადასტურებს თავ-ზურგტვინის სითხეში სუქცინილჰურიინების (*S*-AICAR, *S*-Ado) არსებობა. ცნობილია გენების მუტაციებიც.

## მკურნალობა

არის D-რიბოზით და ურიდინით მკურნალობის მცდელობანი, თუმცა, შედეგები არასარწმუნოა.

## პირიმიდინის დეგრადაციის დარღვევები

დიჰიდროპირიმიდინ-დეჰიდროგენაზას (DPD) და დიჰიდროპირიმიდინაზას (DHP) დეფექტები აღწერილია პაციენტებში გულყრებით, გონებრივი განვითარების დაყოვნებით და ქორეოათეტოზით, ზოგჯერ კი -დისმორფიზმით.

## დიჰიდროპირიმიდინ დეჰიდროგენაზას დეფიციტი

დიჰიდროპირიმიდინ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტის (DPD) კლინიკური ნიშნები ვლინდება ეპილეფსიის და ფსიქომოტორული დაყოვნების მქონე ბავშვებში, რომელთაც, ასევე, აღენიშნებათ კუნთთა ჰიპერტონია, მიკროცეფალია და აუტისტური ნიშნები. დაავადება შესაძლოა გამოვლინდეს იმ მოზარ-

დებშიც, რომლებიც ანტისიმსიენური მკურნალობის მიზნით იღებენ 5-ფტორურაცილს, რაც ამ პაციენტებში იწვევს ძლიერ ტოქსიკურობას ნეიტროპენიით, სტომატიტით, კუჭ-ნაწლავის პერფორაციებით და ნევროლოგიური დარღვევებით. ამ დროს ადგილი აქვს ურაცილის ექსკრეციის მატებას. დიაგნოზის დადასტურება შესაძლებელია ფერმენტული ანალიზით, ან გენების სექვენირებით. ჩვილობის ფორმა გადაეცემა აუტოსომურ-რეცესიული ტიპით, ხოლო მოზრდილთა ფორმა ალენიშნება პეტეროზიგოტებს.

### **დიჰიდროპირიმინიდაზას დეფიციტი**

დიჰიდროპირიმინიდაზას დეფიციტი იწვევს განვითარების მძიმე დაყოვნებას, ეპილეფსიას, დისმორფიზმს და მიკროცეფალიას. ზოგი პაციენტი სრულიად უსიმპტომოა, ხოლო ზოგს აქვს ციკლური ლებინება, რეფლუქსი და მალაბსორბცია. შარდში დიჰიდროურაცილი და დიჰიდროთიმინი მომატებულია. ფერმენტული ანალიზისთვის საჭიროა ლვიძლის ბიოფსია. შესაძლებელია DPYS გენის მოლეკულური ანალიზი.

### **ბეტა-ურეიდოპროპიონაზას დეფიციტი**

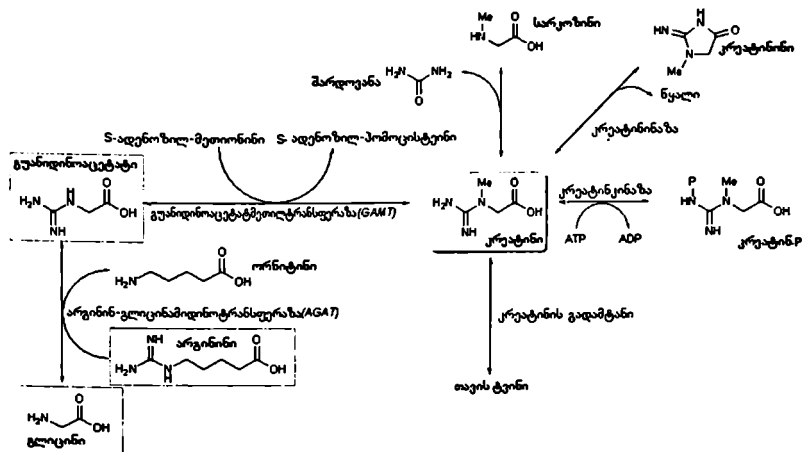
ბეტა-ურეიდოპროპიონაზას (იგივე – ბეტა-ალანინსინთაზა) დეფიციტი იწვევს მძიმე დისტონიას, გონებრივი განვითარების დაყოვნებას, მიელინიზაციის მძიმე დეფექტს და ნათხემის ჰიპოპლაზიას, თუმცა, შეიძლება აღინიშნოს სრულიად ბავშვებშიც კლინიკური გამოვლენების გარეშე. შარდში მომატებულია ურეიდოპროპიონის მჟავას და ურეიდოიზოერბოს მჟავას დონე.

### **კრეატინინის სინთეზის და ტრანსპორტის დარღვევები**

კრეატინი და ფოსფოკრეატინი (PCr) ენერგიის შენახვის და ტრანსმისიის მთავარი კომპონენტებია. კრეატინი უპირატესად სინთეზირდება ლვიძლსა და პანკრეასში ორეტაპიანი მექანიზმით, გლიცინიდან, არგინინიდან და მეთიონინიდან და საბოლოოდ, არაენზიმური ციკლიზაციით გარდაიქმნება კრეატინინად (სურ. 33). ადამიანის ორგანიზმში კრეატინინს დონე ნარჩუნდება ბიოსინთეზის და საკვებით მისი მიღების (1-2 გ/დღ) გზით. კრეატინი უჯრედებამდე ტრანსპორტირდება სისხლით Cr-ტრანსპორტერის საშუალებით (CrT). ამ გზის სამი დაავადებაა აღწერილი: (1)არგინინ-გლიცინ ამიდიზორტრანსფერაზას (AGAT) დეფიციტი, (2) გუანიდინოაცეტატმეთილტრანსფერაზას (GAMT) დეფიციტი და (3) კრეატინინის ტრანსპორტერის (CrT) დეფიციტი. ისინი იწვევენ თავის ტვინში კრეატინინის და ფოსფოკრეატინის არარსებობას. ამ დროს აღინიშნება გონებრივი განვითარების დაყოვნება და აუტისტური ქცევა. აღნიშ-



ნულ დაავადებაზე ექვსის მიტანა ხდება 6-12 თვის ასაკში, თუმცა, უფრო სარ-  
მწუნოდ დიაგნოსტიკურდება 2-3 წლის ასაკში.



**სურ.33. კრეატინინის სინთეზის და ტრანსპორტის გზები**

**გუანიდინოაცეტატ-მეთილტრანსფერაზას დეფიციტი**

## კლინიკური ნიშნები

პირველი პაციენტი გუანიდინოაცეტატ-მეთილტრანსფერაზას (GAMT) დეფიციტით აღწერილი იქნა 1994 წელს. ბავშვი დაბადებისას იყო ნორმალური, თუმცა, შემდეგ აღენიშნა კუნთთა ჰიპოტონია, ექსტრაპირამიდული დისტონიის სიმპტომები და მძიმე ფსიქომოტორული რეტარდაცია. ბმრ-კვლევამ 12 თვის ასაკში გამოავლინა მკრთალი ბურთვის არეში პათოლოგიური სიგნალი. პროტონული ბმრ სპექტროსკოპიით დადგინდა თავის ტვინის კრეატინის და ფოსფოკრეატინის სიგნალების არარსებობა, რაც კრეატინის სინთეზის თანდაყოლილ დეფექტზე მიუთითებდა. ღვიძლის ქსოვილში გუანიდინოაცეტატ მეთილტრანსფერაზას აქტივობის დეფიციტი დადასტურდა. პაციენტების უმეტესობას აქვს მძიმე ფენოტიპი ექსტრაპირამიდული მოძრაობითი დარღვევებით და რეზისტენტული ეპილეფსიით. გულყრების დებიუტი, ჩვეულებრივ, აღინიშნება მეორე, ან მესამე წელს და ასოცირებულია განვითარების რეგრესთან. გულყრები ხშირად მიოკლონურია, თუმცა, შესაძლოა, აგრეთვე, იყოს გენერალიზებული ტონურ-კლონური, კომპლექსური პარციალური. ზოგჯერ ადგილი აქვს მოცულეთი ტიპის ვარდნის შეტევებს. ბავშვების უმრავლესობას მეტყველება განვითარებული

რებული არ აქვს. ბმრ-კვლევით დგინდება არასრული მიელინინაცია და/ან ბილატერალური ჰიპერინტენსივობა მკრთალ ბირთვში.

### დიაგნოზი

გუანიდინოაცეტატ-მეთილტრანსფერაზას დეფიციტისას პათოგნომური ლაბორატორიული ცვლილებებია: სისხლში, შარდში და თავ-ზურგტვინის სითხეში კრეატინინის და კრეატინინის დაბალი დონე, კრეატინინის პრეკურსორის, გუანიდინოაცეტატის კონცენტრაცია კი იმავე ბიოლოგიურ სითხეებში მომატებულია. გარკვეული დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა აქვს თავის ტვინის ბმრ-სპექტროსკოპიით დადგენილ კრეატინინის PCr-სიგნალის არარსებობას. დამატებითი ბიოქიმიური და გენეტიკური კვლევები უზრუნველყოფს დეფექტის იდენტიფიცირებას. გუანიდინოაცეტატ-მეთილტრანსფერაზას დეფიციტი თანდაყოლილი აუტოსომური დაავადებაა; გენი კარტირდება ქრომოსომაზე 19p13.3. იდენტიფიცირებულია მისი რამდენიმე მუტაცია.

### მკურნალობა

მკურნალობის ადრეული დაწყება ძალზე მნიშვნელოვანია. კრეატინინის მონოჰიდრატი, 300–400 მგ/კგ დღეში ჯამურად, დაყოფილი 3-6 მიღებად, განაპირობებს ექსტრაპირამიდული გამოვლინებების გაუმჯობესებას და გულყრების კონტროლს. გუანიდინოაცეტატის (GAA) შემდგომი შემცირება, 800 მგ /კგ 3-6 მიღებაზე, ორნიტინის ხარჯზე და კვებითი არგინინის შეზღუდვის ფონზე (0,4-0,7 გ/კგ ნატურალური ცილა და სინთეზური ნარევი არგინინის გარეშე), იწვევს გარკვეულ კლინიკურ გაუმჯობესებას. გუანიდინოაცეტატის პრეკურსორების კიდევ უფრო შემცირება ნატრიუმის ბენზოატის (100 მგ/კგ/დღ) დამატებითაა შესაძლებელი.

### არგინინ-გლიცინ-ამინოტრანსფერაზას დეფიციტი

#### კლინიკური ნიშნები

არგინინ-გლიცინ-ამინოტრანსფერაზას დეფიციტი (AGAT) პირველად აღწერილი იქნა 2001 წელს. იგი იშვიათი დაავადებაა. სიმპტომთა დიდი ნაწილი – განვითარების და მეტყველების დაყოვნება, მსუბუქი, ან საშუალო ხარისხის ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა არასპეციფიკურია. არგინინ-გლიცინ-ამინოტრანსფერაზას დეფიციტის გულყრები არ ახასიათებს.

### დიაგნოზი

შრატში კრეატინი ნორმის ფარგლებშია, გუანიდინოაცეტატი მცირედ დაქვეითებულია და მისი შარდით ექსკრეცია ძალზე მცირეა. ფერმენტული დიაგნოსტიკა ტარდება ფიბრობლასტებსა და ლიმფობლასტებზე და დასტურდება გენის სექვენირებით (GATM) 15q15.3 ქრომოსომაზე.

### მკურნალობა

მკურნალობა ხორციელდება კრეატინის მონოჰიდრატით, დოზით 400 მგ/კგ დღეში, რომელიც დაყოფილია 3-6 მიღებაზე.

### კრეატინის ტრანსპორტერის X-თან შეჭიდული დეფიციტი

პირველი პაციენტის 2001 წელს გამოვლენის შემდეგ, აღწერილია მხოლოდ რამდენიმე ოჯახი.

### კლინიკური ნიშნები

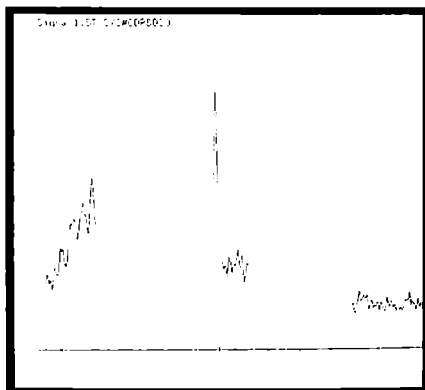
კრეატინის ტრანსპორტერის X-თან შეჭიდული დეფიციტი ხასიათდება მსუბუქი გონებრივი დაყოვნებით, ექსპრესიული მეტყველების და მეტყველების ფუნქციის გამოხატული დარღვევით ვაჟებში. მსუბუქი ჰიპოტონიის გარდა, მოძრაობის ფუნქცია ნორმაშია. შესაძლებელია ფოკალური გულყრები, განვითარების დაყოვნება და ქცევითი დარღვევები. მეტყველების დარღვევა ვლინდება ექსპრესიული აფაზიით. აღწერილია აგრესიული ქცევა აუტიზმის ელემენტებით. შეტევები, ჩვეულებრივ, მსუბუქი და იშვიათია. შესაძლებელია გამოვლინდეს სხვა ორგანოთა მხრივ, როგორიცაა მეგაკოლონი, ქრონიკული ყაბზობა და გასტროინტესტინური წყლულები. მდებრობითი სქესის წარმომადგენლებს აქვთ მსუბუქი კოგნიტური შეფერხება და სწავლის სიძნელეები.

### დიაგნოზი

პლაზმასა და შარდში მომატებულია კრეატინის კონცენტრაცია, ხოლო გუანიდინოაცეტატი ნორმის ფარგლებშია. შარდში კრეატინის და კრეატინინის თანაფარდობა გაზრდილია, თუმცა, შეიძლება მდებრობითი სქესის პირებში ნორმალური იყოს. ბმრ-კვლევით რაიმე პათოლოგია არ ვლინდება, ხოლო ბმრ-სპექტროსკოპიით დგინდება კრეატინის სიგნალის შემცირება, ან გაქრობა (სურ. 34). მუტაციები აღმოჩენილია X-თან შეჭიდულ კრეატინის ტრანსპორტერის SLC6A8 გენში, რომელიც კარტირდება Xq28-ზე.

## მკურნალობა

ეფექტური მკურნალობა არ არსებობს. L-არგინინის 400 მგ/კგ/დღ და L-გლიცინის 150 მგ/კგ/დღ მიწოდების სარგებელი არასაარნმუნოა. გულყრების კონტროლისთვის გამოიყენება ვალპროატები და კარბამაზეპინი.



სურათი 34. კრეატინის ტრანსპორტის დეფიციტი. ნორმალური ბმრ-სურათი, ხოლო ბმრ-სპექტროსკოპიაზე ჩანს კრეატინის დაბალი პიკი.

## ცერებროტენდინური ქსანტომატოზი

ცერებროტენდინური ქსანტომატოზი (CTX) არის ნაღვლის მეშვეობით დაგროვების მეტაბოლიზმის იშვიათი მემკვიდრეობითი დარღვევა, რომელიც იწვევს ქოლესტანოლის და ქოლესტერინის დაგროვებას ქსოვილთა უმეტესობაში, მათ შორის ცნს-ში. იგი პასუხისმგებელია ქსანტომებზე. ადრეულ კატარაქტაზე და ნაადრევ ათეროსკლეროზე. მიუხედავად იშვიათობისა, სწორი დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვანია. რადგან დროულმა მკურნალობამ შეიძლება შეაჩეროს, ზოგჯერ კი უკუაქციოს ნევროლოგიური დარღვევები. ჩვილებში პირველი გამოვლინება შეიძლება იყოს ქოლესტაზური სიყვითლე. იგი ალაგდება, მაგრამ ვითარდება სხვა სიმპტომები: გონებრივი ჩამორჩენა პირველ დეკადაში და ადრეული, 5 წლის ასაკისთვის, კატარაქტა. მეორე დეკადაში ვითარდება სხვა ნევროლოგიური ნიშნები: პარაპარეზი, პერიფერიული ნეიროპათია, ატაქსია და დისფაზია. ასევე, აღინიშნება შიზოფრენიის მსგავსი ფსიქიკური სიმპტომები. მყესთა ქსანტომები ვითარდება სიცოცხლის მეორე დეკადიდან; არის გულის ადრეული იშემიური დაავადების და ათეროსკლეროზის შემთხვევები. ქსანტომები შეიძლება გაჩნდეს ადრეულ ეტაპებზეც, ან პირიქით – საერთოდ არ გაჩნდეს: ზოგიერთ პაციენტს აქვს ნორმალური ინტელექტი, მიუხედავად ისეთი ნევროლოგიური

დარღვევებისა, როგორიცაა ატაქსია, პარეზი და პერიფერიული ნეიროპათია. მოგვიანებით და ტერმინალურ სტადიებზე ნევროლოგიური დარღვევები მძიმეა, აღინიშნება მეტყველების რეგრესი, ვითარდება სფინქტერების და ყლაპვის პრობლემები. თავის და ზურგის ტვინის ბმრ-კვლევით ვლინდება ცერებრული, ცერებელური და სპინალური ატროფიის, ასევე, ჰემისფეროების, ნათხემის და ტვინის ღეროს ატროფიის სურათი, ნათხემის თეთრი ნივთიერების და დაკბილული ბირთვის არეში მომატებული ინტენსივობის სიგნალით. ნეიროპათიული კვლევებით დგინდება მადემიელინოზებული და შერეული აქსონური პერიფერიული ნეიროპათია. ბიოქიმიური დიაგნოზი ვერიფიცირდება შარდში ნალვლის სპირტების ჭარბი ექსკრეციის აღმოჩენით და შრატში ქოლესტერინი/ქოლესტეროლის თანაფარდობის განსაზღვრით. დეფექტი განაპირობებს ქოლესტერინიდან ნალვლის მჟავების სინთეზის მიტოქონდრიულ ნაწილის დარღვევას, რაც იწვევს ქოლესტანოლის და ქოლესტერინის დაგროვებას. საბოლოო დიაგნოზი ეწყარება ფიბრობლასტების კულტურაში 7-ალფა ჰიდროქსილაზას აქტივობის განსაზღვრას. ცერებროტენდინური ქსანტომატოზი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა. იგი ჩნდება CYP27A1 გენის მუტაციის გამო, რომელიც არეგულირებს მიტოქონდრიული ფერმენტის 27-ჰიდროქსილაზას აქტივობას. ნალვლის მჟავების სინთეზის საბოლოო პროდუქტით – ქენოდეოქსიქოლის მჟავით სუბ-ელემენტაცია ამცირებს ქოლესტეროლის აკუმულაციას და იწვევს კლინიკურ, რადიოლოგიურ და ნეიროფიზიოლოგიურ გაუმჯობესებას. 3-ჰიდროქსი-3-მე-ილ-გლუტარილ-CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორის, სიმვასტატინის მიწოდება მჯობესებს თერაპიულ ეფექტს.

### სინდრომი ჰიპოტონია-ცისტინურია

ჰიპოტონია-ცისტინურიის სინდრომი კლინიკურად ჰგავს პრადერ-ვილის სინდრომს (PWS) და ხასიათდება დაბადებისას გენერალიზებული ჰიპოტონიით, ნეფროლითიაზით ცისტინურიის გამო, ზრდის ჰორმონის დეფიციტით, სახის დისმორფიზმით და ზრდის შეფერხებით. მოგვიანებით პაციენტებს უვითარდებათ ჰიპერფაგია და წონაში სწრაფი მატება. ცისტინურია დგინდება შარდში ამინომჟავების ანალიზით. მისი მიზეზია ორიდან ერთ-ერთი გენის ჰომოზიგოტური განუწყვეტელი დელეცია. აღნიშნული გენებია: SLC3A1 (მუტაცია იწვევს ცისტინურიას ტიპი 1) და PREPL 2. ჯერჯერობით დაუდგენელია PREPL-ის ფუნქცია; აგრეთვე, უცნობია, თუ რა მექანიზმით იწვევს მისი დელეცია ჰიპოტონია-ცისტინურიის სინდრომს. არსებობს აღნიშნული ორი გენის უფრო განვრცობილი დელეციები, დაკავშირებული დაავადების შედარებით მძიმე ფენოტიპებთან.

## თავი 2

## ე პ ი ლ ე ფ ს ი ა

ეპილეფსია არამარტო დაავადებას, ან სინდრომს წარმოადგენს, არამედ იგი მრავალი მიზეზით, მათ შორის – გენეტიკური, თუ სტრუქტურული დაზიანებით პირობადებული სიმპტომოკომპლექსი და პედიატრიული ნევროლოგიის მნიშვნელოვანი ნაწილია.

ეპილეფსიური გულყრა გარდამავალი კლინიკური ეპიზოდია, რომლის მიზეზი ცერებრული ნეირონების მეტ-ნაკლებად დიდი ჯგუფის პათოლოგიური და ჭარბი აქტივობაა. აღნიშნული პათოლოგიური აქტივობა იწვევს თავის ტვინის ერთი, ან რამდენიმე ფუნქციის პაროქსიზმულ დეზორგანიზებას, რაც მანიფესტირდება როგორც პოზიტიური (მოტორული, სენსორული, ფსიქიკური), ისე ნეგატიური ფენომენებით (ცნობიერების დაკარგვა, კუნთების ტონუსის დაქვეითება, მეტყველების დარღვევები), ან მათი კომბინაციით. კლინიკური სურათი, როგორც წესი, მრავალფეროვანია, იშვიათად ვლინდება ერთი კლინიკური სიმპტომით. დიაგნოსტიკის დროს გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება იქტური ეპიზოდის დეტალურ აღწერას.

ეგე-ული ფენომენი, რომელიც წამყვანია დიაგნოსტიკაში და ვლინდება ეპილეფსიური განტვირთვის სახით, შესაძლოა ზოგჯერ კლინიკური გამოვლინების გარეშე აღმოცენდეს, ან ჰქონდეს მხოლოდ „ნაზი“ კლინიკური მანიფესტაცია. აღნიშნული ტიპის გულყრებს სუბკლინიკური გულყრები ეწოდება. ეპილეფსიური განტვირთვები და/ან კლინიკური გულყრები შესაძლოა იყოს ლოკალიზებული, ან ბილათერალური და სინქრონული თავის ტვინის ქერქის ზედაპირზე.

ეპილეფსიური გულყრა შეიძლება განვითარდეს ცხელების, ჰიპოგლიკემიის ან ცენტრალური ნერვული სისტემის მწვავე ინფექციის შედეგად, ან აღმოცენდეს სპონტანურად, ყოველგვარი განმავირობებელი ფაქტორების მოქ-

მედების გარეშე (არაპროვოცირებული გულყრები, რომელთა გამეორების შემთხვევაში დიაგნოსტირდება ეპილეფსია). ხშირად ზღვარი პროვოცირებულ და არაპროვოცირებულ გულყრებს შორის არ არსებობს. ფაქტობრივად, პროვოცირებული გულყრების მიზეზი თითქმის ყოველთვის ადვილად დგინდება. აღნიშნულ ფაქტორთა შორის აღსანიშნავია გარდამავალი ფოტოსტიმულაცია, გარკვეული სიხშირის ბგერები, ძილის უკმარისობა, თუმცა, რიგ შემთხვევებში მაპროვოცირებელი ფაქტორების დადგენა შეუძლებელი ხდება. სტრესი, ფსიქოლოგიური ფაქტორები და საერთო სისუსტე საკმაოდ ხშირი გამწვავები ფაქტორებია ეპილეფსიის დროს, თუმცა, მათი მოქმედების მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ტერმინი „ეპიზოდური გულყრა“ არაერთგვაროვანია. ის შეიძლება გულისხმობდეს პაროქსიზმული ეპილეფსიური გულყრის აღმოცენებას მხოლოდ ერთ გარკვეულ სიტუაციაში (აღნიშნული ტიპის გულყრა, დეფინიციის მიხედვით, ეპილეფსიას არ მიეკუთვნება); თუმცა, „ეპიზოდური“ ასევე შეიძლება გულისხმობდეს მოვლენის (აქ – გულყრის) გამეორებას დროთა განმავლობაში, ერთი და იგივე გარემოსა და სიტუაციაში.

ტერმინი „პროვოცირებული“ ან „ტრიგერული“ ხშირად იდენტიფიცირდება არასწორად. მაპროვოცირებელ ფაქტორებს მიეკუთვნება ცხელება, თავის ქალას ტრავმა, ალკოჰოლის ჭარბად მიღება, ალკოჰოლის და სამკუნალ-ნამლო პრეპარატების მოხსნა, ჰიპოგლიკემია, ელექტროლიტური დისბალანსი, თავის ტვინის ინფექცია, იშემიური ინსულტი, ინტრაკრანიალური ჰემორაგია, პროკონვულსიური მედიკამენტების მიღება. ფსიქოლოგიური სტრესის, ან ძილის დეპრივაციის შედეგად განვითარებული გულყრები განიხილება, როგორც არა „მწვავე სიმპტომური“, არამედ როგორც „პროვოცირებული“ გულყრები. რეფლექსური გულყრები, ასევე, განიხილება გარკვეული გამღიზიანებლის მოქმედების (სტრობოსკოპული სინათლის, კითხვის და ა.შ.) შედეგად განვითარებულ ტრიგერულ გულყრადა ჯგუფში.

ეპილეფსია განხილული უნდა იქნეს, როგორც შედარებით ხანგრძლივი მდგომარეობა, ან მდგომარეობათა ჯგუფი, სადაც ეპილეფსიური გულყრები მეორდება ყოველგვარი გამღიზიანებლის მოქმედების გარეშეც თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანების, ან შინაგანი ფუნქციური ზემოქმედების გამო. ეპიდემიოლოგიური თვალსაზრისით, ტერმინი „ეპილეფსია“ გულისხმობს დროში განცალკევებულად აღმოცენებულ სულ მცირე ორ გულყრას მაინც. კლინიკური თვალსაზრისით, იგი წარმოადგენს გახანგრძლივებულ „ქრონიკულ“ მდგომარეობას. სუბკლინიკური ეპილეფსიური აქტივობა, მით უფრო, თუ იგი გახანგრძლივებულია, შესაძლოა გახდეს თავის ტვინის გარკვეული

ფუნქციების დეზორგანიზების მიზეზი და გარდამავალი ან გახანგრძლივებული კოგნიტური და ქცევითი დარღვევების გამომწვევი.

2014 წელს ეპილეფსიასთან მეტაბოლი საერთაშორისო ლიგის მიერ შემუშავდა ეპილეფსიის პრაქტიკული დეფინიცია, რომელიც შესაბამისობაში არ იყო ორი არაპროვოცირებული გულყრის კრიტერიუმებთან. აღნიშნული ორგანიზაციის დეფინიციის მიხედვით, ეპილეფსია განიხილება, როგორც თავის ტვინის დაავადება, რომელიც უნდა აკმაყოფილებდეს ჩამოთვლილთაგან რომელიმე ერთ კრიტერიუმს:

- სულ მცირე ორი არაპროვოცირებული (ან რეფლექსური) გულყრა, აღმოცენებული 24 საათში განცალკევებულად;  
ერთი არაპროვოცირებული (ან რეფლექსური) გულყრა ხელახლა აღმოცენების 60%-ზე მეტი რისკით მომდევნო 10 წლის მანძილზე;  
საკმარისი მტკიცებულების არსებობა ეპილეფსიური სინდრომის დიაგნოსტიკისათვის.

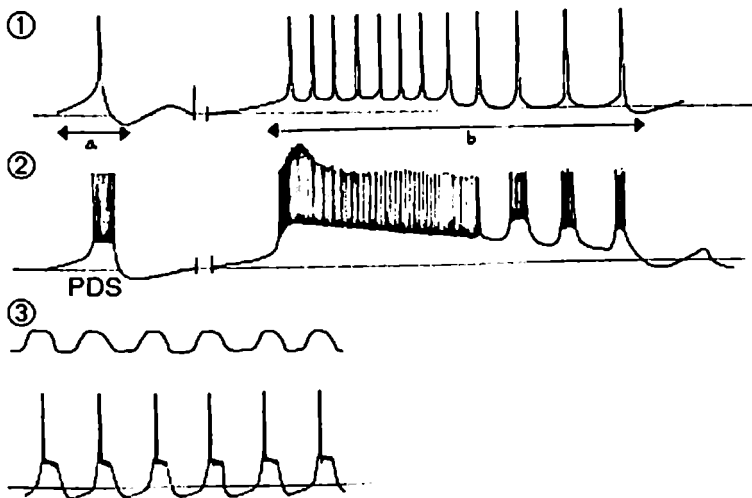
კონვულსია კუნთების უნებლიე შეკუმშვის ეპიზოდებია, რომელიც შეიძლება იყოს გახანგრძლივებული (ტონური), ან ხანმოკლე (კლონური). პრინციპში, კონვულსიები შესაძლებელია იყოს როგორც ეპილეფსიური, ისე არაეპილეფსიური. თუმცა, აღნიშნული ტერმინი (კონვულსია) ტრადიციულად გამოიყენება ეპილეფსიური გულყრების აღსანიშნავად, მათ შორის – ისეთი ეპიზოდური გულყრებისა, როგორიცაა ფებრილური გულყრა.

### ეპილეფსიური გულყრების მექანიზმი

ეპილეფსიური განტვირთვა, რაც ეპილეფსიური გულყრის ძირითადი ელექტროფიზიოლოგიური კომპონენტია, ჩვეულებრივ, შედგება ელექტრული პოტენციალის რითმული, მაღალამპლიტუდიანი რხევებისგან, რომელიც რეგისტრირდება თავის ქალას ზედაპირიდან. თუმცა, ზოგიერთ შემთხვევაში მათი რეგისტრირება ვერ ხერხდება ქერქის ზედაპირიდანაც კი, რაც დამოკიდებულია რხევების ლოკალიზაციის სიღრმეზე, პროცესში მონაწილე თავის ტვინის ფართობზე, გეომეტრიასა და გავრცელების მექანიზმზე. ცნობილია, რომ პათოლოგიური, ჭარბი ნეირონული აქტივობა, როგორც ეს განსაზღვრა ცნობილმა ნევროლოგმა ჯექსონმა, ეპილეფსიის საფუძველს წარმოადგენს. როგორც თავის ქალას ზედაპირიდან, ისე ქერქიდან რეგისტრირებული ეპილეფსიური განტვირთვა დაკავშირებულია ინდივიდუალური ნეირონების მომატებულ აგზნებადობასთან და, აგრეთვე, დიდი რაოდენობით ნეირონების ჭარბ სინ-



ქრონიზებასთან. როგორც სურ.35-ზეა გამოსახულია, ეეგ-სპაიკები შეესაბამება მოქმედების პოტენციალის სუმაციას, რომელიც, თავის მხრივ, უჯრედული პროცესების შედეგია. ფოკალური გენეზის გულყრების დროს ამ პროცესში აღსანიშნავია ამგზნები პოსტსინაპსური პოტენციალებით გამოწვეული მემბრანის დეპოლარიზაციის მკვეთრი მატება და პაროქსიზმული დეპოლარიზაციის მონაცვლეობა. აღნიშნული ინტერიქტურ ეეგ-ზე შეესაბამება სპაიკს, დაზიანებული ნეირონების ზღურბლის დონეს, რომელსაც მოსდევს გახანგრძლივებული, მომატებული პოლარიზაციის შემდგომი ეტაპი. აღნიშნული ჰიპერპოლარიზაცია ქრება გულყრის დროს, რაც განაპირობებს განმეორებითი აგზნების ქაოსურ აღმოცენებას. ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, პროცესში ჩართავს მეზობელ ნეირონებს, რომელთა განტვირთვა ხდება სინქრონულად.



სურ. 35. ეეგ-განტვირთვებსა და ქერქული უჯრედშიდა მოვლენებს შორის კავშირის სქემატური გამოსახულება ფოკალური და მეორადად გენერალიზებული გულყრების დროს.

- ეეგ: (ა) ინტერიქტური სპაიკები; (ბ) გულყრის განტვირთვა ტონური და, შემდეგ, კლონური ფაზებით;
- უჯრედშიდა მოვლენები: პაროქსიზმული დეპოლარიზაციის გადანაცვლება, რაც შეესაბამება ეეგ-სპაიკს (ა) გულყრაში გადასვლა აღნიშნულია შეკავების პოტენციალის განვითარების შეუძლებლობით, რაც განაპირობებს გახანგრძლივებულ დეპოლარიზაციას და განტვირთვას.
- გენერალიზებული სპაიკ-ტალღოვანი განტვირთვა, ძლიერი შემაკავებელი პოტენციალები, საეარაუდოდ – თალამური წარმოშობის, რასაც მოსდევს სპაიკი და შემდეგ – ნელი ტალღა. თალამოკორტიკულ წრეებში არსებული რხევები ახდენს ქერქული ნეირონული უწყვეტი განტვირთვის პრევენციას.

გენერალიზებული გულყრების მექანიზმი მრავალფეროვანია; ამასთან, ყველა კონვულსიური გულყრა მოიცავს მემბრანის მყარ დეპოლარიზაციას. არაკონვულსიური გულყრის მექანიზმი, როგორცაა აბსანსი, თავის მხრივ, გულისხმობს ამგზნები და შემაკავებელი პოტენციალების მონაცვლეობას. ევგ-ზე ნელტალლოვანი განტვირთვა შეესაბამება გამაამინოერბომჟავათი (გაემ) განპირობებულ მომატებულ ინჰიბიციას, რაც იწვევს ეპილეფსიური ჰიპერსინქრონიზაციის მდგომარეობას. რეტიკულური თალამური პეისმეიკერის დაბალ-ზღურბლოვანი კალციუმის ნაკადი პასუხისმგებელია ჰიპერსინქრონული სპაიკ-ტალლოვანი განტვირთვების აღმოცენებაზე აბსანს-ეპილეფსიის დროს. პირველადად გენერალიზებული ეპილეფსიის დროს ადგილი აქვს ქერქის დიფუზურ ჰიპერაგზნებადობას. ამგვარად, ეპილეფსიური განტვირთვის ტრიგერია თალამუსის რეტიკულური ფორმაციის აგზნება, რომელსაც, თავის მხრივ, იწვევს თალამოკორტიკული აფერენტაცია. ამრიგად, როგორც ქერქული, ისე ქერქევემა სტრუქტურები აუცილებლად მონაწილეობენ მათ განვითარებაში.

მომატებული ნეირონული აგზნება შესაძლოა იყოს ამგზნებ და შემაკავებელ ნეიროტრანსმიტერებს შორის გენეტიკურად პირობადებული დისბალანსის შედეგი, ასევე, შესაძლოა განპირობებული იყოს გარკვეული ცვლილებებით ქერქულ ნეირონულ წრეების, ან რომელიმე უბნის აგზნებადობით თავის ტვინში. ამ თვალსაზრისით მეტად მნიშვნელოვანია პათოლოგიურად აგზნებული ნეირონების გავლენა თავის ტვინის დანარჩენ სტრუქტურებზე. ნეირონთა ჯგუფის ფოკალური სუბკლინიკური სტიმულაცია საკმაოდ ეფექტურია მათი განმეორებითი გამოყენების შემთხვევაში და განსაზღვრავს გენერალიზებული გულყრების აღმოცენებას.

დაქვეითებული შემაკავებელი მექანიზმები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ეპილეფსიის განვითარებაში; ამიტომაც, ამ თვალსაზრისით დეტალურადაა შესწავლილი ძირითადი ქერქული შემაკავებელი ნეიროტრანსმიტერი – გამაამინოერბომჟავა (გაემ). გაემ-ჰიპოთეზა ძირითად სამიზნეს წარმოადგენს თერაპიული მეთოდების შერჩევის დროს მნიშვნელოვანი ანტიეპილეფსიური პრეპარატების შექმნის პროცესში.

ასევე, აღსანიშნავია ამგზნები ნეიროტრანსმიტერების მნიშვნელობა, როგორცაა გლუტამატი და ასპარტატი, რომელთა სიჭარბე წამყვანია ლოკალური, ან გენერალიზებული ქერქული ჰიპერაგზნებადობის დროს. როგორც ამგზნები (გლუტამატი და ასპარტატი), ისე შემაკავებელი (გაემ) ნეიროტრანსმიტერების რეცეპტორების ცვლილებები განაპირობებს ქერქული აგზნებადობის მოდულაციას. მათი მომწიფების განხვავებული მაჩვენებლები განსაზ-

ღვრავს ეპილეფსიის მიმართ განსხვავებულ მგრძნობელობას სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში.

მიუხედავად ეპილეფსიის ზემოაღნიშნული მექანიზმისა, თავის ტვინის მომნიშვნელოვანი და ყველაზე მნიშვნელოვანია გულყრების მიმართ მგრძნობელობის დროს და განსაზღვრავს ეპილეფსიის კლინიკურ მიმდინარეობას. მორფოლოგიური, ელექტროფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური ცვლილებები თავის ტვინის მომნიშვნელების კვლევის საგანს წარმოადგენს თანამედროვე ეპილეფტოლოგიაში.

### ეპილეფსიების ეტიოლოგია

ეპიზოდური ეპილეფსიური გულყრები, რომელიც თითქმის ყოველთვის გენერალიზებულია, შესაძლოა სხვადასხვა ფაქტორით პროვოცირდეს (იხ. ცხრ. 8), მათ შორისაა ცხელება, ჰიპოგლიკემია, მეტაბოლური დისბალანსი, ან სხვადასხვა მწვავე მდგომარეობა (სურ. 36).

#### ცხრილი 8. ეპიზოდური ეპილეფსიური გულყრების მიზეზები

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ექსტრაკრანული მიზეზით გამოწვეული ცხელება (ფებრილური გულყრა)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ინტრაკრანული ინფექციები<br>ბაქტერიული<br>მენინგიტი, თავის ტვინის აბსცესი, ემპიემა<br>სეპტიური ვენური თრომბოზი<br>ვირუსული<br>ვირუსული მენინგიტი, ენცეფალიტი<br>სოკოვანი ან პარაზიტული                                                                                                                                                                                                        |
| პარაინფექციური ენცეფალოპათიები<br>რეიეს სინდრომი<br>უცნობი ეტიოლოგიის სხვა მწვავე ენცეფალოპათიები<br>პეოზოგული შოკი                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| მეტაბოლური დარღვევები<br>ჰიპოკალციემია და ჰიპომაგნიემია<br>ჰიპოგლიკემია<br>ჰიპონატრიემია:<br>ანტიდიურეზული ჰორმონის შეუსაბამო სეკრეცია<br>წყლით გაჯერება:<br>არაადეკვატური რეჰიდრატაცია<br>ჰიპერნატრიემია:<br>სისხლძარღვოვანი კოლაფსის გამო დეჰიდრატაციის შედეგად.<br>ნატრიუმის დონის სწრაფი კორექციის შედეგად.<br>მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევები (განსაკუთრებით – დეკომპენსაციის დროს) |

## ინტოქსიკაციები

## ენდოგენური:

ურემია, რენული დიალიზი,

ლეიძლისმიერი ენცეფალოპათია,

დიაბეტური კეტოაციდოზი.

## ჰიპერტენზიული ენცეფალოპათია

თირკმლის დაავადება

მწვავე ნეფრიტი

ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომი

## თავის ქალას ტრავმა

ადრეული ეპილეფსიური გულყრები

ექსტრადურული/სუბდურული ჰემატომა

თავის ტვინის შერყევა

## მწვავე ცერებრული ჰიპოქსია

გულის გაჩერება

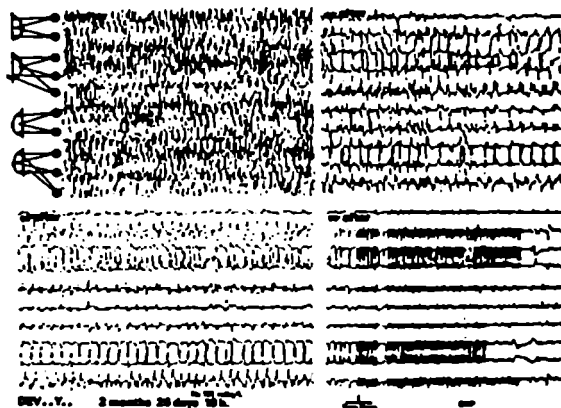
მწვავე სისხლძარღვოვანი კოლაფსი

## ცერებროვaskულური დარღვევები

არტერიული ოკლუზია (თრომბოზი, ემბოლიზმი)

ვენური თრომბოზი

ჰემორაგია სისხლძარღვოვანი მალფორმაციების გამო



სურათი 36. გენერალიზებული ეპილეფსია, 2 თვის ჩვილი ჰიპერნატრიემიით

ტონურ გულყრებს (ზედა მარცხენა) მოსდევს კლონური განტვირთვები (ზემოთ, მარჯვენა, რომელიც გრძელდება – ქვემოთ, მარცხნივ). ჩანანური (ქვემოთ, მარჯვნივ) განხორციელდა შენელებული სიჩქარით და ასახავს გულყრის დასასრულს.

აღნიშნული გულყრის ევგ-მასხასიათებელი ატიპურია, მაგალითად, ტონური განტვირთვის რითმი ორივე პემისფეროში თანაბარი არ არის. აღნიშნული ხშირია ჩვილებში, სადაც გენერალიზებული გულყრები ვლინდება იშვიათად.

მაპროვოცირებელი ფაქტორებს შესაძლოა წარმოადგენდეს მწვავე მდგომარეობები, როგორიცაა თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანება ტრავმის გამო, მეტაბოლური დარღვევები, ინფექცია. უფრო ხშირად სპეციფიკური მიდრეკილება გულყრებისადმი უმეტესად პირობადებულია გენეტიკური ფაქტორებით და ხშირად ასაკდამოკიდებულია. ისინი განაპირობებენ ბავშვის განწყობას ეპილეფსიისადმი სპეციფიკური გამლიზიანებლის მოქმედების პირობებში (მაგალითად, ცხელება). შესაძლოა ორივე ფაქტორი ერთნაირად გადაწყვეტი იყოს გულყრის განვითარებისათვის. მაგალითად, სტრუქტურული დაზიანება უფრო ხშირად იწვევს გულყრების განვითარებას ეპილეფსიის ოჯახური ისტორიის მქონე პაციენტებში, ვიდრე ამგვარი ისტორიის არმქონეთა შორის.

განარჩევენ ეპილეფსიის იდიოპათიურ, სიმპტომურ და კრიპტიგენურ ფორმებს. იდიოპათიური ეპილეფსიის დროს კონკრეტული დაზიანება ან პათოლოგია თავის ტვინში არ დგინდება; სიმპტომური ეპილეფსიის დროს ადგილი აქვს თავის ტვინის სტრუქტურულ დაზიანებას, ხოლო კრიპტოგენური ეპილეფსიის შემთხვევაში თავის ტვინში სტრუქტურული დაზიანება არ დგინდება. ამ უკანასკნელი ტიპის ეპილეფსიის სიხშირე, გამოკვლევის მეთოდების დახვეწის კვალობაზე, თანდათან შემცირდა. ეპილეფსიასთან მეგრძოლის საერთაშორისო ლიგის მიერ 2017 წელს ტერმინოლოგიის რედაქტირება განხორციელდა. შესაბამისად, ტერმინები „იდიოპათიური“, „სიმპტომური“ და „კრიპტოგენური“ ჩაანაცვლა ტერმინებმა „გენეტიკური“, „სტრუქტურულ-მეტაბოლური“ და „უცნობი“.

გენეტიკური ფაქტორები, რომელიც არ ასოცირდება თავის ტვინის სტრუქტურულ დარღვევებთან (იდიოპათიური ეპილეფსიები) წამყვანია ეპილეფსიის ეტიოლოგიაში, თუმცა, ასევე შეიძლება გენეტიკური ფაქტორებს გადაწყვეტი როლი ჰქონდეს თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანებით თანხლებული ეპილეფსიების ეტიოლოგიაშიც. აღნიშნულის მანიფესტირებაა ფოკალური ქერქული დისპლაზიების დიდი სიხშირე ეპილეფსიების დროს.

დამემკვიდრების ტიპი და როლი სხვადასხვა სახის ეპილეფსიის დროს ვარიაბელურია. შესაბამისად, კონკრეტული გენეტიკური პანელის კვლევა უნდა ჩატარდეს კონკრეტული ტიპის ეპილეფსიის ეჭვის არსებობის შემთხვევაში. მონოფაქტორული ეტიოლოგია გამოვლინდა ზოგიერთი გენეტიკური სინდრომის დროს. უკანასკნელ წლებში მოლეკულურმა გენეტიკამ მნიშვნელოვნად განვითარდა ბავშვთა ეპილეფსიების გენეტიკური საფუძვლების შესწავლის კუთხით. მხოლოდ შემთხვევათა მცირე ნაწილში ვლინდება (1-2%) ერთი ლო-

კუსის ცვლილება, როგორიცაა ტუბეროზული სკლეროზის, ან მეტაბოლური დარღვევების დროს. ეპილეფსიური სინდრომები მონოგენური დომინანტური გადაცემით მოიცავს კეთილთვისებიან ნეონატალურ გულყრებს, კეთილთვისებიან ჩვილობის ასაკის გულყრებს და შუბლის ოჯახურ, ოჯახურ მეზიალურ ტემპორულ და ოჯახურ ლატერალურ ტემპორულ ეპილეფსიურ სინდრომებს.

გენეტიკური ფაქტორების როლი მხოლოდ იშვიათი შემთხვევებით არ შემოიფარგლება. გენების რაოდენობა მნიშვნელოვანია მულტიგენეტიკური ეპილეფსიის დროს. კომპლექსური დამემკვიდრების ტიპი საკმაოდ ხშირია. მაშინაც კი, როდესაც დომინანტური დამემკვიდრება წამყვანია იმ ეპილეფსიების დროს, სადაც ეეგ-ზე რეგისტრირდება 3 ჰც სიხშირის სპაიკ-ტალღოვანი აქტივობა და ფოტოსენსიტიური ეპილეფსიების გარკვეული სახეები. არსებობს მოსაზრება, რომ გარკვეული ეეგ-პატერნები (მაგალითად, ფოტოსენსიტივობა, ან სპონტანური სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსები) შესაძლოა გადაეცეს დამოუკიდებელი დამემკვიდრების ტიპით და ამგვარი ეეგ-პატერნების კომბინაცია შესაძლოა ეპილეფსიის სხვადასხვა ფორმის განსხვავებული დამემკვიდრების მიზეზი იყოს. დამემკვიდრების კომპლექსური ტიპი (მულტიფაქტორული დამემკვიდრება) შესაძლოა იყოს დომინანტური, მაგალითად – იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსიების დროს, სადაც დომინანტური გენი განსაზღვრულია, თუმცა, აქტიურად მონაწილეობენ სხვა გენებიც.

თანამედროვე მიდგომით, ეპილეფსიების უმრავლეს შემთხვევაში ადგილი აქვს როგორც პათოგნომურ, ისე კლინიკურად უმნიშვნელო გენებს, რომელთა შეუღლებული მოქმედება და დამატებითი გარემო ფაქტორების ზეგავლენა განსაზღვრავს ეპილეფსიის კლინიკურ განვითარებას.

თავის ტვინის დაზიანება წამყვანი ეტიოლოგიური ფაქტორია როგორც ფოკალური, ისე გენერალიზებული ეპილეფსიის დროს, რომელიც ასოცირებულია ნეიროგანვითარების კლინიკურ გამოვლინებასთან. მიზეზებს შორის აღსანიშნავია ქერქული მალფორმაციები, ტუბეროზული სკლეროზის კომპლექსი და სტარჯ-ვებერის სინდრომთან ასოცირებული დაზიანებანი, თავის ტვინის სიმსივნეები, ტრავმა, ჰიპოკამპური სკლეროზი, სისხლძარღვოვანი მალფორმაციები. ეპილეფსიასთან ასოცირებული ძირითადი ეტიოლოგიური ფაქტორები მოცემულია ცხრ. 9-ში.

### ცხრილი 9. თავის ტვინის დაზიანებით გამოწვეული ეპილეფსიების შესაძლო ეტიოლოგია

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>პრენატალური ფაქტორები</b></p> <p>დისგენეზიები (თავის ტვინის მალფორმაციები, ფაკომატოზები)</p> <p>ინფექციები (ტოქსოპლაზმოზი, ციტომეგალოვირუსი, ნითელა და ა.შ)</p> <p>ზოგიერთი მეტაბოლური დარღვევის შედეგები (დედის დიაბეტი, დედის ფენილკეტონურია)</p> <p>პემორაგიები (იშვიათი, თრომბოციტების იზოიმუნიზაციის გამო)</p> <p>სისხლძარღვოვანი მალფორმაციები, მაგალითად – კავერნომები</p> |
| <p><b>პერინატალური ფაქტორები</b></p> <p>ინფექციები (ჩირქოვანი მენინგიტი, ვირუსული ენცეფალიტი, თავის ტვინის აბსცესი), პემორაგია (ინტრაპარენქიმული, სუბდურული, სუბარაქნოიდული, ინტრავენტრიკულური)</p> <p>ინსულტი</p> <p>მეტაბოლური, ან ტოქსიური (ჰიპოკალცემია, ჰიპოგლიკემია, ჰიპონატრემია)</p>                                                                                            |
| <p><b>პოსტნატალური ფაქტორები</b></p> <p>ინფექციური და პარაზიტული დაზიანებანი, მაგალითად, ცისტიცერკოზი</p> <p>პოსტნატალური ჰიპოქსია</p> <p>ტრავმა</p> <p>გახანგრძლივებული ეპილეფსიური გულყრის შედეგები (კონველსიური ეპილეფსიური სტატუსი, პემიკონველსია-პემიპლევგია-ეპილეფსიური სინდრომი)</p>                                                                                             |

ტერმინი სიმპტომური (ან სტრუქტურული) გამოიყენება იმ დაზიანების აღსანიშნავად, რომელიც განაპირობებს კლინიკური ან რადიოლოგიური ნიშნების განვითარებას. მიკროსკოპიული დაზიანებანი, რომელთა აღმოჩენა არ/ვერ ხდება სიცოცხლის დროს, ასევე, გარკვეულ როლს ასრულებენ ეპილეფსიის სხვადასხვა ფორმის განვითარებაში (მათ შორის – კრიპტოგენური ეპილეფსიების). თანამედროვე ნეიროგამოსახვითი მეთოდებით დადგინდა, რომ ეპილეფსიის ბევრი შემთხვევა, მათ შორის – კრიპტოგენურიც, ასოცირებულია პათოლოგიურ ინტრაკრანიალურ პროცესებთან. ქერქის განვითარების დარღვევები წარმოადგენს ფოკალური კრიპტოგენური ეპილეფსიების მთავარ მიზეზს. თუმცა, გზა, რომლითაც ხდება ეპილეფსიების გენერაცია და ლატენცია დაზიანების გამოვლინებიდან გულყრის აღმოცენებამდე საკმარისად შესწავლილი არ არის.

ეპილეფსია, ასევე, ხშირია გარკვეული ქრომოსომული დარღვევების დროს, მათ შორის – ანგელმანის და დაუნის სინდრომების, 12p ტრისომიის,

მეფე X სინდრომის, ბექდისებრი ქრომოსომა 14 და 20-ის დროს, ამას გარდა – მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევების შემთხვევებშიც.

### **მორფოლოგიური ცვლილებები ეპილეფსიის დროს**

ეპილეფსიური გულყრები (და ეპილეფსია) აღინიშნება ისეთი პათოლოგიური პროცესების დროს, როგორიცაა თავის ტვინის მალფორმაციები, სიმსივნეები, შეძენილი ტრავმები, ან სისხლძარღვოვანი დაზიანებანი. მნიშვნელოვანია იმის განსაზღვრა, აღნიშნული დაზიანებანი წარმოადგენს ეპილეფსიის მიზეზს თუ პირიქით – ისინი გულყრის შედეგად განვითარდა. პროგნოზი და თერაპიული მიდგომა ხშირად აღნიშნულ ფაქტორებზე დამოკიდებული. ზოგიერთი ავტორის აზრით, გულყრების როლი თავის ტვინის მორფოლოგიურ ცვლილებებში მინიმალურია; სხვა ავტორები კი როგორც ექსპერიმენტული, ისე კლინიკური მონაცემების საფუძველზე ვარაუდობენ, რომ ეპილეფსია განაპირობებს არა მარტო თავის ტვინის სტრუქტურულ ცვლილებებს, არამედ გავლენას ახდენს გულყრების გავრცელებასა და განმეორებითობაზე, კოგნიტურ და ქცევით დარღვევებზე.

ექსპერიმენტული მონაცემებით დადგინდა შესაძლო ნეირონული დაზიანება, გამოწვეული გახანგრძლივებული/განმეორებითი გულყრებით, თუმცა, მისი მნიშვნელობა, მით უფრო – ჩვილებში, ჯერ კიდევ საკამათოა. კლინიკური მონაცემების მიხედვით, გარკვეულ შემთხვევებში განმეორებითი გულყრების დროს ადვილად შესაძლებელია კლინიკური დარღვევების პროგრესი და დაზიანების განვითარება.

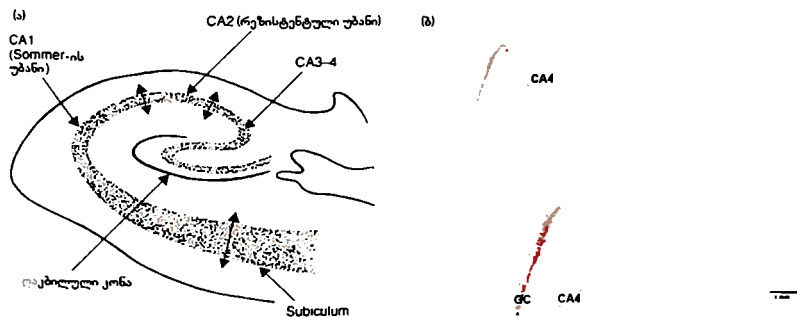
არსებობს პათოლოგიური დარღვევის ორი ძირითადი ტიპი ფოკალური ეპილეფსიების დროს: ქერქის განვითარების ანომალიები და შეძენილი დარღვევები, რომელთაგან ყველაზე ხშირია ჰიპოკამპური (ან მეზიალური ტემპორალური) დაზიანებანი.

ჰიპოკამპური სკლეროზი ხასიათდება ნეირონთა მნიშვნელოვანი კარგვით ჰიპოკამპის CA1 ნაწილში; ნეირონთა კარგვა CA3/CA4 ნაწილში საკმაოდ მცირეა, ხოლო CA2 სეგმენტში – თითქმის არ აღინიშნება (სურ. 37).

დადგინილია, რომ ჰიპოკამპში ნეირონთა კარგვა განსხვავებულია ჰიპოკამპური სკლეროზის დროს არსებული ცვლილებებისგან, რომელიც ასოცირებულია საფეთქლის სხვა ნეოკორტიკული პათოლოგიებთან (ე.წ. ორმაგი პათოლოგია). ამ დროს ჰიპოკამპის აღნიშნულ ნაწილებში ვითარდება დიფუზური და ჰომოგენური ნეირონული აპოპტოზი. ტერმინი „მეზიალური ტემპორალური სკლეროზი“ ხშირად გამოიყენება აღნიშნული პროცესის სინონიმად, თუმ-



ცა, იგი ასახავს პროცესში საფეთქლის მედიალური სტრუქტურების უფრო გავრცობილ ჩართვას. უკანასკნელ ათწლეულში ჰიპოკამპური ნეირონული კარგვის კლასიფიცირებისა და ქირურგიის შემდგომ გამოსავალთან მისი კორელაციის დადგენის არაერთ მცდელობას ჰქონდა ადგილი.



სურათი 37. (ა) ამონის რქის ნაწილების სქემატური გამოსახულება. (ბ) ჰიპოკამპური სკლეროზი ტიპი 2 ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის კლასიფიკაციის მიხედვით, 2013 წელი). ბიჭი, რომელსაც 12 წლიდან აღენიშნება საფეთქლის წილის ეპილეფსია. იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით დადგინდა სეგმენტური (პირამიდული) უჯრედების კედლმა CA1 სეგმენტში (მარცხენა ქვედა სეგმენტში გამოსახულია ქსოვილის გადიდებული სეგმენტი, SU-ფსკერი, ECx-ენტორინული ქერქი, GC-დაკბილული ხეულის მარცვლოვანი უჯრედები.

2013 წელს ეპილეფსიასთან მებრძოლმა საერთაშორისო ლიგამ გამოაქვეყნა ერთიანი კონსენსუსი ჰიპოკამპური სკლეროზის კლასიფიკაციის შესახებ HS-ILAE ტიპი 1 ასახავს ნეირონულ კარგვას და გლიოზს, ძირითადად, CA1 და CA4 რეგიონებში; HS-ILAE ტიპი 2 – დაზიანებას, უპირატესად, მხოლოდ CA1 რეგიონში, ხოლო HS-ILAE ტიპი 3 – დაზიანებას უპირატესად CA4 რეგიონში. საფეთქლის წილის ეპილეფსიის მქონე პაციენტთა ქირურგიული რეზექციის შედეგად მიღებული ქსოვილის შესწავლით დადგინილია, რომ HS-ILAE ტიპი 1 უფრო ხშირად ასოცირდება 5 წლამდე ასაკში განვითარებულ დაზიანებებთან, გულყრების ადრეულ დასაწყისთან და ხშირად ქირურგიული ჩარევის კარგ გამოსავალთან. HS-ILAE ტიპი 2 და HS-ILAE ტიპი 3 შედარებით ნაკლებადაა შესწავლილი, თუმცა, უტყუარია, რომ მათი ქირურგიული გამოსავალი ნაკლებად კეთილსაიმედოა, ასევე, ნაკლებადაა გამოხატული განსხვავება ეპილეფსიის ისტორიისა და გულყრების დაწყების ასაკის მიხედვით.

ეპილეფსიის და, ასევე, გახანგრძლივებული ფებრილური გულყრების მქონე პაციენტთა თავის ტვინში ნანახია გლიოზის და ატროფიის უბნები.

საკითხი იმის შესახებ, თუ რა თანმიმდევრობით ვითარდება ჰიპოკამპური სკლეროზი – ანუ, იგი მიზეზია თუ, პირიქით – განმეორებითი ან გახანგრძლივებული ეპილევსიური გულყრების შედეგი – ჯერ კიდევ საკამათოა, თუმცა, ძირითადი მონაცემები ამტკიცებს, რომ იგი უფრო მეტად გულყრების შედეგია, ვიდრე მათი მიზეზი. ამგზნები ამინმჟავების (გლუტამატი) ჭარბი გამოთავისუფლება სინაპსში იწვევს ჰიპოკამპის დაზიანებას ექსპერიმენტულ მოდელებში. ნერვული უჯრედის სიკვდილი ჭარბი აქტივაციის გამო (აგზნების აღმოცენება) განპირობებულია კალციუმის ჭარბი შესვლით უჯრედშიდა სივრცეში N-მეთილ-D-ასპარტატ (NMDA) რეცეპტორების გზით, რომლის დროსაც კალციუმის ბუფერული ცილების განვლადობის უნარი პოსტსინაპსურ უჯრედებში შემცირებულია. აღნიშნული ყველაზე ხშირად ვითარდება ჰიპოკამპის CA1 და CA3 ნაწილებში.

ჩვილობის ასაკში მიკროსკოპული დაზიანების არარსებობის დროსაც კი ნეირონული ჯგუფების გახანგრძლივებული ჰიპერაგზნებადობა ქმნის საფუძველს გულყრების მოგვიანებით ასაკში განვითარებისათვის.

**ქერქული განვითარების დარღვევები (ცხრ. 10)** წარმოადგენს როგორც ეპილევსიების, ისე განვითარების პრობლემების მიზეზს. მაღალი ხარისხის ნეიროგამოსახვის მეთოდების გამოყენებამდე აღნიშნული დარღვევები წარმოადგენდა კვლევის მთავარ სამიზნეს ეპილევსიაში, თუმცა, ამჟამად მათი აღმოჩენა შესაძლებელია უფრო სარწმუნო, მაღალი რეზოლუციის ბმრ-კვლევით. ზოგიერთი მათგანი გენეტიკურად პირობადებულია, სხვა დანარჩენი ფორმების ეტიოლოგიაში კი გენეტიკური ფაქტორი როლი მხოლოდ ჰიპოთეზის დონეზეა დაშვებული.

ბმრ-კვლევით მიღებულმა ახალმა მონაცემებმა და სპეციფიკური გენეტიკური მუტაციების დადგენამ შესაძლებელი გახადა ეპილევსიების კლასიფიკაციის დახვეწა მათი მორფოლოგიური, ანატომიური, ან გენეტიკური თავისებურებების გათვალისწინებით. ყველა მათგანს გააჩნია პრაქტიკული ღირებულება კლინიცისტისთვის, თუმცა, აღნიშნული კლასიფიკაციების კომპლექსურობის მიუხედავად, ეპილევსიების ყველა ასპექტის (კლინიკური, რადიოლოგიური, ეტიოლოგიური და მკურნალობის) გათვალისწინება მათი დაჯგუფების დროს მაინც საკმაოდ რთულია. მეტიც, ყველა კლასიფიკაცია საჭიროებს რეგულარულ განახლებას, რადგან ეპილევსიების ზოგიერთი საკითხი, პერმანენტული კვლევის შედეგად, საკმაოდ სწრაფად განახლებადია.



## ცხრილი 10. ქერქული განვითარების დარღვევები და ეპილეფსია

### დიფუზური ან ჰემისფერული

ლისენცეფალია

ჰემიმეგალენცეფალია

ქერქეშმა კვანძოვანი პეტეროტოპია

პოლიმიკროგირია (სხვადასხვა მოცულობის და ლოკალიზაციის)

ბილატერალური პერისილვიური პოლიმიკროგირია

ბილატერალური პარასაგიტალური თხემ-კეფის პოლიმიკროგირია

ბილატერალური პერივენტრიკულური კვანძოვანი პეტეროტოპიები

### ფოკალური

Tassi-ის მიხედვით

არქიტექტურული დისპლაზია (პათოლოგიური ქერქული ლამინაცია და ექტოპური ნეირონები თეთრ ნივთიერებაში)

ციტოარქიტექტურული დისპლაზია (გიგანტური ნეიროფილამენტით გაჯერებული ნეირონები და შეცვლილი ქერქული ლამინაცია)

ტილორის ტიპი (გიგანტური დისმორფული ნეირონები და ბუშტისებრი უჯრედები, ასოცირებული ქერქულ ლამინარულ დარღვევებთან)

Blumcke-ს მიხედვით

ფოკალური ქერქული დისპლაზიები (ფქდ), ტიპი 1 (იზოლირებული)

ფოკალური ქერქული დისპლაზიები პათოლოგიური რადიალური ქერქული ლამინაციით (ფქდ ტიპი1ა)

ფოკალური ქერქული დისპლაზია პათოლოგიური ტანგენციური ქერქული ლამინაციით (ფქდ ტიპი1ბ)

ფოკალური ქერქული დისპლაზია პათოლოგიური რადიალური და ტანგენციური ქერქული ლამინაციით (ფქდ ტიპი1გ)

ფქდ ტიპი 2 (იზოლირებული)

ფოკალური ქერქული დისპლაზია დისმორფული ნეირონებით (ფქდ ტიპი 2ა)

ფოკალური ქერქული დისპლაზია დისმორფული ნეირონებით და ბუშტისებრი უჯრედებით (ფქდ ტიპი 2ბ)

ფქდ ტიპი 3 (ასოცირებული ძირითად დაზიანებასთან)

ქერქული ლამინაციის დარღვევები საფეთქლის წილში ასოცირებულ ჰიპოკამპურ სკლეროზთან (ფქდ ტიპი 3ა)

ქერქული ლამინაციის დარღვევები გლიური ან გლიონეირონული სიმსივნის მომიჯნავედ (ფქდ ტიპი 3ბ)

ქერქული ლამინაციის დარღვევები სისხლძარღვოვანი მალფორმაციის მომიჯნავედ (ფქდ ტიპი 3გ)

ქერქული ლამინაციის დარღვევები სიცოცხლის პირველ წლებში შეძენილი ნებისმიერი დაზიანების (მაგალითად, ტრავმა, იმემიური დაზიანება, ენცეფალიტი) მომიჯნავედ (ფქდ ტიპი 3დ)

ფქდ ტიპი 3 (არაკლასიფიცირებული)

თუ კლინიკურად/რადიოლოგიურად საეჭვოა დაზიანება, თუმცა, მიკროსკოპულად იგი ვერ დგინდება.

ქერქული განვითარების დიფუზური დარღვევები, ჩვეულებრივ, წარმოადგენს მწვავე და ადრეული ასაკის ეპილეფსიების განვითარებისა და ინტელექტუალურ უნარშეზღუდვის მიზეზს. თუმცა, ზოგიერთი დარღვევა – მაგალითად, ბილატერალური პერივენტრიკულური ჰეტეროტოპიები, შეიძლება იყოს ასიმპტომური, ან ასოცირებული შედარებით უფრო მსუბუქი მიმდინარეობის ეპილეფსიასთან. ფოკალური ქერქული განვითარების დარღვევები, ჩვეულებრივ, ადვილად ვლინდება ეპილეფსიების დროს, მიუხედავად იმისა, იწვევს თუ არ ისინი კოგნიტურ პრობლემებს. ისინი არაიდოპათიური (სტრუქტურული) ფოკალური ეპილეფსიების ერთ-ერთი ყველაზე უფრო ხშირი მიზეზია. ბმრ-კვლევის განვითარებამ განაპირობა ბევრი „კრიპტოგენური ფოკალური ეპილეფსიის“ „გადაკლასიფიცირება“ „ასიმპტომურ“ ჯგუფში ქერქული განვითარების ანომალიის გამო. ტეილორის აღწერის შემდეგ, ფოკალური ქერქული დისპლაზიებით აღინიშნება ქერქის განვითარების საკმაოდ დიდი ჯგუფის დარღვევები.

არსებობს ფოკალური ქერქული დისპლაზიის რამდენიმე კლასიფიკაცია. ბარკოვიჩის კლასიფიკაცია მეტად ეფუძნება გენოტიპურ მახასიათებლებს ფენოტიპურთან შედარებით. თუმცა, გენოტიპ-ფენოტიპის ურთიერთკავშირი ბევრი ანომალიის დროს სრულყოფილად არ არის შესწავლილი. უფრო გამარტივებული კლასიფიკაცია ემყარება მორფოლოგიურ ცვლილებებს. იგი შემუშავებულია ტასის მიერ და მოიცავს სამ ტიპს: 1. არქიტექტურული დისპლაზია – ახასიათებს პათოლოგიური ქერქული ლამინაცია და ექტოპიური ნეირონები თეთრ ნივთიერებაში; 2. ციტოარქიტექტურული დისპლაზია – ახასიათებს გიგანტური ნეიროფილამენტით გაჯერებული ნეირონები შეცვლილ ქერქულ ლამინაციასთან ერთად; 3. ტეილორის ტიპის ქერქული დისპლაზია გიგანტური დისმორფული ნეირონებით და ბუშტისებრი უჯრედებით – ასოცირებულია ქერქის ლამინარულ დარღვევებთან. პაციენტებს არქიტექტურული დისპლაზიით აქვთ შედარებით იშვიათი გულყრები, ციტოარქიტექტურულ და ტეილორის ტიპის დისპლაზიასთან შედარებით. მათი ეპილეფტოგენური უბანი, ძირითადად, საფეთქლის ნილში. ქირურგიული რეზექცია საკმაოდ ეფექტურად წყვეტს გულყრებს პაციენტთა დიდ ნაწილში. ტეილორის ტიპის დისპლაზიის დროს გულყრების გამოსავალი საკმაოდ კეთილსაიმედოა და შეადგენს 75%-ს, მიუხედავად იმისა, რომ ეპილეპტოგენური ზონა ექსტრატემპორალურად მდებარეობს. გულყრის სემიოლოგია დამოკიდებულია დაზიანების ლოკალიზაციაზე; პაციენტებში როგორც ტიპი 1, ისე ტიპი 2 დისპლაზიების დროს აღინიშნება საკმაოდ ხშირი გულყრები.



2004 წელს შემუშავდა ქერქული დისპლაზიების ახალი კლასიფიკაცია, რის მიხედვითაც ფოკალური ქერქული დისპლაზიები დაიყო ჯგუფებად ტიპი I და ტიპი 2. ფოკალური ქერქული დისპლაზია ტიპი 1a გულისხმობს ქერქული ლამინაციის არქიტექტურულ ცვლილებებს, ხოლო ფოკალური ქერქული დისპლაზია ტიპი 1b – ციტოარქიტექტურულ დარღვევებს, მათ შორის – ჰიპერტროფიულ (და არა დისმორფულ) მე-5 შრის გარეთ არსებულ პირამიდულ ნეირონებს. დისმორფული ნეირონები წარმოადგენს ფოკალური ქერქული დისპლაზია ტიპი 2a-ს წამყვან ჰისტოპათოლოგიურ ნიშანს. დისმორფული ნეირონების მიკროსკოპული იდენტიფიკაცია და ეოზინოფილური ბუშტები აღინიშნება ფოკალური ქერქული დისპლაზია ტიპი 2b-ს შემთხვევაში.

2011 წელს ეპილეფსიასთან მეზობლი ლიგის სამუშაო ჯგუფმა განიხილა ფოკალური ქერქული დისპლაზიების კლინიკური გამოვლინების, გამოსახვის მეთოდებით მიღებული მონაცემების და ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლების ირგვლივ არსებული ლიტერატურა, რის საფუძველზეც მოდიფიცირდა ფოკალური ქერქული დისპლაზიების კლასიფიკაცია. შესაბამისად, ფოკალური ქერქული დისპლაზიები ტიპი 1 გულისხმობს იზოლირებულ დაზიანებას, როდესაც ადგილი აქვს ნეოკორტექსის რადიალურ (ფოკალური ქერქული დისპლაზია ტიპი 1a), ან ტანგენციურ (ფოკალური ქერქული დისპლაზია ტიპი 1b) დისლამინაციას, რომლის აღმოჩენაც ხდება ერთ ან რამდენიმე ნილში. ფოკალური ქერქული დისპლაზია ტიპი 2 იზოლირებული დაზიანებაა, რომელსაც ახასიათებს ქერქული დისლამინაცია და დისმორფული ნეირონები ბუშტისებრი უჯრედების გარეშე (ტიპი 2a), ან მათი თანხლებით (ტიპი 2b). ფოკალური ქერქული დისპლაზია ტიპი 3 აღინიშნება ჰიპოკამპურ სკლეროზთან კომბინაციაში (ფოკალური ქერქული დისპლაზია ტიპი 3a), ან ეპილეფსიასთან ასოცირებული სიმსივნეების დროს (ფოკალური ქერქული დისპლაზია ტიპი 3b). ფოკალური ქერქული დისპლაზია ტიპი 3გ აღინიშნება სისხლძარღვოვანი მალფორმაციის მომიჯნავე უბანში, ხოლო ფოკალური ქერქული დისპლაზია ტიპი 3დ დიაგნოსტირდება იმ ეპილეფტოგენური უბნის არსებობის დროს, რომელიც ჩამოყალიბდა სიცოცხლის პირველ წლებში (მაგალითად, თავის ტვინის ტრავმული დაზიანება, იშემიური დაზიანება, ენცეფალიტი).

ქერქული დაზიანების დიაგნოზი და მისი დარღვევის ტიპი უმნიშვნელოვანესია გენეტიკურად განპირობებული ეპილეფსიების დიაგნოსტიკის გაადვილების მიზნით. რეზისტენტული ეპილეფსიების დროს, ბმრ-კვლევა სასურველია, ჩატარდეს სერიულად, რადგან პაციენტთა დიდ ნაწილში პირველი რუტინული ბმრ-კვლევით თავის ტვინის ნორმალური მორფოლოგიური „შესახედაო-

ბა“ აქვს. ინფორმაცია ეპილეფტოგენური უბნის ლოკალიზაციაზე ექვსის დროს დეტალური კლინიკური სემიოლოგიური ანალიზის და ვიდეო ეეგ-ს მახასიათებლების შეჯერებით უნდა წარედგინოს ნეირორადიოლოგს, რომელიც ბმრ-მონაცემებს განიხილავს ეპილეფტოლოგთა გუნდთან ერთად.

### კლასიფიკაციის საკითხები

ეპილეფსიური გულყრები ცნს-ის მრავლობითი დაზიანების ერთ სიმპტომს წარმოადგენს. ეპილეფსიის დიაგნოსტიკის კრიტერიუმები, მისი სიმპტომების მრავალფეროვნებიდან გამომდინარე, ჯერ კიდევ დასახვევია. არსებობს მისი კლასიფიკაციის რამდენიმე სახე (მაგალითად, ეტიოლოგიური, ტოპოგრაფიული, ნეიროფიზიოლოგიური და ა.შ). კლინიკური კლასიფიკაცია იპყრობს განსაკუთრებულ ყურადღებას დიაგნოსტიკური და პროგნოზული თვალსაზრისით.

ეპილეფსიასთან მეზრძოლი საერთაშორისო ლიგის მიერ აღიარებულია ორი სახის კლასიფიკაცია: ერთი მხოლოდ ეპილეფსიური გულყრებისთვის და მეორე სხვა ეპილეფსიებისა და ეპილეფსიური სინდრომებისთვის. ორივე მათგანი, ახალი ცოდნის დაგროვების საფუძველზე, დროთა განმავლობაში შეიცვალა.

### ეპილეფსიური გულყრების კლასიფიკაცია

1969 წელს ეპილეფსიასთან მეზრძოლი საერთაშორისო ლიგის მიერ მიღებულ იქნა ეპილეფსიური გულყრების კლასიფიკაცია, რომელიც ეფუძნებოდა გულყრის კლინიკურ ტიპს და ეეგ-მაჩვენებლებს; მთავარი განსხვავება იყო ფოკალურ და გენერალიზებულ გულყრებს შორის. ფოკალურად იწოდებოდა გულყრა, რომლის პირველი კლინიკური სიმპტომი მიუთითებდა „ნეირონთა ანატომიურ-ფუნქციური სისტემის აქტივაციაზე, რომელიც შემოფარგლული იყო მხოლოდ ერთი ჰემისფეროთი“. გენერალიზებული ეპილეფსია ეწოდებოდა გულყრებს, რომლის დროსაც პირველი ელექტროკლინიკური ცვლილება მიუთითებს ორივე ჰემისფეროს ჩართვაზე პროცესში (ცხრ. 11).

აღნიშნული კლასიფიკაცია მოითხოვს უნივერსალურად მიღებული კონცეფციის გათვალისწინებას, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია გენერალიზებული ეპილეფსიების დროს. გულყრების დიფერენცირება გენერალიზებულ და ფოკალურ სახეებად საკმაოდ პირობითია, რადგან კლინიკურ პრაქტიკაში ფოკალური სანყისის მქონე მეორადად გენერალიზებული გულყრების დიფერენცირება გენერალიზებული გულყრებისგან ყოველთვის არ არის შე-



საძლებელი. თუმცა, გულყრების დაწყების კლასიფიკაცია საკმაოდ მნიშვნელოვანია პრაქტიკული თვალსაზრისით, რადგან მკურნალობა და მართვის ტაქტიკა ყოველთვის არ არის იდენტური.

**ცხრილი 11. ეპილეფსიური გულყრების პირველი საერთაშორისო კლასიფიკაცია**

| გულყრის კლინიკური ტიპი                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ეეგ-პატერნები                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>პარციული გულყრები</b></p> <p>მარტივი პარციული გულყრები<br/> <i>მოტორული ნიშნებით</i><br/>           ფოკალური მოტორული მარშით (ჯექსონის)<br/>           ფოკალური მოტორული მარშის გარეშე<br/>           ვერსიული<br/>           პოსტურული<br/>           ფონატორული (ეოკალიზაცია ან მეტყველების შეჩერება)<br/>           სომატოსენსორული ან სპეციალური სენსორული სიმპტომებით<br/>           სომატოსენსორული<br/>           მხედველობითი, სმენითი, ყნოსვითი<br/>           გემოვნებითი<br/>           აუტონომიური სიმპტომებით<br/>           ფსიქიკური სიმპტომებით<br/>           დისფაზური<br/>           დისმენზიური (désjà vu, jamais vu)<br/>           კოგნიტური<br/>           ავექტური<br/>           კომპლექსური პალეცინაციებით</p> | <p>ლოკალური კონტრალატერალური განტვირთვა, რომელიც იწყება შესაბამისი ქერქული უბნიდან.</p>                           |
| <p><b>რთული პარციული გულყრები</b><br/>           მარტივი პარციული დასაწყისით ცნობიერების დარღვევით<br/>           მარტივი პარციული გულყრის თვისებებით<br/>           ავტომატიზმებით<br/>           დასაწყისიდანვე ცნობიერების დარღვევით<br/>           მხოლოდ ცნობიერების დარღვევით<br/>           ავტომატიზმებით<br/>           პარციული გულყრები მეორადად გენერალიზებულ გულყრებში გადასვლით<br/>           მარტივი პარციული გულყრები<br/>           რთული პარციული გულყრები</p>                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>უნილატერალური, ან ხშირად – ბილატერალური განტვირთვები დიფუზური ან ფოკალური შუბლის მიდამოში და/ან საფეთქელში</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| გენერალიზებული გულყრები (კონვულსიური ან არაკონვულსიური)<br>აბსანსები<br>მხოლოდ ცნობიერების დარღვევით<br>მსუბუქი კლონური კომპონენტით<br>ატონური კომპონენტით<br>ტონური კომპონენტით<br>ავტომატიზმებით<br>ავტონომიური კომპონენტებით | სიმეტრიული, რითმული 3ჰც სიხშირის ტალღების აღმოცენება                                                                                                                                                       |
| ატიპური აბსანსები<br>ტონუსის ცვლილებები<br>დანყება/დასრულება თანდათანობით                                                                                                                                                       | ვარიანტული განტვირთვები, არარეგულარული სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსები, სწრაფი აქტივობა: ბილატერალური, შეიძლება – ასიმეტრიულიც პოლისპაიკები და ტალღები ან სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსები ან მახვილი და ნელი ტალღა |
| მიოკლონური გულყრები                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                            |
| კლონური გულყრები                                                                                                                                                                                                                | სწრაფი აქტივობა (>10 ჰც) და ნელი ტალღები                                                                                                                                                                   |
| ტონური გულყრები                                                                                                                                                                                                                 | დაბალი ამპლიტუდის სწრაფი აქტივობა (10 ჰც)                                                                                                                                                                  |
| ტონურ-კლონური გულყრები                                                                                                                                                                                                          | 10 ჰც სიხშირის რითმი, რომელიც თანდათან ნელდება და ერევა ნელტალღოვან აქტივობას კლონურ ფაზაში                                                                                                                |
| ატონური გულყრები                                                                                                                                                                                                                | მსგავსია ტონური გულყრების                                                                                                                                                                                  |
| არაკლასიფიცირებადი გულყრები                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                            |

1999 წელს ლუდერსის მიერ შემუშავდა გულყრების კლასიფიკაციის კონცეპტუალურად ახალი სისტემა, რომელიც ეფუძნება გულყრის კლინიკურ ფენომენოლოგიას და იძლევა გულყრის კლინიკური ანალიზის საშუალებას. მისი გამოყენება შესაძლებელია ჩვილებსა და მცირე ასაკის ბავშვებში. მიუხედავად ზემოთ აღწერილი უპირატესობებისა, ეპილეფტოლოგთა ფართო წრისთვის აღნიშნულ კლასიფიკაციაში შემავალი ბევრი საკითხი გაურკვეველი დარჩა და რჩება, რის გამოც მან დიდი კლინიკური გამოყენება ვერ ჰპოვა (ცხრ. 12).





## ცხრილი 12. ეპილეფსიური გულყრების ლუდერსის მიერ მოწოდებული კლასიფიკაცია

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>აურა (მოიცავს მხოლოდ სუბიექტურ სიმპტომებს)</p> <p>სომატომოტორული</p> <p>ყნოსვითი</p> <p>სმენითი (მათ შორის – კომპლექსური პალუცინაციები და ილუზიები)</p> <p>მხედველობითი (მოიცავს კომპლექსურ მულტიმოდალურ პალუცინაციებს)</p> <p>გემოვნებითი</p> <p>ავტონომიური (სუბიექტური ავტონომიური შეგრძნებები)</p> <p>ფსიქიკური (მოიცავს რთულ პალუცინაციებს და ილუზიებს)</p> <p>აბდომინული აურა</p>                                                                                                            |
| ავტონომიური გულყრები (მხოლოდ ობიექტური ავტონომიური დისფუნქცია)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| დიალექტიური გულყრები (ცნობიერების შეცვლა)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>მოტორული გულყრები</p> <p>მარტივი მოტორული (უჩვეულო მოძრაობები, რომელიც ჰგავს მე-4 და მე- უბნის სტიმულაციის დროს არსებულ მოძრაობებს)</p> <p>მიოკლონური გულყრები</p> <p>ეპილეფსიური სპაზმები</p> <p>ტონურ-კლონური გულყრები</p> <p>ტონური გულყრები</p> <p>კლონური გულყრები</p> <p>კერსიული გულყრები (კონტრალატერალური ან იფსილატერალური)</p> <p>კომპლექსური მოტორული</p> <p>ჰიპერმოტორული</p> <p>ავტომოტორული (გულისხმობს მეტად დისტალურ მოძრაობებს, პირის, ენის ავტომატიზმებს)</p> <p>გელასტიური</p> |
| <p>საეციფიკური გულყრები</p> <p>ატონიური (ხშირად წინ უძღვის ხანმოკლე მიოკლონური გულყრები)</p> <p>ჰიპომოტორული</p> <p>ნეგატიური მიოკლონია</p> <p>ასტატიური</p> <p>აკინეტური</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

2010 წელს ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის მიერ შემუშავდა ტერმინოლოგიური კლასიფიკაცია, რომელმაც გარკვეული ცვლილებები შეიტანა 1981 წლის კლასიფიკაციაში:

ნეონატალური გულყრები არ განიხილებოდა ცალკე ერთეულად, იგი შევიდა ძირითად კლასიფიკაციაში. მართალია, ახალშობილებში შესაძლებელია რიგი პაროქსიზმული მოვლენების მანიფესტაცია. კლინიცისტიკის მიერ მაინც უმჯობესია მოხდეს მათი იდენტიფიცირება, როგორც „უცნობი“ პაროქსიზმული ფენომენისა.

- აბსანსების წინამორბედი ქვეკლასიფიკაცია გამარტივდა და შეიცვალა, კერძოდ, დაემატა მიოკლონური აბსანსები და ქუთუთოების მიოკლონია.

სპაზმები, რომელნიც 1981 წლის კლასიფიკაციით განიხილებოდა გენერალიზებული გულყრების ნაწილში, რეკლასიფიცირდა, როგორც „ეპილეფსიური სპაზმები“ და ჩაირთო „უცნობი“ წარმოშობის ეპილეფსიათა ჯგუფში.

- ფოკალური გულყრების შემთხვევაში განსხვავება „რთულ“ და „მარტივ“ გულყრებს შორის ნაიშალა და მოხდა მათი კლასიფიცირება გულყრის აღწერილობითი კომპონენტების საფუძველზე.
- ტერმინი „მიოკლონურ-ატონური“ ჩანაცვლდა ტერმინით „მიოკლონურ-ასტატიური“.

აღნიშნული ნაწილის ავტორებს მიაჩნიათ, რომ გულყრების კლასიფიკაცია აუცილებელი და საჭიროა ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში. ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის პირველ (1981 წლის) კლასიფიკაციასთან შედარებით განსხვავება შემდეგ ორ კლასიფიკაციას შორის არის, თუმცა, ეს მინიმალურად აისახება კლინიკურსაქმიანობაზე (ცხრ. 13).

**ცხრილი 13. ეპილეფსიასთან მებრძოლის საერთაშორისო ლიგის მიერ 2006 და 2010 წლებში მიღებული კლასიფიკაციის შედარება**

| გულყრების ენჯელის კლასიფიკაცია (2006)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | გულყრების ბერგის კლასიფიკაცია (2010)                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• გენერალიზებული დასაწყისით</li> </ul> <p>ა. გულყრები ტონური და/ან კლონური გამოვლინებით</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ტონურ-კლონური გულყრები</li> <li>• კლონური გულყრები</li> <li>• ტონური გულყრები</li> </ul> <p>ბ. აბსანსები</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ტიპური აბსანსები</li> <li>• ატიპური აბსანსები</li> </ul> | <p>გენერალიზებული გულყრები</p> <p>ტონურ-კლონური (ნებისმიერი კომბინაციით)</p> <p>აბსანსები</p> <p>ტიპური</p> <p>ატიპური</p> <p>აბსანსები სპეციფიკური თვისებებით</p> <p>მიოკლონური აბსანსები</p> <p>ქუთუთოების მიოკლონია</p> <p>მიოკლონური</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• მიოკლონური აბსანსები</li> <li>გ. მიოკლონური გულყრები</li> <li>• მიოკლონური გულყრები</li> <li>• მიოკლონურ-ასტატური გულყრები</li> <li>• ქუთუთოების მიოკლონია</li> <li>დ. ეპილეფსიური სპაზმები</li> <li>ე. ატონური გულყრები</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>მიოკლონური<br/>მიოკლონურ ატონური<br/>მიოკლონურ ტონური<br/>კლონური<br/>ტონური<br/>ატონური</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ფოკალური დასანყისით (პარციული)</li> <li>ა. ლოკალური</li> <li>• ნეოკორტიკული</li> <li>ა. ლოკალური გავრცელების გარეშე</li> <li>• ფოკალური კლონური გულყრა</li> <li>• ფოკალური მიოკლონური გულყრა</li> <li>• ინჰიბიციური მოტორული გულყრა</li> <li>• ფოკალური სენსორული გულყრა</li> <li>• აფაზიური გულყრა</li> <li>ბ. ლოკალური გავრცელებით</li> <li>• ჯექსონის მარში</li> <li>• ფოკალური (ასიმეტრიული) ტონური გულყრები</li> <li>• ფოკალური სენსორული გულყრები</li> <li>• შიპოკამპური და პარაშიპოკამპური</li> <li>ბ. იფილატერალური გავრცელებით</li> <li>• ნეოკორტიკული უბნებისკენ (მოიცავს ჰემიკლონურ გულყრებს)</li> <li>• ლიმბური არეებისკენ (მოიცავს გელასტიურ გულყრებს)</li> <li>გ. კონტრალატერალური გავრცელებით</li> <li>• ნეოკორტიკული უბნებისკენ (ჰიპერკინეტიკური გულყრები)</li> <li>• ლიმბური არეებისკენ (დისკოგნიტური გულყრები ავტომატიზმებით, ან მათ გარეშე (ფსიქომოტორული)</li> <li>დ. მეორადად გენერალიზებული</li> <li>• ტონურ-კლონური</li> <li>• აბსანსები</li> <li>• ეპილეფსიური სპაზმები</li> </ul> | <p>ფოკალური გულყრები</p> <p>უცნობი</p>                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ნეონატალური გულყრები</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                 |



ყველაზე თანამედროვე კლასიფიკაცია გამოქვეყნდა 2017 წელს. აღნიშნული კლასიფიკაციის ავტორების მიხედვით, მისი მიზანია იმის ხაზგასმა, რომ გულყრის ზოგიერთ სახეს შესაძლოა ჰქონდეს როგორც ფოკალური, ისე გენერალიზებული დასაწყისი, რაც გადავიღებს იმ გულყრათა დაჯგუფებას, რომელთაც დასაწყისის დადგენა გაძნელებულია. აღნიშნული ფაქტორების გათვალისწინებით, ამ კლასიფიკაციამ მიიღო „პრაქტიკული“ კლასიფიკაციის სახელწოდება.

ცვლილებები მოიცავს შემდეგს:

- „პარციული“ გახდა „ფოკალური“; ცნობიერების დონის ცვალებადობა გახდა მთავარი კომპონენტი ფოკალური გულყრების კლასიფიკაციის დროს; ტერმინი „დისკოგნიტური, მარტივი პარციული, რთული პარციული, ფსიქიკური და მეორადად გენერალიზებული ამოღებული კლასიფიკაციიდან;
- ახალი ფოკალური გულყრები მოიცავს ავტომატიზმებს, ქცევის შეჩერებას, ჰიპერკინეტიკურ, ავტონომიურ, კოგნიტურ და ემოციურ კომპონენტებს;
- ატონურ, კლონურ, მიოკლონურ და ტონურ გულყრებს, ასევე ეპილეფსიურ სპაზმებს შესაძლოა ჰქონდეს ან ფოკალური დასაწყისი ან იყოს გენერალიზებული;
- ფოკალურის ტრანსფორმაციამ ტონურ-კლონურ გულყრებში ჩაანაცვლა მეორადად გენერალიზებული გულყრები;
- ახლად აღმოცენებული გულყრების ტიპები არის აბსანსები ქუთუთოების მიოკლონიით, მიოკლონური აბსანსები, მიოკლონურ-ატონიური, მიოკლონურ-ტონურ-კლონური გულყრები და
- გულყრები უცნობი დასაწყისით შესაძლოა მოთავსდეს კლასიფიკირებად ჯგუფში;

ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის მიერ შემუშავებულ ახალ კლასიფიკაციაში ფუნდამენტური ცვლილებები არ არის, თუმცა ის უფრო მოქნილი და გამჭვირვალეა გულყრათა კლასიფიკაციის დროს. 2017 წლის კლასიფიკაცია ყველაზე მეტადაა მორგებული კლინიცისტის მოთხოვნებთან. ის იძლევა იქტური პატერნის აღწერის საშუალებას, რომლის დონეც დამოკიდებულია გულყრის კლინიკური გამოვლინების შედეგებზე.



## ეპილეფსიური სინდრომების კლასიფიკაცია

ეპილეფტოლოგიის პროგრესმა გამოიწვია ის, რომ ეპილეფსიური გულ-ყრის აღწერა არ არის საკმარისი კვლევის მეთოდების შერჩევის, მკურნალობის ტაქტიკის და პროგნოზის განსაზღვრის დროს.

1989 წლის კლასიფიკაცია (ცხრ. 14) ძირითადად ემყარებოდა ეპილეფსიური სინდრომების კლინიკურ და ეეგ მახასიათებლებს. კლინიკური ფენომენოლოგიის აღწერილობით კომპონენტებთან ერთად, ეპილეფსიების კლასიფიკაცია უნდა მოიცავდეს გარკვეულ ინფორმაციას მისი გამომწვევი მიზეზის, დაწყების ასაკის, გულყრასთან ასოცირებული სიმპტომების, ლოკალიზაციის და სხვა ასპექტების შესახებაც. ხშირად კლასიფიკაცია, რომელიც ესაჭიროება ნეიროქირურგს (ეპილეფტოგენური ზონის ტიპი და ლოკალიზაცია) ან ეპიდემიოლოგს (გამომწვევი მიზეზი) არ არის შესაბამისობაში ფუნდამენტურ მეცნიერულ, გენეტიკის, ნევროლოგიის ან ზოგადი პრაქტიკის ექიმის მიერ მოპოვებულ მონაცემებთან. ფაქტიურად, არ არსებობს კლასიფიკაციის მოდელი, რომელიც სრულყოფილად ასახავს ეპილეფსიის კომპლექსურ და მულტიფაქტორულ კომპონენტებს.

ეპილეფსიასთან მეზრძოლი საერთაშორისო ლიგა ახდენს ეპილეფსიური სინდრომების კლასიფიკაციას არა მარტო მათი იქტური ფენომენოლოგიის (კლინიკური და ეეგ) საფუძველზე, არამედ ითვალისწინებს მათ ეტიოლოგიას (იდიოპათიური, სიმპტომური და კრიპტოგენური) და ტოპოგრაფიის მექანიზმებს (გენერალიზებული, ლოკალიზაციაზე-დამოკიდებული, არაკლასიფიცირებადი და სპეციფიკური ან სიტუაციასთან -დაკავშირებული). ტერმინი „იდიოპათიური“ მოიცავს სინდრომებს, სადაც ეპილეფსია არ არის გამოწვეული პოსტნატალურად- შეძენილი დაზიანებით ან თავის ტვინის რაიმე პათოლოგიით;

### ცხრილი 14. ეპილეფსიების და ეპილეფსიური სინდრომების კლასიფიკაცია, 1989 წელი

**ლოკალიზაციაზე – დამოკიდებული (ფოკალური, ლოკალური, პარციული) ეპილეფსიები და ეპილეფსიური სინდრომები**

**იდიოპათიური (ასაკთან დაკავშირებული დასაწყისით)**

ბავშვთა ასაკის კეთილთვისებიანი ეპილეფსია (ცენტრ-ტემპორალური სპაიკებით (როლანდური ეპილეფსია);

ბავშვთა ასაკის ეპილეფსია კეფის პაროქსიზმებით (პანაიოტოპულოსის ტიპი და გასტოს ტიპი);

კითხვის პირველადი ეპილეფსია

**სიმპტომატური**

ქრონიკული პროგრესული ეპილეფსია *partialis continua* (კოჟეენიკოვის სინდრომი)  
 გულყრები, რომელნიც აღმოცენდება სპეციფიკური გამლიზიანებლის მოქმედებისას (მოიცავს ფოკალურ გულყრებს, რომელნიც ვითარდება შეძენილი დაზიანებების დროს; ჩვეულებრივ, გულისხმობს შეხების და პროპრიოცეპტულ გამლიზიანებელს; ფოკალური გულყრები აღმოცენებული უეცარი გამოვლიძებით ან სტარტლ-ეპილეფსია)

საფეთქლის წილის ეპილეფსია

შუბლის წილის ეპილეფსია

თხემის წილის ეპილეფსია

კეფის წილის ეპილეფსია

**კრიპტოგენური****გენერალიზებული ეპილეფსიები და სინდრომები**

იდიოპათიური (ასაკთან დაკავშირებული დასაწყისით)

ნეონატალური კეთილთვისებიანი ეპილეფსია (იზოლირებული, ან ოჯახური)

ჩვილობის კეთილთვისებიანი მიოკლონური ეპილეფსია

ბავშვთა ასაკის აბსანს-ეპილეფსია (ასევე ეწოდებოდა „პკნოლეფსია“)

ოუენილური აბსანს-ეპილეფსია

ეპილეფსია *grand mal* გულყრებით გამოვლიძების დროს

სხვა გენერალიზებული ეპილეფსიები

ეპილეფსიები, რომელთა დროსაც გულყრების გამოწვევა ხდება სპეციფიკური აქტივაციის მოქმედებისას

**კრიპტოგენური ან სიმპტომური**

ვესტის სინდრომი (ინფანტილური სპაზმები)

ლენოქს-გასტოს სინდრომი

ეპილეფსია მიოკლონურ-ასტატური გულყრებით

ეპილეფსია მიოკლონური აბსანსებით

**სიმპტომური**

ადრეული მიოკლონური ენცეფალოპათია

ჩვილობის ადრეული ეპილეფსიური ენცეფალოპათია აღმოცენება-დათრგუნვის ეეგ-პატერნით

სხვა სიმპტომური გენერალიზებული ეპილეფსიები

სპეციფიკური სინდრომები (მათ შორის – დაავადებები, სადაც გულყრა წამყვან სიმპტომია)



## ეპილეფსიები და ეპილეფსიური სინდრომები, რომელთა დიფერენცირება ფოკალურ ან გენერალიზებულ ტიპებად ვერ ხერხდება

როგორც გენერალიზებული, ისე ფოკალური გულყრებით

ნეონატალური გულყრები

ჩვილობის მწვავე მიოკლონიური ეპილეფსია (დრავეს სინდრომი)

ეპილეფსია გახანგრძლივებული სპაიკ-ტალღოვანი აქტივობით ნელი ძილის დროს

შეძენილი ეპილეფსიური აფაზია (ლანდაუ-კლეფენერის სინდრომი)

სხვა არაკლასიფიცირებადი ეპილეფსიები

არც გენერალიზებული, არც ფოკალური გულყრის თვისებებით

## სპეციფიკური სინდრომები

სიტუაციასთან დაკავშირებული გულყრები

ფებრილური გულყრები

იზოლირებული გულყრები, ან იზოლირებული ეპილეფსიური სტატუსი

გულყრები აღმოცენებული მწვავე მეტაბოლური ან ტოქსიკური მდგომარეობების დროს

სიმპტომური სინდრომები წარმოადგენს ეპილეფსიის ისეთ სახეს, სადაც გულყრები აღმოცენდება მისი გამომწვევი დიაგნოსტირებული დაავადების დროს. იგი შეიძლება იყოს როგორც ფოკალური, ისე გენერალიზებული. ტერმინი „კრიპტოგენური“ მოიცავს სინდრომებს, რომელიც შესაძლოა განვითარდეს მეორადად, პრენატალურად მიღებული დაზიანებების გამო. ხშირად ეპილეფსიის მიკუთვნება ერთ რომელიმე ჯგუფში რთულდება და დეფინიცია „კრიპტოგენური“ არ იყო სრულად მართებული, რადგან იგი მეტწილად დამოკიდებულია ეტიოლოგიური ფაქტორების შესწავლის სრულყოფილებაზე.

2010 წელს ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის მიერ მოხდა 1989 წელს მიღებული ტერმინების რედაქტირება და ტერმინები „იდიოპათიური“, „სიმპტომური“ და „კრიპტოგენური“ ჩანაცვლდა შემდეგვარად:

- **გენეტიკური:** გენეტიკური ეპილეფსიის კონცეფცია გულისხმობს, რომ ეპილეფსია წარმოადგენს ცნობილი, ან საგარაუდო გენეტიკური დეფექტ(ებ)ის შედეგს, სადაც გულყრა ნამყვანი სიმპტომია. გენეტიკის როლის შესახებ ცოდნა განპირობებულია სპეციფიკური მოლეკულური გენეტიკური კვლევებით, რომელთა გამოყენება მართებულია დიაგნოსტირების მიზნით (მაგალითად, SCN1A და დრავეს სინდრომი).

**სტრუქტურული/მეტაბოლური:** სტრუქტურული ან მეტაბოლური მდგომარეობანი ან დაავადებები ზრდის ეპილეფსიის განვითარების

რისკს. ისინი მოიცავს შეძენილ დაავადებებს, როგორცაა ინსულტი, ტრავმა, ინფექცია, თუმცა, ასევე შეიძლება იყოს გენეტიკური (მაგალითად, ტუბეროზული სკლეროზი, ქერქული განვითარების მალფორმაციები);

**უცნობი ეტიოლოგიის:** იგულისხმება, რომ გამომწვევი მიზეზის ბუნება ცნობილი არ არის;

2010 წელს ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის მიერ ასევე მოხდა კონცეფციის „ელექტროკლინიკური“ სინდრომის შეცვლა დაავადებასთან მიმართებაში და ჩამოყალიბდა სპეციფიკური დაზიანებით განპირობებული ეპილეფსიური სინდრომების ახალი კონცეფცია.

ეპილეფსიური გულყრების კონკრეტული დეფინიცია ქმნის იმის პირობას, რომ იგი მეტი სიზუსტით დიაგნოსტირდეს და პროგნოზირდეს. ეპილეფსიური სინდრომები ჰეტეროგენურია, რადგან სპეციფიკური სინდრომის ცალკეულ კომპონენტებს შორის კავშირი შეიძლება იყოს ტოპოგრაფიული, ეტიოლოგიური, ან საერთოდ ვერ დადგინდეს. ზოგიერთი სინდრომი, მაგალითად, როლანდის ეპილეფსია, კარგადაა განსაზღვრული; სხვა კი – მაგალითად, გამოვლიძების დიდი გულყრები – უფრო ზოგადი ეპილეფსიური სინდრომია. რადგან სინდრომის კონცეფცია საკმაოდ პრაგმატულია და კონსენსუსი მისი დეფინიციის შესახებ არ არსებობს, ამიტომ კლინიკური ღირებულება მხოლოდ კარგად განსაზღვრულ და უკვე ცნობილ სინდრომებს აქვთ.

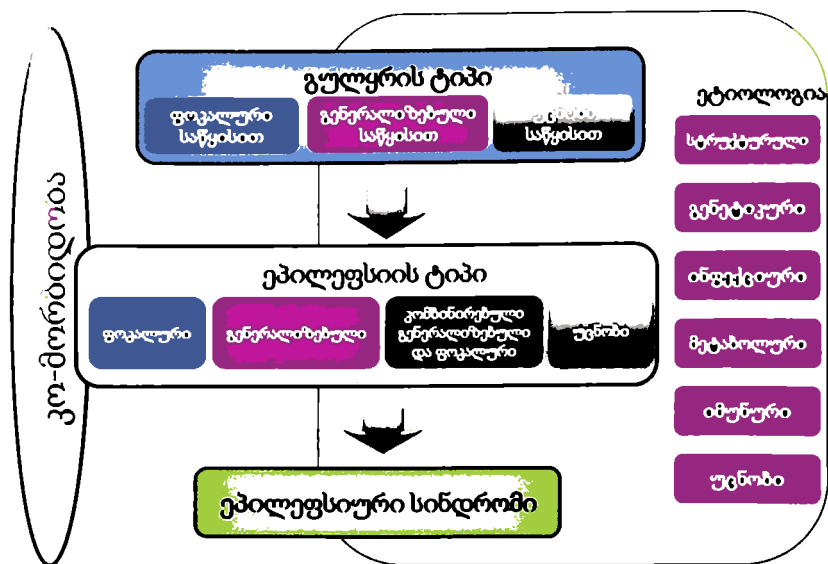
2017 წელს ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის მიერ მოხდა ახალი, უფრო კლინიკური და პრაქტიკული კლასიფიკაციის შემუშავება. მისი უპირველესი მიზანი იყო არამარტო პაციენტების დიაგნოსტიკა, არამედ ეპილეფსიის ირგვლივ კვლევების გაღრმავება, ანტიეპილეფსიური თერაპიის განვითარება და მისი სოციალური საკითხების აქტუალიზება. 2017 წლის კლასიფიკაციაში დიაგნოტიკის პირველ ეტაპზე ყურადღება გამახვილებულია **გულყრის ტიპზე** მისი დაწყების დროის გათვალისწინებით, მეორე ეტაპია **ეპილეფსიის ტიპის** განსაზღვრა. შესაბამისად, პაციენტის დახასიათება შესაძლებელია იმის მიხედვით, თუ ეპილეფსიის რა ტიპი აქვს მას: **ფოკალური ეპილეფსია**, **გენერალიზებული ეპილეფსია**, **კომბინირებული გენერალიზებული და ფოკალური ეპილეფსია** და **ეპილეფსიის უცნობი ტიპი**. დიაგნოსტიკების მესამე ეტაპი, აღნიშნული კლასიფიკაციის მიხედვით, **ეპილეფსიური სინდრომის** დადგენაა, თუ სპეციფიკური სინდრომული დიაგნოსტიკა არის შესაძლებელი.

ახალი კლასიფიკაცია, ასევე, მოიცავს **ეტიოლოგიასაც** დიაგნოსტიკის ნებისმიერ ეტაპზე, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია მეურნელობის ტაქტიკის გან-



საზღვრის დროს. ეტიოლოგია წარმოდგენილია ექვსი ქვეჯგუფის სახით (სტრუქტურული, გენეტიკური, ინფექციური, მეტაბოლური, იმუნური, უცნობი), რომელთა განსაზღვრა მოხდა შესაძლო თერაპიული შედეგის მიხედვით. აღნიშნული კატეგორიები მკაცრად განსაზღვრული არ არის, რადგან შესაძლოა მოხდეს ორი ან ეტიოლოგიური ფაქტორის (მაგალითად, სტრუქტურული დაზიანება, რომელიც გენეტიკური დარღვევის შედეგია) გადაფარვა. აუცილებელია კომორბიდული მდგომარეობების გათვალისწინება.

**სურ. 38-ზე** გამოსახულია 2017 წლის კლასიფიკაცია სხვადასხვა კლინიკური გარემოების გათვალისწინებით. აღნიშნული კლასიფიკაცია არ ასახავს ეპილეფსიის ინტელექტუალურ ან ფსიქიატრიულ გამოვლინებებს. აღნიშნული განსაკუთრებით გასათვალისწინებელია ეპილეფსიური ენცეფალოპათიების დროს, სადაც ეპილეფსიური აქტივობა, მისი მიზეზის მიუხედავად იწვევს ნეიროფსიქიატრიულ გამოვლინებას ან უკვე არსებულის გაუარესებას. სუბკლინიკური ეპილეფსია მხოლოდ ნეიროფიზიოლოგიური ფენომენია და ძირითადად ხასიათდება პაროქსიზმული ეგგ აქტივობით.



სურათი 38. ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის მიერ მოწოდებული ეპილეფსიის კლასიფიკაცია

## ეპილეფსიური გულყრები და ეპილეფსიური სინდრომები დაწყების ასაკის მიხედვით

დაწყების ასაკი წარმოადგენს ეპილეფსიური გულყრების პროგნოზის მნიშვნელოვან დეტერმინანტს და პარამეტრს სინდრომული დიაგნოზის თვალსაზრისით. მონოგრაფიის წინამდებარე მონაკვეთში ნაწილში განხილულია ჩვილობის, ადრეული და მოგვიანებითი ბავშვობის ასაკის და მოზარდობის პერიოდის ეპილეფსიური სინდრომები. დიდი გადაფარვის მიუხედავად, ამგვარი დაყოფა საკმაოდ გამართლებულია კლინიკურ პრაქტიკაში (ცხრ. 15), რადგან აადვილებს ზოგად ორიენტაციას დიაგნოზის თვალსაზრისით დომინანტური გულყრის ტიპის საფუძველზე, ასევე, ხელს უწყობს კვლევის და მკურნალობის მეთოდების ზუსტ შერჩევას და პროგნოზის განსაზღვრას.

ზოგადად,

- ნეონატალური პერიოდი გრძელდება დაბადებიდან 3 თვემდე, ნაცვლად მანამდე მიღებული პირველი 4 კვირისა. აღნიშნულ პერიოდში გულყრები, ძირითადად, ვითარდება სტრუქტურული პათოლოგიის გამო, რაც პროგნოზულად საკმაოდ არაკეთილსაიმედოა. ფებრილური გულყრები სიცოცხლის პირველ 4 თვეს არ აღინიშნება, თუმცა, ინტრაკრანიალი ინფექცია აუცილებლად უნდა იქნეს გამორიცხული გულყრის და ცხელების მქონე ახალშობილთან.

*ჩვილობის და ადრეული ბავშვობის პერიოდი (3 თვიდან 4 წლამდე)* ხასიათდება იშვიათი გულყრებით (ხშირია ფებრილური გულყრები), ან ეპილეფსიური ენცეფალოპათიით. ფოკალური ეპილეფსიები, გამონეული თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანებით, ასევე, შესაძლებელია გამოვლინდეს გულყრებით, რომელიც ვითარდება სიცოცხლის პირველ 2 წელს.

- მოგვიანებითი ბავშვობის და მოზარდობის პერიოდი ხასიათდება იდიოპათიური ეპილეფსიების დიდი სიხშირით. ამ პერიოდისთვის დამახასიათებელია გენეტიკურად განპირობებული როგორც ფოკალური, ისე გენერალიზებული გულყრები, ან ფოკალური არაიდოპათიური (სტრუქტურული) ეპილეფსიები.

## ცხრილი 15. ეპილეფსიური გულყრების კლასიფიკაცია დაწყების ასაკის მიხედვით

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>ნეონატალური პერიოდი</b></p> <p>კეთილთვისებიანი ოჯახური ნეონატალური გულყრები<br/>ადრეული მიოკლონური ეპილეფსია<br/>ოტაპარას სინდრომი</p>                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>ჩვილობის პერიოდი</b></p> <p>ჩვილობის მიგრაციული პარცოული ეპილეფსია<br/>ვესტის სინდრომი<br/>ჩვილობის მიოკლონური ეპილეფსია<br/>დრავეს სინდრომი<br/>არაპროგრესული დაავადებების მიოკლონური ეპილეფსია</p>                                                                                                                                           |
| <p><b>ბავშვობის პერიოდი</b></p> <p>ადრეული ასაკის ბავშვობის კეფის ეპილეფსია (პანაიოტოპულოსის სინდრომი)<br/>ეპილეფსია მიოკლონურ-ასტატური გულყრებით<br/>როლანდის ეპილეფსია<br/>ლენოქს-გასტოს სინდრომი<br/>ეპილეფსიური ენცეფალოპათია გახანგრძლივებული სპაიკ-ტალოვანი განტვირთვებით ძილში<br/>ლანდაუ-კლფენერის სინდრომი<br/>ბავშვთა აბსანს-ეპილეფსია</p> |
| <p><b>მიზარდობის პერიოდი</b></p> <p>იუვენილური აბსანს-ეპილეფსია<br/>იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსია<br/>პროგრესული მიოკლონური ეპილეფსია</p>                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>ყველა ასაკი</b></p> <p>აუტოსომურ-დომინანტური ღამის შუბლის ეპილეფსია<br/>ფოკალური (სიმპტომური, ან შესაძლო სიმპტომური) ეპილეფსიები ნებისმიერი ლოკალიზაციით<br/>რასმუსენის სინდრომი<br/>გელასტიური გულყრები, ასოცირებული ჰიპოთალამურ ჰამარტომასთან<br/>ეპილეფსია გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრებით<br/>რეფლექსური ეპილეფსიები</p>            |

## ნეონატალური პერიოდის გულყრები და ეპილეფსიური სინდრომები

გულყრები სიცოცხლის პირველ 28 დღეს წარმოადგენს მნიშვნელოვან პრობლემას, რაც განპირობებულია, ერთი მხრივ, დიაგნოზის არასრულყოფილად ფორმულირებით, მეორე მხრივ კი – პირიქით, ჰიპერდიაგნოსტიკით.

## ნეონატალური გულყრები

### კლინიკური მიმდინარეობა

ნეონატალური გულყრების ძირითადი ტიპები ნაჩვენებია ცხრ. 16-ში. ყველა ქცევითი პატერნი, ჩვეულებრივ, ასოცირებული რითმულ ეეგ-განტვირთვებთან და ტიპური უფრო დიდი ასაკის ბავშვებში, არ შეიძლება ჩაითვალოს ნეონატალური გულყრის კლინიკურ სიმპტომად. აღნიშნული ეხება კლონურ გულყრებს, რომელიც ამ ასაკში ყოველთვის ფოკალურია და აქვს ფიქსირებული, ან მონაცვლეობითი ლოკალიზაცია (მიგრაციული გულყრები) და მულტიფოკალური გულყრები, როდესაც ვლინდება ასინქრონულობა იმ ფოკუსებს შორის, რომელნიც აგენერირებენ განსხვავებულ რითმებს. გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები ამ ასაკში იშვიათია; მხოლოდ ოჯახურ ნეონატალურ ეპილეფსიას ახასიათებს ის ეეგ-პატერნები, რომელიც ასევე აღინიშნება ბავშვებში. მიოკლონური გულყრები იშვიათია. ტონური და ე.წ სათუთი გულყრები, რომელიც მოიცავს ორალურ, ან ოკულურ, ასევე, სახის მოძრაობებს, თვალის ხამხამს, ან მზერის ფიქსაციას, პედალირების, ან კრივის მსგავს მოძრაობებს და იშვიათად – აპნოეს საკმაოდ ხშირია.

ცხრილი 16. ნეონატალური გულყრების ძირითადი ტიპების დახასიათება

| გულყრის ტიპი                 | კლინიკური აღწერილობა                                                                                                          | იქტური პაროქსიზმული ეგ-განტვირთვები |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| გენერალიზებული ტონურ-კლონური | ტონური შეკუმშვა, რომელსაც თან ახლავს კრთომითი მოძრაობები. ნა-ნახია მხოლოდ კეთილთვისებიანი ოჯახური ნეონატალური გულყრების დროს. | აღინიშნება უმეტეს შემთხვევაში       |
| გენერალიზებული ტონური        | კისრის და სხეულის პოზის მდგრადი და სიმეტრიული მდომარეობა, რომელიც ზოგჯერ პროვოცირდება რაიმე სახის გამღიზიანებლით.             | აღინიშნება იშვიათად                 |
| ფოკალური კლონური             | რიტმული კრთომები, ფოკალური ან მულტიფოკალური (ამ შემთხვევაში – ხშირად ასინქრონული). არ ქრება პოზის შეცვლისას.                  | აღინიშნება ათითქმის ყოველთვის       |
| ფოკალური ტონური              | ერთი კიდურის მდგრადი დაჭიმვა, თვალების დევიაცია, რომელიც არ                                                                   | აღინიშნება ზოგჯერ                   |



|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                          |                               |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                         | ქრება პოზის შეცვლისას.                                                                                                                                                                                                                                   |                               |
| მიოკლონური                                              | არითმული, არაგანმეორებადი გენერალიზებული, ან ფოკალური, ან ფრაგმენტული კრთომები                                                                                                                                                                           | აღინიშნება შემთხვევათა 80%-ში |
| სათუთი ან მინიმალური გულყრები ან მოტორული ავტომატიზმები | მცურავი თვალის კაკლები, ხამხამი, სახის გრიმასული მოძრაობები, წოვის, ღეჭვის, ენის მოძრაობები, ცურვის, კრივის ან პედალირების მსგავსი მოძრაობები, რომელიც ქრება პოზის შეცვლისას და გამოიწვევა გამლიზიანებლის მოქმედებით, არაეპილეფსიური გენეზის შემთხვევაში | აღინიშნება იშვიათად           |

ქცევითი ფენომენების დიდი ჯგუფი, ხშირად ინტერპრეტირებული, როგორც ეპილეფსიური გულყრა, მისი კლინიკური გამოვლინების გამო იშვიათადაა ასოცირებული ეგ-განტვირთვებთან. აღნიშნული მოიცავს, ძირითადად, ტონურ (გენერალიზებულ, ან ფოკალურ) და „სათუთ“ გულყრებს. პაროქსიზმული ეგ-აქტივობა ვლინდება „სათუთი“ გულყრების მხოლოდ 17%-ში. ამგვარი ფენომენი ხშირად ვლინდება სხვადასხვა გამლიზიანებლის მოქმედებისას; მათი სიმძიმე დამოკიდებულია გამლიზიანებლის ინტენსივობაზე. ეს პატერნი ასახავს ე.წ. გამოთავისუფლების ფენომენს, რაც გულისხმობს თავის ტვინი ლეროს სტრუქტურების დიზინჰიბიციას ქერქის დაზიანების საპასუხოდ.

ეგ-განტვირთვის არარსებობა ახალშობილის ჩანანერზე არ ნიშნავს პაროქსიზმის არარეპილეფსიურ ბუნებას, რადგან ამ ასაკობრივ ჯგუფში სავსებით შესაძლებელია ეპილეფსიური გულყრა არსებობდეს ეგ-კორელატის გარეშეც. ეს უკანასკნელი ხშირია განმეორებითი გულყრების დროს ანტიკონვულსანტიების მოქმედების პირობებში, უფრო იშვიათი კი – არანამკურნალებ ჩვილებში. ახალშობილებში ასევე ხშირია ხანმოკლე განტვირთვები, რომელიც გრძელდება 10 წამზე უფრო ნაკლები ( „ხანმოკლე გარდამავალი რითმული განტვირთვები“). აღნიშნული ეგ-ფენომენი იშვიათად უკავშირდება კლინიკურად გამოვლენილ გულყრას. ყოველივე ზემოაღნიშნულის შედეგად, ნეონატალური გულყრების დეფინიცია ჯერ კიდევ შეიცავს ბევრ საკამათო საკითხს; შესაბამისად, მისი ინსიდენსის მაჩვენებელიც ბოლომდე გარკვეული არ არის. ამჟამად ცნობილი მონაცემებით, იგი შეადგენს 0.15 – 1.4 %-ს.

გულყრა შესაძლებელია განვითარდეს როგორც დღენაკლულ, ისე დროულ ახალშობილში. დღენაკლული ახალშობილის გულყრებს კლინიკურად ნაკლებად მძაფრი გამოვლინება აქვს, ეგ-ზე ხშირია სუბკლინიკური განტვირთვები.

ნეონატალური გულყრები, როგორც იზოლირებული მოვლენა იშვიათად აღმოცენდება. ხშირად ხანმოკლე გულყრები ვლინდება სერიულად რამდენიმე საათის, ან დღის მანძილზეც კი და ქრება სპონტანურად, ხშირად – მკურნალობის გარეშე 24-96 საათში. ამგვარი გულყრების საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენს 14.2 წუთს დროული ახალშობილისთვის და 3.1 წუთს – დღენაკლული ახალშობილის შემთხვევაში, თუმცა, ამგვარი სხვაობით აიხსნება ეპილეფსიური სტატუსის სიხშირე დროულ ახალშობილებთან და შედარებით ნაკლები გავრცელება დღენაკლულების შემთხვევაში.

იქტური ეგგ-განტვირთვები შესაძლებელია შედგებოდეს ან ფოკალური რითმული სპაიკებისგან, ან სხვადასხვა სიხშირის მახვილი ტალღებისგან (ალფადან დელტამდე), ასევე, ხშირია მახვილტალღოვანი განტვირთვები როგორც დროულ, ისე დღენაკლულ ახალშობილებში.

აუცილებელია ნეონატალური გულყრების დიფერენცირება ტრემორისა და კრთომებისაგან, რაც ძალზე ხშირია ამ ასაკში და წარმოდგენილია პერიოდული მოძრაობების სახით. ისინი აღმოცენდება ყოველ 5-6 წამში და ქრება პოზის ცვლილების დროს. როგორც წესი, მათი გამოსავალი კეთილსაიმედოა. ხშირად საჭიროა გულყრის დიფერენცირება ძილის კეთილთვისებიანი მოკლონიისგან და ისეთი ვეგეტატიური გამოვლინებისგან, როგორიცაა არაეპილეფსიური აპნოე. ასევე, ძალიან მნიშვნელოვანია ისეთი ატიპური გულყრების დიფერენცირება სხვა მდგომარეობებისგან, რომელთაც ეგგ-ზე ცვლილებები არ აღენიშნება. ამ საკითხის გადაჭრა ხშირად რთულდება, რაც, შესაბამისად, იწვევს ართულებს მკურნალობას.

არაეპილეფსიური პაროქსიზმების კლინიკური ამოცნობა ახალშობილებში ხშირად დიდ სირთულეს არ წარმოადგენს. ყველაზე მარტივი დიაგნოსტიკური ხერხია პაროქსიზმის გამონვევა სხვადასხვა სტიმულაციით, როგორიცაა შეხება ან ჩქმეტა.

### ნეონატალური გულყრების ეტიოლოგია

ნეონატალური გულყრების ძირითდი მიზეზები ნაჩვენებია ცხრ. 17-ში. ინტრაკრანიალი პემორაგია, ან მეტაბოლიზმის თანდაყოლილი დარღვევები, ასევე, ჰიპოქსიურ-იშემიური ენცეფალოპათია ყოველთვის არ განაპირობებს



ეპილეფსიური გულყრების განვითარებას. ჰიპოქსიურ-იშემიური ენცეფალოპათიის შემდგომ განვითარებული გულყრები ძირითადად აღინიშნება 24-48 საათში და ყოველთვის ასოცირებულია ისეთ სიმპტომებთან, როგორიცაა ქცევის დათრგუნვა, ან კომა. ეგ-ზე აღინიშნება მკვეთრად დაქვეითებული, ან არარეგულარული აქტივობა (trace paroxystique).

ლოკალიზებული არტერიული ინფარქტი ფოკალური კლონური გულყრების ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მიზეზია. დადგენილია, რომ ეგ-ჩანაწერით ვერიფიცირებული გულყრების მქონე ახალშობილთა 58%-ში აღინიშნება სხვადასხვა ლოკალიზაციის ინფარქტი.

ინფექციები უპიარტესად ვირუსული ეტიოლოგისაა. თუმცა, მენინგიტის და ენცეფალიტის სიხშირე საკმაოდ მაღალია, რის გამოც ახალშობილობის პერიოდში ხშირად დგება ლუმბალური პუნქციის ჩატარების აუცილებლობა.

ჰიპოკალციემია და ჰიპოგლიკემია უფრო იშვიათია, ამასთან, ისინი განკურნებადი მდგომარეობებია. უფრო მოგვიანებით ჰიპოკალციემია, გამოწვეული ფოსფორის მაღალი შემცველობით ხელოვნურ საკვებ ნარევეში, ამჟამად იშვიათია. მის ძირითად მიზეზად ითვლება გულის დაავადება, რომელსაც უპიარტესად საკმაოდ კეთილსაიმედო პროგნოზი აქვს. აღწერილია გლუკოზის გადატანის დეფექტი პემატონცეფალური ბარიერის გავლით, რისი მიზეზიცაა GLUT1-ცილის გენეტიკურად განპირობებული დეფიციტი, რაც იწვევს მძიმე ჰიპოგლიკორაქიას, თანხლებულს ჰიპოგლიკემიის გარეშე მიმდინარე იზოლირებული გულყრებით. ჩვეულებრივ, დასაწყისი ვითარდება სიცოცხლის პირველი თვის ბოლოს, თუმცა, ასევე აღწერილია ნეონატალური და უფრო მოგვიანებითი დასაწყისიც.

#### ცხრილი 17. ნეონატალური გულყრების ძირითადი მიზეზები

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ჰიპოქსიურ-იშემიური ენცეფალოპათია</b><br>(მეძლეა იყოს როგორც ეპილეფსიური, ისე არაეპილეფსიური პაროქსიზმის მიზეზი)                                                                                                                                                                                                     |
| <b>ინტრაკრანიალური ჰემორაგია</b><br>სუბარაქნოიდული ჰემორაგია (კლონური გულყრები დროულ ახალშობილთან სიცოცხლის 1-5 დღეს)<br>ინტრავენტრიკულური ჰემორაგია (ძირითადად ტონური გულყრები და აპნოეს ეპიზოდები ეგ-კორელატების გარეშე, იშვიათად – ტიპური ეგ-განტვირთვებით)<br>ინტრაცერებრული ჰემატომა (ფოკალური კლონური გულყრებით) |
| <b>ინტრაკრანიალური ინფექციები</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

ბაქტერიული მენინგიტი და/ან აბსცესი  
ვირუსული მენინგოენცეფალიტი

### ცერებრული მალფორმაციები

მიოკლონური და ფოკალური ტონური გულყრები, ინფანტილური სპაზმები

### მეტაბოლური მიზეზები

ჰიპოკალციემია (კლონური, მულტიფოკალური გულყრები)

ჰიპოგლიკემია

ჰიპონატრიემია

ამინოჰაჟების და ორგანული მჟავების ცვლის თანდაყოლილი დარღვევები (ხშირად – ატი-  
პური, ძირითადად – არ არის ასოცირებული ეგვ-ცვლილებებთან)

მოლობდენის კოფაქტორის დეფიციტი

ბილირუბინული ენცეფალოპათია (ატიპური, ეგვ-განტვირთვების გარეშე)

პირიდოქსინ დამოკიდებულება

ბიოტინინდაზას დეფიციტი

კარბოჰიდრატ-დეფიციტური გლიკოპროტეინის სინდრომი

### ტოქსიკური ან მოხსნის სინდრომით გამოწვეული გულყრები

(უმეტესად – არაეპილეფსიური ბუნების)

### ოჯახური ნეონატალური გულყრები

(ლოკალური კლონური შესაბამისი ცვლილებებით ეგვ-ზე)

### უცნობი ეტიოლოგიის „კეთილთვისებიანი“ ნეონატალური გულყრები

(„მეხუთე დღის შეტევები“)

კლონური და აპნოეს შეტევები შესაბამისი ეგვ-კორელატებით

იშვიათი მეტაბოლური მიზეზებიდან აღსანიშნავია პირიდოქსინ-დამოკიდებულება, პირიდოქსალ-დამოკიდებულება და ფოლინის მჟავას მიმართ მგრძნობი-  
არე გულყრები. აღწერილია პირიდოქსინის მიმართ რეზისტენტული, მაგრამ პი-  
რიდოქსალის ფოსფატის მიმართ მგრძნობიარე ნეონატალური გულყრები.

ეპილეფსიური გულყრები, დაკავშირებული თანდაყოლილ მეტაბოლურ  
დარღვევებთან, ჩვეულებრივ, ასოცირებულია მკვეთრად გამოხატულ ნევრო-  
ლოგიურ დისფუნქციასთან. მთავარი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმი არის სიმ-  
პტომების ადრეული გაჩენა, რასაც მოსდევს სიმპტომებისგან თავისუფალი  
პერიოდი რამდენიმე საათის, ან დღის განმავლობაში. მიზეზთა მრავალფე-





როვნება განსაზღვრავს სიმპტომების და ბიოლოგიური ნიშნების დეტალურ ანალიზის საჭიროებას შესაბამისი მკურნალობის დროულად დაწყების მიზნით. გულყრათა ტიპი და ევგ- პარამეტრები ნაკლებად სპეციფიკურია თითქმის ყველა მეტაბოლური დაავადების დროს.

ცერებრული მალფორმაციის გამო განვითარებული გულყრები მოიცავს ინფანტილურ სპაზმებს და მოკლონურ შეტევებს. უცნობი ეტიოლოგიის ნეონატალური გულყრები საკმაოდ იშვიათია.

ნეიროგამოსახვითი კვლევები საკმაოდ ინფორმაციულია ეტიოლოგიის დადგენისათვის. თავის ტვინის ულტრაბგერითი კვლევის საშუალებით დგინდება ცენტრალურად ლოკალიზებული დაზიანება დაავადების მწვავე ფაზაში. კალციფიკაცია, რომლის აღმოჩენა ბმრ-კვლევით საკმაოდ რთულია, ადვილად იდენტიფიცირდება ულტრაბგერითი კვლევით. ახალშობილებში ბმრ-კვლევა ტარდება მიგრაციული დარღვევების დადგენის მიზნით, ხოლო მისი სპექტროსკოპიული რეჟიმი გამოიყენება მეტაბოლური დაავადებების სადიაგნოსტიკოდ მეტაბოლური გამოკვლევების შედეგების მიღებამდე.

## ნეონატალური და ადრეული ჩვილობის ასაკის ეპილეფსიური სინდრომები

### კეთილთვისებიანი ოჯახური ნეონატალური გულყრები

კეთილთვისებიანი ოჯახური ნეონატალური გულყრები წარმოადგენს გენეტიკურ დაავადებას, რომელიც გადაეცემა აუტოსომურ დომინანტური გზით. მისი განმარტებული გენი განთავსებულია 20q ქრომოსომაზე და ახდენს KCNQ2 კალიუმის არხების კოდირებას. იშვიათად აღნიშნული ეპილეფსიური სინდრომის მიზეზია მე-8 ქრომოსომის ანომალია, რომელიც აკოდირებს KCNQ3 არხებს.

გულყრა აღინიშნება დაბადებიდან 2-15 დღეში, მეორდება რამდენიმე დღის მანძილზე და შემდეგ ქრება. შემთხვევათა 14%-ში მოგვიანებით იგი შეიძლება კვლავ აღმოცენდეს. გულყრები გენერალიზებულია, აღწერილია ფოკალური მიმდინარეობაც. ფენოტიპი საკმაოდ მრავალფეროვანია, რადგან ოჯახის ზოგიერთ წევრს აღენიშნება ფებრილური, ან გენერალიზებული გულყრები. დიაგნოზი ემყარება ნათესავებში მსგავსი შეტევების არსებობას, რომლის გადაცემაც ხდება აუტოსომურ-დომინანტური გზით. SCNA2 გენის მუტაცია დამახასიათებელია იმ ტიპის გულყრის დროს, რომელიც იწყება ან ნეონატალურ, ან ჩვილობის პერიოდში.

გულყრები უმეტეს შემთხვევაში თვითლიმიტირებადია, რადგან წყდება რამდენიმე დღის, ან კვირის შემდეგ. ერთი ოჯახის ორ წევრში გულყრები გაცივდა ნეონატალურ პერიოდს და ტრანსფორმირდა როლანდის ეპილეფსიად. პაციენტთა 10-15%-ს აღნიშნება ფებრილური, ან აფებრილური გულყრები ბავშვობის პერიოდში. მათი ფსიქომოტორული განვითარება შეესაბამება ნორმას. გზამკვლევი კეთილთვისებიანი ოჯახური ნეონატალური გულყრების მკურნალობისათვის ჯერჯერობით არ არსებობს. ფენობარბიტალი, ვალპროატი ან ფენიტოინი წარმოადგენს პირველი რიგის პრეპარატებს და გამოიყენება 3-6 თვის განმავლობაში. მონაცემები იმის შესახებ, თუ რა კლინიკური ეფექტი შეიძლება ჰქონდეს ლევეტირაცეტამს, ან ტოპირამატს აღნიშნული სინდრომის მკურნალობაში ცნობილი არ არის.

### კეთილთვისებიანი ოჯახური ჩვილობის ასაკის გულყრები

კეთილთვისებიანი ოჯახური გულყრების აღმოცენება შესაძლებელია არა მარტო ნეონატალურ პერიოდში, არამედ ჩვილობის დროსაც. მათ კეთილთვისებიანი ოჯახური ჩვილობის ასაკის გულყრები ეწოდებათ. აღნიშნული გულყრები, როგორ წესი, ფოკალურია მეორადი გენერალიზაციით ან მის გარეშე. ისინი აღმოცენდებიან უმეტესად კლასტერების სახით და იწყება 3-დან 9 თვის ასაკში. პაციენტებს აქვთ ნორმალური ფსიქომოტორული განვითარება გულყრების დაწყების პერიოდში და კეთილსაიმედო გამოსავალი. აღნიშნული მდგომარეობა გენეტიკურად ჰეტეროგენურია და მისი ლოკუსი იდენტიფიცირებულია მე-19 ქრომოსომის q12-13 მხარზე და მე-16 ქრომოსომის p12-q12 მხარზე, რომელიც ასევე ახდენს ქორეოათეტოზის ალელირებასაც. მუტაცია ასევე აღმოჩენილია მე-2 ქრომოსომის q24-ის მხარის ვოლტაჟ-დამოკიდებულ ნატრიუმის არხის  $\alpha 2$  ქვეერთეულში (SCN2A).

კეთილთვისებიანი არაოჯახური ნეონატალური გულყრები, რომელიც ასევე ცნობილია „მეხუთე დღის გულყრად“ ვლინდება განმეორებითი გულყრების სახით, წარმოდგენილი კლონური, ან აპნოეს ეპიზოდებით სიცოცხლის 3-დან 7 დღემდე. ნევროლოგიური სტატუსი და ინტერიქტური ევგ ნორმაშია, თუმცა, პერიოდულად ევგ-ზე შესაძლოა გამოვლინდეს თეტა-რითმი – ენ theta pointu alternant-ის სახით. მათი გამოსავალი, როგორ წესი, კეთილსაიმედოა.

### KCNQ2 ენცეფალოპათია

KCNQ2 ენცეფალოპათია ბოლო პერიოდში აღწერილია ეპილეფსიური ენცეფალოპათიის, რომელსაც ახასიათებს ნეონატალურ პერიოდში დაწყებული



ლი რეზისტენტული გულყრები და ფსიქომოტორული განვითარების მძიმე დაყოვნება. მისი დაწყების ასაკი კეთილთვისებიანი ოჯახური ნეონატალური გულყრების დაწყების ასაკის იდენტურია (სიცოცხლის პირველი კვირა), ასევე, იდენტურია გულყრის პატერნიც – გამოხატული ტონური კომპონენტი სახესა ან კიდურებში კლონური მოძრაობების თანხლებით, ან მათ გარეშე. მოტორული კომპონენტები ხშირად თანხლებულია ავტონომიური გამოვლინებებით, როგორიცაა აპნოე და დესატურაცია. შემდგომი ევოლუცია განსხვავდება კეთილთვისებიანი ოჯახური ნეონატალური გულყრების ევოლუციისგან, რადგან გულყრათა სიხშირე დრამატულად იზრდება, ზოგჯერ – საათში 10-მდე გულყრის სახით. ინტერიქტური ეგე, როგორც წესი, აბნორმულია და წარმოდგენილია დათრგუნვით, ან მულტიფოკალური ეპილეფსიური აქტივობით. მკურნალობა ხშირად უეფექტოა. ბავშვთა დიდ ნაწილში გულყრები წყდება სიცოცხლის პირველ, ან მეორე წელს, მათ ფსიქომოტორულ განვითარებაში რჩება გამოხატული დაყოვნება. აღწერილია კარბამაზეპინის ეფექტურობის ერთეული შემთხვევები, თუმცა ფსიქომოტორულ განვითარებაში ასეთ შემთხვევებშიც რჩება მძიმე დაყოვნება.

### **CDKL5 მუტაციასთან ასოცირებული ეპილეფსიური ენცეფალოპათია**

**CDKL5 მუტაციასთან ასოცირებული ეპილეფსიური ენცეფალოპათია** პირველად აღწერილი იქნა 2003 წელს. აღნიშნული სინდრომის დროს გულყრების დებიუტი აღინიშნება სიცოცხლის პირველ 3 თვეს. აღწერილია მისი მიმდინარეობის სამი ფაზა: პირველ ფაზაში იწყება ხშირი, ხანმოკლე გულყრები, ჰიპოტონია და თვალის სუსტი კონტაქტი. შესაბამისი მკურნალობის დაწყების პირობებშიც კი პირველი ფაზა გადადის მეორე ფაზაში, რომელიც წარმოდგენილია ეპილეფსიური სპაზმების სახით ჰიფსარიტმიით, ან მის გარეშე. აღნიშნულ მეორე ფაზას მოსდევს მესამე ფაზა, რომელშიც ვითარდება რეზისტენტული ეპილეფსია წარმოდგენილი მრავალფეროვანი გულყრებით, მათ შორის – მიოკლონური და ტონური განტვირთვებით. საკმაოდ მკაფიო გულყრის პატერნი, ცნობილი „ჰიპერმოტორული ტონური სპაზმების“ სახელით აღმოცენდება დაავადების პირველ, ან მეორე ეტაპზე. რადგან სინდრომი უმეტესად აღინიშნება გოგონებში და თან ახლავს ქალას გარემომონერილობის დინამიკის დაქვეითება და ხელის სტერეოტიპული მოძრაობები, ამიტომ დადგა საკითხი მისი, როგორც რეტის სინდრომის ქვესახეობად განხილვის შესახებ. მაგრამ ეს ჰიპოთეზა არ დადასტურდა.

## ფოკალური ნეონატალური გულყრების და ინსულტის სინდრომი

ფოკალური ნეონატალური გულყრების და ინსულტის სინდრომი ვითარდება სიცოცხლის მე-2-7 დღეს და წარმოდგენილია ფოკალური კონური გულყრების სახით, რომელიც რჩება ლოკალიზებული სხეულის დაზიანებულ მხარეს. დიაგნოზის დასტურდება ნეიროგამოსახვითი კვლევით, რომელზეც დგინდება შუა ცერებრული არტერიის საირიგაციო უბნის შესაბამისი არეების ინფარქტი. პროგნოზი კეთილსაიმედოა, თუმცა, ჰემიპლეგია რჩება შემთხვევათა ნახევარში; ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა აღინიშნოს დასწავლის დარღვევებიც.

მძიმე ნეონატალური ან ჩვილობის ეპილეფსიები აღმოცენება-დათრგუნვის პატერნით (ადრეული ინფანტილური ეპილეფსიური ენცეფლოპათიები აღმოცენება-დათრგუნვის პატერნით, ან ოტარას სინდრომი და ადრეული ნეონატალური მიოკლონური ენცეფალოპათია) განხილულია მონაკვეთში ჩვილობის და ადრეული ასაკის ეპილეფსიების . შესახებ

პრენატალური გულყრების აღმოჩენა ხდება ულტრაბგერითი კვლევით. ისინი აღმოცენდება პირიდოქსინის დამოკიდებულების გამო თავის ტვინის სხვადასხვა მალფორმაციის დროს.

### ნეონატალური გულყრების პროგნოზი

ნეონატალური გულყრების პროგნოზი ძირითადად დამოკიდებულია მათ მიზეზებზე. გულყრების შესაძლო ზეგავლენა თავის ტვინის დაზიანებაზე ჯერ კიდევ საკამათოა.

ყველაზე უფრო არაკეთილსაიმედო პროგნოზით ხასიათდება თავის ტვინის დისპლაზიებით გამოწვეული გულყრები (ხშირად ემორჩილება ქირურგიულ მკურნალობას, მით უმეტეს – დაავადების ადრეულ სტადიაზე), რომელსაც მოსდევს ჰიპოქსიურ-იშემიური ენცეფალოპათია და ნეონატალური ინფექციები. აღნიშნული დაავადებების შემთხვევაში ხშირია სიკვდილიანობა და მოგვიანებით – ეპილეფსიების, ინტელექტუალური უნარშეზღუდვის და ცერებრული დამბლის განვითარება. და პირიქით, ზოგიერთი მეტაბოლური, ან უცნობი ეტიოლოგიის გულყრების პროგნოზი, აღმოცენებულს თუნდაც სიცოცხლის პირველ ორ დღეს, შედარებით უფრო კეთილსაიმედოა. ინტერიქტური ეგ-ს პროგნოზული ღირებულება ნეიროგანვითარების გამოსავლის შეფასების თვალსაზრისით საკმაოდ მაღალია. დადგინდა, რომ პროგნოზი უფრო კეთილსაიმედოა დროული ახალშობილების შემთხვევაში დღენაკლულებთან შედარე-

ბით. არაკეთილსაიმედო გამოსავლის პრედიქტორებია სარნატის მე-3 დონე, ცერებრული დისგენეზიები, გართულებული ინტრავენტრიკულური ჰემორაგიები, ინფექციები დღენაკლულ ახალშობილებთან, აბნორმული ეგე-პატერნები და პოლიფარმაცია ეპილეფსიების მკურნალობის მიზნით. მხოლოდ კლონური გულყრები სახის კუნთების ჩართვის გარეშე ხასიათდება კეთილსაიმედო პროგნოზით, ხოლო გენერალიზებული მიოკლონური გულყრები დღენაკლულ ახალშობილებში ასოცირებულია სიკვდილიანობის მაღალ მაჩვენებელთან.

### ნეონატალური გულყრების მკურნალობა

სიმპტომური მკურნალობა აუცილებელია იმ მკურნალობასთან ერთად, რომელიც მიმართულია გულყრის გამომწვევი მიზეზის კორექციისკენ. აღნიშნული მოიცავს სასუნთქი და სასიცოცხლო ფუნქციების (გულისცემის სიხშირე, არტერიული წნევა და ა.შ.) შენარჩუნებას და სპეციფიკური თერაპიის ჩატარებას (მაგალითად, ჰიპოკალციემიის, ჰიპომაგნიემიის და ზოგჯერ – ჰიპოგლიკემიის კორექციას). პირიდოქსინით და პირიდოქსალის ფოსფატით შევსება, ასევე, საჭიროა გარკვეულ შემთხვევებში. 100 მგ პირიდოქსინი ითვლება სტანდარტულ მკურნალობად გულყრების მქონე ახალშობილთა დიდი ნაწილში. მისი ჭარბი გამოყენება სარისკოა ჰიპოტონიის და აპნოეს განვითარების საშიშროების გამო.

ახალშობილთა ეპილეფსიების მკურნალობის ყველაზე ეფექტურ პრეპარატებად დღემდე ითვლება ფენობარბიტალი ან ფენიტოინი, თუმცა, ისინი ეფექტურია შემთხვევათა 50%-ში. რეკომენდებულია მათი გამოყენება მაღალი დოზებით (ფენიტოინი – ერთჯერადი ინტრავენური დოზით 20 მგ/კგ; მისი გამოწერება სარისკოა; ამიტომ შემდეგი დოზების მიღებამდე საჭიროა შრატში მისი კონცენტრაციის განსაზღვრა; ფენობარბიტალი, 20-25 მგ/კგ/დღეში - ზოგიერთი ავტორის მონაცემით კი- 30-120 მგ/კგ/დღეში განაწილებით 10 მგ/კგ ბოლუსით ყოველ 30 წუთში). აღნიშნული მკურნალობის პროცესში აუცილებელია სუნთქვის ფუნქციის მონიტორინგი. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ანტიეპილეფსიურ მკურნალობას აქვს უარყოფითი ზეგავლენა თავის ტვინის განვითარებაზე. დადგენილია, რომ ახალშობილობის პერიოდში ფენობარბიტალის და ფენიტოინის გამოყენება ამცირებს მიმდინარე გულყრების სიხშირეს, მაგრამ ისინი ვერ ახდენენ მომავალში მათი განვითარების პრევენციას. აღსანიშნავია ისიც, რომ ანტიეპილეფსიური პრეპარატები შესაძლოა ზემოქმედებ-

დნენ კლინიკურად გამოვლენილი გულყრების სიხშირეზე, თუმცა, იქტურ ეგზეზზე მათი ზეგავლენა მინიმალურია.

ბენზოდიაზეპინები, განსაკუთრებით – ლორაზეპამი, ხშირად გამოიყენება როგორც პირველი რიგის პრეპარატი, ან გამოიყენება მონოთერაპიის სახით. ასევე აღსანიშნავია მიდაზოლამის ეფექტური ზემოქმედება იმ ახალშობილებში, რომელთა გულყრებიც არ დაემორჩილა მკურნალობას ფენობარბიტალით, ან ფენიტოინით.

ბენზოდიაზეპინებით, როგორც პირველი რიგის პრეპარატებით მკურნალობა ზოგჯერ მაინც საჭიროებს, დამატებით, სხვა პრეპარატების გამოყენებასაც. ამ მიზნით ხშირად გამოიყენებლიდოკანი და პარალდეჰიდი. აუცილებელია შემანარჩუნებელი მკურნალობის ფრთხილი მონიტორინგი, რადგან ანტიეპილეფსიური პრეპარატების უმეტესობა ნეონატალურ პერიოდში ნელა მეტაბოლიზდება და ინვეს კუმულაციის რისკის განვითარებას. შესაბამისად, ნეონატალურ ასაკში ანტიეპილეფსიური მკურნალობის ხანგრძლივი გამოყენება არ არის გამართლებული, გარდა ისეთი შემთხვევებისა, სადაც გულყრის მიზეზი თავის ტვინის დიდი ზომის სტრუქტურული დაზიანებაა.

ნეონატალური გულყრების მკურნალობა საკმაოდ ბევრ სირთულეს უკავშირდება. ორი ყველაზე მეტად გამოყენებული პრეპარატი – ფენობარბიტონი და ფენიტოინი – კლინიკურ პრაქტიკაში შემოღებული იქნა 1912 და 1938 წელს მოზრდილთა გულყრების სამკურნალოდ. მცირეა ინფორმაცია იმის შესახებ, თუ რა ზეგავლენას ახდენს ისინი უჯრედის და სინაპსების დონეზე, ან თავის ტვინის ადრეულ განვითარებაზე.

Cochrane-ის მონაცემთა ბაზაზე დაყრდნობით, ნეონატალურ პერიოდში ანტიკონვულსანტების გამოყენება მკვეთრი ჩვენების გარეშე მიზანშეწონილი არ არის. აღნიშნული მონაცემთა ბაზა უპირატესად ეფუძნება პერინატალურ ასფიქსიასთან დაკავშირებულ გულყრებს, სადაც ასევე მითითებულია ანტიკონვულსანტების გამოყენების შეზღუდვა პერინატალური ასფიქსიის დროს რუტინულ კლინიკურ პრაქტიკაში, გარდა იმ შემთხვევებისა, სადაც ადგილი აქვს გახანგრძლივებულ ან, ხშირ, კლინიკურად გამოვლენილ ეპილეფსიურ შეტევებს.

გავრცელებული აზრი იმის შესახებ, რომ გულყრები აუცილებლად საჭიროებს მკურნალობას მათი მავნე ზემოქმედები გამო, მაღალი დონის სამეცნიერო მტკიცებულებებით არ არის დადასტურებული. უსაფრთხო და ეფექტიანი მკურნალობის სტრატეგიის განვითარება საჭიროებს რანდომიზებულ, კონტროლირებად კვლევებს და პაციენტთა საკმარის რაოდენობას, რათა დადას-

ტურებული იქნეს გულყრით გამოწვეული სიკვდილიანობის და ნეიროგანვითარების მძიმე დაყოვნების შემცირება მკურნალობის პირობებში.

ნეონატალური გულყრების მკურნალობის მიზნით შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს მარყუჟოვანი-დიურეზული საშუალება – ბუმეტაიდინი, თუმცა, მისი, როგორც დამხმარე საშუალების ეფექტიანობა ფენობარბიტალთან ერთად გულყრებით მიმდინარე ჰიპოქსიურ-იშემიური ენცეფალოპათიის მქონე ახალშობილებში არ დადასტურდა. გარდა ამისა, გამოითქვა აზრი, რომ ბუმეტაიდინი იწვევს სმენის დაქვეითებას, რამაც საჭირო გახადა კიდევ უფრო ღრმა და დეტალური კვლევების ჩატარება ამ მიმართულებით.

არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ ჰიპოთერმია იწვევს არამართი ანტიეპილეფსიური მკურნალობის ეფექტის გაძლიერებას, არამედ ამცირებს მათ ნეიროტოქსიურ ზეგავლენასაც; ასევე განიხილება ამ მიზნით ლითიუმის და მელატონინის გამოყენების საკითხიც.

2011 წელს ეპილეფსიასთან მეზრძოლი საერთაშორისო ლიგის მიერ, მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციასთან ერთად, გამოქვეყნდა ნეონატალური გულყრების გზამკვლევი – მტკიცებულებებზე დაფუძნებული დოკუმენტი, რომელიც მოიცავს სადიაგნოსტიკო და სამკურნალო რეკომენდაციებს ჯანდაცვის სექტორის სხვადასხვა დონეზე.

### ჩვილობის და ადრეული ასაკის ბავშვობის ეპილეფსიები

თითქმის ყველა სახის ეპილეფსია, მათ შორის – ფოკალური გულყრები უმეტესად იწყება ჩვილობის და ადრეულ ასაკში. ასევე, ამ ასაკში აღინიშნება ეპილეფსიების ისეთი იშვიათი ფორმების დებიუტი, როგორიცაა ჩვილობის მიოკლონური ეპილეფსია და, განსაკუთრებით, ეპილეფსიური ენცეფალოპათიები (ვესტის სინდრომი, დრავეს სინდრომი, ლენოქს-გასტოს სინდრომი). აღნიშნულ ასაკში შესაძლოა დაიწყოს მიოკლონურ-ასტატური გულყრებით მიმდინარე ეპილეფსიებიც.

ჩვილებში და 2-3 წლამდე ასაკის ბავშვებში დომინირებს ქცევითი დარღვევები, ვიდრე ეპილეფსიური გულყრები. ასევე აღსანიშნავია როგორც ქცევითი, ისე კოგნიტური ფუნქციების რეგრესიც. ტერმინი „ეპილეფსიური ენცეფალოპათია“ ხშირად სწორედ აღნიშნულ ფენომენს ასახავს, რაც ხაზგასმით გულისხმობს, რომ ეპილეფსია თავისთავად მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მენტალური დაყოვნების განვითარებაში.

დაბოლოს, ჩვილობის და ადრეული ასაკის ბავშვობის პერიოდში ცნს განსაკუთრებით მგძნობიარეა ყოველგვარი გარე გამღიზიანებლის, განსაკუთრებით – ცხელების მიმართ. მართალია, ფებრილური გულყრები, მათი ეპიზოდურობიდან გამომდინარე, არ წარმოადგენს ეპილექსიას, ეს საკითხი მაინც იქნება განხილული მონოგრაფიის წინამდებარე მონაკვეთში, რადგან ფებრილური გულყრები მთელ რიგ დიაგნოსტიკურ და თერაპიულ პრობლემებს განაპირობებს.

## ჩვილობის და ადრეული ასაკის ბავშვობის ეპილექსიური ენცეფალოპათიები

ტერმინი „ეპილექსიური ენცეფალოპათია“ ყოველთვის ზუსტად არ არის ინტერპრეტირებული. ის ხშირად გულისხმობს ეპილექსიებს, რომელიც იწვევს კოგნიტურ და ქცევით დარღვევებს. ეპილექსიური ენცეფალოპათიები აღინიშნება როგორც გენეტიკურად დეტერმინირებული ეპილექსიების დროს, რომელთაც თან ახლავს თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანება, ან სუბკლინიკური განტვირთვები ეეგ-ზე. ტერმინი „ეპილექსიური ენცეფალოპათიები“, ასევე, შეიძლება იქნეს გამოყენებული იმ ეპილექსიების დროსაც, სადაც გულყრის განმაპირობებელი ძირითადი დაავადებით ვერ ხერხდება განვითარებითი და/ან ქცევითი დარღვევების ახსნა.

ეპილექსიური ენცეფალოპათიების მიზეზი ხშირად ვერ დგინდება. ზოგიერთი მდგომარეობის დროს (მაგალითად, დრავეს სინდრომი) კლინიკური გამოვლინება „განვითარებითი“ და „ეპილექსიური“ კომპონენტების კომბინაციის შედეგია. თუმცა, შესაძლებელია სხვადასხვა სინდრომს საფუძვლად ერთი მექანიზმი ედოს. ძირითადი პრობლემა ამ დროს არის ის, თუ როგორ შეკავდეს ეპილექსიური პროცესი – ფარმაკოლოგიური საშუალებებით, თუ ქირურგიული ჩარევით, რათა გულყრების კუპირებასთან ერთად გაუმჯობესდეს კოგნიტური გამოსავალი. მონოგრაფიის ამ მონაკვეთში აღნიშნული ტერმინის გამოყენება მოხდება ძირითადი ეპილექსიური ენცეფალოპათიების აღნიშვნისათვის, როგორიცაა ვესტის სინდრომი, ლენოქს-გასტოს სინდრომი, დრავეს სინდრომი, ლანდაუ-კლუფნერის სინდრომი და ძილის ელექტრული სტატუსი, ასევე, განხილული იქნება შედარებით უფრო გვიან აღწერილი კეთილთვისებიანი მიგრაციული პარციული გულყრა.



## ინფანტილური სპაზმები (მათ შორის – ვესტის სინდრომი)

კლასიკური სინდრომი, ცნობილი ინფანტილური სპაზმების, ან ვესტის სინდრომის სახელწოდებით, მოიცავს სამ ძირითად კომპონენტს: ჩვილობის ეპილეფსიურ სპაზმებს, ინტერიქტურ ეგ-განტვირთვებს პიფსარიტმიის სახით, რომელიც თან ახლავს გულყრებს ტიპური, ან მოდიფიცირებული სახით და კოგნიტური და ქცევითი რეგრესიის განვითარებას. აღნიშნული ტრიადის რომელიმე ერთი კომპონენტი შეიძლება არ იყოს (ძირითადად – პიფსარიტმია) და გამოვლინდეს ისეთი დამატებითი ნიშნები, როგორიცაა ფოკალური გულყრები, კეროვანი ნეეროლოგიური ცვლილებები და ა.შ. ვესტის სინდრომის სიხშირე შეადგენს 3-4.5 ყოველ 10 000 ცოცხალ ახალშობილზე. ტერმინი ვესტის სინდრომი მიზანშეწონილია გამოყენებული იქნეს იმ შემთხვევაში, სადაც ადგილი აქვს ეპილეფსიური ინფანტილური სპაზმების, ქაოსური ინტერქიტური ეგ-პატერნების და განვითარების რეგრესიის გამოვლინებას.

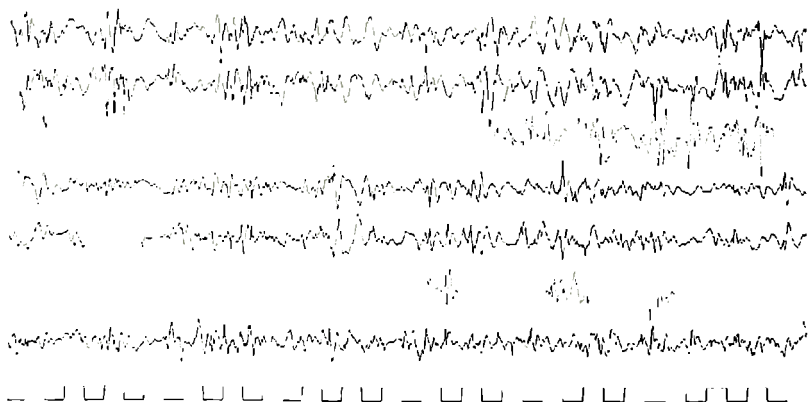
ვესტის სინდრომი, ჩვეულებრივ, იწყება სიცოცხლის პირველ წელს, პიკს აღწევს 4-დან 10 თვემდე ასაკში; უფრო იშვიათად ეპილეფსიური სპაზმები იწყება დაბადებიდან საკმაოდ მალე. ეპილეფსიური სპაზმები შეიძლება განვითარდეს ჩვილობის ასაკის მიღმაც და განაპირობოს ვარდნის, ან თავის ჩაქინდვრის შეტევები.

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმები წარმოადგენს ყველაზე დამახასიათებელ და, ხშირად, გულყრის ერთადერთ ტიპს ვესტის სინდრომის დროს და შესაძლოა წინ უძღვოდეს, ან თან ახლდეს, ან მოსდევდეს გულყრის სხვა ტიპებს. სპაზმები უეცარია, ხშირად – ორმხრივი, ვლინდება კისრის, სხეულის და კიდურების ტონური შეკუმშვის სახით როგორც მომხრელ, ისე გამშლელ კუნთებში. კუნთების შეკუმშვა გრძელდება 2 წამზე ნაკლები და შესაძლებელია მოსდევდეს ნაკლებად ინტენსიური შეკუმშვა ქცევის შეჩერებით, ან მის გარეშე, რომელიც გრძელდება 10 წმ. სპაზმები ზოგჯერ იზოლირებულია, თუმცა, უხშირესად ვლინდება სერიულად 100-მდე შეკუმშვის სახითაც კი, შუალედით 5-30 წმ-მდე. სპაზმების განმეორებითი ხასიათი წარმოადგენს მნიშვნელოვან დიაგნოსტიკურ გასაღებს. იზოლირებული სპაზმი, როგორიცაა თავის მსუბუქი ჩაქინდვრა, თვალის კაკლების ზევით ატანა, ან მხრების აჩეჩვის მსგავსი მოძრაობები ხშირად ინტერპრეტირდება, როგორც ნაწლავთა კოლიკის, მოროს რეფლექსი ან სხვა რაიმე სახის კეთილთვისებიანი ფენომენი.

კლინიკური ვარიანტები, განსაკუთრებით – უნილატერალური სპაზმები საკმაოდ ხშირია; შეიძლება გამოვლინდეს ასიმეტრიული და, თუნდაც, ცალმხრივი სპაზმები, ასოცირებული ეგ-ზე კონტრალატერალურ მხარეს ეპილეფტიფორმულ აქტივობასთან, რაც მიუთითებს ინფანტილური სპაზმების ქერქული გენერატორის არსებობაზე. აბნორმული ქერქული განვითარება წარმოადგენს ასიმეტრიული ინფანტილური სპაზმების ერთ-ერთ ყველაზე ხშირ მიზეზს. გამომდინარე იქიდან, რომ ფოკალური დისპლაზიური დაზიანება ხშირად ადვილად ემორჩილება ქირურგიულ ჩარევას, შესაბამისი ფოკალური დაზიანების ადრეული აღმოჩენა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სათანადო მკურნალობის სტრატეგიის დასახვის თვალსაზრისით. გულყრათა სხვა ტიპები შეიძლება წინ უძღოდეს, ან თან ახლდეს სპაზმებს.

ეპილეფსიური სპაზმების იქტური ეგ, ჩვეულებრივ, წარმოადგენს გენერალიზებულ, მაღალამპლიტუდიან ნელტალღოვან აქტივობას, რომელიც თანხვედრაშია გულყრის კლინიკურ გამოვლინებასთან და ხშირად შერეულია სწრაფტალღოვან რითმებთან.

**ჰიფსარიტმია (სურ. 39)** არის ყველაზე უფრო დამახასიათებელი ინტერიქტური ეგ- პატერნი, ასოცირებული ვესტის სინდრომთან. მისთვის დამახასიათებელია მაღალამპლიტუდიანი ნელი ტალღების ქაოსური აღმოცენება, რომელიც შერეულია რანდომულ, მულტიფოკალურ ასინქრონულ სპაიკებსა და მახვილ ტალღებთან.



სურათი 39. ჰიფსარიტმია ინფანტილური სპაზმების მქონე ბავშვთან. ძილის ეგ-ზე ვლინდება მაღალამპლიტუდიანი, დეზორგანიზებული ფონური აქტივობა მულტიფოკალურ, არარეგულარულ სპაიკებთან და ტალღებთან ერთად. ძილის ნორმალური ეგ-პატერნები არ აღინიშნება.

ნელი ძილის დროს, პოლისპაიკების აღმოცენება, რომელნიც იზოლირებულია ნაკლებად აქტიურ პოტენციალებთან საკმაოდ ტიპური ფენომენია. რადგან ჰიფსარიტშია ინვეეს კოგნიტურ და ქცევით დისფუნქციას, გარკვეული ნევროლოგიების მიერ გამოითქვა მოსაზრება, რომ იგი არ უნდა იქნეს განხილული როგორც *stricto sensu* „ინტერიქტური“ პატერნი, რადგან ზოგადი ელექტროკლინიკური სურათი წარმოადგენს გახანგრძლივებულ, იქტურ სტატუსს მოდიფიცირებულს მეტ-ნაკლებად ადვილად აღმოსაჩენი „იქტური მოვლენებით“.

**მოდიფიცირებადი ჰიფსარიტის** დროს ფონური აქტივობა შენარჩუნებულია, ხოლო ლოკალურად ვლინდება სინქრონული სპაიკ-ტალღოვანი აქტივობა. ამგვარი ელექტროგრაფიული სურათი აღინიშნება შემთხვევათა 40-70%-ში. უნილატერალური ჰიფსარიტშია საკმაოდ იშვიათია, ჩვეულებრივ, ასოცირებულია უნილატერალურ სპაზმებთან. რამდენიმე სხვა ტიპის ეგ-პატერნი შეიძლება ინფანტილურ სპაზმებთან იყოს ასოცირებული; მხოლოდ 60%-ში აქვს ადგილი ნამდვილ ან მოდიფიცირებულ ჰიფსარიტშიას. ზოგიერთი ჩვილის შემთხვევაში შეიძლება აღინიშნოს დისოციაცია: დაავადების დასაწყისში, ან მის მოგვიანებით ეტაპზე გამოვლინდეს არაპაროქსიზმული ეგ, კლინიკური ეპილეფსიური სპაზმების არსებობის მიუხედავად.

**ფოკალური ეგ-პატერნები** შეიძლება გამოვლინდეს ჰიფსარიტშიასთან ერთად სპაიკების ფოკუსის ან ლოკალიზებული ნელი ტალღების სახით უფრო მეტად ძილის დროს. მათ საკმაოდ დიდი კლინიკური მნიშვნელობა აქვს, რადგან. მიუთითებს რა ქერქულ დაზიანებაზე, კლინიკისტებს ეხმარება თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანების – როგორც მნიშვნელოვანი ეტიოლოგიური ფაქტორის – განსაზღვრებაში.

**განვითარების დეფიციტი** შემთხვევათა 68-85%-ში აღინიშნება სპაზმების დაწყებამდე. იგი თავდაპირველად განისაზღვრება, როგორც განვითარების დაყოვნების მსუბუქი ფორმა, რადგან ადრეულ ასაკში განვითარების დეტალური შეფასება საკმაოდ რთულია. ჩვილებში, სადაც გულყრების დაწყებამდე განვითარება ნორმის ფარგლებში იყო, ქცევის რეგრესი უფრო ადვილად შესაჩნევი ხდება, რადგან ჩვილი კარგავს ინტერესს გარშემო მყოფი სამყაროს მიმართ, ასევე, ზოგჯერ ადგილი აქვს უკვე შეძენილი სოციალური უნარების თანდათან გაქრობას, რომელიც ადვილად შესამჩნევია მშობლებისთვის. განვითარების რეგრესი ზოგჯერ სინდრომის პირველი გამოვლინებაა, სპაზმები კი იწყება მოგვიანებით, ან ძნელად შესამჩნევია. ამიტომაც, ნებისმიერი ჩვილის

შემთხვევაში, რომელთანაც ადგილი აქვს განვითარების რეგრესს სიცოცხლის პირველ წელს, აუცილებლად გასათვალისწინებელია ვესტის სინდრომის შესაძლო არსებობა. განვითარება, ჩვეულებრივ, უმჯობესდება გულყრების კუპირებასთან ერთად, თუმცა, კოგნიტური ფუნქციების ნორმალიზებას რამდენიმე კვირა, თვეებიც კი ესაჭიროება გულყრების შეწყვეტის შემდეგ.

**აუტისტური სიმპტომები** ხშირად აღინიშნება ვესტის სინდრომის დაწყებისთანავე. იგი შესაძლოა განხილულ იქნეს, როგორც მისი შედეგი. ბევრი მკვლევარის მიერ ხდება მისი დაყოფა მწვავე ფაზად, რომელიც მოიცავს აღქმის და კომუნიკაციის დარღვევებს, მოგვიანებით – კოგნიტურ პრობლემებსაც.

ვესტის სინდრომის დიაგნოსტიკა საკმაოდ ადვილია, თუ სახეზეა განმეორებითი სპაზმები და მასთან დაკავშირებული სხვა კლინიკური ნიშნები. თუმცა, პირველადი ჯანდაცვის რგოლის ექიმების მხოლოდ 12 %-ს აქვს შესაბამისი ცოდნა, რომ ამოიცნოს იგი დროულად, ხოლო მათი 15%-ის მიერ იგი ინტერპრეტირდება, როგორც ნაწლავთა კოლიკასთან ასოცირებული მოძრაობითი დარღვევები. ჩვილობის პერიოდის კეთილთვისებიანი მიოკლონია არის აქსიალური კუნთების კრთომის მსგავსი მოძრაობები, რომელიც ინფანტილური სპაზმების თითქმის იდენტურია, თუმცა, ეგ ნორმის ფარგლებშია. აღნიშნული არაეპილეფსიური ფენომენი შეიძლება იყოს ტიკების, ან გრატიფიკაციის გამოვლინება. ეპილეფსიის სხვა ფორმები, განსაკუთრებით – მიოკლონური ეპილეფსიები (როგორც იდიოპათიური, ისე უცნობი ეტიოლოგიის) ასევე შეიძლება შეცდომით იქნეს ინტერპრეტირებული, როგორც ინფანტილური სპაზმები; მათი პროგნოზი საკმაოდ კეთილსაიმედოა. ადრეული დასაწყისის ლენოქს-გასტოს სინდრომი ძნელად დიფერენცირდება ვესტის სინდრომისგან, რადგან ამ შემთხვევაშიც შეიძლება გულყრები განვითარდეს კლასტერების სახით.

ინფანტილური სპაზმების პროგნოზი დამოკიდებულია ეტიოლოგიაზე. ამის გამო დეტალური ნევროლოგიური ანამნეზი, ზუსტ კლინიკურ და ეგ-პარამეტრებთან კომბინაციაში, წარმოადგენს მნიშვნელოვან გასაღებს სწორი და დროული დიაგნოსტიკისათვის.

აუცილებელია სიმპტომური და კრიპტოგენური სპაზმების მკვეთრი გამოიჯვნა. კრიპტოგენური შემთხვევების დროს მიზეზი უცნობია, გულყრების დაწყებამდე ჩვილის განვითარება ნორმალურია. ტერმინი „კრიპტოგენური“ არ გამორიცხავს დაზიანების არარსებობას, რის გამოც მისი გამოიჯვნა სიმპტომურიდან საკმაოდ რთულდება. კრიპტოგენური ეპილეფსიური სპაზმები

აღნიშნება შემთხვევათა 10-15 %-ში, ხოლო მისი გამოსავალი, სიმპტომურის-გან (სტრუქტურული/მეტაბოლური) განსხვავებით, ხშირად კეთილსაიმედოა.

აღწერილია ინფანტილური სპაზმების იდიოპათიური ფორმები, კარგი პროგნოზით და სპეციფიკური კლინიკური და ეეგ-მახასიათებლებით. თუმცა, გარკვეულ შემთხვევებში ეტიოლოგიური ჯგუფების დიფერენცირება მხოლოდ და მხოლოდ კლინიკური ან ეეგ-მახასიათებლების (იქტური ან ინტერიქტური) მიხედვით შეუძლებელია. სტრუქტურული მიზეზები ძირითადად აღინიშნება თავის ტვინის მალფორმაციების და ნეიროკანის სინდრომების დროს. მსხვილი მალფორმაციები მოიცავს ლისენცეფალიას, პაქიგირიას, დიფუზურ ქერქვეშა პეტეროტოპიას და კორძიანი სხეულის აგენეზიას, განსაკუთრებით – აიკარდის სინდრომს. ტუბეროზული სკლეროზი ეტიოლოგიური ფაქტორია შემთხვევათა 10-20%-ში. ფოკალური ქერქული დისპლაზია შეიძლება იყოს ვესტის სინდრომის ერთადერთი და ყველაზე მნიშვნელოვანი ეტიოლოგიური ფაქტორი. ქრონიკული თანდაყოლილი და შეძენილი დაზიანებები წარმოადგენს დანარჩენ ეტიოლოგიურ ფაქტორებს სიმპტომური ვესტის სინდრომის დროს. მეტაბოლური დარღვევები საკმაოდ იშვიათად განაპირობებს ეპილეფსიური სპაზმების განვითარებას. იშვიათად, ქრომოსომული დარღვევების დროს შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს მის განვითარებას.

ვესტის სინდრომი, ჩვეულებრივ, სპორადული დაავადებაა, გარდა მეტაბოლური მიზეზით განპირობებული შემთხვევებისა. გენეტიკურად განპირობებული შემთხვევები იშვიათია. X-თან შეჭიდული შემთხვევები ძირითადად ვითარდება *ARX* გენის მუტაციის გამო და შეიძლება სხვა დარღვევებთან იყოს ასოცირებული, რომელთა ნაწილი შესაძლოა იყოს მემკვიდრული. აღწერილია სხვა შემთხვევები, განპირობებული *Xp11p11-Xpter* ქრომოსომის და *CDLK5* გენის მუტაციებთან. სპაზმები შეიძლება იყოს ე.წ. PEHO სინდრომის (პერიფერიული შეშუპება, ჰიფსარიტიზი და მხედველობის ნერვის ატროფია) გამოვლინებაც. პათოლოგანატომიური თვალსაზრისით, აუტოფისებით დადასტურდა, რომ ეპილეფსიური სპაზმების უმეტესი შემთხვევები განპირობებულია პრენატალური ფაქტორებით. შემთხვევათა 11%-ში კონკრეტული პათოლოგანატომიური ცვლილება არ დგინდება. უმეტესი შემთხვევები დაკავშირებულია დიფუზურ დაზიანებასთან, თუმცა, მეტად გამოხატული მხარეობით, განსაკუთრებით – შუა ცერებრული არტერიის საირიგაციო ზონაში ცისტური ენცეფალomalაციის (პორენცეფალური ცისტა) დროს. აღნიშნულ შემთხვევაში ვესტის სინდრომის გამოსავალი კეთილსაიმედოა.

ვესტის სინდრომის მკურნალობა ხშირად საკმაოდ რთულია მისი არაეფექტურობის გამო, რაც მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებულია გამომწვევ მიზეზზე. ტრადიციული ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების უმეტესობა ვერ ახდენს გულყრების შეჩერებას, რის გამოც საჭირო ხდება კორტიკოსტეროიდების, ან ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის და ვიგაბატრინის ჩართვა პირველი რიგის მედიკამენტად; ჰორმონული მკურნალობა გულყრების შეწყვეტას იწვევს უფრო სწრაფად და ეფექტურად, ვიგაბატრინთან შედარებით, თუმცა, ეს არ მოქმედებს დაავადების ხანგრძლივ გამოსავალზე. რეკომენდებულია როგორც პრედნიზოლონის, ისე ვიგაბატრინის გამოყენება მაღალი დოზებით. ვიგაბატრინი არჩევის პრეპარატია ტუბეროზული სკლეროზის მქონე პაციენტებში. ეგეცვლილებების გაუმჯობესება, ან მისი სრულად გაქრობა საკმაოდ მნიშვნელოვანი ინდიკატორია, მაგრამ – არა აბსოლუტური. სხვა მედიკამენტები, როგორცაა ტოპირამატი, ლამოტრიჯინი, ვალპროატი, პირიდოქსინი და ზონისამიდი და არაფარმაცოლოგიური მეთოდები ასევე შესაძლოა ეფექტიანი იყოს გარკვეულ შემთხვევებში.

აღსანიშნავია რანდომიზებული, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევების სიმცირე ვესტის სინდრომის მკურნალობასთან მიმართებაში. მართალია, ჯეიმს ვესტის მიერ სინდრომის პირველი აღწერიდან 174 წელზე მეტია გასული, ხოლო ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის გამოყენებიდან – 57 წელზე მეტი, კონტროლირებადი კვლევების სიმცირე მაინც მნიშვნელოვან პრობლემად რჩება. ამის მიზეზი ისაა, რომ მეთოდები, რომელიც გამოიყენება სხვა სინდრომების კვლევების დროს არ არის „მორგებული“ ვესტის სინდრომისთვის განკუთვნილ კვლევებზე. აღსანიშნავია ისიც, რომ ექსპერიმენტული მოდელების გამოყენება ეპილეფსიური სპაზმების შესწავლის მიზნით შეზღუდულია; დაბოლოს, მყარი კოგნიტური დარღვევების მაღალი რისკი ენცეფალოპათიების დროს ქმნის გარკვეულ ბარიერს პლაცებო-კონტროლირებად კვლევებში.

## ჰორმონებით და ვიგაბატრინით მკურნალობის საკითხები

ვესტის სინდრომის მკურნალობის მიზნით აქტიურად გამოიყენება ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი და კორტიკოსტეროიდები. ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის გამოყენების სპექტრი საკმაოდ დიდია. მისი დოზა ვარიირებს 10-დან 40 ერთეულამდე ბუნებრივი ჰორმონისთვის და 0.1-დან 0.5 მგ/კგ ტეტრაკოსაქტიდისთვის. კორტიკოსტეროიდები, მათ შორის – პრედნი-

ზოლონი, 5-დან 20 მგ/კგ/დღეში და დექსამეტაზონი, 0.3-0.5 მგ/კგ/დღეში – შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს მონოთერაპიის სახით, ან კომბინაციაში ადრენოკორტიკოტროპულ ჰორმონთან.

არსებობს მონაცემები, რომ ტეტრაკოსაქტიდი მკურნალობის უფრო ეფექტიანი საშუალებაა, პრედნიზოლონთან შედარებით. აღნიშნული მონაცემის საწინააღმდეგო შედეგები მიღებული იქნა გაერთიანებულ სამეფოში ჩატარებულ დიდი კონტროლირებადი კვლევით (გაერთიანებული სამეფოს ინფანტილური სპაზმების კვლევა-UKISS), სადაც რომელიმე ერთი ჰორმონული პრეპარატის უპირატესობა არ დადასტურდა. მაღალი დოზის ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი (1501 ერთეული/კგ/დღეში) ხასიათდება ისეთივე ეფექტიანობით გამოსავლის თვალსაზრისით, როგორც მისი დაბალი დოზა (201 ერთეული/კგ/დღეში); ასევე, არ დადასტურდა განსხვავებული ეფექტი გულყრების გამოსავალზე მაღალი და დაბალი დოზის ტეტრაკოსაქტიდის გამოყენების დროს. ამჟამად მიღებულია ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის გამოყენების შემდეგი სქემა: დასაწყისი მცირე დოზით – 31 ერთეული/კგ/დღეში, დოზის პროგრესული ზრდა – მაქსიმუმ 121 ერთეული/კგ/დღეში, თუ შემდეგი მიღებული არ იქნა.

კორტიკოსტეროიდები საკმაოდ მნიშვნელოვნად ამცირებს ჰოსპიტალიზაციის აუცილებლობას და, ამიტომაც, აქტიურად გამოიყენება კლინიკაში. თუმცა, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი მაინც რჩება საუკეთესო საშუალებად მედიკამენტოზა აღნიშნულ ჯგუფში ვესტის სინდრომის სამკურნალოდ. მკურნალობის ხანგრძლივობა ნებისმიერი ჰორმონის შემთხვევაში შეადგენს 3-4 კვირიდან რამდენიმე თვეს, ყველაზე ოპტიმალურად მიჩნეულია 4-6 კვირა.

ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი, ან სტეროიდული მკურნალობა 50-70% შემთხვევაში ამცირებს სპაზმებს; ეეგ-ს ნორმალიზება, ან მისი გაუმჯობესება ხდება შედარებით უფრო ნელა; რეციდივი ვითარდება შემთხვევათა 20-35%-ში. ხანგრძლივ ნეიროგანვითებაზე მკურნალობის ზემოქმედება ბოლომდე შესწავლილი არ არის, მონაცემები საკმაოდ ვარიაბელურია. ნორმალური კოგნიტური განვითარება აღინიშნება ნამკურნალებ შემთხვევათა 25-30%-ში, ხოლო განვითარების მსუბუქი დაყოვნება – 10-15%-ში. გამოსავალი უკეთესია კრიპტოგენური ფორმების დროს, რაც გულისხმობს 50%-ში ნორმალურ მენტალურ განვითარებას, ხოლო 25%-ში – მსუბუქ დაყოვნებას. გულყრები პერსისტირებს შემთხვევათა ნახევარში.

ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის, ან კორტიკოსტეროიდების გვერდითი მოვლენები ხშირად ვლინდება მათი მაღალი დოზებით ხანგრძლივად მი-

ლების დროს. ეს მოვლენებია: არტერიული ჰიპერტენზია, ინფექციები, მეტაბოლური დარღვევები. იშვიათად შეიძლება განვითარდეს თავის ტვინის ატროფია. ამიტომ, მკურნალობის დაწყებამდე, სასურველია ნეიროგამოსახვითი კვლევის ჩატარება.

ვიგაბატრინი, 100-150 მგ/დღეში, ეფექტიანია შემთხვევათა 50-60%-ში როგორც გულყრების შეწყვეტის, ისე ნეიროკოგნიტური გამოსავლის გაუმჯობესების თვალსაზრისით. გულყრათა მნიშვნელოვანი გაიშვიათება მიიღწევა აღნიშნული მკურნალობის დაწყებიდან  $\approx 1$  კვირაში. მისი ზეგავლენა ეეგ-ის ნორმალიზების თვალსაზრისით უმნიშვნელოა, კორტიკოსტეროიდებთან შედარებით. დადგენილია, რომ, ჰორმონებთან შედარებით, ვიგაბატრინის დადებითი ეფექტი ძალიან თვალსაჩინოა ცერებრული მალფორმაციით, ან ტუბეროზული სკლეროზით განპირობებული ეპილეფსიური სპაზმების დროს; ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი კი უფრო ეფექტიანია პერინატალური ჰიპოქსიურ-იშემიური დაზიანების მქონე პაციენტებში. უცნობი ეტიოლოგიით განპირობებული ეპილეფსიური სპაზმების დროს ორივე ჯგუფის თერაპია თანაბრად ეფექტიანია. ინტერიქტური ეპილეფტიფორმული ეეგ-პატერნები უფრო სწრაფად ქრება ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის გამოყენებისას ვიგაბატრინის მონოთერაპიასთან შედარებით.

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ვიგაბატრინი უფრო ეფექტიანია ტუბეროზული სკლეროზით განპირობებული ეპილეფსიური სპაზმების დროს და, შესაბამისად, რჩება პირველი რიგის მედიკამენტად ამ ტიპის სპაზმების მკურნალობისას; ჰორმონული მკურნალობა პრიორიტეტულია კრიპტოგენური ფორმების დროს. აღნიშნული განსხვავებების ინტერპრეტაცია საკმაოდ ორაზროვანია; ვიგაბატრინის სანყის მკურნალობად გამოყენება ჯერ კიდევ პრიორიტეტულია მისი სწრაფი მოქმედების (ზემოქმედება გულყრებზე შეიძლება შეფასდეს ერთ კვირაზე ნაკლებ დროში) და მის მიმართ მაღალი ტოლერანტობის გამო. რეკომენდებული დოზაა 100-150 მგ/კგ/დღეში. იმ შემთხვევაში, თუ ვიგაბატრინი უეფექტოა, მაშინ საჭიროა მკურნალობის გაგრძელება სტეროიდებით.

ვიგაბატრინის ყველაზე საყურადღებო გვერდითი მოვლენაა მხედველობის ველის შევიწროვება, რაც ვლინდება მოზრდილი პაციენტების 30-50%-ში და არ უკუგანვითარდება. მისი სიხშირე საკმაოდ ცვალებადია. დადასტურებულია მყარი კავშირი ვიგაბატრინით მკურნალობის ხანგრძლივობას, მის დოზას და მხედველობის ველის დაზიანებას შორის. ვიგაბატრინით მკურნალობის





ყველაზე ხანმოკლე პერიოდი, რომელიც იწვევს მხედველობის ველის შევიწროვებას, არის 15 თვე, ხოლო ყველაზე მცირე დოზა – 914 გრამი.

მხედველობის ველის დეფექტი, ჩვეულებრივ, მსუბუქია და ნაკლებად სავარაუდოა, რომ ხანმოკლე (6 თვეზე ნაკლები) მკურნალობამ მძიმე დეფექტი გამოიწვიოს. ამდენად, ინფანტილური სპაზმების დროს, გულყრათა დიდი სიხშირის და მასთან ასოცირებული კოგნიტური დარღვევების გათვალისწინებით, ვიგაბატრინის გამოყენების შეზღუდვა მისი გვერდითი მოვლენების გამო რეკომენდებული არ არის.

## სხვა ანტიეპილეფსიური აგენტები

ეპილეფსიური სპაზმების განმეორება არც ისე იშვიათია ჰორმონებით, ან ვიგაბატრინით მკურნალობის დროს; მკურნალობის ოპტიმალური ხანგრძლივობა ბოლომდე კი დადგენილი არ არის. მკურნალობის სხვა სახე მოიცავს ბენზოდიაზეპინებს, განსაკუთრებით – ნიტრაზეპამს. იგი ზოგჯერ საკმაოდ ეფექტიანია კლინიკური სპაზმების სამკურნალოდ, თუმცა მისი ზემოქმედება ეეგპარამეტრებზე დადგენილი არ არის.

ნატრიუმის ვალპროატი მაღალი დოზებით (100-200 მგ/კგ/დღეში) ზოგჯერ მნიშვნელოვან კლინიკურ გაუმჯობესებას იწვევს, გულყრათა შეწყვეტით 40-65%-ში. ამ თვალსაზრისით შეიძლება იყოს შედეგიანი ზონისამიდიც.

დადგენილია, რომ მკურნალობის შედეგი მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებულია ეტიოლოგიაზე. ფარმაკოლოგიურ თერაპიასთან ერთად, აუცილებელია კეთოგენური დიეტის და სულთიამის გათვალისწინებაც. მკურნალობის ხანგრძლივობა მერყეობს 3 თვიდან 2 წლამდე.

ინფანტილური სპაზმების მკურნალობა ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით/სტეროიდებით, ან ვიგაბატრინით დამოკიდებულია ეტიოლოგიაზე. უკეთესი გამოსავალი ახასიათებს იმ კრიპტოგენურ (ან იდიოპათიურ) ფორმებს, სადაც ბავშვის განვითარება, სპაზმების დაწყებამდე ნორმალურად მიმდინარეობს. მანამდე გულყრების არსებობა, ნევროლოგიური ნიშნები და ბმრკვლევით დადგენილი მნიშვნელოვანი სტრუქტურული დაზიანება თავის ტვინში მიუთითებს არაკეთილსაიმედო გამოსავალზე. მკურნალობის გავლენა გლობალურ განვითარებაზე არ არის დეტალურად შეფასებული, რაც განპირობებულია ვესტის სინდრომის ჰეტეროგენური ბუნებით.

## ქირურგიული რეზექცია

ლოკალური ქერქული დისპლაზიური უბნის ქირურგიული რეზექცია ითვლება მკურნალობის საკმაოდ წარმატებულ მეთოდად, რომლის გამოყენებაც მიზანშეწონილია დაავადების ადრეულ სტადიაზე. განსაკუთრებით საყურადღებოა ასიმეტრიული სპაზმების, ფოკალური ნევროლოგიური ნიშნების და ლატერალიზებული ეგ-დარღვევების არსებობა.

ქერქული ანომალიის დადგენა ხშირად შესაძლებელია ბმრ-კვლევით, თუმცა, პეტ-გამოკვლევა ზოგჯერ საჭირო ხდება დამხმარე დიაგნოსტიკური მეთოდის სახით. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ძალზე დამახასიათებელია გარდამავალი პეტ-დარღვევები, განსაკუთრებით – აქტიური ჰიფსარიტიმის ეტაპზე. ფუნქციური ნიეროგამოსახვით ცვლილებების აღმოჩენისას განმეორებითი ბმრ-კვლევის და ზედმინევნით დეტალური ეგ-კვლევის ჩატარება აუცილებელი ხდება.

ქირურგიული ჩარევა აუცილებელია რამდენიმე ეტაპად, რადგან 2 წლამდე ასაკში სტრუქტურული დაზიანების სრული მასშტაბით შეფასება თითქმის შეუძლებელია. ეს განსაკუთრებით აღსანიშნავია იმ ქერქული მალფორმაციების დროს, რომელთა სრულყოფილი გამოსახვა, უმნიშვარი მიეღინიზაციის გამო., ბმრ-კვლევით ვერ ხერხდება.

## ინფანტილურ სპაზმებთან დაკავშირებული სინდრომები

**ადრეული მიოკლონური ენცეფალოპათია და ოტაპარას სინდრომი/ადრეული ინფანტილური ეპილეფსიური ენცეფალოპათია**

ინფანტილურ სპაზმებთან დაკავშირებული სინდრომები მოიცავს ნეონატალურ მიოკლონურ ენცეფალოპათიას, რომელიც პირველად აღწერილი იქნა აიკარდის და გუტიერეს მიერ 1978 წელს როგორც ადრეული მიოკლონური ენცეფალოპათიას და ოტაპარას სინდრომს/ ადრეულ ინფანტილურეპილეფსიურ ენცეფალოპათიას (ცხრ.18).

საკმაოდ საყურადღებო სინდრომს წარმოადგენს პერიოდული სპაზმების სინდრომი, რომელსაც კლინიკურად ახასიათებს განმეორებითი, ლატერალიზებული სპაზმები, მათ ხშირად მოსდევს ფოკალური გულყრები. აღნიშნული სინდრომი შეიძლება ნებისმიერ ასაკში გამოვლინდეს და მისი მიზეზი უზშირესად არის თავის ტვინის მალფორმაცია, ან თავის ტვინის მასშტაბური დაზიანება.

## ცხრილი 18. ინფანტილურ სპაზმებთან დაკავშირებული სინდრომები

| სინდრომი                                                                  | კლინიკური გამოვლინება                                                                                                                                                                             | ეგზ-მასასიათებლები                                                                            | ეტიოლოგიური ფაქტორები                  |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| ნეონატალური მიოკლონიური ენცეფალოპათია (ადრეული მიოკლონიური ენცეფალოპათია) | ქაოსური მიოკლონია და ფოკალური გულყრები სიცოცხლის პირველ დღეებში. ინფანტილური სპაზმები ჩნდება მეორადად. ახასიათებს მძიმე მიმდინარეობა ლეტალური გამოსავლით სიცოცხლის პირველ წელს შემთხვევათა 50%-ში | ალმოცენება-დათრგუნვის პატერნი, რომელიც ტრანსფორმირდება ატიპურ ჰიფსარიტიში                     | უცნობია; აღწერილია ოჯახური შემთხვევები |
| გლიცინის ენცეფალოპათია (არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემია)                      | ანალოგიური კლინიკური გამოვლინება, ლეტალური გამოსავალი სიცოცხლის პირველ თვეს შემთხვევათა 50%-ში                                                                                                    | ალმოცენება-დათრგუნვის პატერნი, რომელიც ტრანსფორმირდება ატიპურ ჰიფსარიტიად                     | ცილის დეფექტი                          |
| ჩვილობის ადრეული ეპილეფსიური ენცეფალოპათია                                | ტონური სპაზმები სიცოცხლის პირველ დღეებში; პერიოდულად ფოკალური გულყრები                                                                                                                            | ალმოცენება-დათრგუნვის პატერნი, რომელიც ტრანსფორმირდება ატიპურ ჰიფსარიტიად.                    | თავის ტვინის მალფორმაცია + უცნობი      |
| პერიოდული ლატერალიზებული სპაზმები                                         | განმეორებითი ლატერალიზებული სპაზმები, რასაც ხშირად მოსდევს პარცოული გულყრები                                                                                                                      | ასიმეტრიული ნელი კომპლექსები, რასაც მოსდევს ლოკალიზებული განტვირთვები შერეული სწრაფ რითმებთან | ძირითადად თავის ტვინის მალფორმაციები   |

ნეონატალური (ან ადრეული) მიოკლონიური ენცეფალოპათია წარმოადგენს საკმაოდ მძიმე მდგომარეობას, რომელიც იწყება ადრეულ ასაკში, ახასიათებს პარცოული ან ფრაგმენტული ქაოსური მიოკლონია, გამოხატული ჰიპოტონია და ხშირად, მოგვიანებით ეტაპზე ვლინდება განმეორებითი ტონური სპაზმებით. ეგზ-ზე რეგისტრირდება ალმოცენება-დათრგუნვის პატერნი, რომელსაც ახასიათებს პაროქსიზმული აქტივობის ალმოცენება, შერეული დაბალამპლიტუდიან რითმებთან. დაავადებას აქვს მძიმე მიმდინარეობა, ნეკრო-

ლოგიური განვითარება არ აღინიშნება, ან მიმდინარეობს ძალზე ნელა. შემთხვევათა დაახლოებით ნახევარი სრულდება ლეტალურად, უპირატესად – სიცოცხლის პირველ წელს. ამ დაავადების ძირითადი მიზეზია არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემია.

ადრეული ინფანტილური ეპილეფსიური ენცეფალოპათია, ასევე ცნობილი ოტაჰარას სინდრომის სახით. მისთვის დამახასიათებელია ადრეული დასაწყისი, ხშირი ტონური სპაზმები, და ეგ-ზე აღმოცენება-დათრგუნვის პატერნის არსებობა. იგი საკმაოდ გავს ინფანტილურ სპაზმებს, რის გამოც ხშირად განიხილება როგორც მისი ნეონატალური ფორმა. ოტაჰარას სინდრომისთვის არ არის დამახასიათებელი მიოკლონიები.

სამივე აღნიშნული სინდრომის მიზეზი თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანება, ან მეტაბოლური დარღვევებია. მათი პროგნოზი, როგორც წესი, არაკეთილსაიმედოა. მართალია, ადრეული ინფანტილური ეპილეფსიური ენცეფალოპათიის მიზეზი არის თავის ტვინის მალფორმაცია, ნეონატალური მიოკლონური ენცეფალოპათიის კი - მეტაბოლური დარღვევები, მაინც არსებობს მოსაზრება იმის შესახებ, რომ მიგრაციული დარღვევები გარკვეულ როლს ასრულებს მათ განვითარებაში. გარდა ამისა, გლიცინის ენცეფალოპათია შესაძლებელია გამოვლინდეს მძიმე ნეონატალური ენცეფალოპათიით მიოკლონიის გარეშეც კი, რაც სავარაუდოს ხდის იმას, რომ მკაფიო კავშირი ეტიოლოგიასა და კლინიკურ გამოვლინებას შორის არ არსებობს. აქედან გამომდინარე, ნათელია, რომ ნეონატალური მიოკლონური ენცეფალოპათიის და ადრეული ინფანტილური ეპილეფსიური ენცეფალოპათიის ურთიერთგამიჯვნა საკმაოდ პირობითია და ადრეული ინფანტილური ეპილეფსიური ენცეფალოპათია ვესტის სინდრომის ადრეულ გამოვლინებას წარმოადგენს.

აღმოცენება-დათრგუნვით მიმდინარე ადრეული ასაკის ეპილეფსიური ენცეფალოპათიების ცნობილი გენეტიკური ფაქტორები მოიცავს თავის ტვინის მალფორმაციებს (მაგალითად, პოლიმიკროგირია და ლისენცეფალია), მეტაბოლიზმის თანდაყოლილ დარღვევებს (მაგალითად, პირიდოქსინ- და სხვა ვიტამინდამოკიდებული ეპილეფსიები, მიტოქონდრიული დაავადებები და ამინო- აციდოპათიები) და სხვა გენეტიკურ მიზეზებს (მაგალითად, *ARX*, *KCNQ2*, *SCN2A*, *SIK1*, *SLC25A22*, *STXBP1* პათოგენურ ვარიანტებს). დენტატოოლივური დისპლაზია წარმოადგენს ნეონატალური ტონური გულყრების და, ზოგჯერ, ინფანტილური სპაზმების იშვიათ მიზეზს. პროგნოზი საკმაოდ არაკეთილსაიმედოა; დიაგნოზი დგინდება აუტოფსიით.

## ლენოქს-გასტოს და სხვა მსგავსი სინდრომები

ლენოქს-გასტოს სინდრომი იწყება 1- 7 წლის ასაკში და წარმოდგენილია ტონური, ატონური და მიოკლონური გულყრებით, რომელიც განაპირობებს ვარდნის მრავლობით შეტევებს და ატიპურ აბსანსებს. ინტერიქტურ ეგგ-ზე რეგისტრირდება ბილატერალური, ზოგჯერ – ასიმეტრიული, ნელი (<2.5 ჰც) სპაიკ-ტალღოვანი აქტივობა. ლენოქს-გასტოს სინდრომის ზუსტი კლინიკური დახასიათება საკმაოდ რთულია, გამომდინარე მისი მრავალფეროვანი კლინიკური გამოვლინებიდან.

ყველაზე გავრცელებული დეფინიციით, იგი ვლინდება მრავლობითი გულყრების სახით, ინტერიქტურ ეგგ-ზე რეგისტრირდება ნელი სპაიკ-ტალღოვანი აქტივობა, სპაიკები და ძილის დროს 10-20 ჰც სიხშირის სპაიკების აღმოცენება. ლენოქს-გასტოს სინდრომისთვის დამახასიათებელია ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა.

გულყრები ლენოქს-გასტოს სინდრომის დროს ხასიათდება მრავალფეროვნებით და წარმოდგენილია როგორც მიოტონური და ტონური, ისე ატიპური აბსანსების და არაკონვენუსიური ეპილეფსიური სტატუსის სახით. შედარებით იშვიათად აღინიშნება ტონური, კლონური, ფოკალური, ან უნილატერალური შეტევები.

ტონური გულყრები, რომელიც განიხილება აღნიშნული სინდრომის აუცილებელ ნიშნად, ვლინდება შემთხვევათა მხოლოდ 55-92%-ში. კლინიკურად იგი გამოიხატება სხეულის დ აკიდურების აქსიალური და პროქსიმალური კუნთების რიგიდობით, მეტად გამოვლენილი გამშლელეებში, მომხრელებთან შედარებით. აღნიშნული რიგიდობა შეიძლება შემოიფარგლოს სხეულის და კისრის კუნთებით, თან დაერთოს თვალების უჩვეულო მოძრაობები და ხშირად, თან ახლდეს აპნოე. ზოგჯერ მის ერთადერთ კლინიკურ გამოვლინებას წარმოადგენს თვალების მოძრაობები, თანხლებული მსუბუქი „გაჭიმვის“ მსგავსი მოძრაობებით კიდურებში. მისი ხანგრძლივობა არ აჭარბებს 30 წამს, საშუალოდ კი – 10 წამს. ასეთ შემთხვევებშიც კი შეკუმშვა ტონურია, რაც იწვევს მყარ კლინიკურ და ელექტრომიოგრაფიულ კუნთურ აქტივობას. იქტურ ეგგ-ზე რეგისტრირდება მზარდი, ან მაღალი ამპლიტუდის გენერალიზებული სწრაფი აქტივობა (>10 ჰც), რომელსაც ზოგჯერ მოსდევს რამდენიმე სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსი. მსგავსი ხანმოკლე განტვირთვები კლინიკური გამოვლინების გარეშე ასევე შეიძლება რეგისტრირდეს ნელი ძილის დროს. ტონური

გულყრები ხშირად აღმოცენდება ღამით, მაგრამ მათი გამოვლინება იმდენად სუსტია, რომ ხშირად შეუმჩნეველი რჩება.

ატონური გულყრები აღინიშნება ლენოქს-გასტოს სინდრომის მქონე პაციენტთა 25-56%-ში. ისინი ვლინდება კუნთების უეცარი მოდუნებით და წარმოადგენს ვარდნის ყველაზე ხშირ მიზეზს ბავშვებში, თუმცა, ტონური და მიოკლონური შეტევები ასევე განიხილება ვარდნის მიზეზებად. ატონური გულყრები საკმაოდ ბევრ პრობლემასთანაა დაკავშირებული, რადგან ისინი ვარდნის გამო განაპირობებენ ტრავმების განვითარებას. ვარდნის მექანიზმი პოლიგრაფიული ჩანაწერის გარეშე ხშირად უცნობი რჩება. ამის გამო მკვლევართა დიდი ნაწილი უპირატესობას ანიჭებს ტერმინს „ასტატიური გულყრა“, ვიდრე ტერმინს „ვარდნის შეტევა“. ატონური გულყრების უმეტესობა ასოცირებულია გონების კარგვასთან. ჯერ კიდევ გაურკვეველია, ახლავს თუ არა მას მსუბუქად გამოხატული ტონური ფენომენი, რადგან უმრავლეს შემთხვევებში ეეგ-ზე რეგისტრირდება ტონური განტვირთვებისთვის დამახასიათებელი პატერნები. ამდენად, ისინი განსხვავდება ნამდვილი ატონური შეტევებისგან სპაიკ-ტალღოვანი აქტივობის აღმოცენებით, რასაც ადგილი აქვს მიოკლონურ-ასტატიური გულყრების დროს.

ქეშმარიტი მიოკლონური გულყრები აღინიშნება შემთხვევათა 28%-ში და ასევე თანხლებულია ვარდნის შეტევებით. გულყრის ტიპი დამოკიდებულია ლენოქს-გასტოს სინდრომის დანყების ასაკზე. ადრეულ ასაკში დანყების შემთხვევაში სჭარბობს ტონური გულყრები, ხოლო უფრო მოგვიანებითი დასაწყისის დროს მეტად წარმოდგენილია მიოკლონური შეტევები და აბსანსები.

ატიპური აბსანსები აღინიშნება პაციენტთა 17-60%-ში. ამ დროს ვლინდება ცნობიერების დაკარგვა, პაციენტი არეაქტიულია, შეტევას თან ახლავს სუსტად გამოხატული მოტორული კომპონენტი (რიგიდობა, ჰიპოტონია, მარტივი ავტომატიზმები). ეეგ-ზე რეგისტრირდება იქტური ნელი სპაიკ-ტალღოვანი აქტივობა, რომლის გარჩევა ინტერიქტური სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსისგან რთულია. იქტური ეეგ-ის დროს ასევე რეგისტრირდება სწრაფი აქტივობა, რომელიც ვლინდება ტონური გულყრების შემთხვევაშიც.

არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი საკმაოდ ხშირია, გრძელდება რამდენიმე დღის, ან კვირის მანძილზე. მისთვის დამახასიათებელია ნათელი და მწვავე პერიოდების მონაცვლეობა, რომლის დროსაც ასევე ცვალებადია რეაქტიულობა და კოგნიტური აქტივობა. ყველაზე ხშირად აღინიშნება ტონური გულყრების და შეცვლილი ქცევის ეპიზოდების მონაცვლეობა, რასაც

თან ახლავს ქაოსური მიოკლონია სახესა და ზედა კიდურებში. იგი შეიძლება გაგრძელდეს საათებიდან რამდენიმე კვირის განმავლობაშიც კი.

**ინტერიქტური ევგ** ლენოქს-გასტოს სინდრომის დროს ხასიათდება დი-ფუზური ნელი სპაიკ-ტალღოვანი აქტივობით, რასაც თან ახლავს არარეგულარული, სხვადასხვა ამპლიტუდის, 1-2 ჰც სიხშირის ნელი ტალღები შენელებული, არარეგულარული ფონური აქტივობის პირობებში. აღნიშნული განტვირთვები შეიძლება იყოს ასიმეტრიული და ხშირად – სუბკლინიკური. ისინი არეაქტირებულნი არიან ჰიპერვენტილაციის, ან ფოტოსტიმულაციის მიმართ, მაგრამ აქტიურდება ჩაძინების, ან ძილის დროს. 10-20 ჰც სიხშირის ტალღების აღმოცენება გრძელდება რამდენიმე წამის განმავლობაში, უფრო ხშირად ვლინდება თვალების სწრაფი მოძრაობის (REM ძილის) ფაზაში და უპირატესად წარმოადგენს სუბკლინიკურ, ან მინიმალურ ტონურ გულყრებს. ძილის ამავე ფაზაში ნელი სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსები ხშირად ჩანაცვლდება პოლისპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსებით; აღინიშნება მულტიფოკალური განტვირთვების აღმოცენებაც.

ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა გულყრების დაწყებამდე აღინიშნება შემთხვევათა 20-60%-ში; წამყვანი როლიეტიოლოგიას ენიჭება. ინტელექტუალური უნარშეზღუდვის მქონე პაციენტთა რაოდენობადროთა განმავლობაში იზრდება და გულყრების დაწყებიდან 5 წლის შემდეგ შეადგენს 90%-ს. ბავშვებს ინფანტილური სპაზმების ფონზე ჩამოყალიბებული ლენოქს-გასტოს სინდრომით, ასევე, აღენიშნებათ ინტელექტუალური უნარშეზღუდვის განვითარება; ხშირია ფსიქოზური სიმპტომების გამოვლინებაც.

**ლენოქს-გასტოს სინდრომის ეტიოლოგია** ჰეტეროგენურია. წამყვან როლს ასრულებს თავის ტვინის დაზიანება; გენეტიკურ ფაქტორებს ნაკლები მნიშვნელობა ენიჭება. შემთხვევათა 2/3-ში მისი მიზეზია თავის ტვინის განვითარების ანომალია, რის გამოც იგი იდენტიფიცირდება როგორც სიმპტომური ფორმა. ლენოქს-გასტოს სინდრომის შემთხვევათა გარკვეული ნაწილი ვითარდება ინფანტილური სპაზმების თანდათან ტრანსფორმაციით და, შესაბამისად, საფუძვლად უდევს იდენტური ცერებრული ეტიოლოგია. თავის ტვინის მალფორმაცია ნაკლებად სავარაუდოა, აღწერილია მისი ერთეული შემთხვევები, განპირობებული აიკარდის სინდრომით, ან ლისენცეფალიით. ქერქული განვითარების ფოკალური, ან მულტიფოკალური დარღვევები საკმაოდ ხშირია და უმეტესად წარმოდგენილია კვანძოვანი ჰეტეროტოპიის, ან ბილატერალური პერისილივური სინდრომების სახით. ასევე გასათვალისწინებელია ნეი-

როკანის დაავადებები და ტუბეროზული სკლეროზი. მეტაბოლური სინდრომები იშვიათადაა ლენოქს-გასტოს სინდრომის მიზეზი. აღწერილია Leigh-ის სინდრომის ფონზე მისი განვითარების ერთეული შემთხვევები.

შემთხვევათა საკმაოდ დიდ ნაწილში მკვეთრი მიზეზის დადგენა ძნელდება. ამიტომ ხშირია მისი კრიპტოგენური ფორმები. ლენოქს-გასტოს შემთხვევებში უნილატერალური დაზიანების მქონე პაციენტებში განაპირობა მისი დიფერენცირების აუცილებლობა „ნამდვილი“ ლენოქს-გასტოს სინდრომისგან, რომლის დროსაც ვლინდება მეორადი, ბილატერალური სინქრონული განვითარება.

ლენოქს-გასტოს სინდრომის დიაგნოზის ვერიფიცირება არ არის რთული თუ ის აკმაყოფილებს მის კლასიკურ კრიტერიუმებს და დაავადებას აქვს პროგრესული მიმდინარეობა. უფრო რთულდება მისი დიფერენცირება ვარდნის შეტევებით მიმდინარე სხვა სინდრომებისგან, განსაკუთრებით მათი გამოვლინების ადრეულ სტადიაზე და მაშინ, თუ ლენოქს გასტოს სინდრომი მანიფესტირდება ტონური გულყრების გარეშე. ატიპური კეთილთვისებიანი ეპილეფსიის იშვიათი შემთხვევები, რომელსაც ასევე ცნობილია აიკარდი-შევრის სინდრომის სახელწოდებით ან ფსევდო ლენოქს გასტოს სინდრომი, რომელთაც ახასიათებთ განმეორებითი ვარდნის შეტევები და დიფუზური პაროქსიზმული ეგე აქტივობა ძილში ასევე ძალიან მსგავსია ლენოქს გასტოს სინდრომის კლინიკური და ელექტროკლინიკური მახასიათებლებისა. აღნიშნულ დაავადებებს ახასიათებთ შედარებით უფრო კეთილთვისებიანი მიმდინარეობა და ამიტომ აუცილებელია მათი დროული ამოცნობა და დიფერენცირება ლენოქს-გასტოს სინდრომისგან.

ლენოქს-გასტოს სინდრომის პროგნოზი არაკეთილსაიმედოა. პაციენტთა 80%-ში აღინიშნება განმეორებითი გულყრები, საშუალო, ან მძიმე კოგნიტური დარღვევები, რის გამოც მათი მხოლოდ მცირე ნაწილი ახერხებს დამოუკიდებლად ცხოვრებას. გამოსავალი განსაკუთრებით მძიმე თავის ტვინის დაზიანებით განპირობებული ფორმების, გულყრების ადრეულ ასაკში დაწყების, ინფანტილური სპაზმების, როგორც მისი წინამორბედი ეპილეფსიის და გულყრების დაწყებამდე ინტელექტუალური უნარშეზღუდვის არსებობის დროს. ნორმალური ინტელექტუალური განვითარება აღინიშნება პაციენტთა მხოლოდ 10%-ს. შედარებით პოზიტიური პროგნოზული მარკერებია: დასაწყისი შედარებით გვიან ასაკში, ჰიპერვენტილაციაზე პოზიტიური პასუხი და 3 ჰც სიხშირის სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსების დიდი სიხშირე. ამ ტიპის შემთხვევებს ეწოდება „გარდამავალი მცირე გულყრები“, თუმცა, მათი ამგვარად



იდენტიფიცირება მიზანშეწონილი არ არის, რადგან მათი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები ლენოქს-გასტოს სხვა დანარჩენი სახეობების კრიტერიუმების მსგავსია. ჩვეულებრივ, კლინიკური სურათი თანდათან იცვლება ასაკის მატებასთან ერთად და გულყრათა საერთო რაოდენობა იკლებს 15-დან 20 წლის ასაკში. ატიპური აბსანსები და ვარდნის შეტევები ხდება იშვიათი, სხვა ტიპის გულყრები, მათ შორის – ძილის ტონური შეტევები მაინც რჩება.

ლენოქს-გასტოს სინდრომის მკურნალობა ხშირად გარკვეულ სირთულეებს უკავშირდება. იგი უშუალო კავშირშია როგორც დაავადების განმაპირობებელ სხვადასხვა ეტიოლოგიურ ფაქტორთან, ისე გულყრათა ტიპებთან, რომელნიც რეაგირებენ ანტიეპილეფსიურ მკურნალობაზე. ბიომარკერების არარსებობა მნიშვნელოვანწილად განსაზღვრავს დიაგნოსტიკის სირთულეს, რაც აყოვნებს დაავადების დროულ ამოცნობას და მის მართვას.

ტრადიციულ ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტებს შორის ნატრიუმის ვალპროატი და ბენზოდიაზეპინები ყველაზე უფრო ეფექტიანია; შესაძლებელია სხვა ანტიეპილეფსიური მკურნალობის გამოყენებაც, რაც უნდა შერჩეს ინდივიდუალად, პაციენტის მდგომარეობის გათვალისწინებით. ეფექტიანია ლამოტრიჯინიც, განსაკუთრებით – ატონური გულყრების დროს. არსებობს მონაცემები, რომ ლამოტრიჯინის და ნატრიუმის ვალპროატის კომბინაცია გარკვეულ შემთხვევებში საკმაოდ წარმატებულია. ლამოტრიჯინის ტიტრაცია უნდა მოხდეს თანდათანობით, ალერგიული რეაქციების თავიდან აცილების მიზნით. რანდომიზებული, კონტროლირებადი კვლევებით დადგენილია ტოპირამატის და რუფინამიდის კომბინაციის ეფექტიანობაც.

კარბამაზეპინი გამოიყენება ფოკალური და ტონური შეტევების დროს, მაგრამ არაეფექტიანია, ან პირიქით – ამძიმებს სხვა ტიპის გულყრების მიმდინარეობას, როგორიცაა მიოკლონიური გულყრები და აბსანსები. ფოკალური გულყრების დროს გამოვლინდა ვიგაბატრინის დადებითი ეფექტიც. ერთეულ შემთხვევებში რეკომენდებულია მკურნალობის სქემაში ფელბამატის ჩართვა.

ქირურგიული ჩარევა, განსაკუთრებით – ქერქული დისპლაზიების დროს, შესაბამისი პრექირურგიული მონიტორინგის პირობებში საკმაოდ წარმატებულია. გარკვეულ შემთხვევებში ვარდნის შეტევების დროს შესაძლებელია განხილული იქნეს კალოზოტომია.

ფარმაკოლოგიური მკურნალობის უეფექტობის შემთხვევაში დღის წესრიგში უნდა დადგეს მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდების გამოყენების საკითხი, თუნდაც -დაავადების მოგვიანებით ეტაპზე. ამ თვალსაზრისით საკ-

მაოდ წარმატებულია კეტოგენური დიეტა; გასათვალისწინებელია ცდომილი ნერვის სტიმულაციის მეთოდიც. კორტიკოსტეროიდები გამოიყენება ძალიან ხშირი გულყრების, ან ეპილეფსიური სტატუსის დროს. არსებობს ცალკეული მტკიცებულებები ინტრავენური იმუნოგლობულინის გამოყენების შესახებ, თუმცა, ეს სრულად შესწავლილი არ არის.

### დრავეს სინდრომი

დრავეს სინდრომი შარლოტა დრავეს მიერ პირველად აღწერილი იქნა, როგორც ჩვილობის მწვავე მიოკლონური ეპილეფსია. მართალია, მის კლინიკურ მიმდინარეობაში მიოკლონიებს წამყვანი მნიშვნელობა ენიჭება, წარმოადგენს დაავადების პირველ ნიშანს იგი იშვიათად. კლინიკური გენეტიკის აქტიურმა განვითარებამ დაადასტურა, რომ დრავეს სინდრომი არის ჩვილობის მწვავე ეპილეფსიების კონტინიუმის ნაწილი, რასაც თან ახლავს, ან არ ახლავს გენერალიზებული ტონურ-კლონური, ფოკალური გულყრების, აბსანსების ან მიოკლონიების განვითარება. დრავეს სინდრომი შეიძლება განხილულ იქნეს ერთ-ერთი ყველაზე მძიმე ეპილეფსიური სინდრომის – „გენერალიზებული ეპილეფსია ფებრილური გულყრებით (GEFS+)“ – გაგრძელებად. მიუხედავად იმისა, რომ დრავეს სინდრომის შესახებ ცნობადობა უკანასკნელ წლებში მნიშვნელოვნად გაიზარდა, იგი მაინც იშვიათ დაავადებად რჩება (ინსიდენსი – <1 20 000-დან 40 000 ბავშვზე, ხოლო პრევალენსი, აშშ-ს მონაცემებით, <10 000 შემთხვევაზე).

დრავეს სინდრომი შემთხვევათა 70-80%-ში გამოწვეულია ნატრიუმის არხების გენის *SCN1A* გენის მუტაციით; დანარჩენ 20-30%-ში აღნიშნული გენის მუტაცია არ ვლინდება. აღწერილია *GABRG2* გენის მუტაციის ორი ოჯახური შემთხვევა.

სიმპტომები, ჩვეულებრივ, იწყება 4-დან 10 თვემდე ასაკში და ახასიათებს კლონური შეტევები, ხშირად – უნილატერალური და ხანგრძლივი. შემთხვევათა 75%-ში მისი ტრიგერი არის ცხელება. გულყრები მეორდება რამდენჯერმე დროის მცირე ინტერვალში (ჩვეულებრივ, 2 თვეზე ნაკლებ დროში). თავდაპირველად ბავშვის განვითარება ნორმაშია. სხვა ტიპის გულყრები (როგორიცაა ფოკალური გულყრები, ატიპური აბსანსები, მიოკლონური შეტევები და არაკონველსიური გულყრის სტატუსი) ჩნდება სიცოცხლის მეორე, ან მესამე წელს. ამავე დროს, კოგნიტური განვითარების შენელება ხდება ძალიან თვალსაჩინო, მცირდება პირამიდული ტრაქტის დაზიანების და ატაქსიის ნიშნები.

ინტერიქტური ეეგ-ჩანაწერი დაავადების პირველ თვეებში ნორმაშია, მიუხედავად გულყრების დიდი სიხშირისა. მეორე წლის შემდეგ ეეგ-ზე აღინიშნება სწრაფი სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსების აღმოცენების ეპიზოდები, რაც ხშირად ასოცირებულია მულტიფოკალურ სპაიკებთან. ფოტოსენსიტივობა ვლინდება პაციენტთა 25%-ში. შორეული გამოსავალი არაკეთილსამედოა. გულყრები პერსისტირებს, ძირითადად, ტონურ-კლონური შეტევების სახით, მიოკლონური გულყრები კი თანდათან ქრება. აღინიშნება სხვადასხვა ხარისხის ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა. ნონასწორობის აპრაქსია ვითარდება პაციენტთა საკმაოდ დიდ ნაწილში; დრავეს სინდრომის მქონე მოზრდილების გარკვეულ ნაწილში აღწერილია პარკინსონის მსგავსი სინდრომი.

აღწერილია *SCN1A* მუტაციის 330-მდე სახეობა, უპირატესად – განშტოებული მუტაცია, შედარებით იშვიათად – შერობრივი მუტაცია, დელეცია და მისენს-მუტაცია. დადგინილია, რომ, მისენს-მუტაციასთან შედარებით, განშტოებული მუტაცია მეტად ასოცირდება გახანგრძლივებული გულყრების, მიოკლონური შეტევების და ატიპური აბსანსების განვითარებასთან.

გენერალიზებული, ან უნილატერალური კლინური გულყრები ხშირად იწყება ცხელების, ან, შესაძლოა, ცხელი წყლის აბაზანის მიღების ფონზე. იგი წამყვანი, ზოგჯერ – ერთადერთი გულყრის ტიპია პაციენტთა დიდ ნაწილში. ხანმოკლე გულყრები ძნელად შესამჩნევია და ყოველთვის არ შეიცავს მიოკლონურ კომპონენტს. აღნიშნული გულყრები არამართებულად იყო შეფასებული, როგორც მწვავე მიოკლონური ეპილეფსიის ვარიანტი, ისევე, როგორც ჩეილობის ასაკის იდიოპათიური ეპილეფსია. აღნიშნული ფორმები დაჯგუფდა როგორც მწვავე მიოკლონურ ეპილეფსიის „მოსაზღვრე ფორმები“. მათი გამოვლინება ტიპური ფორმების მსგავსია, თუმცა – ნაკლებად მძიმე.

დრავეს სინდრომის მქონე იმ პაციენტთა გენეტიკური ანალიზით, სადაც *SCN1A* გენის მუტაცია არ აღმოჩნდა, დადგინდა *GABRG2* და *SCN1B* გენის მუტაციები; ასევე აღწერილია *PCDH19* გენის მუტაცია.

დრავეს სინდრომთან ასოცირებული გენები და მასთან დაკავშირებული სინდრომები აღნიშნული სინდრომის კომპლექსურობაზე მიუთითებს. დრავეს სინდრომის ადრეული დიაგნოსტიკისათვის საკმაოდ მნიშვნელოვანია *SCN1A* გენის მუტაციის ადრეული აღმოჩენა, რაც შესაბამისად აადვილებს მკურნალობის პროცესს. თუმცა, გულყრის ტიპის ზუსტი განსაზღვრა და ეეგ-პატერნების დადგენა ამ სინდრომის ყველაზე მნიშვნელოვან სადიაგნოზო კომპონენტად რჩება.

დრავეს სინდრომის მკურნალობა საკმაოდ რთულია; აღწერილია ერთეული შემთხვევები ნატრიუმის ვალპროატის მაღალი დოზის ეფექტიანობის შესახებ. მკურნალობის საუკეთესო მეთოდად ითვლება ნატრიუმის ვალპროატის და ბენზოდიазეპინების, კერძოდ – კლობაზამის კომბინირებული გამოყენება. თუ აღნიშნული მკურნალობის ფონზე გულყრები მაინც პერსისტირებს, საჭირო ხდება სტირიპენტოლის გამოყენება. ევროკავშირში იგი მიეკუთვნება „ობოლ“ მედიკამენტთა ჯგუფს დრავეს სინდრომის მკურნალობის დროს. არსებობს კვლევა, სადაც იგი გამოყენებულ იქნა ნატრიუმის ვალპროატთან და კლობაზამთან ერთად. გულყრათა სრული კონტროლი არც ამ შემთხვევაში არ იქნა მიღწეული, მაგრამ მათი სიხშირე და ხანგრძლივობა მნიშვნელოვნად შემცირდა.

ჩატარდა კვლევა დრავეს სინდრომის დროს ტოპირამატის გამოყენების შესახებ, რამაც საკმაოდ დამაკმაყოფილებელი ეფექტი გამოავლენა როგორც გენერალიზებული, ისე ფოკალური გულყრების კონტროლის თვალსაზრისით. ასევე, გასათვალისწინებელია ლევეტირაცეტამი და ზონისამიდი, როგორც ალტერნატიული მედიკამენტები. ეთოსუქსიმიდი შეიძლება ეფექტიანი იყოს ძალიან ხშირი მიოკლონური გულყრების დროს. აღწერილია ბრომიდების გამოყენების შემთხვევებიც, განსაკუთრებით -გერმანიასა და იაპონიაში. ვიგაბატრინი საკმაოდ ეფექტიანია იშვიათი მიოკლონური გულყრების დროს. ლამოტრიჯინი ახშირებს მიოკლონურ გულყრებს, რაც მნიშვნელოვანი გასათვალისწინებელი ფაქტორია დრავეს სინდრომის შემთხვევაში; თუმცა, მისი გამოყენება ნატრიუმის ვალპროატთან ერთად შესაძლებელია დრავეს სინდრომის მქონე შედარებით დიდი ასაკის ბავშვებში. კეტოგენური დიეტის და ცდომილი ნერვის სტიმულაციის როლი დრავეს სინდრომის მკურნალობაში ცნობილი არ არის. ჩატარებულია კვლევები კანაბიდიოლის და ფენილურამინის შესახებ, თუმცა, საბოლოო შედეგები ჯერ ცნობილი არ არის.

## ჩვილობის ასაკის ავთვისებიანი მიგრაციული პარციული ეპილეფსია

ჩვილობის ასაკის ავთვისებიანი მიგრაციული პარციული ეპილეფსია იშვიათი დაავადებაა. ადრეული დიაგნოზი ეფუძნება გულყრების დასაწყისის სიცოცხლის პირველ 6 თვეს, გულყრათა მრავლობით ტიპს, რომელნიც მიგრირებენ ქერქის სხვადასხვა უბანს შორის ერთ, ან ორივე ჰემისფეროში. კლინიკურ დიაგნოზს განსაზღვრავს პროცესში ჩართული ქერქის ფუნქციური თვი-

სებები, აგრეთვე, როგორც დაავადების ოჯახური ისტორიის, ისე გამომავალი ეტიოლოგიური ფაქტორის არარსებობა.

დაავადების დასაწყისში პაროქსიზმული მოვლენები, ავტონომიური გამოვლინებების (აპნოე, ჰიპერემია) და ფოკალური მოტორული შეტევების კომბინაციის გამო, შეიძლება არასწორად ინტერპრეტირდეს, როგორც არაეპილეფსიური პაროქსიზმი. საკმაოდ სწრაფად (3 კვირიდან 10 თვის ასაკში) იწყება ე.წ. ქარიშხლის ფაზა, რადგან გულყრები საკმაოდ ხშირი და პოლიმორფულ ხასიათს ხდება, აღმოცენდება კლასტერების სახით – 5-30 ეპიზოდი დღეში. გულყრის სემიოლოგია მოიცავს თავის და თვალების დევიაციას ლატერალურად, ქუთუთოების ხამხამს, კიდურების უნილატერალურ, ან ბილატერალურ კლონურ, ან ტონურ შეტევებს, აპნოეს, სახის ჰიპერემიას, ლეჭვით მოძრაობებს და მეორადად გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრის განვითარებას.

ფოკალური იქტური ეგ-განტვირთვები, როგორ წესი, მიგრირებს, იწყება ერთი ქერქული უბნიდან და რჩება ლოკალიზებული, ან ვრცელდება მეზობელ უბნებზე; სხვა გულყრები აღმოცენდება დამოუკიდებლად იგივე, ან მეორე ჰემისფეროს სხვა უბანში.

ჩვილობის ასაკის ავთვისებიანი მიგრაციული პარციული ეპილეფსიის დროს გულყრები მაღალრეზისტენტულია. ეფექტიანია ბრომიდების გამოყენება, დოზით 60-80მგ/კგ/დღეში და სტირიპენტოლი, კლობაზამი და ლევეტირაქტამი. კეტოგენური დიეტა და ცდომილი ნერვის სტიმულაცია ითვლება უშედეგოდ.

ჩვილობის ასაკის ავთვისებიანი მიგრაციული პარციული ეპილეფსიის დროს ფსიქომოტორული განვითარება და კოგნიტური ფუნქციონირება მკვეთრად ჩამორჩება. გულყრათა კლასტერებს შორის პაციენტი არის დუნე, ძილიანი, აქვს გაძლიერებული სალივაცია, უჭირს თხევადი საკვების გადაყლაპვაც კი. აქსიალური ჰიპოტონია, პირამიდული და ექსტრაპირამიდული ნიშნები, თანხლებული ათეტოზური მოძრაობებით, ვითარდება პროგრესულად.

კლინიკური თვალსაზრისითგენის თანდათან იძენს აქტუალობას იძენს მუტაციის პოტენციური როლი. *KCNQ2*, *KCNQ3*, *SCN1A*, *SCN2A*, *CLCN2* და *MECP2* გენების მუტაციები აღნიშნული სინდრომის დროს არ დადასტურდა. თუმცა, ჩვილობის ასაკის ავთვისებიანი მიგრაციული პარციული ეპილეფსიის სპორადული შემთხვევების ნახევარში აღმოჩნდა *KCNT1* გენის მუტაცია; ბავშვთა მხოლოდ მცირე ნაწილში აღმოჩნდა *SCN1A* გენის მუტაცია. აღწერილია *PLCB1*, *TBC1D24*, *SLC25A2* გენების მუტაციების ერთეული შემთხვევები.

## ჩვილობის და ადრეული ასაკის ბავშვობის ეპილეფსიები და სინდრომები მიმდინარე უპირატესად მიოკლონური გულყრებით

ქვეშარიტი მიოკლონიებით მიმდინარე ეპილეფსიები, რომელთაც კლინიკურად ახასიათებს მკეთრად გამოხატული, ხანმოკლე, შოკის მსგავსი კუნთების შეკუმშვა, ელექტროგრაფიულად კი – სწრაფი სპაიკ-ტალღოვანი აქტივობა, ან პოლისპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსები ძირითადად აღინიშნება ჩვილობასა და ადრეული ბავშვობის ასაკში. აღნიშნული ეპილეფსიები ხშირად განიხილება ლენოქს-გასტოს სინდრომად. ამის მიზეზი ისაა, რომ მრავლობითი ვარდნის შეტევები, გულყრებით განპირობებული ინტელექტუალური უნარ-შეზღუდვა, ან რეგრესი და სპაიკ-ტალღოვანი განტვირთვების ეპიზოდები აღინიშნება ორივე ზემოხსენებული სინდრომის დროს. მაგრამ მიოკლონური ეპილეფსიების კლინიკური და ეგგ-გამოვლინება მკვეთრად განსხვავდება ლენოქს-გასტოს კლინიკური სურათისგან და, შესაბამისად, გულყრათა კონტოლის და კოგნიტური განვითარების შესახებ კლინიციისტის წარმოდგენა ამ სინდრომების შემთხვევაში არ უნდა იყოს იდენტური.

მიოკლონური გულყრები შედგება უეცარი, კუნთების დენის დარტყმის მსგავსი შეკუმშვისგან, რომელიც ჩაირთავს მთელ სხეულს (მასიური მიოკლონური გულყრები), ან შეიძლება შემოფარგლული იყოს ზედა კიდურებით, სახით და ქუთუთოებით. კრთომები სიმეტრიულია, შეიძლება იყოს უნილატერალური, ან შემოფარგლული კუნთთა მცირე ჯგუფით, იქტური ეგგ ავლენს პოლისპაიკ-ტალღოვან პაროქსიზმებს. იქტური ელექტრომიოგრაფიით აღინიშნება კუნთების ძალზე ხანმოკლე შეკუმშვა, რომელსაც მოსდევს ინაქტივობის ეპიზოდები, ხანგრძლივობით 10-350 მილიწამი. როდესაც აღნიშნული პერიოდი ხანგრძლივდება, კუნთების შეკუმშვა ხდება შესამჩნევი, რაც იწვევს მიატონური შეტევის ჩამოყალიბებას. იშვიათად შესამჩნევი შეიძლება იყოს მხოლოდ ატონური ფაზა – მას ნეგატიური მიოკლონია ეწოდება. კლინიკურად განსხვავებული ინტენსივობისა და ხანგრძლივობის ატონია ხშირად მოსდევს მიოკლონურ გულყრას. თუ იგი გენერალიზებულია და საკმარისად ხანგრძლივი, მაშინ იწვევს ვარდნის შეტევებს, რის შედეგადაც ატონური და მიოკლონური გულყრების დიფერენცირება შეუძლებელი ხდება. მიოკლონურ-ასტატური ეპილეფსია შეიძლება განხილული იყოს, როგორც მიოკლონური ეპილეფსიის ვარიანტი, სადაც ატონური კომპონენტი ძალიან მკაფიოა.

მიოკლონური ეპილეფსიის ნოზოლოგიური კუთვნილება ბუნდოვანია. ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის კლასიფიკაციის მიხედვით,

არსებობს ამ ასაკის მიოკლონური ეპილეფსიების სამი ძირითადი ჯგუფი: მწვავე მიოკლონური ეპილეფსია, ანუ ადრეული დასაწყისის დრავეს სინდრომი, ჩვილობის მიოკლონური ეპილეფსია და ეპილეფსია მიოკლონურ-ასტატური გულყრებით. ჩვილობის და ადრეული ბავშვობის მიოკლონური გულყრების გარკვეული ჯგუფი რჩება არაკლასიფიცირებული. აუცილებელია მათი განსხვავება სხვა სინდრომებისგან, რომელთაც ახასიათებს ვარდნის ხშირი და ხანმოკლე ეპიზოდები. ძალიან მცირე ასაკის ჩვილებში, სადაც ელექტროკლინიკური გამოვლინება სრულად ვერ შეესაბამება ზემოთ აღწერილ კლასიკურ სიმპტომებს, აუცილებელია ეტიოლოგიური სკრინინგის ჩატარება (მათ შორის – მეტაბოლურ დაავადებებზე). მიოკლონური გულყრები დამახასიათებელია ნეირონული ცეროიდული ლიპოფუსცინოზისთვისაც.

## ჩვილობის მიოკლონური (კეთილთვისებიანი) ეპილეფსია

ჩვილობის კეთილთვისებიანი მიოკლონური ეპილეფსია პირველად აღწერილი იქნა დრავეს და ბურეოს მიერ 1981 წელს. სინდრომს ახასიათებს ხანმოკლე მიოკლონური შეტევები, აღმოცენებული სპონტანურად, ან ხმაურის/შეხების საპასუხოდ. იგი იწყება 4 თვიდან 3 წლამდე ასაკში, ძირითადად – ნოსტალური ნეიროგანვითარების მქონე ბავშვებში, მეტად – ბიჭებში. ინტერქტური ეგგ, მათ შორის – ძილის ჩანანერი, ნორმაშია. იშვიათად აღმოცენდება სპონტანური სპაიკ-ტალღოვანი განტვირთვები. მიოკლონია ასოცირებულია ეგგ-განტვირთვებთან, რაც ვლინდება სწრაფი გენერალიზებული სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსების სახით, სიხშირით  $>3$  ჰც და მიოკლონიის იდენტური პანგრძლივობით.

ეპილეფსიის მიმდინარეობა კეთილთვისებიანია, იგი ადვილად ემორჩილება მონოთერაპიას ნატრიუმის ვალპროატით და, საჭიროებისას, მის კომბინაციას ეთოსუქსიმიდით ან ბენზოდიაზეპინებით. ლევეტირაცეტამი ასევე შეიძლება იქნეს განხილული ნატრიუმის ვალპროატის ალტერნატივად. დაავადების აქტიური ფაზა გრძელდება რამდენიმე თვის განმავლობაში, მკურნალობა კი უნდა გაგრძელდეს 2-3 წლის მანძილზე. გლობალური კოგნიტური გამოსავალი ნაკლებად კეთილსაიმედოა, რადგან დაავადებულ ბავშვთა დიდ ნაწილში დასწავლის, ან ქცევითი სირთულეები და ნეიროგანვითარებითი დარღვევები პერსისტირებს.

ჩვილობის კეთილთვისებიანი მიოკლონური ეპილეფსიის გენეტიკური საფუძვლები უცნობია. აღწერილია ოჯახი, სადაც ერთ სიბლინგს აღენიშნებოდა

ეპილეფსია მიოკლონურ-ასტატური გულყრებით, მის უმცროს ძმას კი – ტიპური მიოკლონური შეტევები კარგი გამოსავალით.

### მიოკლონურ-ასტატური ეპილეფსია (დუსის სინდრომი)

მიოკლონურ-ასტატური ეპილეფსია (ანუ ეპილეფსია უპირატესად მიოკლონურ-ასტატური, ან ატონური გულყრებით) მიეკუთვნება გენერალიზებულ, არასტრუქტურულ მიკლონურ ეპილეფსიათა ჯგუფს. ტერმინი „მიოკლონურ-ასტატური“ პირველად შემოღებული იქნა დუსის მიერ 1970 წელს. თავდაპირველად იგი განისაზღვრა, როგორც გენეტიკურად დეტერმინებული, არასტრუქტურული გენერალიზებული ეპილეფსია და მოიცავდა შემთხვევებს, რომელთაც ამჟამად ეწოდება მწვავე ან კეთილთვისებიანი მიოკლონურ-ასტატური ეპილეფსია.

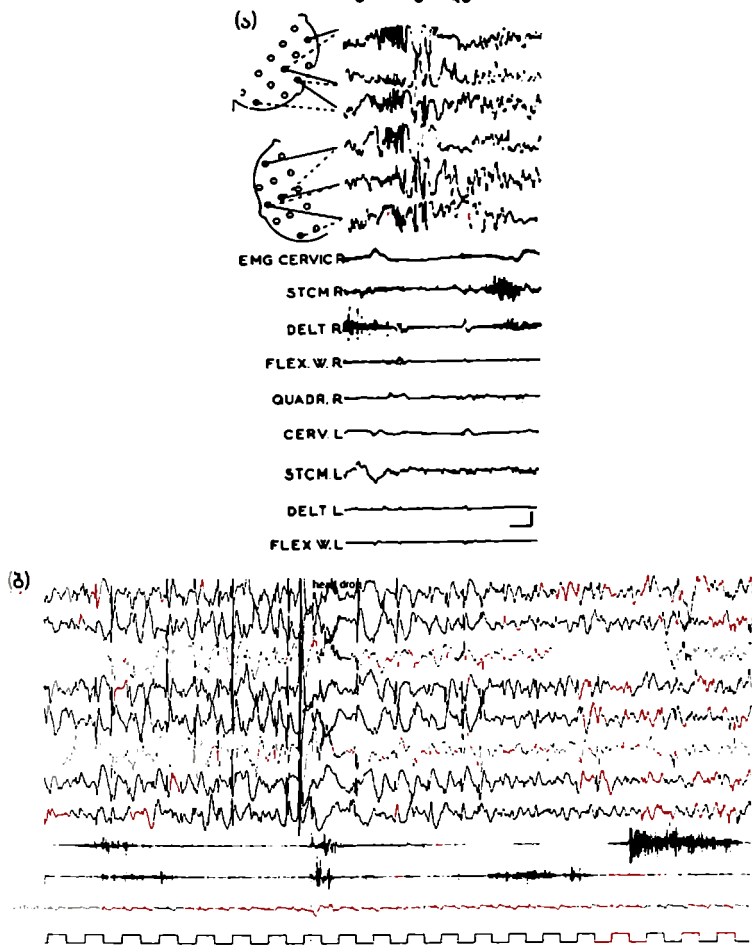
მისი დასაწყისი უფრო მოგვიანებითია, დრავეს სინდრომთან შედარებით, ჩვეულებრივ, 1-დან 5 წლამდე ასაკში, უფრო ხშირია ვაჟებში. კლინიკურად ახასიათებს მიოკლონური და/ან მიატონური გულყრები (სურ.40).

გულყრები იწვევს ვარდნის შეტევებს, ან თავის ჩაქინდვრის სერიულ ეპიზოდებს. ასევე, შეიძლება წარმოდგენილი იყოს სხვა ტიპის გულყრები, როგორიცაა გენერალიზებული ტონურ-კლონური, ატიპური აბსანსები და არაკონვულსიური გულყრის სტატუსი. ტონური გულყრები აღინიშნება შემთხვევათა ორ მესამედში. ასტატურ შეტევებს (ვარდნის შეტევები) სხვადასხვა მექანიზმი (მიოკლონური, ასტატური ან ტონური) აქვთ, რომელთა გარჩევა შესაძლებელია პოლიგრაფიული კვლევით. ტონური გულყრები უმეტესად უკავშირდება არაკეთილსაიმედო გამოსავალს, თუმცა, შემთხვევათა 30%-ში გამოსავალი კარგია. დაავადების ადრეულ სტადიაზე მიოკლონურ-ასტატური გულყრის დიფერენცირება ლენოქს-გასტოს სინდრომისგან საკმაოდ რთულია.

ეგ-ზე აღინიშნება ხანმოკლე (ჩვეულებრივ, <4-5 წმ) სწრაფი (>3 ჰც) გენერალიზებული სპაიკ-ტალღოვანი, ან პოლისპაიკტალღოვანი აქტივობა; აღინიშნება ბიპარიეტული თეტა რითმებიც.



## თავის ჩაქინდვრა



სურ. 40. (ა) ატონური გულყრა. ეგზ-განტვირთვები იწყება სწრაფი რითმის უეცარი აღმოცენებით, რომელსაც მოსდევს რამდენიმე სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსი და წელი ტალღა. ელექტრომიოგრაფიული ჩანაწერით აღინიშნება ნორმალური ტონური აქტივობის გაქრობა ეგზ-განტვირთვის დროს კისრის უკანა ჯგუფის, მკერდ-ლაინ-დერილისებრ და დელტოიდურ კუნთებში მარჯვნივ. (ბ) ატონური გულყრა. როლანდის ეპილეფსიის მქონე 4 წლის ბავშვის ლეიქილის ეგზ, რომელსაც აღენიშნება ატონური გულყრა. თავის ჩაქინდვრა ემთხვევა წელი ტალღის აღმოცენებას, რომელსაც მოსდევს (მე-8 წამზე) კუნთის ატონია.

მიოკლონურ-ასტატური ეპილეფსიის პათოგენეზში გენეტიკურ ფაქტორებს წამყვანი მნიშვნელობა ენიჭება. დადასტურებულია *SCN1A* გენის მისენს-მუტაცია. ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების მიმართ რეზისტენტული შემთხვევების დროს საჭიროა *GLUT1* -ის დეფიციტის სკრინინგის ჩატარება.

შემთხვევათა 60%-ში აღინიშნება რემისია ნორმალური კოგნიტური უნარებით. დასაწყისში საკმაოდ რთულია ვარდნის შეტევების კონტროლი, რაც სერიოზული ტრავმების განვითარებას განაპირობებს. დაავადების დასაწყისი, როგორც წესი, „ქარიშხალისებურია“, ვარდნის განმეორებითი შეტევებით. თუმცა, მწვავე დასაწყისი ყოველთვის არ მიუთითებს მძიმე გამოსავალზე. შემთხვევათა 20%-ში გამოსავალი არაკეთილსაიმედოა, რაც ხშირი გულყრებით და დასწავლის დარღვევებით, ან ინტელექტუალური უნარშეზღუდვით ვლინდება.

ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების ეფექტიანობა ვარიაბელურია. ნატრიუმის ვალპროატი წარმოადგენს პირველი რიგის პრეპარატს, თუმცა, მისი ეფექტიანობა იზრდება ლამოტრიჯინთან კომბინაციის დროს. მიოკლონური გულყრების და აბსანსების შემთხვევაში გასათვალისწინებელია, ასევე, ეთოსუქსიმიდიც, ან ბენზოდიაზეპინები, განსაკუთრებით – კლობაზამი შესაძლოა იყოს ეფექტიანი ამ დროს. დაბოლოს, ტოპირამატი და ლევეტირაცეტამი, ან სულთიამი ასევე შეიძლება იყოს მნიშვნელოვან ალტერნატიულ თერაპიულ საშუალებებად იქნეს განხილული. კარბამაზეპინის, ვიგაბატრინის, ოქსკარბაზეპინის და გაბაპენტინის გამოყენება არ არის რეკომენდებული.

**ჩვილობის და ადრეული ბავშვობის ასაკის ფოკალური ეპილეფსიები**

ფოკალური ეპილეფსიები, განსაკუთრებით – სტრუქტურული, შესაძლოა ნებისმიერ ასაკში დაიწყოს.

გულყრათა დიდი ნაწილი, განსაკუთრებით – სიცოცხლის პირველ 2 წელს, საკმაოდ რთულად კლასიფიცირდება რომელიმე ეპილეფსიურ სინდრომთან ჯგუფში. უმეტესობა ფოკალური გულყრებია, თუმცა, მათი კლინიკური გამოვლინება შეიძლება ნაკლებად ლოკალიზებული იყოს. მათი კლინიკური სურათი შეიძლება წარმოდგენილი იყოს თავის და თავლების დევიაციით, ან ფოკალური ტონური შეკუმშვებით; აღსანიშნავია, რომ გულყრებს თანხლებული გენერალიზებული ვაზომოტორული ფენომენით, ან დიფუზური

ტონური ცვლილებებით შესაძლებელია ჰქონდეს ფოკალური დასაწყისი, რაც დასტურდება ეეგ-კვლევით.

ფოკალური გულყრების ხშირი მიზეზია თავის ტვინის მაკროსტრუქტურული დაზიანება. გენერალიზებული გულყრები, რომელიც საკმაოდ იშვიათია ამ ასაკობრივ ჯგუფში, ნაკლებადაა განპირობებული მაკროსტრუქტურული დაზიანებით. მაღალტექნოლოგიურმა ნეიროგამოსახვითმა კვლევებმა შესაძლებელი გახადა მცირე ზომის (კორტიკული დისპლაზიები, დიზემბრიოლასტური ნეიროეპითელური სიმსივნეები, განგლიოზები და ტუბეროზულ-სკლეროზთან დაკავშირებული) დაზიანებების, როგორც ფოკალური გულყრების მიზეზების იდენტიფიცირება. აღნიშნული მალფორმაციები, პაციენტის ასაკის მიუხედავად, ადვილად ემორჩილება ქირურგიული გზით მკურნალობას. ახდენს თუ არა ადრეული ქირურგიული ჩარევა გავლენას ზოგად კოგნიტურ გამოსავალზე ჯერ კიდევ არ არის დადასტურებული; მაგრამ რადგან გულყრათა შეწყვეტა მკურნალობის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მიზანს წარმოადგენს, ადრეული ქირურგიული მკურნალობა ყოველთვის რეკომენდებულია.

### ჩვილობის ასაკის თვითლიმიტირებადი (მანამდე

### „კეთილთვისებიანი“) ეპილეფსიური სინდრომები

ჩვილობის კეთილთვისებიანი ეპილეფსიური სინდრომების დროული ამოცნობა ძალიან მნიშვნელოვანია, რადგან მათი პროგნოზი, ამ ასაკის ეპილეფსიის სხვა ტიპებთან შედარებით, უფრო კეთილსაიმედოა. მათი გავრცელება ცნობილი არ არის, ამასთან, ვარიაბელურია სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფში.

პირველად ამ სინდრომის მქონე პაციენტთა შესახებ მონაცემები გაჩნდა 1987 წელს. აღწერილი იყო კეთილთვისებიანი კომპლექსური პარციალური გულყრის მქონე ცხრა ჩვილი, რომელთაც აღენიშნებოდათ რთული ფოკალური გულყრები და კეთილსაიმედო გამოსავალი. მოგვიანებით, 1996 წელს აღწერეს შვიდი ჩვილი ფოკალური გულყრებით, 2006 წელს კი – 33 ჩვილი მსგავსი სინდრომით. გულყრები იწყება 6 თვემდე ასაკში და თავდაპირველად არც თუ ისე ხშირია. გულყრები ხშირად აღმოცენდება კლასტერების სახით და შეიძლება იყოს ფოკალური, მაგრამ – შეცვლილი ცნობიერებით, მეორადი გენერალიზაციით, ან მის გარეშე. გულყრები თითქმის ყველა შემთხვევაში წყდება 18 თვემდე, თუმცა, იშვიათად შეიძლება განვითარდეს ფებრილური გულყრები.

1992 წელს აღწერილი იქნა ჩვილობის პერიოდის ოჯახური კეთილთვისებრივი პარციული გულყრები. აღნიშნული სინდრომი გადაეცემა აუტოსომურ-დომინანტური გზით და იწყება ნეონატალური პერიოდის შემდეგ. ინტერიქტური ეგე, ჩვეულებრივ, ნორმის ფარგლებშია. რამდენიმე შემთხვევაში ვლინდება დაბალამპლიტუდიანი სპაიკები ძილის დროს. დიაგნოზი ეფუძნება მსგავსი შეტევების არსებობას ნათესავებში, რომელიც შეესაბამება დამემკვიდრების აუტოსომურ-დომინანტურ ტიპს. პაციენტთა გარკვეულ ნაწილში აღინიშნება ქორეოათეტოზური მოძრაობები, რომელიც გრძელდება გულყრების უკუგანვითარების შემდეგ რამდენიმე თვის, ან წლის მანძილზეც კი.

ჩვილობის ფოკალური გულყრები დაკავშირებულია რამდენიმე ქრომოსომულ ლოკუსთან, მათ შორის – 19q და 16. გენური მუტაცია მას არ ახასიათებს. მოძრაობითი დარღვევების მქონე ქვეჯგუფი დაკავშირებულია ცენტრომერულ მე-16 ქრომოსომასთან, რომელიც გარდამავალ ფორმას წარმოადგენს ნეონატალურ და ჩვილობის პერიოდის გულყრებს შორის და ეწოდება ჩვილობის-ნეონატალური გულყრები. მისი მიზეზია იმ გენის მუტაცია, რომელიც აკოდირებს ვოლტაჟ-დამოკიდებულ ნატრიუმის არხს 2q24 ქრომოსომის 2 სუბერთელში (*SCN2A*).

ჩვილობის კეთილთვისებრივი ფოკალური გულყრები შუახაზის სპაიკებით და ტალღებით ძილის დროს პირველად აღწერილი იქნა 1998 წელს. გულყრები აღმოცენდება როგორც ძილის, ისე ღვიძლის დროს. კლინიკურად ვლინდება მზერის ფიქსაციის, ფსიქომოტორული განვითარების დაყოვნების, ზედა კიდურების რიგიდობის, ცნობიერების დაკარგვის და ციანოზის სახით. გულყრის სიხშირე მერყეობს წუთში 1-დან 5-მდე. ღვიძილის ეგე-ზე რეგისტრირდება ნორმალური ფონური აქტივობა, მაგრამ დაბალი, ან საშუალო ამპლიტუდის დიფაზური სპაიკები, რასაც მოსდევს მაღალამპლიტუდიანი, მომრგვალო მორფოლოგიის ნელი ტალღები ძილში. მორფოლოგიურად აღნიშნული ტალღები ადვილად დიფერენცირდება ძილის ფიზიოლოგიური ვერტექს-ტალღებისგან. გულყრები, ჩვეულებრივ, ქრება 4 წლის ასაკისთვის და მკურნალობა თითქმის არასდროსაა საჭირო.

## ფებრილური გულყრები

ფებრილური გულყრები წარმოადგენს ეპილეფსიურ გულყრებს, რომელიც პროვოცირდება ცხელებით. მას წინ არ უნდა უძღვოდეს აფებრილური გულყრები. ცხელების მიზეზი არ უნდა იყოს ინტრაკრანიალური ინფექცია, ან



ცნს-ის რაიმე სახის დაზიანება. ფებრილური გულყრა პედიატრიული ნევროლოგიის ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი და მნიშვნელოვანი პრობლემაა. მისი გავრცელება 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში დასავლეთის ქვეყნებში შეადგენს 2-5%-ს, იაპონიაში – 8%-ს.

### ფებრილური გულყრების ეტიოლოგია

გენეტიკური ფაქტორები მნიშვნელოვან მიზეზს წარმოადგენს ფებრილური გულყრის დროს. ფებრილური გულყრის მქონე ოჯახის წევრის არსებობის დროს მისი განვითარების სიხშირე პირველი რიგის ნათესავებში შეადგენს 17-31%-ს. მისი დამემკვიდრება ხდება აუტოსომურ-დომინანტური გზით. ფებრილური გულყრების განვითარებაში მონაწილე გენები მკვეთრად განსხვავდება აფებრილური გულყრების განმავირობებელი გენებისგან. ფებრილური გულყრების მქონე ბავშვთა მხოლოდ მცირე ნაწილს ჰყავს ეპილეფსიის მქონე პირველი რიგის ნათესავები. ფებრილური გულყრები შესაძლოა წინ უძღვოდეს ეპილეფსიის ზოგიერთ სახეობას, როგორიცაა ბავშვთა ასაკის აბსანს-ეპილეფსია, როლანდის ეპილეფსია და ლენოქს-გასტოს სინდრომი, თუმცა, ასეთი ურთიერთკავშირის სიხშირის შესახებ მონაცემები ძალზე მცირეა.

ფებრილური გულყრისადმი გენეტიკური წინასწარგანწყობა ასაკდამოკიდებულია. ფებრილური გულყრები იშვიათია 5-6 თვის ასაკში, ბავშვთა 85%-ში მისი პირველი ეპიზოდი ჩნდება 4 წლის ასაკში, საშუალოდ – 17-23 თვისთვის. ძირითადად ფებრილური გულყრების გამოვლინების პიკია 6 თვიდან 4 წლამდე ასაკში; შემთხვევათა 60%-ში იწყება 2 წლამდე, 20%-ში – 2-დან 3 წლამდე, მხოლოდ 20%-ში – 3 წლამდე ასაკში. 6 თვემდე ასაკში ფებრილური გულყრის არსებობა შესაძლოა მენინგიტის არსებობაზე მიუთითებდეს.

იშვიათად ადრეული დებიუტის ფებრილური გულყრა ასოცირებულია *PIRT2* გენის დე ნოვო მუტაციასთან. ფებრილური გულყრის ეპიზოდი ვლინდება ჩვილობის პერიოდის კეთილთვისებიანი ოჯახური გულყრის სახით, რომლის დროსაც ფებრილური გულყრა იწყება 6 თვის ასაკისთვის. რადგან ფებრილური გულყრები ძირითადად შედგება მარტივი ფებრილური გულყრებისგან, მისი დიფერენცირება სხვა ეტიოლოგიის ფებრილური გულყრებისგან რთულია.

ჩვეულებრივ, ცხელება ფებრილური გულყრის დროს მაღალია ( $>38.5^{\circ}\text{C}$ ) დაიგივე მიზეზი აქვს, რაც სხვა ტიპის ცხელებას ამ ასაკობრივ ჯგუფში, მათ შორის – იმუნოზაცია. ერთი გამონაკლისი შეიძლება იყოს Exanthema Subitem, რომელიც შემთხვევათა 8-13%-ში ხშირ გულყრებთანაა ასოცირებული. გას-

ტრონტერიტი ცხელების განვითარების იშვიათი მიზეზი შეიძლება იყოს. გულყრები, ჩვეულებრივ, აღინიშნება ცხელების დაწყების ადრეულ ეტაპზე და შემთხვევათა 25-42%-ში პირველ სიმპტომს წარმოადგენს. გოგონებში ის იწყება უფრო ადრე, ვიდრე ვაჟებში.

პრენატალური და პერინატალური ფაქტორები არ ასრულებენ რაიმე როლს ფებრილური გულყრების განვითარებაში; მათ გარკვეული მნიშვნელობა აქვთ შემდგომში აფებრილური გულყრების განვითარების პროგნოზის თვალსაზრისით. ფებრილური გულყრების მნიშვნელოვანი პრედიქტორებია ცხელების მაღალი მაჩვენებლები ( $>40.5^{\circ}\text{C}$ ) და ფებრილური გულყრების ოჯახური ისტორია.

დიფტერია-ყბაყურა-ტეტანუსის ვაქცინასთან ასოცირებული ფებრილური გულყრების სიხშირე, ვაქცინების დახვეწასთან დაკავშირებით თანდათან შემცირდა. იმუნიზაციიდან პირველ 48 საათში განვითარებული ფებრილური გულყრა კლინიკურად არ განსხვავდება სხვა ეტიოლოგიის ფებრილური გულყრისაგან. თუმცა, დრავეს სინდრომის მქონე პაციენტები განსაკუთრებით მგძნობიარენი არიან იმუნიზაციით გამოწვეული ფებრილური გულყრების მიმართ, რომელიც ვლინდება შემთხვევათა ორ მესამედში. ვაქცინაციასთან ასოცირებული გულყრები დრავეს სინდრომის მქონე პაციენტებში არ ახდენს ზეგავლენას შემდგომში გულყრების განვითარების, ან კოგნიტური დაყოვნების ჩამოყალიბებაზე.

### ფებრილური გულყრების კლინიკური და ეეგ-მახასიათებლები

ფებრილური გულყრები, უმეტეს შემთხვევაში, ვლინდება ხანმოკლე, უეცარი, ბილატერალური, კლონური, ან ტონურ-კლონური გულყრების სახით. უნილატერალური გულყრები აღინიშნება პაციენტთა დაახლოებით 4%-ში. აღნიშნული გულყრები გახანგრძლივებულია, გრძელდება 30 წუთი ან უფრო მეტხანს. უნილატერალურ გულყრებს, რომელიც გრძელდება 15 წუთზე უფრო ხანგრძლივად და ტოდის დამბლა მოსდევს რთული ფებრილური გულყრები ეწოდება. ამ შემთხვევაში ეპილეფსიის ჩამოყალიბების რისკი მაღალია – დაახლოებით 50%. თუმცა, ფებრილური გულყრის ფონზე ჩამოყალიბებული ეპილეფსიის შემთხვევათა დიდ ნაწილში წინამორბედი ფებრილური გულყრა ხანმოკლე (ე.წ. მარტივი ფებრილური) კრუნჩხვის სახით ვლინდება.

ფებრილური გულყრები, რომელიც 30 წუთზე უფრო მეტხანს გრძელდება ეპილეფსიური გულყრის სტატუსის ერთ-ერთ სახეს წარმოადგენს. დაგვიანებული მკურნალობის შემთხვევაში მან შეიძლება რიგი დარღვევები გამოიწვიოს.



ვიოს. ყველაზე ხშირი გართულება ჰემიკონვულსია-ჰემიპლეგია-ეპილეფსიის სინდრომია, რომელიც ბევრ ქვეყანაში უკვე იშვიათია.

გახანგრძლივებული ფებრილური გულყრების როლის შესახებ ფოკალური ეპილეფსიების, კერძოდ – მეზიალური ტემპორალური ეპილეფსიის მიმდინარე ჰიპოკამპური სკლეროზის, დროს, ჯერ კიდევ საკამათოა. ბმრ-კვლევით ხანგრძლივი ფებრილური გულყრის შემდეგ ვლინდება ჰიპოკამპის მწვავე შეშუპების სურათი. მოგვიანებით ჰიპოკამპის ატროფიის და სკლეროზის ჩამოყალიბება ხანგრძლივი ფებრილური გულყრის ფონზე განვითარებული რეზისტენტული ტემპორალური ეპილეფსიების დროს ადასტურებს ჰიპოთეზას მათი შესაძლო ურთიერთკავშირის შესახებ. ამდენად, ფებრილური გულყრის სტატუსის მყისიერი მკურნალობა აუცილებელია.

მარტივ ფებრილურ გულყრებთან შედარებით, ფებრილური გულყრების სტატუსი უფრო ახალგაზრდა ასაკში ვითარდება, დაკავშირებულია ცხელების უფრო დაბალ მაჩვენებლებთან, უფრო ხანგრძლივ მიმდინარეობასთან, მდებრობით სქესთან, საფეთქლის წილის სტრუქტურულ ცვლილებებთან და ფებრილური გულყრის არსებობასთან პირველი რიგის ნათესავებში. აღნიშნული სიმპტომების მრავალფეროვნება მიუთითებს, რომ ფებრილური გულყრების სტატუსი სხვადასხვა ფაქტორების კომბინაციის შედეგია.

გახანგრძლივებული ფებრილური გულყრების დიდი ნაწილი აღინიშნება სიცოცხლის პირველ 18 თვეს, ყველაზე ხშირია 12-13 თვის ასაკში. 2 წლის შემდეგ, სტატუსური მიმდინარეობის რისკი მცირდება. გასათვალისწინებელია ფებრილური გულყრების ფონზე განვითარებული საფეთქლის წილის ეპილეფსიის ეტიოლოგიაში განვითარების მალფორმაციების როლიც.

ფებრილური გულყრების განვითარებიდან პირველი კვირების მანძილზე რეკისტრირებულ ეგზ-ჩანაწერზე პაციენტთა 2/3-ში ვლინდება პათოლოგიურად შენელებული ფონური აქტივობა. ეპილეფტიფორმული განტვირთვები ვლინდება პაციენტთა 1/3-ში; აღინიშნება როლანური პიკები, ან ბილატერალური სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსების აღმოცენება. თუმცა, ეგზ-ჩანაწერის ინტერპრეტაცია საჭიროა სიფრთხილით, რადგან ამ ფებრილური გულყრების დროს ხშირია ჰიპნაგოგური აღმოცენება, რაც შეცდომით შეიძლება პაროქსიზმულ აქტივობად ჩაითვალოს. ამგვარი ცვლილებები არ განსაზღვრავს შემდგომში გულყრების განვითარებას. ისინი ძალზე იშვიათია 18 თვემდე ასაკში, სადაც აფებრილური გულყრების განვითარების რისკი მაღალია, ხოლო 4 წლის ასაკისთვის აღინიშნება 50%-ში. ამ ჯგუფში რისკი შედარებით ნაკლებია.

ფებრილური გულყრების მართვის მიზნით ეეგ-რეგისტრაცია მოწოდებული არ არის.

ფებრილური გულყრების სტატუსი საკმაოდ დეტალურად არის შესწავლილი. 1 თვიდან 5 წლამდე ასაკში ფებრილური გულყრების სტატუსი დაავადების სანყის გამოვლინებას წარმოადგენს და აღინიშნება 52%-ში. ფებრილური გულყრის საშუალო ხანგრძლივობა ამ დროს 68 წუთია, ხოლო პაციენტთა 24%-ში აღინიშნება 2 საათზე უფრო ხანგრძლივი გულყრები. თითქმის ყველა შემთხვევაში (99%-ში) გულყრები კონვულსიურია, რომელთაგან ნახევარში ფოკალურია.

სტატუსის დაწყებიდან 72 საათში რეგისტრირებულ ეეგ-ჩანაწერზე ვლინდება ფოკალური შენელების ან ფონური რითმის დათრგუნვის ეპიზოდები. აღნიშნული ეეგ-მონაცემები მჭიდრო კორელაციაშია ბმრ-მაჩვენებლებთან, სადაც აღინიშნება ჰიპოკამპული დაზიანება. აქედან გამომდინარე, ეეგ-დარღვევები, რომელიც ჩნდება ფებრილური გულყრების სტატუსის დასაწყისში შეიძლება გამოყენებული იქნეს სტრუქტურული დაზიანების მარკერად.

ფებრილური გულყრების და, მოგვიანებით, ჰიპოკამპური სკლეროზის განვითარების ურთიერთკავშირის, ასევე, *SCN1A* გენის მუტაციის გათვალისწინებით გენომური კავშირები შესწავლილ იქნა იმ პირებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ საფეთქლის წილის ეპილეფსია და ჰიპოკამპური სკლეროზი ფებრილური გულყრებით, ან მათ გარეშე. მეტა-ანალიზით დადგინდა, რომ არსებობს მნიშვნელოვანი გენეტიკური ასოციაცია მეზიალურ ტემპორალურ ეპილეფსიასა და ჰიპოკამპურ სკლეროზს შორის ფებრილური გულყრების დროს. ამავე დროს, აღინიშნება 2q24.3 ქრომოსომული კლასტერის ნატრიუმის არხის გენის მუტაცია *SCN1A* გენის ინტრონში. აღნიშნული ნათელს ჰყფენს ამ ორი მდგომარეობის მსგავსი ბიოლოგიური ბუნებას.

### ფებრილური გულყრების დიფერენციული დიაგნოზი

ფებრილური გულყრების დიფერენციული დიაგნოზი მოიცავს პირველად გულყრებს ცნს-ის ინფექციების დროს (მენინგიტი და ენცეფალიტი). ცნს-ის ინფექციების დროს თავ-ზურგტვინის სითხე ყოველთვის აბნორმულია. ფებრილური გულყრების მქონე 18 თვემდე (განსაკუთრებით- 6 თვემდე) ასაკის ბავშვებში ყოველთვის რეკომენდებულია ლუმბალური პუნქციის ჩატარება. ასევე, აუცილებელია ლუმბალური პუნქციის ჩატარება ხანგრძლივი ან ატიპური გულყრების შემთხვევაში.





ჩვილებში ჰერპესული ენცეფალიტი ხშირად ფებრილური ფოკალური გულყრების სახით ვლინდება და მნიშვნელოვან კლინიკურ სირთულეებს იწვევს.

განსაკუთრებით რთულია მწვავე კონვულსიური ენცეფალოპათიების დიფერენცირება ფებრილური გულყრებისგან იმ შემთხვევაში, თუ თავ-ზურტვინის სითხე ნორმაშია. ასევე, ძალიან ძნელია ცხელებით პროვოცირებული ეპილეფსიური ენცეფალოპათიების გამოიყვანა ფებრილური გულყრებისგან ამ ორი მდგომარეობის გადაფარვის გამო. დრავეს სინდრომი იწყება გახანგრძლივებული, უნილატერალური ფებრილური გულყრებით და მისი დიაგნოსტიკა ადრეულ სტადიაზე საკმაოდ ძნელია. გახანგრძლივებული გულყრების გამეორება დროის ხანმოკლე მონაკვეთში (<2 თვე) აღნიშნული სინდრომის სასარგებლოდ მიუთითებს. ფებრილური გულყრების დროს ხშირია არაეპილეფსიური პაროქსიზმული დარღვევები და მოიცავს ფებრილურ სინკოპეს („ანოქსიური გულყრები“).

### ფებრილური გულყრების პროგნოზი

ფებრილური გულყრების გამოსავალი კეთილსაიმედოა. ბავშვთა დაახლოებით 60-70%-ს აქვს ფებრილური გულყრის მხოლოდ ერთი ეპიზოდი, ხოლო დანარჩენს – მხოლოდ ორი ან სამი გულყრა; გულყრის სამი ეპიზოდი აქვს პაციენტთა მხოლოდ 9%-ს. გამეორების 3/4 აღინიშნება პირველი გულყრიდან მომდევნო ერთი წლის განმავლობაში. განმეორების რისკი მაღალია ცხელების დაწყებიდან პირველ ორ საათში აღმოცენებული გულყრების დროს, ან თუ ცხელების მაჩვენებელი  $40^{\circ}\text{C}$ -ზე დაბალია, ან თუ აღინიშნება ფებრილური, ან აფებრილური გულყრების ოჯახური ისტორია, ასევე, 1 წლამდე ასაკის ბავშვებში და ბავშვებში გულყრის ორი ან მეტი ეპიზოდით ანამნეზში. რთული ფებრილური გულყრები, ასევე, არის გამეორების დიდი რისკის პრედიქტორი.

აფებრილური გულყრების განვითარების რისკი 2-5%-ია, 1 წელზე მეტი ასაკის მარტივი ფებრილური გულყრების მქონე ბავშვებში – ნაკლები. მანამდე არსებული ნევროლოგიური თუ განვითარების დარღვევა, ეპილეფსიის ოჯახური ისტორია და რთული ფებრილური გულყრების ერთდროული არსებობა შემთხვევათა 50%-ში ზრდის აფებრილური გულყრების აღმოცენების რისკს.

ფებრილური გულყრების შედეგად განვითარებული ეპილეფსიების უმეტესობა გენერალიზებულ ტონურ-კლონურ გულყრებს წარმოადგენს, სადაც გულყრების სიხშირე საკმაოდ იშვიათია. აღნიშნულ შემთხვევებში ვითარდება

ხანმოკლე მარტივი ფებრილური გულყრა. აფებრილური გულყრები ქრება 9-10 წლის ასაკში.

ფოკალური ეპილეფსია შეიძლება განვითარდეს გახანგრძლივებული უნილატერალური გულყრების შედეგად, თუმცა, მათი აღმოცენების ზუსტი სიხშირე ცნობილი არ არის. არის თუ არა აფებრილური გულყრა ფებრილური გულყრის პირდაპირი შედეგი დღემდე ცნობილი არ არის, მაგრამ ის, რომ ამგვარი გულყრები ფებრილური გულყრის შემდეგ ვითარდება – უდავოა.

ნეიროგანვითარების პროგნოზი ფებრილური გულყრების შემდეგ, როგორც წესი, კეთილსაიმედოა, გარდა იმ პაციენტებისა, სადაც აღინიშნება ეპილეფსიის განვითარება. ასეთი ბავშვების გარკვეულ ნაწილში ადგილი აქვს დასწავლის დარღვევებს. ზოგჯერ ფებრილური გულყრის მქონე ბავშვებს მძიმე პრე- და პერინატალური ისტორიით შეიძლება გულყრის განვითარებამდე აღენიშნოთ თავის ტვინის სუბკლინიკური დაზიანება. ასეთ შემთხვევაში გულყრის შედეგი იქნება გართულებული.

### ფებრილური გულყრების მკურნალობა

ხანმოკლე ფებრილური გულყრები მკურნალობას არ საჭიროებს; აუცილებელია მხოლოდ ცხელების გამონევი მიზეზის კორექცია. შესაძლებელია ჩატარდეს მარტივი ღონისძიებები, მაგალითად – გაგრილება. თუმცა, მონაცემები ცხელებისანაზღაურებელი აგენტები ეფექტიანობის შესახებ ფებრილური გულყრების პრევენციის დროს არ არსებობს. ჰოსპიტალიზაცია საჭიროა მხოლოდ გართულებული ფებრილური გულყრის დროს. გახანგრძლივებული ფებრილური გულყრა საჭიროებს დეტალურ მკურნალობას (იხ. ცხრ. 20) იმისთვის, რომ თავიდან იქნეს აცილებული მოგვიანებითი ეპილეფსიის განვითარება, განსაკუთრებით – 1 წლამდე ასაკში. მშობლებს უნდა აეხსნას რექტალური დიაზეპამის გამოყენების ტექნიკა (დოზით 0.5-1 მგ/კგ), ან ბუკალური, ან ნაზალური მიდაზოლამი მწვავე ფებრილური ეპიზოდის დროს, ხანგრძლივობით 2-3 წუთი.

ხანგრძლივი პრევენციული მკურნალობა მოწოდებული არ არის, თუმცა, უნდა ჩატარდეს, თუ არსებობს მაღალი რისკ-ფაქტორები. აუცილებელია რთული ფებრილური გულყრების მკურნალობა, თუმცა, იგი, თავის მხრივ, ვერ ახდენს მოგვიანებითი ეპილეფსიის განვითარების პრევენციას. პრევენციული მკურნალობის რისკის და სარგებელის ბალანსის შეფასებისას რისკი სჭარბობს სარგებელს; შესაბამისად, მისი გამოყენება მიზანშეწონილი არ არის. ამერიკის პედიატრიული აკადემიის პრაქტიკული პარამეტრების კომიტეტის



დასკვნაც პრევენციულ მკურნალობასთან მიმართებაში მსგავსია, გამომდინარე იქიდან, რომ ანტიეპილეფსიური მკურნალობის პოტენციური ტოქსიკურობა სჭარბობს იმ მცირე რისკებს, რაც თან ახლავს ფებრილური გულყრის მიმდინარეობას. ამგვარად, ხანგრძლივი მკურნალობა მონოდებულები არ არის. ფენობარბიტალი (დოზით 30-40 მგ/კგ/დღეში) არის უსაფრთხო, თუმცა, გასათვალისწინებელია მისი ზეგავლენა ინტელექტის კოეფიციენტზე. ნატრიუმის ვალპროატი, ასევე, ამცირებს გულყრის განმეორების რისკს. გასათვალისწინებელია ლევეტირაცეტამიცი, რომელიც შედარებით უსაფრთხოა ბავშვთა ასაკში.

ხანმოკლე პრევენცია ორალური დიაზეპამით, დოზით 0.5 მგ/კგ, საკმაოდ ეფექტიანია; თუმცა, მისი ეფექტი შემოისაზღვრება მხოლოდ ადრეულ ასაკში აღმოცენებული ფებრილური გულყრებით, რომელიც შემთხვევათა 25%-ში შეიძლება ცხელების პირველი ნიშანი იყოს. ჩატარებულია კვლევა, სადაც შესწავლილი იქნა ბავშვთა ორი ჯგუფი: ერთს ჩაუტარდა ხანმოკლე პროფილაქტიკური მკურნალობა (დიაზეპამი ცხელების დროს), ხოლო მეორეს პროფილაქტიკური მკურნალობა არ ჩატარებია. ორივე მათგანის შესწავლა ხელახლა მოხდა 12 წლის შემდეგ. დადგინდა, რომ ადრეულ ასაკში ჩატარებული მკურნალობის სახეობა გავლენას არ ახდენს ხანგრძლივ პროგნოზზე შემდგომში ეპილეფსიის განვითარების და ნევროლოგიური, მოტორული, ინტელექტუალური, კოგნიტური და აკადემიური უნარების ჩამოყალიბების თვალსაზრისით. შესაბამისად, მიჩნეულია, რომ პრევენციული მკურნალობის ჩატარება უმჯობესა ა განსაკუთრებულ შემთხვევებში, და არა ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში.

პრევენციული მკურნალობა არ არის მონოდებული მარტივი ფებრილური გულყრის დროს, თუმცა, რექტალური, ან ბუკალური მიდაზოლამი გამოყენებული უნდა იქნეს მწვავე გულყრის გახანგრძლივების შემთხვევაში.

კონვენულსიური ფებრილური გულყრის სტატუსი ურგენტული მდგომარეობაა. მკურნალობა უნდა დაიწყოს გულყრის განვითარებიდან 2 წუთის შემდეგ (ან უფრო ადრე) ინტრავენური დიაზეპამით, ან ინტრავენური ლორაზეპამით, თუ ამის შესაძლებლობა არსებობს. შემთხვევათა დიდ ნაწილში ასევე ეფექტიანია სახლის პირობებში ჩატარებული მკურნალობა რექტალური დიაზეპამით, ან ბუკალური მიდაზოლამით. ბენზოდიაზეპინების ორჯერ უფრო მეტი სიხშირით გამოყენება, ან მასთან კომბინაციაში ბარბიტურატების მიღება, სუნთქვის დათრგუნვის მაღალი რისკის გამო, ძალზე საშიშია.

## გენერალიზებული ეპილეფსია ფებრილური გულყრა პლუს სინდრომით

გენერალიზებული ეპილეფსია ფებრილური გულყრა პლუს სინდრომით წარმოადგენს გენეტიკურ დაავადებას, რომელსაც პეტეროგენური კლინიკური ფენოტიპი აქვს. იგი პირველად შეისწავლეს ავსტრალიურ ოჯახში, სადაც აღინიშნა როგორც უჩვეული ხანგრძლივობის და სიმძიმის ფებრილური გულყრები, ისე სხვადასხვა ტიპის აფებრილური გენერალიზებული გულყრები. აღნიშნული დაავადების დამემკვიდრების ტიპი აუტოსომურ-დომინანტურია. მარტივი ფებრილური გულყრა წარმოადგენს დაავადების წამყვან სიმპტომს. თუმცა, რადგან ფებრილური გულყრები, როგორ წესი, 6 წლამდე ასაკში ვითარდება; ამიტომ 6 წლის შემდეგ მათ განვითარებას „ფებრილური გულყრა პლუს“ სინდრომი ეწოდება.

აფებრილური გულყრები, ძირითადად, გენერალიზებული ტონურ-კლონური დასაწყისითაა, მაგრამ ზოგჯერ შეიძლება ოჯახის წევრებში განვითარდეს მიოკლონური შეტევები, მიოკლონურ-ასტატური ეპილეფსია და ეპილეფსიური სტატუსიკი კი. დამემკვიდრების ტიპი აუტოსომურ-დომინანტურია. მართალია, ფებრილური გულყრა პლუს სინდრომი, როგორ წესი, გულისხმობს გენერალიზებული ტონურ კლონური გულყრების არსებობას, ისინი არ წარმოადგენს გულყრათა ერთადერთ ტიპს ამ დროს. ისინი ხშირად ასოცირებულია სხვა ტიპის გულყრებთანაც. აღწერილია კლონური გულყრების თანაარსებობის შემთხვევები ფოკალურ ეპილეფსიებთან, როგორიცაა საფეთქლის წილის ეპილეფსია, რომელიც უხშირესად ასოცირებულია ჰიპოკამპის სკლეროზთან. ფებრილური გულყრა პლუს სინდრომის მიზეზია ნატრიუმის არხების და გამა-ამინოურბომჟავას რეცეპტორების მაკოდირებელი გენების მუტაცია, რაც ბადებს აზრს იმის შესახებ, რომ იგი „ჩანელოპათიების“ ჯგუფს მიეკუთვნება.

დადგენილია, რომ ფებრილური გულყრა პლუს სინდრომის მიზეზი, ძირითადად, *SCN1B*, ხოლო შედარებით იშვიათად – *SCN1A* გენების მუტაციაა. ერთეულ შემთხვევებში აღწერილია *GABRG2* გენის მუტაციის შემთხვევებიც. გენების ამგვარი მრავალფეროვნება მიუთითებს ფებრილური გულყრა პლუს სინდრომის პეტეროგენობაზე. აღწერილია 17q12 ქრომოსომის დუბლიკაცია აღნიშნული სინდრომის მქონე ოჯახის წევრებში, სადაც ოჯახის გარკვეულ წევრებს აღნიშნებოდათ ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა, ხოლო დანარჩენებს – მხოლოდ გულყრა.

არსებობს გაიდლაინები, სადაც SCNIA გენის აღმოჩენისათვის პირდაპირა მითითებული გენეტიკური სკრინინგის ჩატარების აუცილებლობა. ტესტირება მოწოდებულია დრავეს სინდრომის, ან სხვა, ადრეული პერიოდის ჩვილობის ეპილეფსიური ენცეფალოპათიებისთვის, ასევე, ნორმალური ჩვილებისთვის, რომელთაც აღენიშნებათ მორეციდივე ფებრილური, ან აფებრილური გულყრები, გახანგრძლივებული ჰემიკლონური შეტევები, ან გენერალიზებული ეპილეფსიური გულყრების სტატუსი. SCNIA გენზე სკრინინგის ჩატარება უშედეგოა და, შესაბამისად, არც არის მოწოდებული იმ გულყრების დროს, რომელთა ფენოტიპი მკვეთრად განსხვავდება ფებრილური გულყრა პლუს სინდრომისგან. აღსანიშნავია ისიც, რომ ტესტირების ნეგატიური შედეგი ყოველთვის არ ნიშნავს დრავეს სინდრომის, ან მისი მსგავსი რომელიმე ეპილეფსიური სინდრომის არარსებობას.

## ფებრილურ ავადობასთან დაკავშირებული ეპილეფსიური სინდრომი (FIRES)

ფებრილურ ავადობასთან დაკავშირებული ეპილეფსიური სინდრომი (FIRES) პირველად აღწერილი იქნა ნორმალური განვითარების მქონე ბავშვის შემთხვევაში, რომელსაც ცხელებით მიმდინარე დაავადების ფონზე აღენიშნა ინტექტიური ენცეფალიტის მსგავსი სინდრომი. ამ დაავადების მქონე ბავშვები, როგორც წესი, არიან სკოლის ასაკის და აღენიშნებათ არასპეციფიკური ფებრილური დაავადება, რასაც მოსდევს შეცვლილი კოგნიტური სტატუსი და გულყრები. გულყრები სწრაფად ტრანსფორმირდება ფოკალური გულყრების სტატუსად, რომელიც რეფრაქტერულია ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების და იმუნოთერაპიის მიმართ. იგი საჭიროებს მკურნალობას ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში. FIRES აღწერილია სხვადასხვა სახელწოდებით: სკოლის ასაკის ბავშვთა დეგენერაციული ენცეფალოპათია, მწვავე ენცეფალიტი რეფრაქტერული ფოკალური გულყრებით, ცხელებით გამოწვეული ეპილეფსიური ენცეფალოპათია სკოლის ასაკის ბავშვებში.

ცხელების და პლეოციტოზის არსებობა სავარაუდოს ხდის აღნიშნული სინდრომის ინფექციურ, ან იმუნურ ეტიოლოგიას, თუმცა, რომელიმე მიკროორგანიზმის, ან იმუნური დისრეგულაციის აღმოჩენა დღემდე ვერ მოხერხდა. ბიოფსიით, ან აუტოფსიით მიღებულ ტვინის ქსოვილში ანთებითი ცვლილებები ნანახი არ იქნა. ეპილეფსიური გულყრების სტატუსის მართვა ხშირად რთულდება, მიუხედავად ინტრავენური ან საანესთეზიო გზით ანტიეპილეფ-

სიური მედიკამენტების გამოყენების მცდელობისა. თანდათან კლინიკური მიმდინარეობა გადადის ქრონიკულ ფოკალურ, ან მულტიფოკალურ ეპილევსიაში, რომელსაც თან სდევს ნეიროკოგნიტური და ქცევითი დარღვევები.

FIRES სინდრომის მქონე ბავშვთა ხანგრძლივი დაკვირვებით დადგინდა მისი დაწყების საშუალო ასაკი – 10.8 წელი. ყველა ბავშვი თავდაპირველად იყო ნორმალური განვითარების. დაავადება დაიწყო ცხელებით, თავის ტკივილით, ცნობიერების არევიტ, ლეტარგიით. გულყრების თავდაპირველი გამოვლინება იყო მრავლობითი შეტევები, წარმოდგენილი თავის ადვერსიით, სახის მიოკლონიით, ჰემიკლონური კრთომებით, რომელიც ტრანსფორმირდა ბილათერალურ კლონურ შეტევებად. ელექტროგრაფიული გულყრა ტიპურად ლოკალიზებულია საფეთქლის წილებში და განიცდის მეორად გენერალიზაციას. ბმრ-კვლევით დაავადების დასაწყისში ცვლილებები არ აღინიშნება, თუმცა, ერთ შემთხვევაში ნანახი იქნა ცერებრული შეშუპების სურათი. მოგვიანებით რეზისტენტული ეპილევსიის ჩამოყალიბება ტიპურია აღნიშნული სინდრომისთვის, იქტური სემიოლოგია ძალიან ჰგავს დაავადების დასაწყისში არსებულ გულყრებს. ეეგ-ზე შუბლის და საფეთქლის წილებში ვლინდება რითმული ან პოლიმორფული დელტა-აქტივობა.

## გვიანი ბავშვობის და მოზარდობის პერიოდის ეპილევსიური სინდრომები

რამდენიმე ეპილევსიური სინდრომი ჩვილობისა და ადრეული ბავშვობის ასაკში შესაძლოა პერსისტირებდეს შემდეგაც, ან დაიწყოს შედარებით უფრო მოგვიანებით ასაკში. ისინი შეიძლება წარმოდგენილი იყოს გენერალიზებული (აბსანსები, მიოკლონური, ტონურ-კლონური გულყრები), ან ფოკალური გულყრების სახით. ფოკალური არაიდოპათიური (სტრუქტურული) ეპილევსიები ვლინდება სიცოცხლის პირველ წლებში ერთეული გულყრებით, რომელთა მართვა დიდ სირთულეს არ წარმოადგენს. მოგვიანებით ასაკში ისინი შესაძლოა გამოვლინდეს მორეციდივ გულყრებით.

მოგვიანებითი ბავშვობის პერიოდის და მოზარდობის ეპილევსიური გულყრები არ არის ასოცირებული თავის ტვინის მაკროსტრუქტურულ დაზიანებასთან. ძალიან მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გენეტიკური ფაქტორები. შედეგად დაავადებულ ბავშვებს, ძირითადად, ნორმალური კოგნიტური და ნევროლოგიური სტატუსი აქვთ; პროგნოზი, ჩვეულებრივ, უკეთესია ადრეუ-



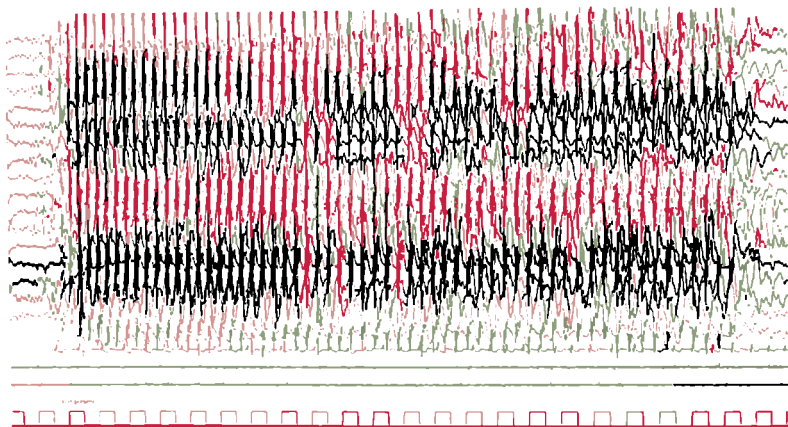
ლი დასაწყისის გულყრებთან შედარებით, სადაც თავის ტვინის დაზიანება ძალზე ხშირია.

## გვიანი ბავშვობის და მოზარდობის პერიოდის ეპილეფსიური სინდრომები, უპირატესად წარმოდგენილი ტიპური აბსანსებით

საერთაშორისო კლასიფიკაციის მიხედვით, არჩევენ აბსანსების ორ ვარიანტს: ტიპურს და ატიპურს. ტერმინოლოგიური სიზუსტის მიზნით, შემოღებული იქნა ტერმინი *დიალექტური გულყრები*, რითიც ხაზი გაესვა იმ ფაქტს, რომ აბსანსების დაყოფა ტიპურად და ატიპურად შესაძლებელია მხოლოდ ეეგ-პარამეტრების მიხედვით, ან ძალიან დეტალური სინდრომული დიაგნოზის საფუძველზე. მართალია, აღნიშნული ტერმინი ძალზე ზუსტია, მაგრამ ის მაინც არ იქნა აღიარებული ეპილეფტოლოგთა საზოგადოების მიერ ის აღიარებული არ იქნა.

**ტიპური აბსანსები** წარმოადგენს კარგად განსაზღვრულ გულყრათა ტიპს, დამახასიათებელი ეეგ-კორელატებით. ისინი კლინიკურად წარმოდგენილია ცნობიერების და რეაქტიულობის უეცარი დათრგუნვით, შეიძლება იყოს მარტივი და რთული. მარტივი ტიპური აბსანსი შემთხვევათა 90%-ში გრძელდება 5-15 წამის განმავლობაში და, ჩვეულებრივ, არ ახასიათებს მოტორული გამოვლინებები, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ადგილი აქვს ქუთუთოების მსუბუქ მიოკლონიებს და კუნთთა ტონუსის მსუბუქად გამოვლენილ ცვლილებებს. ტიპური აბსანსის დასაწყისი და დასრულება უეცარია. სწორედ ამ წიგნით ხდება მისი დიფერენცირება იმ ფოკალური გულყრებისგან, რომელთაც ახასიათებთ ცნობიერების შეცვლა და მინიმალური მოტორული სიმპტომები. აღსანიშნავია ისიც, რომ მას არ ახასიათებს შეცვლილი ცნობიერების პოსტიქტური ფაზა და/ან დადლილობა. რთული ტიპური აბსანსების დროს მეტადაა გამოხატული მოტორული კომპონენტი (მომატებული ან დაქვეითებული კუნთოვანი ტონუსი), მარტივი ავტომატიზმები და ავტონომიური ფენომენები, რომელნიც თან ახლავს ცნობიერების დაკარგვას. შეტევის ხანგრძლივობა მეტია. როგორც უკვე აღნიშნული იყო, ცნობიერების ცვლილება ვარიანტულია და მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებულია ეპილეფსიურ სინდრომზე.

ეეგ როგორც მარტივი, ისე რთული ტიპური აბსანსების დროს ავლენს სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსების რითმულ აღმოცენებას, სიხშირით 2.5-3.5 ჰც. ისინი ბილათერალურია, სინქრონული და სიმეტრიული, უეცარი დასაწყისით და დასასრულით (სურ. 41).



სურათი 41. ტიპური აბსანს-ეპილეფსია: 6 წლის გოგონა; იწყება სპონტანურად, აღსანიშნავია 3 ჰც სიხშირის გენერალიზებული სპაიკ-ტალღოვანი ტიპური განტვირთვა, ხანგრძლივობით 16 წმ, უეცარი დასაწყისით და დასასრულით.

ნაკლებად რითმული განტვირთვები შესაძლოა აღმოცენდეს ძილის დროს, რომელიც შემთხვევათა 9%-ში შეიძლება იყოს ასიმეტრიული. ინტერიქტური ეგ ხშირად ნორმის ფარგლებშია; პაციენტთა 30%-ში ადგილი აქვს არარეგულარული სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსების უეცარ აღმოცენებას. ტიპური აბსანსების მქონე ბავშვთა 10-20%-ში ვლინდება ნელტალღოვანი აქტივობა, სიხშირით 3 ჰც.

აუცილებელია აბსანსების დიფერენცირება უყურადღებობის, ტიკების, თავის აბნორმული და სტერეოტიპული მოძრაობებისგან. საკმაოდ რთულია მისი განსხვავება შეცვლილი ცნობიერებით მიმდინარე ფოკალური გულყრებისგან, თუმცა, ტიპური აბსანსები უფრო ხშირია (გამოიყენებოდა ტერმინი „პიკნოლექსია“, რაც ხაზს უსვამს გულყრათა დიდი სიხშირეს). ეპიზოდის მცირე ხანგრძლივობა, მისი ხშირი განმეორებადობა და პოსტიქტური ფაზის არარსებობა საკმაოდ მნიშვნელოვანი კლინიკური მახასიათებლებია, მაგრამ ზუსტი დიაგნოზის ჩამოყალიბებისათვის აუცილებელია იქტური ეგ. ასევე, მნიშვნელოვანი საკითხია მისი დიფერენცირება ატიპური აბსანსებისგან. ატიპური აბსანსები ხშირია ლენოქს-გასტოს სინდრომის და სხვა, პოლიმორფული გულყრებით მიმდინარე ეპილეფსიების დროს. შუბლის წილის დაზიანებისას გამოვლენილი აბსანსები პოსტტრავმული ატროფიის, ან სიმსივნის შედეგია.



ტიპური აბსანსი აბსანს-ეპილეფსიის წამყვანი და ყველაზე ხშირი სახეობაა. არსებობს აბსანს-ეპილეფსიის რამდენიმე სინდრომი, მათ შორის, ბავშვობის აბსანს-ეპილეფსია, მოზარდობის აბსანს-ეპილეფსია, იუვენილური აბსანს-ეპილეფსია, მოოკლონური ან კლონური აბსანს-ეპილეფსია და აბსანსების იშვიათი ფორმები.

## ბავშვობის აბსანს-ეპილეფსია

ბავშვობის აბსანს-ეპილეფსია, რომელიც, ასევე, ცნობილია პიკნოლექსიის ან (არამართებულად) *Petit Mal*-ის სახელწოდებით, იწყება 3-8 წლის ასაკში, იშვიათად შეიძლება გამოვლინდეს სიცოცხლის პირველ წელს. უფრო ხშირია გოგონებში. აბსანსები აღინიშნება დღეში რამდენჯერმე, ხშირად წარმოადგენს ეპილეფსიის პირველ ნიშანს. ბავშვების განვითარება ნორმის ფარგლებშია. ინტერიქტური ეგ-ც ნორმაშია, შეიძლება განვითარდეს სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსების აღმოცენების ხანმოკლე ეპიზოდები კლინიკური გამოვლინების გარეშე. აბსანსები არ მოიცავს გამოხატულ კლონურ, ან ატონურ ფენომენებს, თუმცა, ხშირია მარტივი ავტომატიზმები და რთული აბსანსები. ცნობიერების დაკარგვა მნიშვნელოვანი ნიშანია, თუმცა, თვალები შეტევის დროს პატენტს ყოველთვის გახელილი აქვს. ტიპური აბსანსების დროს ნეიროგამოთხევა არ არის ნაჩვენები, რადგან რაიმე ტიპის ცერებრული ცვლილებებმა ამ დროს არ ვლინდება. გულყრების ოჯახური ისტორია საკმაოდ ხშირია.

მკურნალობა ნატრიუმის ვალპროატით, ეთოსუქსიმიდით ან ლამოტრიჯინით, როგორც წესი, ეფექტიანია. დადგენილია, რომ ვალპროატს და ეთოსუქსიმიდს აქვს თანაბარი ეფექტიანობა; ამასთან, ვალპროატს ზეგავლენა აქვს ყურადღების ფუნქციებზე. აღნიშნული ასოციაციის გამო და, ასევე, იმ ფაქტის გათვალისწინებით, რომ ლამოტრიჯინი მონოთერაპიის სახით ნაკლებეფექტიანია (29%)) ეთოსუქსიმიდთან (53%)) და ვალპროატთან (58%)) შედარებით, ამიტომ ეთოსუქსიმიდი ყველაზე წარმატებულ მონოთერაპიად განიხილება ბავშვთა ასაკის აბსანსების დროს. ყურადღების პრობლემები აღინიშნება ვალპროატის მკურნალობის დაწყებისთანავე (42%-ში) ეთოსუქსიმიდთან (34%-ში), ან ლამოტრიჯინთან (30%-ში) შედარებით. ვალპროატის მიღების ოპტიმალური დღიური დოზაა 30 მგ/კგ დღეში; გარკვეული ავტორების მიერ მონოდებულია 60 მგ/კგ-ზეც კი. გასათვალისწინებელია, რომ ბავშვები, რომელთაც აღინიშნებათ იუვენილური აბსანს-ეპილეფსია, არიან გენერალიზე-

ბული ტონურ-კლონური გულყრების განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ, რომელთა მართვა შესაძლებელია ვალპროატით; ეთოსუქსიმიდს ეს უნარი არ აქვს.

რეფრაქტორული შემთხვევებისთვის საჭიროა ორი მედიკამენტის კომბინაცია. ამ მიზნით შესაძლებელია ლამოტრიჯინის და დაბალი დოზით ვალპროატის ერთობლივი მიღება. ზოგიერთ რეზისტენტულ შემთხვევაში მონოდებულის ბენზოდიაზეპინების (განსაკუთრებით – კლობაზამის) მიღებაც. მსგავსი შედეგი მიიღწევა სულთამითაც. ტიპური აბსანს-ეპილეფსიები არ ემორჩილება კარბამაზეპინით, ოქსკარბაზეპინით, ვიგაბატრინით, გაბაპენტინით და ფენიტონით მკურნალობას, რომლებიც იწვევს გულყრათა გახშირებასაც, ან განაპირობებენ მიოკლონიების განვითარებას.

ბავშვთა ასაკის აბსანს ეპილეფსიების მიმდინარეობა და გამოსავალი კეთილსამედოა. თუმცა, გარკვეულ შემთხვევებში აბსანსები შეიძლება პერსისტირებდეს მოზრდილობამდე, გენერალიზებული გულყრები კი ვითარდება 10-30%-ში. ასეთ შემთხვევებში გულყრები ხშირი არ არის და ადვილად ემორჩილება მკურნალობას. ბავშვთა დაახლოებით 65%-ში აღინიშნება გულყრების რემისია. იმ ბავშვთა 45%-ში, სადაც რემისიის მიღწევა ვერ ხერხდება, ვითარდება იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსია. დაავადების დიაგნოსტიკის ეტაპზე რემისიის შესაძლებლობის პრედიქცია შეუძლებელია. გენერალიზებული ტონურ-კლონური, ან მიოკლონური გულყრების განვითარება ანტიეპილეფსიური მკურნალობის დაწყების ეტაპზე საკმაოდ არასასურველია, რადგან იგი ბავშვთა ასაკის აბსანს-ეპილეფსიის დროს რემისიის განვითარების დაბალ შესაძლებლობაზე მიუთითებს, ხოლო იუვენილური აბსანს ეპილეფსიის დროს – მის პროგრესირებაზე.

## იუვენილური აბსანს-ეპილეფსია

იუვენილური აბსანს ეპილეფსია აღინიშნება 9-10 წლის ასაკში, თუმცა, საზღვარი ბავშვთა და იუვენილურ ფორმებს შორის ყოველთვის მკვეთრი არ არის. აბსანსები მოზარდობის პერიოდში შედარებით იშვიათია, ბავშვთა ასაკთან შედარებით, ხშირად აღმოცენდება კლასტერების სახით გამოვლიძების დროს. ცნობიერების დაკარგვა ნაკლებადაა გამოხატული, ბავშვთა ასაკის ფორმებთან შედარებით, და ზოგჯერ საკმაოდ რთულად შესამჩნევია პაციენტისთვისაც კი.

გულყრათა სხვა ტიპები, როგორიცაა გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები, აღინიშნება შემთხვევათა 90%-ში; ასევე, შეიძლება გამოვლინ-

დეს მიოკლონური შეტევებიც. მოგვიანებით პერიოდში აბსანსების სიხშირე თანდათან მცირდება და ხშირად ვლინდება მხოლოდ სუბკლინიკური განტვირთვების სახით. იუვენილური აბსანს-ეპილეფსიების დროს ეგ-ზე რეგისტრირდება ბავშვთა ასაკის ფორმების მსგავსი პატერნები, შესაძლოა აღინიშნოს 4-5 ჰც სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსები.

ტიპური აბსანსები, ასევე, დამახასიათებელია იუვენილური მიოკლონური აბსანს-ეპილეფსიისთვის. ისინი შეიძლება წინ უსწრებდეს სხვა ტიპის გულყრებს. ასეთი შემთხვევები შეადგენს იუვენილური აბსანს-ეპილეფსიის ქვეჯგუფს და შეიძლება მოგვიანებით რეზისტენტული ეპილეფსიების ჩამოყალიბება განაპირობოს.

იუვენილური აბსანსები, გამოვლიძების გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები და იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსიები ხშირად წარმოადგენს მოზარდობის პერიოდის იდიოპათიური (გენეტიკური) გენერალიზებული ეპილეფსიებისთვის დამახასიათებელ ტრიადას.

მკურნალობა ბავშვთა ასაკის აბსანს-ეპილეფსიის დროს ჩატარებული მკურნალობის იდენტურია. თუმცა, ეთოსუქსიმიდი მონოთერაპიის სახით უეფექტოა, რადგან ის ახდენს აბსანსების სუპრესიას, მაგრამ არ მოქმედებს კონვულსიურ შეტევებზე. მკურნალობა უნდა იყოს ხანგრძლივი, განსაკუთრებით – გოგონებში.

## ტიპური აბსანსების მსგავსი სხვა ეპილეფსიური სინდრომები

ეპილეფსია მიოკლონური აბსანსებით (კლონური აბსანსებით) წარმოადგენს იშვიათ სინდრომს, რომელსაც ახასიათებს გულყრის სპეციფიკური ტიპი – მიოკლონური აბსანსები. კლონური გულყრები აღინიშნება როგორც ზედა, ისე ქვედა კიდურებში. ეეგ არასპეციფიკურია, რეგისტრირდება ბილატერალური, რითმული სპაიკ-ტალღოვანი განტვირთვები, სიხშირით – 3 ჰც, რომელიც მსგავსია ტიპური აბსანსების დროს რეგისტრირებული აქტივობისა. იშვიათად გულყრები იწყება სიცოცხლის პირველ წელს, ყველაზე ხშირია 7 წლის ასაკში. დაავადების მიმდინარეობა ვარიანტულია. ცალკეულ შემთხვევებში აღინიშნება ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა და ტრანსფორმაცია ლენოქს-გასტოს სინდრომად, გარკვეულ შემთხვევებში კი ადგილი აქვს მის კეთილთვისებიან მიმდინარეობას. ბავშვთა ნაწილში ვითარდება ტონური გულყრები. კლასიკური მკურნალობა მოიცავს ნატრიუმის ვალპროატის და ეთოსუქსიმი-

დის ან ლამოტრიჯინის კომბინაციას; შესაძლებელია ბენზოდიაზეპინების გამოყენებაც.

შემდეგი, ნაკლებად შესწავლილი სინდრომია აბსანსები, რომელთაც წინ უძღვით გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები. მათ ეწოდება **ქუთუთოების მოკლონია აბსანსებთან ერთად (Jeavons სინდრომი)**. იგი მოკლონური ეპილეფსიის ერთ-ერთი სახეა და ხშირად ვლინდება აბსანსებით თანხლებული პერიორალური მოკლონიებით. გულყრები მკურნალობის მიმართ რეზისტენტულია. მას ახასიათებს ე.წ. **ფანტომური აბსანსების** არსებობა, რაც ნიშნავს იმას, რომ აბსანსების იდენტიფიცირება არ/ვერ ხერხდება, ან მისი აღმოჩენა ხდება თანხლებული ტონურ-კლონური გულყრების დროს.

თავის ტვინის დაზიანებასთან ასოცირებული აბსანსები იშვიათია, თუმცა, შეიძლება ადგილი ჰქონდეს დიფუზურ დაზიანებას, ან ფოკალურ სტრუქტურულ ცვლილებებს, განსაკუთრებით – შუბლის მედიოზალურ წილებში.

ტიპური აბსანსების გენეტიკური საფუძვლების შესახებ ინფორმაცია საკმაოდ მწირია. ბავშვთა ასაკის აბსანსების ტიპური გამოვლინებისას გენეტიკური საფუძვლების დადგენა ჯერჯერობით ვერ მოხერხდა. ფოტოსენსიტიური შემთხვევების დროს აღინიშნება დამემკვიდრების დომინანტური ტიპი.

## **გვიანი ბავშვობის და მოზარდობის პერიოდის ეპილეფსიური სინდრომები უპირატესად წარმოდგენილი გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრებით**

გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები (ან ბილატერალური ტონურ-კლონური გულყრები) შესაძლოა დასაწყისიდანვე იყოს გენერალიზებული და ხშირად იდიოპათიური (გენეტიკური) ეპილეფსიის გამოვლინებას წარმოადგენს. ისინი შეიძლება გამოვლინდეს ფოკალური გულყრების სახით, რომელთაც განიცადეს მეორადად გენერალიზაცია (ასეთ შემთხვევას ხშირად უწოდებენ გენერალიზებული გულყრის „აურას“). აღნიშნული ორი ტიპის გულყრის დიფერენცირება საკმაოდ რთულია, მათი ეტიოლოგიური მნიშვნელობა კი – განსხვავებული.

პირველადად გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრა მოიცავს შეტევების სტერეოტიპულ დებიუტს, რომელიც იწყება სხეულის ყველა კუნთის ტონური შეკუმშვის სახით. მათ თან ახლავს სუნთქვის შეჩერება, რაც იწვევს ცაინოზს და ცნობიერების დაკარგვას. 10-30 წმ-ის შემდეგ ტონური ფაზა გა-

დადის კლონურ ფაზაში, რომელიც ნელა პროგრესირებს. კუნთების მოდუნება ვლინდება 30-60 წმ-ის შემდეგ. აღნიშნულ ეტაპზე პაციენტს აღენიშნება სხვადასხვა ხანგრძლივობის ცნობიერების დარღვევის ეპიზოდი. ხშირია ენის მოკენება და უნებლიე შარდვა, იშვიათად – უნებლიე დეფეკაცია, რაც უფრო ხშირად აღინიშნება არაეპილეფსიური პაროქსიზმის დროს. გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები ხასიათდება სწრაფი აქტივობის (>10ჰც) აღმოცენებით, რომელთა ამპლიტუდა იზრდება, კლონურ ფაზაში თანდათან ხდება ფრაგმენტული და გადადის სპაიკ-ტალლოვან აქტივობაში. ეეგ-ზე შეიძლება გამოვლინდეს გენერალიზებული სპაიკ-ტალლოვანი კომპლექსები, ზოგჯერ – რეაქტიულობით ფოტოსტიმულაციაზე. ლატერალიზებული გამოვლინება მოიცავს ვერსიულ, ან წრიულ მოძრაობებს. აღნიშნული ხშირია იმ ბავშვებში, რომელთაც ეეგ-ზე აღენიშნებათ ტიპური ბილატერალური, პაროქსიზმული აქტივობა. მართალია, გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრების დიაგნოსტიკა დიდ სირთულეს არ წარმოადგენს, მაგრამ ზოგიერთი იდიოპათიური ფორმა კლინიკურად ფოკალურ თვისებებს ავლენს, რაც ართულებს მის დროულ დიაგნოსტიკას.

მეორადად გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები შესაძლოა გამოვლინდეს ორი სახით: ზოგჯერ სანყისი ფოკალური გულყრები ვლინდება ლოკალიზებული მოტორული, სენსორული ან სხვა ფენომენით; მეორე შემთხვევაში დასანისში შესაძლებელია გამოვლინდეს გენერალიზებული გულყრა, თუმცა, ეეგ-ზე რეგისტრირდება კლინიკურად ჩუმი ფოკალური განტვირთვა. თუ ტონურ-კლონური გულყრების დროს იქტური ეეგ-ჩანანერის მიღება ვერ ხერხდება, მაშინ ინტერიქტური სპაიკის ფოკუსი, რომელიც შემთხვევათა 20-40%-ში აღინიშნება, დიდ ელექტროგრაფიულ მნიშვნელობას იძენს. ამგვარი გულყრები, ჩვეულებრივ, თავის ტვინის ლოკალიზებული დაზიანების შედეგია; შეიძლება აღინიშნოს სტრუქტურული ცერებრული დაზიანების გარეშეც.

მეორადად გენერალიზებული ეპილეფსიები დეტალურად იქნება განხილული ფოკალური გულყრების ნაწილში.

ბავშვთა ასაკში ხშირია ატიპური ტონურ-კლონური გულყრები: კლონური ფაზა ძალზე ხანმოკლეა, ეეგ-აქტივობა ზოგჯერ ასინქრონულად აღმოცენდება. გარკვეულ შემთხვევაში ტონური ფაზაც ხანმოკლეა. გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები აღინიშნება რამდენიმე ეპილეფსიური სინდრომის დროს. როდესაც ისინი, ერთი და იგივე პაციენტთან აღმოცენდებიან სხვა

ტიპის ეპილეფსიებთან ერთად, მაშინ დიაგნოზის თვალსაზრისით გენერალიზებული ტონურ-კლონური შეტევები გადამწყვეტია. მაგალითად, ამ ასაკობრივ ჯგუფში მათი კავშირი ტიპურ აბსანსებთან მიუთითებს იუვენილური აბსანს-ეპილეფსიის შესაძლო არსებობაზე, ხოლო მიოკლონიებთან თანაარსებობა კი საყარაუდოს ხდის იუვენილური მიოკლონიების არსებობას.

## ეპილეფსია გამოლვიძების GRAND MAL შეტევებით, ან ეპილეფსია, მიმდინარე მხოლოდ გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრებით

ეპილეფსიები, წარმოდგენილი მხოლოდ, ან უპირატესად გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრებით, ასევე, კლასიფიცირდება მათი კავშირით ძილ-ღვიძლის ციკლთან: გამოლვიძების Grand Mal, ძილის Grand Mal, დიფუზური Grand Mal. ჩამოთვლილ სინდრომებს შორის ყველაზე უკეთაა შესწავლილი გამოლვიძების Grand Mal, რომელიც იდიოპათიური გენერალიზებული ეპილეფსიის სახეს წარმოადგენს. თუმცა, აღნიშნული მდგომარეობის დიაგნოზი საკმაოდ რთულდება, რადგან აუცილებელია გულყრების განვითარება გამოლვიძების დროს. რიგი ეპილეფტოლოგების მიერ გამოითქვა მოსაზრება, რომ დიაგნოზი უნდა ვერიფიცირდეს იმ შემთხვევათა 90%-ში, სადაც გულყრები აღინიშნებოდა გამოლვიძებიდან 30 წუთში, სხვა მკვლევარები კი ფიქრობდნენ, რომ გულყრები უნდა განვითარებულიყო გამოლვიძებიდან პირველ 2 საათში. მიჩნეულია, რომ გამოლვიძების Grand Mal, მიოკლონური ეპილეფსია და იუვენილური აბსანს-ეპილეფსია ეპილეფსიების ფართო სპექტრის ვარიანტებს წარმოადგენს, რომელსაც ეწოდება პირველადად გენერალიზებული ეპილეფსია. ტერმინი „ეპილეფსია წარმოდგენილი მხოლოდ გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრებით“ შეტანილი იქნა ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის უკანასკნელ კლასიფიკაციაშიც.

ტრიგერულ ფაქტორებს წარმოადგენს ძილის დეპრივაცია, ფოტოსტიმულაცია და ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება; მკურნალობის ეფექტიანობა მსგავსია სხვა იდიოპათიური გენერალიზებული ეპილეფსიების დროს არსებული მეთოდებისა (ვალპროატი, ლამოტრიჯინი, ტოპირამატი ან ლევეტირაცეტამი). მკურნალობის ხანგრძლივობა უნდა გადანყდეს ინდივიდური მიდგომით.

## გვიანი ბავშვობის და მოზარდობის სინდრომები, მიმდინარე ძირითადად მიოკლონური გულყრებით

გვიანი ბავშვობის და მოზარდობის ზოგიერთი ეპილეფსიის დროს მიოკლონია წარმოადგენს გულყრის ძირითად, თუმცა არა ერთადერთ, ტიპს. ამ ასაკობრივ ჯგუფში მიოკლონიებით მიმდინარე ეპილეფსიები, უმეტესად, იდიოპათიურია; საკმაოდ ხშირია მკვეთრი გენეტიკური კავშირი. მოგვიანებითი ასაკის ბავშვების და მოზარდების მიოკლონიების ერთ-ერთი დამახასიათებელი თვისებაა მათი გარდაქმნა გენერალიზებულ ტონურ-კლონურ გულყრებად. მიოკლონური გულყრები პროგნოზის და მართვის თვალსაზრისით განსხვავდება დრავეს და ლენოქს-გასტოს სინდრომის დროს არსებული მიოკლონიებისგან. მნიშვნელოვანია მიოკლონიების თანმხლები სხვა ტიპის გულყრების დროული ამოცნობა და მართვა, რაც აადვილებს შესაბამისი დიაგნოზის დადგენას და გულყრების კლასიფიკაციებას.

ეპილეფსიური სინდრომები, მიმდინარე უპირატესად მიოკლონიებით იყოფა ოთხ ჯგუფად:

- აბსანსები, ასოცირებული მიოკლონიებთან (ეპილეფსია მიოკლონური აბსანსებით და ქუთუთოების მიოკლონია თანხლებული აბსანსებით),
- მიოკლონური გულყრები, გამონეული გარდამავალი ფოტოსტიმულაციით,
- მოზარდობის პერიოდის Grand Mal შეტევები, ასოცირებული აბსანსებთან (მაგალითად, იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსია),
- რითმული დისტალური მიოკლონია, დაწყებული გვიანი ბავშვობისა და მოზარდობის პერიოდებს შორის; იგი ძირითადად ოჯახურია, მეტად გამოხატულია გენერალიზებული ტონურ-კლონური და ფოკალური გულყრები.

პროგრესული მიოკლონური ეპილეფსიები ასევე განხილულია მონოგრაფიის წინამდებარე მონაკვეთში.

### იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსიები

იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსიები (ასევე ცნობილი, როგორც მოზარდობის მიოკლონური ეპილეფსიები ანუ Janz-ის სინდრომი) წარმოადგენს საკმაოდ ხშირ და კარგად შესწავლილ გენერალიზებულ ეპილეფსიურ სინდრომს. იგი იწყება 12-18 წლის ასაკში, ზოგჯერ შეიძლება განვითარდეს ამ ასაკის შემდეგაც. აღნიშნული მდგომარეობა ცნობილია „მიოკლონური Petit

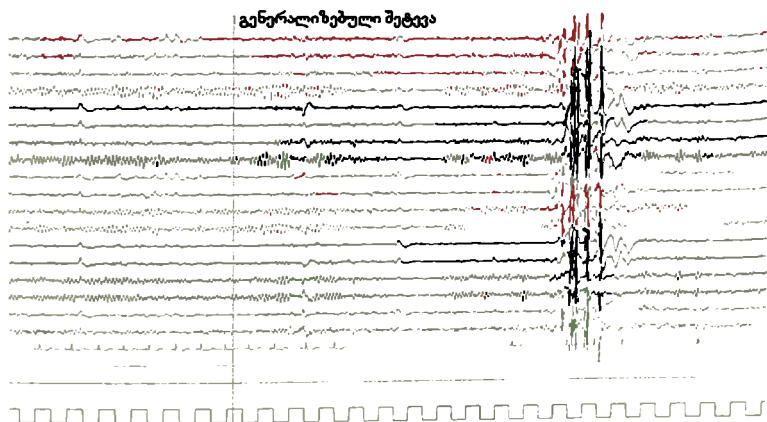
Mal-ის“, ან „იმპულსური Petit Mal-ის“ სახელწოდებითაც. იგი აღინიშნება ეპილეფსიის მქონე მოზარდთა 5-11%-ში. მიოკლონური გულყრები, ჩვეულებრივ, მოიცავს მხრებს და ხელებს, იშვიათად – ქვედა კიდურებს. ისინი შეიძლება იყოს ასიმეტრიული, ან, ზოგჯერ, უნილატერალურიც კი. ცნობიერება, როგორც წესი, შენახულია, თუმცა, უნებლიე მოძრაობები იწვევს პაციენტის მიერ ხელში დაკავებული საგნების დავარდნას (ფრანგი ავტორების მიერ აღნიშნული მდგომარეობა იწოდება “Le syndrome de la soucoupe volante”, ანუ მფრინავი თეფშის ნიშანი).

მიოკლონიები უპირატესად აღინიშნება გამოღვიძების შემდეგ ერთი შეკრთომის ან, ზოგჯერ, სერიული მიოკლონიის სახით, რომელიც იშვიათად იწვევს მიოკლონური სტატუსის განვითარებას. პაციენტთა 90%-ში აღმოცენდება გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები. ეს უკანასკნელი შესაძლოა თანდათან გაქრეს და ჩაანაცვლოს კრთომების სერია. 15-დან 30%-ში ვლინდება აბსანსები.

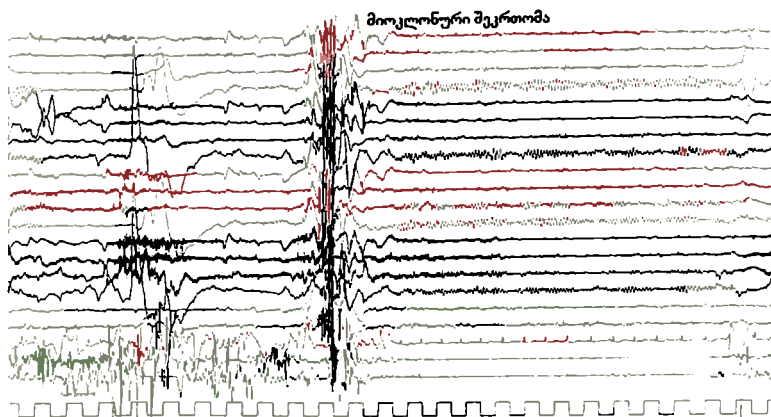
ტიპური ეგ-ჩანაწერი მოიცავს მაღალი სიხშირის სპაიკების აღმოცენებას ერთი ეპიზოდის, ან სერიების სახით (სურ. 42, 43). მსგავსი პოლისპაიკტალლოვანი კომპლექსები შესაძლოა გამოვლინდეს ინტერიქტურადაც. ფოკალური ეგ-მახასიათებლები ვლინდება შემთხვევათა 20%-ში. ძილის დეპრივაცია და ფოტოსტიმულაცია იწვევს გულყრების პროვოცირებას.

პაციენტთა 80% კარგად ემორჩილება მკურნალობას ვალპროატიტ. იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსიის მქონე გოგონებში შემდგომი ორსულობის საკითხი გათვალისწინებული უნდა იქნეს ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის შერჩევისას. რეზისტენტულ შემთხვევებში მონოდებულობა ბენზოდიაზეპინების გამოყენება. ლამოტრიჯინის ზეგავლენა მიოკლონიებზე სხვადასხვაგვარია. გასათვალისწინებელია, რომ ზოგჯერ ის ახდენს მიოკლონიების აგრავაციას. მონოთერაპიის ეფექტულობის შემთხვევაში საჭიროა დაინიშნოს დაბალი დოზით ლამოტრიჯინის და ნატრიუმის ვალპროატის კომბინაცია; ასევე, იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსიების შემთხვევაში მონოდებულობა ლევეტირაცეტამით მონოთერაპია. ალტერნატიულ მედიკამენტებად განხილული უნდა იქნეს ტოპირამატი, ზონისამიდი და პერამპანელი.





**სურათი 42.** იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსია (Janz-ის სინდრომი): 14 წლის ვაჟი. ელინდება 3.5 წც სისხირის სპაიკ-ტალღოვანი გენერალიზებული აქტივობა კლინიკური კორელატის გარეშე.



**სურათი 43.** იგივე პაციენტი, რომელიც ნაჩვენებია სურ. 42-ზე. ევგ-ზე აღინიშნება პოლისპაიკების აღმოცენება, თანხლებული მიოკლონური შეტევებით.

აღწერილია გულყრების გახშირების შემთხვევები ფენიტოინის, მეტად კი – კარბამაზეპინის გამოყენების დროს. გულყრების პრევენცია მოიცავს ძილის ჰიგიენის შენარჩუნებას, რადგან ძილის დეპრევაცია მაპროვოცირებელ ფაქტორს წარმოადგენს.

მკურნალობაზე პასუხი, როგორც წესი, ყოველთვის დამაკმაყოფილებელია, გულყრათა სრული კონტროლი მიიღწევა შემთხვევათა 80-90%-ში. გულყრების ხელახლა აღმოცენება ხშირია მედიკამენტის შეწყვეტის დროს, გულყრების რემისიიდან რამდენიმე წლის შემდეგაც კი.

იუვენილური მიოკლონური გულყრების დიაგნოსტიკა დიდ სირთულეს არ წარმოადგენს. აუცილებელია პროგრესული მიოკლონიებით მიმდინარე ისეთი ნეიროდეგენერაციული დაავადებების გამორიცხვა, როგორიცაა ლაფორას დაავადება, უნვერიხტ-ლუნდბორგის დაავადება და ა.შ. მიოკლონური სინდრომის შემდგომი გაუარესება, ეგგ-ზე წელი ფონური აქტივობის არსებობა და კოგნიტური რეგრესი სავარაუდოს ხდის პროგრესული დაავადების არსებობას.

აღნიშნული სინდრომის განვითარებაშიგენეტიკურ ფაქტორებს წამყვანი როლი ენიჭება. დადგინდა მე-6 და მე-15 ქრომოსომის მოკლე მხარის დაზიანება. თუმცა, ოჯახური შემთხვევების შესწავლით ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემებია მიღებული; კერძოდ, დადასტურდა, რომ იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსიის დროს ადგილი აქვს არა ერთი, არამედ რამდენიმე გენის დეფექტს. გარდა ამისა, აღნიშნულ დაავადებასთან, ასევე, ასოცირებულია არაიონური არხების გენები. მართლაც, *EFHC* გენი დაკავშირებულია იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსიის ოჯახურ შემთხვევებთან, ხოლო *BRD2* გენის პოლიმორფიზმი კი – რთულ დამემკვიდრებასთან იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსიის დროს.

## ქუთუთოების მიოკლონია აბსანსებით

აღნიშნულ დაავადებას ახასიათებს ქუთუთოების ხამხამის ხშირი ეპიზოდები, თანხლებული თვალის კაკლების ზევით დევიაციით, რაც ხშირად ასოცირებულია ცნობიერების დაკარგვასთან. ეგგ-ზე რეგისტრირდება პოლისპიკტალღოვანი კომპლექსების ხანმოკლე (<6 წმ) აღმოცენება და ფოტოსენსიტივობა. მკურნალობა ნატრიუმის ვალპროატით საკმაოდ ეფექტიანია.

## პროგრესული მიოკლონური ეპილეფსიები

პროგრესული მიოკლონური ეპილეფსიები წარმოადგენს სიმპტომური გენერალიზებული ეპილეფსიების ჯგუფს, რომლის მიზეზია გენეტიკურად განპირობებული იშვიათი დაავადებები. მიტოქონდრიული დაავადებები, განსაკუთრებით – მიოკლონური ენცეფალოპათია დაგლეჯილი წითელი ბოჭკოებით (MERRF), ასევე, შეიძლება მსგავსი კლინიკური სურათით გამოვლინდეს.

პროგრესული მიოკლონიებისთვის დამახასიათებელია:

- მიოკლონური სინდრომი, ასოცირებული გენერალიზებულ მიოკლონურ და არითმულ ასინქრონულ და ასიმეტრიულ, პარციალ ან სეგმენტურ გულყრებთან;
- ეპილეფსიური სინდრომი, სადაც აღინიშნება სხვადასხვა ტიპის გულყრები, უპირატესად – გენერალიზებული ტონურ-კლონური, მიოკლონური და ტონური გულყრები;
- პროგრესული კოგნიტური რეგრესია, რომელიც იწვევს დემენციას;
- ნევროლოგიური სინდრომი, ასოცირებული ნათხემის, პირამიდულ და, ზოგჯერ, ექსტრაპირამიდულ ნიშნებთან.

ეეგ-ზე რეგისტრირდება ფონური რითმის პროგრესული შენელება, ძილის პატერნების ორგანიზების პროგრესული ცვლილება და პაროქსიზმული აქტივობა.

ცნობილია, რომ პროგრესული მიოკლონური ეპილეფსია მოიცავს სხვადასხვა ეტიოლოგიის დაავადებათა დიდ სპექტრს, რომელთა შესახებაც აქამდე უფორმაცია იყო საკმაოდ მცირე.

მიოკლონიებით და მიოკლონური ეპილეფსიით მიმდინარე დაავადებები მოცემულია ცხრ. 19-ში. მიოკლონური ეპილეფსიები უკვე იდენტიფიცირებული პეტაბოლური მიზეზებით აღწერილია მეტაბოლური დაავადებების ნაწილში.

მონოგრაფიის წინამდებარე მონაკვეთში განხილულია მხოლოდ ორი ტიპის პროგრესული მიოკლონური ეპილეფსია: ლაფორასა და უნვერხტ-ლუნდბორგის დაავადება. ორივე მათგანისათვის დამახასიათებელია გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრების, ან მასიური მიოკლონური გულყრების არსებობა, ასევე, ლოკალიზებული მიოკლონია. ეს უკანასკნელი ხშირად სპონტანურად იწყება, მაგრამ ზოგჯერ შეიძლება დაიწყოს რაიმე სახის გარეგანი გამღიზიანებლის მოქმედების შედეგად, როგორიცაა შეხება, მოძრაობა და ა.შ.

**ცხრილი 19. პროგრესული მიოკლონიებით მიმდინარე დაავადებები**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>დაავადებები, რომელთა დროსაც პროგრესული მიოკლონია წამყვანი კლინიკური სიმპტომია</b></p> <p>ლაფორას დაავადება</p> <p>უნეერიხტ-ლუნდბორგის დაავადება</p> <p>მიოკლონიები დაგლეჯილი ნითელი ბოჭკოებით (MERRF)</p> <p>იუვენილური გომეს დაავადება (ტიპი 3)</p> <p>მემკვიდრული დენტატორუმპალიდოლუიზური დეგენერაცია</p> <p>პროგრესული მიოკლონიები მიმდინარე ლიპომებით (ეკზომის დაავადება)</p> <p>პროგრესული მიოკლონიები მიმდინარე სიყრუიით (მეი-ვაითის სინდრომი)</p> <p>პროგრესული მიოკლონიები მიმდინარე თირკმლის უკმარისობით</p> |
| <p><b>დაავადებები, რომელთა დროსაც პროგრესული მიოკლონიები ატიპურად მიმდინარეობს და ასოცირებულია სხვა სიმპტომებთან</b></p> <p>ნეირონული ცეროიდული ლიპოფუსცინოზი</p> <p>ალპერის პოლიოდისტროფია და მონათესავე მიტოქონდრიული დაავადებები</p> <p>მიტოქონდრიული ენცეფალომიოლოპათია ლაქტატ აციდოზით და ინსულტის მსგავსი სიმპტომებით (MELAS)</p> <p>პანტინგტონის ქორეა (მიოკლონური ფორმა)</p> <p>პალეოკრდენ-შპაცის დაავადება</p> <p>ბიოპტერიინის დეფიციტი</p>                                                                        |
| <p><b>დაავადებები, რომელთა დროსაც პროგრესული მიოკლონიები გადაჭარულია სხვა სიმპტომებით</b></p> <p>არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემია</p> <p>D-გლიცერის აციდურია ბიოპტერიინის დეფიციტი</p> <p>მენკეს დაავადება</p> <p>კრაბეს დაავადება</p> <p>ტე-საქსის დაავადება</p> <p>სანდჰოფის დაავადება</p> <p>ნიმან-პიკის დაავადება</p> <p>სპინალური კუნთოვანი ატროფია და პროგრესული მიოკლონური ეპილეფსია</p> <p>მიოკლონური ეპილეფსია და მწვავე გარდამავალი პორფირია</p>                                                                       |

## უნვერიხტ-ლუნდბორგის დაავადება (ბალტიის მიოკლონია, რამსეი-ჰანტის სინდრომი)

უნვერიხტ-ლუნდბორგის დაავადება დეგენერაციული მიოკლონიების ერთ-ერთი საუკეთესო მაგალითია. იგი გადაეცემა აუტოსომურ-რეცესიული გზით 21-ე ქრომოსომის ცისტატინ B-ის არასტაბილური რეპლიკაციის გამო. აღნიშნული მუტაციის შედეგად უჯრედთა გარკვეულ ჯგუფში ვითარდება ცისტატინ B-ის მესენჯერი რნმ-ის დეფიციტი. აღწერილია მისი მუტაციის სხვა, შედარებით იშვიათი შემთხვევები. დარღვევები მოიცავს ნათხემს, სადაც აღინიშნება პურკინიეს უჯრედების კარგვა, იშვიათად ნათხემის ბირთვებსა და ქვედა ოლივაში ვითარდება ნეირონთა კვდომა.

დაავადება იწყება 6-16 წლის ასაკში ტონურ-კლონური გულყრებით შემთხვევით 50%-ში და მიოკლონური შეტევებით დანარჩენ 50%-ში; მიოკლონია ქრება ძილის, ან მოსვენებული მდგომარეობის დროს, მისი პროვოცირება კი ხდება გარეგანი გამღიზიანებლის ზემოქმედებით, ან, უფრო ხშირად, ნებითი მოძრაობის პირობებში. მისი ინტენსივობა პროგრესულად მატულობს და მოზრდილობაში შესაძლოა პაციენტის ქმედითუვნარობის მიზეზი გახდეს. ეპილეფსიური გულყრები იშვიათადაა მძიმე მიმდინარეობის და მოიცავს როგორც გენერალიზებულ ტონურ-კლონურ შეტევებს, რომელიც ხშირად აღინიშნება გამოლვიძების დროს, ასევე, მასიურ მიოკლონურ შეკრთომებს, რომელიც მსგავსია იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსიისა. აბსანსები, ან ვარდნი შეტევები აღინიშნება პაციენტთა მცირე ნაწილში.

ინტელექტი შედარებით შენახულია, თუმცა, ხშირად აღინიშნება მსუბუქად გამოხატული ინტელექტის დაყოვნება. აღწერილია მიოკლონური გულყრების ე.წ. კასკადი; ნევროლოგიური ნიშნები მოიცავს ინტენციურ ტრემორს, რომელიც ჩნდება დაავადების დაწყებიდან რამდენიმე წელიწადში; პირამიდული ტრაქტის ნიშნები ვითარდება შემთხვევათა 1/3-ში. ინტენციური მიოკლონიის გამო ნათხემის ნიშნების შეფასება საკმაოდ რთულდება.

ეეგ-ზე აღინიშნება ფონური აქტივობის სხვადასხვა ხარისხით შენელება, შერეული პაროქსიზმულ აქტივობასთან. ფონური რითმი შესაძლოა მრავალი წლის მანძილზე ნორმის ფარგლებში დარჩეს, პაროქსიზმული აქტივობის მიუხედავად. აღნიშნული სცენარი პირველად გენერალიზებული ეპილეფსიების დროს არსებული სცენარის მსგავსია. სპაიკების აღმოცენება აღინიშნება ვერტექსზე REM ძილის დროს. აღნიშნულ სხვაობას აქვს გარკვეული კლინიკური მნიშვნელობა, რადგან ზოგიერთი ეპილეფტოლოგის მიერ ხდება აღნიშნული

დაავადების კლასიფიცირება ხმელთაშუა ზღვის მიოკლონუსად და პირველად უნვერისტის მიერ აღწერილ ბალტიის მიოკლონუსად. ცნობილია, რომ როგორც ბალტიის, ისე ხმელთაშუა ზღვის მიოკლონუსი თითქმის იდენტურ დაავადებებია. ორივე მათგანი დაკავშირებულია 21-ე ქრომოსომის იდენტურ ლოკუსთან; მსგავსი მუტაციები ნანახია შემთხვევებში ფინეთსა და იტალიაში. გიგანტური სომესთეზური გამონეწეული პოტენციალების რეგისტრაციით დადგინდა, რომ ორივე შემთხვევაში ადგილი აქვს ქერქული ტიპის მიოკლონიას.

სპეციფიკური კლინიკური, თუ პათოლოგიური მარკერების არარსებობის გამო, უნვერისტ-ლუნდბორგის დაავადების დიაგნოზი ემყარება გენეტიკურ ანალიზს. თუმცა, გენეტიკური ანალიზის ფინანსური ღირებულების გათვალისწინებით, აუცილებელია უტყუარი ელექტროკლინიკური მონაცემების არსებობა, რათა ზუსტად ჩატარდეს აღნიშნული დაავადებისთვის სპეციფიკური გენეტიკური ტესტი, და არა ეპილეფსიით და მიოკლონიით მიმდინარე ყველა შესაძლო გენეტიკური ეტიოლოგიის დაავადების სკრინინგი.

მკურნალობა ემყარება ინტენციური მიოკლონიის პრევენციას. ნატრიუმის ვალპროატი, პრიმიდონი, კლონაზეპამი (ან კლობაზამი) და 5-ჰიდროქსიტრიპტოფანი ზოგჯერ კომბინაციაში შესაძლოა იყოს ეფექტიანი. პირაცეტამი დიდი დოზებით, ასევე, წარმატებულია მიოკლონიის შემცირების მიზნით. ლევეტირაცეტამი ზოგ შემთხვევაში ავლენს დადებით ეფექტს. ფენიტოინი ამძიმებს მიოკლონიის მიმდინარეობას და ამიტომ უკუნაჩვენებია. ზოგადად, საუკეთესო კომბინაციად ითვლება ნატრიუმის ვალპროატი ლევეტირაცეტამთან, ან ტოპირამატთან, ან ზონისამიდთან ერთად, ზოგჯერ კი შესაძლებელია კომბინაციაში ბენზოდიაზეპინების გამოყენებაც. პერამპანელის გამოყენების შესახებ მსჯელობა ამჟამად მიმდინარეობს. ცდომილი ნერვის სტიმულაცია უეფექტოა. თავის ტვინის ღრმა სტრუქტურების სტიმულაციის შესახებ მონაცემების უცნობია.

უნვერისტ-ლუნდბორგის დაავადების პროგნოზი მძიმეა ფუნქციური გამოსავლის თვალსაზრისით, თუმცა დროული მკურნალობის პირობებში იგი შეიძლება უფრო კეთილსაიმედო გახდეს. ტერმინი რამსეი ჰანტის სინდრომი წარსულში დარჩა, რადგან იგი ასახავს უნვერისტ ლუნდბორგის მსგავს სინდრომს ან შესაძლებელია გულისხმობდეს პროგრესულ ატაქსიას თანხლებულს ინტენციური მიოკლონიით, ეპილეფსიით ან მის გარეშე.

რეცესიული პროგრესული მიოკლონური ეპილეფსიის მეორე ტიპი მსგავსი კლინიკური ნიშნებით, მაგრამ ცისტატინ B გენის მუტაციის გარეშე, აღწერილია არაბ ოჯახებში, სადაც მუტაცია ნანახია მე-12 ქრომოსომის პერიცენტრულ უბნებში.

## ლაფორას დაავადება

ლაფორას დაავადება ყველაზე კარგად შესწავლილი პროგრესული მიოკლონიით მიმდინარე დაავადებაა. ლაფორას (ამილოიდი) სხეულები ნანახია ნეიროაქსისის, განსაკუთრებით კი – შავი სუბსტანციის, დაკბილული ბირთვის, ბადისებრი ფორმაციის და ჰიპოკამპის ნეირონებში. ისინი შესაძლოა, ასევე, აღმოჩენილი იქნეს კუნთებში, ლვიძლში და საოფლე ჯირკვლების სადინარებში, რაც დიაგნოსტიკის პროცესში კანის ბიოფსიის გამოყენებასაც გულისხმობს. ბიოქიმიურად ლაფორას სხეულები შედგება გლუკოზის პოლიმერისგან, რომელიც ქიმიურად დაკავშირებულია გლიკოგენთან. აღნიშნული ნეიროტოქსიკური პოლიგლიკოზანები გროვდება ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში, სადაც მათი განმეწმენდა, ნორმალურ პირობებში ხდება ცილა ლაფორინით, ხოლო ორმაგი მოქმედებისას კი- ფოსფატაზით.

დაავადება გადაეცემა აუტოსომურ-რეცესიული გზით. აღმოჩენილია ორი სხვადასხვა ლოკუსი და გენი: *EPM2A*, რომელიც პროეცირებულია 6q24 ქრომოსომაზე და აკოდირებს ლაფორინს; *EPM2B* პროეცირებულია 6p22 ქრომოსომაზე და აკოდირებს ცილა მალინს; *EPM2A* და *EPM2B* მუტაციები იწვევენ დაავადებათა 70% და 27%-ის განვითარებას, შესაბამისად;

ლაფორას დაავადება იწყება 6-19 წლის ასაკში და შემთხვევათა 80%-ში ვლინდება ეპილეფსიური გულყრით, უპირატესად – მიოკლონიის, კლინური ან ტონურ-კლონური შეტევების სახით. ფოკალური გულყრები ვიზუალური სიმპტომებით აღინიშნება შემთხვევათა ნახევარში. ხშირია ქაოსური, ფრაგმენტული მიოკლონური შეტევები და მასიური მიოკლონია. მათი გამოვლინება რთულდება მოძრაობის დროს. ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა ხშირად პრიმარულია, თუმცა, შეიძლება არც კი გამოვლინდეს რამდენიმე წლის მანძილზე. პირამიდული, ექსტრაპირამიდული და ნათხემის ნიშნები ჩნდება, გარკვეული პერიოდის შემდეგ კი თანდათან ნელდება. ლეტალური გამოსავალი აღინიშნება დაავადების დაწყებიდან 5-6 წელიწადში. კანის ბიოფსია დიაგნოსტიკის საუკეთესო მეთოდია. ლვიძლის და კუნთის ბიოფსია, ასევე, ადგენს პოლიგლიკოზანის დაგროვებას.

აღწერილია ლაფორას დაავადების რამდენიმე ქვეტიპი, დასაწყისით ბავშვთა ასაკში, რომელსაც თან ახლავს დისლექსია და დასწავლის სხვა ტიპის დარღვევები, რომელთაც მოსდევს ეპილეფსია და ნევროლოგიური სტატუსის გაუარესება, თანხლებული *EPM2A* გენის ეგზონ 1-ის მუტაციით.

დიფერენციული დიაგნოზი მოიცავს იდიოპათიურ გენერალიზებულ ეპილექსიას, განსაკუთრებით – იუვენილურ ფორმებს, რომელიც შესაძლოა საკმაოდ რთულად დიფერენცირდეს დაავადების სანწყის ეტაპზე. ეეგ-ზე ფონური რითმის შენელება არის პირველი სასიგნალო სადიაგნოსტიკო ნიშანი. სხვა დეგენერაციული და მეტაბოლური ეპილექსიები, ასევე, შესაძლოა დიაგნოსტიკური შეცდომის მიზეზი გახდეს. იშვიათად კანის, კუნთის და ღვიძლის ბიოფსიის პასუხი, ან EPM გენის კვლევის შედეგი შესაძლოა იყოს უარყოფითი, მაგრამ ეს არ გამორიცხავს ლაფორას დაავადების არსებობას, რომლის დადასტურებისთვის თავის ტვინის ბიოფსიის ჩატარება ხდება საჭირო.

სპეციფიკური მკურნალობა არ არსებობს. იგი გულისხმობს ეპილექსიის სიმპტომურ მკურნალობას. სოციალურ დახმარებას სასიცოცხლო მნიშვნელობა აქვს. ფიზიკური თერაპიით მიიღწევა ოპტიმალური კუნთური მდგომარეობა, რაც ახანგრძლივებს პაციენტის გადაადგილების უნარს.

## სხვა მიოკლონური სინდრომები

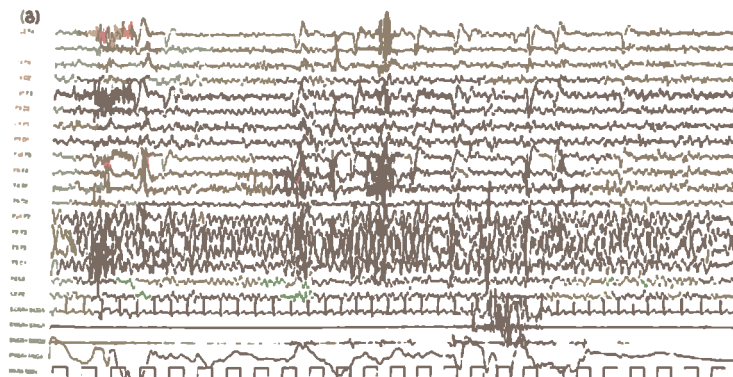
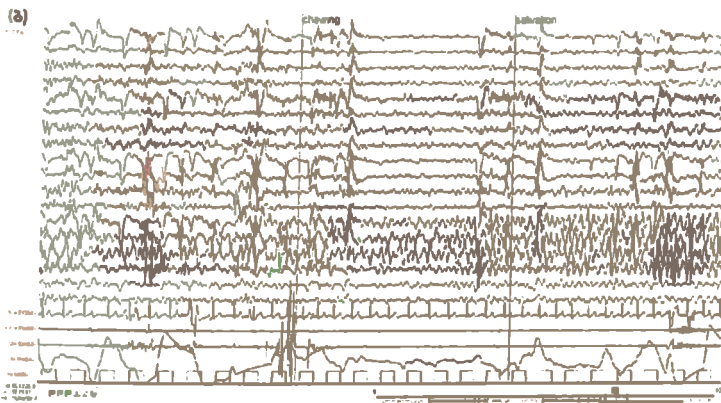
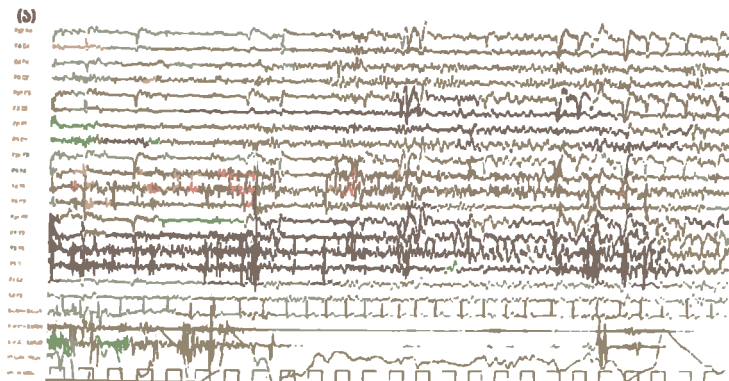
მოიცავს ჩვილობის ასაკის მსგავსი კეთილთვისებიანი მიოკლონური ეპილექსიების იდენტურ სიმპტომებს, მოგვიანებითი დასაწყისით და ფოტომიოკლონური გულყრებით.

აუტოსომურ დომინანტური გადაცემის გზა, ასოცირებული ქერქულ ტრემორთან, მიოკლონუსთან და ეპილექსიურ გულყრებთან აღწერილია იაპონიის და ევროპის მოსახლეობაში. აღნიშნულ მდგომარეობას ეწოდება **მოზარდილთა ოჯახური მიოკლონური ეპილექსია**. აღწერილია მისი ოჯახური შემთხვევები. იაპონური შემთხვევები დაკავშირებულია 8q24, ხოლო იტალიური შემთხვევები – 2p11.1-q12 ქრომოსომებთან. აღწერილია მისი სპორადული შემთხვევებიც.

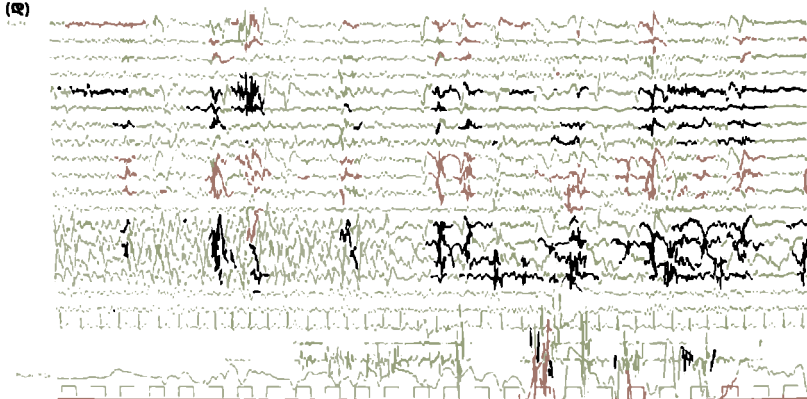
## მოგვიანებითი ბავშვობის და მოზარდობის სინდრომები ფოკალური (პარციული) გულყრებით

ფოკალური (პარციული) ეპილექსიური გულყრები განისაზღვრება როგორც გულყრა, რომლის მიზეზია განსაზღვრული ნეირონული პოპულაციის აგზნება ერთ რომელიმე ჰემისფეროში (სურ. 44 ა – დ).





(დ)



სურათი 44 (ა). ფოკალური საფეთქლის წილის ეპილეფსია. გულყრა იწყება მარცხენა საფეთქლის წილში F7, T3, T5 ელექტროდებზე. (ბ) აღსანიშნავია ეპილეფსიური განტვირთვები, რომელსაც ახასიათებს რითმული თეტა-აქტივობა საფეთქლის წილში. ამავე დროს, ვლინდება ორალური ავტომატიზმები (ლექვა) და სიალორეა. (გ) რადგან განტვირთვა გრძელდება, ამიტომ, სილვიის უბანში აღმოცენდება მზარდი რაოდენობის სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსები. (დ) აღსანიშნავია გულყრის დასასრული, საფეთქლის განტვირთვა, რაც იწვევს წელი, დიფუზური მარცხენა საფეთქლისმიერი ტალღების აღმოცენებას (პოსტ იქტური ეგ-პატერნი).

ფოკალური გულყრები ბავშვებში ყოველთვის არ მიუთითებს თავის ტვინის ლოკალიზებულ დაზიანებაზე, რადგან იდუმალი ფოკალური ეპილეფსიები საკმაოდ ხშირია. მართალია, არაიდუმალი ფორმების (სტრუქტურული) სიმპტომატოლოგია იდენტურია, ზუსტი დიაგნოზის დადგენისათვის მაინც აუცილებელია კლინიკური და ეგ-მონაცემების დეტალური ანალიზი.

სტრუქტურული გენეზის ფოკალური გულყრები, ძირითადად, გამოწვეულია მალფორმაციებით (მათ შორის – განვითარებითი სიმსივნეებით) და პრე-, პერი- ან პოსტნატალური დესტრუქციული დაზიანებებით. დაზიანების მასშტაბი მნიშვნელოვანწილად განსაზღვრავს გამოსავალს. პრენატალური წარმოშობის მოცულობითი დაზიანება იწვევს თავის ტვინის რამდენიმე წილის ჩართვას პროცესში და განაპირობებს მკუნალობის სირთულეებს. თუმცა, შედარებით მცირე დაზიანებებიც კი გავლენას ახდენს თავის ტვინის ფუნქციურ აქტივობაზე და იწვევს ქცევით და კოგნიტურ რეგრესს. დაზიანების ადრეული რეზექცია და გულყრების შეწყვეტა აჩერებს დაავადების პროგრესირებას.

ეპილეფსიასთან მეტაბოლი საერთაშორისო ლიგის თანახმად, ცნობიერების მდგომარეობის მიხედვით, არსებობს ფოკალური გულყრების ორი ძირი-

თადი კატეგორია. ცნობიერება განისაზღვრება, როგორც აღქმის და რეაქტიულობის უნარი. გულყრებს, რომელსაც ახასიათებს ცნობიერების და/ან რეაქტიულობის დარღვევები ეწოდება „რთული პარციული გულყრები“; გულყრები, სადაც ცნობიერების დარღვევებს ადგილი არ აქვს იწოდება „მარტივ პარციულ გულყრებად“ მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული კონცეფცია საკამათოა, იგი დღემდე აქტიურად გამოიყენება. ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის კლასიფიკაციის მიხედვით, ორივე სახეობა შესაძლებელია გადავიდეს გენერალიზებულ გულყრებში, ან მარტივი პარციული ტრანსფორმირდეს რთულ პარციულ გულყრებად.

ამჟამად სახეზეა უფრო აღწერილობითი ტერმინების გამოყენების ტენდენცია, პათოგენეზური საფუძვლების მითითების გარეშე. თუ გულყრის გავრცელება შეზღუდულია, მაშინ კლინიკური გამოვლინება არის მარტივი პარციული გულყრა; თუ აღინიშნება გავრცელება ეპილეფტოგენური ზონიდან, მაშინ „მარტივი პარციული გულყრა“ მოიცავს „რთული პარციული გულყრის“ აურას. ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის უფრო ახალი მონაცემებით, აუცილებელია გულყრის აღწერილობით ნაწილზე ყურადღების გამახვილება (მოტორული თუ არამოტორული, ცნობიერებით/ცნობიერების გარეშე, მოტორული ტონური/ჰიპერმოტორული და ა.შ). აღნიშნული შესაძლებელია განხორციელდეს სხვა პარამეტრებთან კომბინაციაშიც.

ყველაზე მნიშვნელოვანი კომპონენტია გულყრის ფოკალურ ნარმოშობაზე ყურადღების გამახვილება, რადგან იგი საშუალებას იძლევა, დაისახოს კვლევის პრიორიტეტები და შეირჩეს შესაბამისი მკურნალობა. შემდეგი მნიშვნელოვანი ნაბიჯია კლინიკური გამოკვლევის და ეეგ-ს ჩატარება, რათა მოხდეს „ფუნქციური“ (იდიოპათიური) და სტრუქტურული (არაიდიოპათიური) ეპილეფსიების დიფერენცირება და მათი კორელირება ნეიროგამოსახვით მონაცემებთან. ქირურგიული ჩარევის მიზნით აუცილებელია ეპილეფტოგენური ქერქული ანატომიის დეტალური შესწავლა და დადგენა.

გულყრათა სხვადასხვა ტიპი მოწოდებულია ცხრ. 12- და 13-ში. მათი კლინიკური გამოვლინება ასახავს ეპილეფსიური გულყრების გენეზსა და გავრცელების კანონზომიერებას.

ბავშვთა ასაკის ფოკალური ეპილეფსიები შესაძლოა დაიყოს ორ ჯგუფად: იდიოპათიური ფოკალური ეპილეფსიები (უმეტესად გენეტიკური) და არაიდიოპათიური (სტრუქტურული და/ან გენეტიკური).

## თვითლიმიტირებადი (იდიოპათიური, გენეტიკური) ფოკალური როლანდური ეპილეფსია

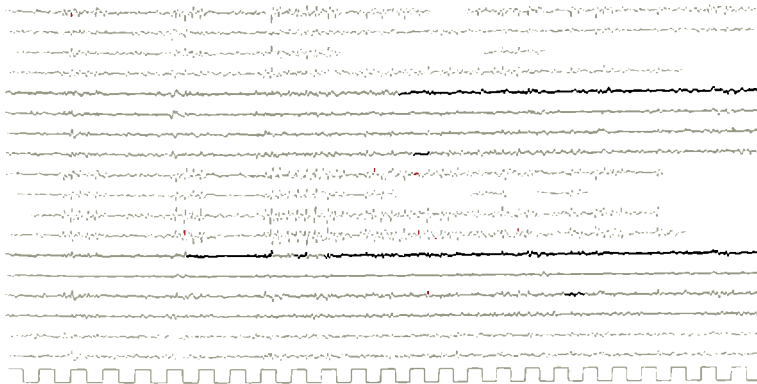
როლანდური ეპილეფსია (ასევე ცნობილი, როგორც ბავშვთა ასაკის ეპილეფსიებიანი პარციული ეპილეფსია ცენტროტემპორალური სპაიკებით) წარმოადგენს ბავშვთა ასაკის იდიოპათიური ფოკალური ეპილეფსიების ყველაზე ხშირ ტიპს და ერთ-ერთ ყველაზე უფრო კარგად შესწავლილ, თვითლიმიტირებად ეპილეფსიურ სინდრომს. ეს სინდრომი აღენიშნებათ სკოლის ასაკის ეპილეფსიის მქონე ბავშვების 15-25%-ს. სინდრომი არის გენეტიკური, მაგრამ გადაცემის ტიპი დომინანტურია, თუ მულტიფაქტორული – ცნობილი არ არის; ეს უკანასკნელი მეტად საფარაუდოა. ბოლო წლებში ჩატარებული კვლევებით დადასტურდა გენეტიკური ჰიპოთეზა; ამავე დროს, ხაზი გაესვა გარემო ფაქტორების როლსაც. აღნიშნული ფაქტორი კომპლექსურია, რადგან როლანდური სპაიკების მქონე ბავშვთა 10%-ზე ნაკლებს აღენიშნებათ გულყრები და ამ დროს ევგ-დარღვევები გენეტიკურად პირობადებულ მდგომარეობას წარმოდგენს. დამახიასიათებელი როლანდური მახვილი ტალღების ფოკუსი ხშირია კლინიკურად ეპილეფსიის არმქონე ბავშვებში და ამიტომ მათი დიაგნოსტიკური ღირებულება ამგვარ იზოლირებულ შემთხვევებში საკმაოდ დაბალია.

დაავადება იწყება 2-დან 13 წლამდე ასაკში, ძალზე იშვიათად – 1 წლამდე ასაკში. გულყრები წარმოდგენილია „მარტივი პარციული გულყრების“ სახით. ამიტომ უპირატესად მათ უწოდებენ ფოკალურ მოტორულ გულყრებს ცნობიერების დარღვევის გარეშე. ისინი ძირითადად მოტორულია, იშვიათად შესაძლოა იყოს ლოყის, ან პირის დაბუჟება. მოტორული შეტევები მოიცავს სახის და ოროფარინგულ კუნთებს, რომელიც იწვევს ქარბ ნერწყვდენას და/ან მეტყველების შეწყვეტას. გულყრა ხანმოკლეა (30-60 წმ). 60-80%-ში გულყრები აღინიშნება ძილში, ან გამოღვიძების დროს. მეორადი გენერალიზაცია ვლინდება პაციენტთა 20%-ში, მეტად – ლამით, ჩაძინების ან გამოღვიძების დროს. შესაძლებელია აღინიშნოს პოსტიქტური გარდამავალი დამბლა (ტოდის დამბლა). ბავშვთა დიდ ნაწილს აქვს იშვიათი გულყრები, რომელიც ადვილად ემორჩილება ანტიეპილეფსიურ მკურნალობას; ეს მიუთითებს ფოკუსის დაბალ ეპილეფტოგენურობაზე, რომელიც კლინიკურად „მუნჯია“ პაციენტთა 90%-ში.

პაციენტებს როლანდური ეპილეფსიით აქვთ ნორმალური ნევროლოგიური სტატუსი და უმეტესობა ნორმალურ ნეიროგანვითარების პარამეტრებს

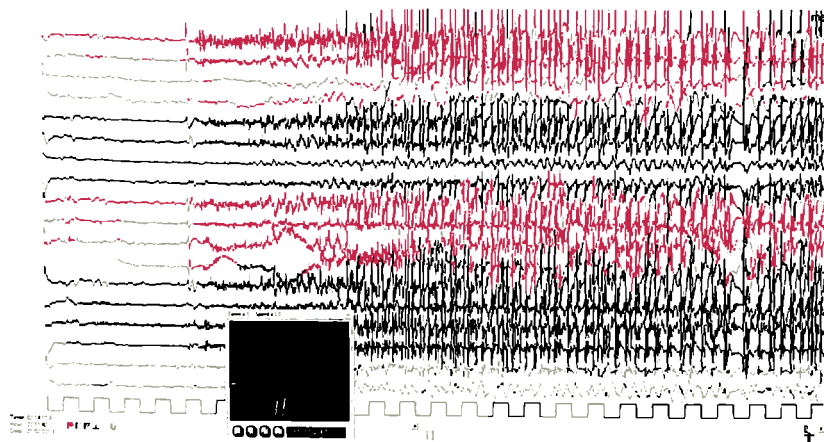
აღწევს. თუმცა, პაციენტთა საკმაოდ დიდ ნაწილში ვლინდება მსუბუქად ან საშუალოდ გამოხატული მეტყველების პრობლემები. როლანდური სპაიკების მქონე ბავშვებში აღწერილია მხედველობით-მოტორული და სივრცითი აღქმის სირთულეებიც.

ეგ-ზე რეგისტრირდება საშუალო, ან მაღალი ამპლიტუდის, ფოკალური ნეგატიური დიფაზური ნელი ტალღები. მათ მოსდევს ნორმალურ ფონურ რითმთან შერეული, ასევე, ნელი ტალღები, ლოკალიზებული ცენტროტემპორალურ უბნებში და ვრცელდება მომიჯნავე რეგიონებში (სურ. 45).



**სურ. 45. როლანდური ეპილეფსია (თვითლიმიტირებადი ფოკალური ეპილეფსია ცენტროტემპორალური სპაიკებით). ინტერიქტური ეგ. 8 წლის ბიჭი. მარჯვენამხრივი ფოკუსი. რეგისტრირდება როლანდური სპაიკების და ტალღების აღმოცენების განმეორებითი ეპიზოდები მარჯვენა ცენტროტემპორალურ უბნებში.**

შედარებით მცირე ასაკის ბავშვებში ხშირია სპაიკების და ტალღების დომინირება უკანა არეებში. განტვირთვები შესაძლოა აღმოცენდეს იზოლირებულად, ან ხანმოკლე აღმოცენებების სახით (სურ. 46).



სურათი 46. როლანდური ეპილეფსია (თვითლიმიტირებადი ფოკალური ეპილეფსია ცენტროტემპორალური სპაიკებით). იქტური ეგგ. 11 წლის ბიჭი, რომელსაც აღენიშნება ტიპური როლანდური ეპილეფსია, წარმოდგენილი ბრაქიოფაციური ფოკალური გულყრებით. ისინი იწყება მარჯვენა პირის კუთხის დევიაციით. გულყრის დასაწყისი რეგისტრირდება მარცხენა ცენტრალურ და საფეთქლის ელექტროდებზე; სახის მიმიკური მოძრაობების გამო, ეგგ-ზე ვლინდება კუნთური არტეფაქტებიც.

პაროქსიზმების დროებითი გაქრობა და მიგრაცია ჰემისფეროებს შორის საკმაოდ ხშირია. ელექტრული ველი წარმოდგენილია ჰორიზონტალური დიპოლით (შუბლის პოზიტივობა და მაქსიმალური ნეგატივობა როლანდის რეგიონის უკანა არეებში). აღნიშნული რითმების აქტივაცია ჩაძინების, ან ძილის დროს როლანდის ეპილეფსიის მთავარი სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმია. ყველაზე ხშირად პროცესში ჩართულია როლანდის ზედა არე, შესაძლებელია შუა არეების ჩართვაც. ასევე, სავარაუდოა სპაიკების და ნელი ტალღების უჩვეულო ლოკალიზაცია. სპაიკების დამახასიათებელი, სტერეოტიპული მორფოლოგია უფრო მნიშვნელოვანია, ვიდრე მათი ზუსტი ტოპოგრაფია. რამდენიმე ავტორის მონაცემით, ცენტროტემპორალური სპაიკების ყველაზე მნიშვნელოვანი თვისებაა მათი რაოდენობის ზრდა ჩაძინების და ძილის დროს, მის ყველა სტადიაზე. მხოლოდ ძილში მათი რეგისტრაცია ხდება შემთხვევათა 30%-ში.

როლანდის ეპილეფსიის გამოსავალი გულყრების თვალსაზრისით საკმაოდ კეთილსაიმედოა. ბავშვთა 25%-ში აღინიშნება მხოლოდ ერთი გულყრა, ხოლო დანარჩენებში – მხოლოდ რამდენიმე. გულყრათა გამეორება 16 წლის

შემდეგ იშვიათია. ხანდახან იმ მოზრდილებში, რომელთაც ბავშვობის პერიოდში ჰქონდათ როლანდის ეპილეფსია, შესაძლოა განვითარდეს გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები, იშვიათად – ეპილეფსიური სტატუსი. აკადემიური და სოციალური უნარების მხრივ გამოსავალი, ასევე, კეთილსაიმედოა.

არსებობს როლანდის ეპილეფსიის ატიპური შემთხვევები. გარკვეულ შემთხვევებში, ბავშვებს როლანდური ფოკუსით და იშვიათი ფოკალური ღამის გულყრებით აღენიშნებათ ატონური და/ან მიოკლონური შეტევები. ხშირად აღმოცენებული კლასტერების სახით, რომელიც აღინიშნება დღეში რამდენჯერმე. ამ ჯგუფის ეპილეფსიებს ეწოდება ატიპური კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილეფსია ან აიკარდი შეერის სინდრომი ან ფსევდო ლენოქსის სინდრომი. ატონური შეტევები გულყრის წამყვანი სახეა და აღმოცენდება დღეში რამდენიმე, ხშირად – ათეულობით ეპიზოდის სახით, თან ახლავს ვარდნის შეტევები. კლასტერები შესაძლოა გაგრძელდეს 1-2 კვირიდან რამდენიმე თვის განმავლობაში. ძილის ეგ მსგავსია როლანდის ეპილეფსიის დროს არსებული ძილის ჩანაწერისა, ხოლო გამოღვიძების დროს ვლინდება მრავლობითი ბილალტერალური სპაიკ-ტალღოვანი განტვირთვები. ხშირად ამ დროს, ვარდნების და ღამის პაროქსიზმული აქტივობის გამო, შეცდომით ხდება ლენოქს-გასტოს სინდრომის დიაგნოსტიკა. აღნიშნული სინდრომის დროს გამოსავალი, ძირითადად, კეთილსაიმედოა. 10 წლამდე ასაკში ხშირია რემისია, მაგრამ არსებობს შედარებით უფრო მძიმედ მიმდინარე შემთხვევები, მძიმე გამოსავალით. კოგნიტიური და ქცევითი დარღვევები შესაძლოა პერსისტირებდეს, თუმცა მათი პროგნოზი დეტალურად შესწავლილი არ არის. ატონური ეპიზოდები პარციალური ან მეორადად გენერალიზებული ნეგატიური მიოკლონიის გამოვლინებაა. ამგვარი ეპიზოდები აღწერილია კეთილთვისებიანი პარციალური ეპილეფსიის მქონე პაციენტებში, რომელთა მკურნალობა მიმდინარეობს კარბამაზეპინით.

აღწერილია ოპერკულური ეპილეფსიური სტატუსის ეპიზოდები, რომელიც მოიცავს სახეს, ენას, ხორხის და ხახის სტრუქტურებს. ეგზერეგის-ტირიდება რითმული სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსები, სადაც სპაიკები სინქრონიზებულია სახის კრთომებთან. შეიძლება წარმოდგენილი იყოს ფსევდობულებური სიმპტომებიც, როგორიცაა ნერწყვენა და დიზარტრია. იშვიათად, მაგრამ აღწერილია ჭეშმარიტი აფაზიის შემთხვევებიც. ზოგიერთ შემთხვევაში მკურნალობის მიზნით საჭირო ხდება კორტიკოსტეროიდების ჩართვა.

რიგი მკვლევარების მიერ აღწერილია მეტყველების აპრაქსიის მძიმე შემთხვევები და პირის ღრუს მოძრაობების დარღვევები ერთი ოჯახის რამდენიმე

ნევრს შორის. ასევე ერთეულ შემთხვევებში აღწერილია პაროქსიზმული დისტონიის შემთხვევები „მწერლის“ კრამპის და ატაქსიის სახით, რომლის დამემკვიდრება ხდება აუტოსომურ-რეცესიული ტიპით. როლანდის ეპილეფსიის დროს შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს *Xq22* გენის *SRPX22* მუტაციას იმ შემთხვევებში, სადაც გულყრა ასოცირებულია პირის ღრუს და მეტყველების დისპრაქსიასა და ინტელექტუალურ უნარშეზღუდვასთან.

როლანდის ეპილეფსიის ყველაზე უფრო ხშირ, ანუ ტიპურ ფორმებს ახასიათებს კომპლექსური დამემკვიდრება. გენეტიკური საფუძველი უცნობია შემთხვევათა 95%-ში, 5%-ში კი მისი მიზეზი პოსტსინაპსური გლუტამატის რეცეპტორის ერთეულის *GRIN2A* და *DEPDC5* მუტაციაა. სხვა პოტენციური ახალი კანდიდატი გენებია *RBFOX1* და *RBFOX3*.

## თვითლიმიტირებადი (იდიოპათიური, გენეტიკური) კეფის ეპილეფსიები

ბავშვთა ასაკის კეფის ეპილეფსიები წარმოადგენს ჰეტეროგენურ ჯგუფს. ყველაზე ხშირი ტიპია იდიოპათიური და კეთილთვისებიანი ეპილეფსია თავდაპირველად აღწერილი პანაიოტოპულოსის მიერ, რომელსაც ამჟამად ეწოდება პანაიოტოპულოსის ტიპის კეფის ეპილეფსია, ან პანაიოტოპულოსის სინდრომი.

### პანაიოტოპულოსის ტიპის კეფის ეპილეფსია

დაავადება იწყება ნორმალური განვითარების მქონე ბავშვთან 1-დან 10 წლის ასაკში, განვითარების პიკით 3-4 წლის ასაკში. გულყრები იშვიათია და აღინიშნება უპირატესად ძილში. კლინიკურად ვლინდება თვალების დევიაცია ცნობიერების შეცვლით, რისი შეფასება ძილში საკმაოდ რთულია. ავტონომიური სიმპტომები მოიცავს ლებინებას. გულყრა გრძელდება რამდენიმე წუთის განმავლობაში, შემთხვევათა 44%-ში შესაძლოა გაგრძელდეს უფრო ხანგრძლივადაც – რამდენიმე წუთი ან საათიც კი და გამოვლინდეს ლებინებით, ცნობიერების დაკარგვით და თვალების დევიაციით. აღნიშნული გულყრა ხშირად არასწორად ინტერპრეტირდება ტოქსიკური, ან მეტაბოლური გენეზის კომის სახით. ხანგრძლივი გულყრა შესაძლოა კუმულირდეს პროლონგირებულ უნილატერალურ კონვულსიებად. ატიპური შემთხვევები ასევე მანიფესტირდება სინკოპეს სახით, რომლის დიფერენცირება რთულია გულ-სის-



ხლადრღთა, ან ვაზოვავუსური ეპიზოდებისგან. ვიზუალური სიმპტომები იშ-  
ვიათია, თუმცა, პოსტიქტური თავის ტკივილი ხშირია.

ინტერიქტურ ეეგ-ზე რეგისტრირდება პაროქსიზმული აქტივობა, ლოკა-  
ლიზებული კეფის არეებში როგორც უნი-, ისე ბილატერალურად. იშვიათად  
ეეგ ნორმის ფარგლებშია. ინტერიქტური განტვირთვები მცირდება, ან ქრება  
მხედველობის ფიქსაციის დროს. ამგვარი შემთხვევები შეადგენს 5 წლამდე  
არსებული კეთილთვისებიანი ეპილეფსიების ძირითად ჯგუფს, რომელიც შე-  
საძლოა დაკავშირებული იყოს როლანდის ეპილეფსიასთან. პანაიოტოპულო-  
სის სინდრომის ატიპური შემთხვევები, როგორიცაა სინკოპე და ხანგრძლივი  
კომა, შესაძლოა არასწორად იქნეს დიაგნოსტირებული; ეეგ-ის თვალსაზრი-  
სით, პაროქსიზმული აქტივობის ლოკალიზაცია და მორფოლოგია ხშირად ვა-  
რიაბელურია. შემთხვევათა 10%-ში შესაძლოა გამოვლინდეს ექსტრაოქტიპი-  
ტური პაროქსიზმული აქტივობაც. დაავადებათა ეს ჯგუფი ხშირად კეთილ-  
თვისებიანია.

### გასტოს ტიპის კეფის ეპილეფსია

გასტოს ტიპის კეფის ეპილეფსიის სინდრომს ახასიათებს ფოკალური  
გულყრები, ძირითადად წარმოდგენილი მხედველობითი სიმპტომებით, რომე-  
ლიც ასოცირებულია გახანგრძლივებულ ან რითმულ სპაიკ-ტალღოვან აქტი-  
ვობასთან თავის ტვინის ერთ, ან ორივე კეფის ნილში. აღნიშნული აქტივობა  
მცირდება, ან ქრება თვალების გაღების დროს. დასაწყისი აღინიშნება 3-დან 9  
წლის ასაკში. იქტური მხედველობითი გამოვლინება შესაძლოა ვლინდებოდეს  
ნეგ ტიური (მხედველობის უეცარი დაკარგვა), ან პოზიტიური სიმპტომებით,  
როგორიცაა ფერების და/ან გეომეტრიული ფიგურების მარტივი მხედველო-  
ბითი პალეცინოზი. პოსტიქტური თავის ტკივილი, ხშირად – შაკიკის მსგავსი,  
აღინიშნება შემთხვევათა 1/3-ში.

### იდიოპათიური პარციული ფოტოსენსიტიური ეპილეფსია

იდიოპათიური პარციული ფოტოსენსიტიური ეპილეფსია კეფის იდიოპა-  
თიური ეპილეფსიის იშვიათი ფორმაა. გულყრები ხასიათდება მხედველობითი  
ფენომენით, რომელიც ხშირად ხანგრძლივია და ვლინდება მხედველობითი  
დარღვევების პროგრესირებით. აღნიშნული სინდრომი, ჩვეულებრივ, ადვი-  
ლად ემორჩილება მკურნალობას და აქვს კეთილსაიმედო გამოსავალი. თუმცა,  
„კეთილთვისებიანი“ შემთხვევები შესაძლოა რთულად დიფერენცირდეს სიმ-

პტომური შემთხვევებისგან თავის ტვინის დაზიანების მქონე ბავშვებში. ამიტომ, კეფის ეპილეფსიის მქონე ყველა ბავშვთან სასურველია ბმრ-კვლევის ჩატარება.

## აუტოსომურ-დომინანტური შუბლის წილის ღამის ეპილეფსია

ბოლო პერიოდში აღწერილი იქნა ფოკალური გულყრებით მიმდინარე რამდენიმე ეპილეფსიური სინდრომი, რომლისთვისაც თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანება დამახასიათებელი არ არის. ზოგიერთი მათგანი გენეტიკურად დეტერმინირებულია, უპირატესად – აუტოსომურ-დომინანტური ტიპით. იდენტიფიცირებულია რამდენიმე გენი.

ყველაზე მნიშვნელოვანი ამ ახლად აღწერილ შემთხვევებში არის შუბლის წილის აუტოსომურ დომინანტური ღამის ეპილეფსია და საფეთქლის წილის ოჯახური ეპილეფსია. ეს უკანასკნელი აღინიშნება მხოლოდ მოზრდილებში.

მრავლობითი ფოკუსის მქონე ოჯახური ეპილეფსია სმენითი სიმპტომებით ან მის გარეშე და აუტოსომურ-დომინანტური როლანდის ეპილეფსია მეტყველების აპრაქსიით აღინიშნება საკმაოდ იშვიათად.

შუბლის წილის აუტოსომურ-დომინანტური ღამის ეპილეფსიის დიაგნოზზე ეჭვის მიტანა ხდება კლინიკური მონაცემების საფუძველზე. მას ახასიათებს უეცარი ჰიპერმოტორული ღამის გულყრები ჰიპერკინეტიკური, ან ტონური გამოვლინებებით. პაციენტებს ხშირად აქვთ აურა (შიში, ცუდი ფიქრები). ცნობიერება შეტევის დროს შესაძლოა შენახული იყოს. გულყრა ხანმოკლეა და სტერეოტიპული, მეტად – ტონური, ან დისტონური. ისინი ხშირად აღმოცენდება კლასტერების სახით ერთი ღამის განმავლობაში, განსაკუთრებით – ჩაძინების დროს, ან გამოღვიძებისთანავე.

ეპილეფსია შეიძლება დაიწყოს ნებისმიერ ასაკში, თუმცა, ჩვეულებრივ, აღინიშნება ბავშვობის პერიოდში და გრძელდება მოზრდილობაშიც. ინტერიქტური ეგ-კვლევით სარწმუნო ინფორმაციის მიღება ვერ ხერხდება, რადგან ეპილეფტოგენური ზონა განთავსებულია თავის ტვინის ჰემისფეროების ღრმა სტრუქტურებში. ფოკალური თეტა- ან დელტა-რითმები, ან მახვილი ტალღები შესაძლოა დარეგისტრირდეს შუბლის წილებში. იქტური ეგ-ხშირად ასევე უსარგებლოა მოძრაობის და კუნთური არტეფაქტების გამო. შემთხვევათა 70%-ში კარბამაზეპინი ახდენს გულყრების კონტროლს, თუმცა შემთხვევების 30%-მდე გულყრები ძნელად ემორჩილება მკურნალობას. ნეიროგამოსახვითი კვლევები ნორმის ფარგლებშია.

მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევით ნანახია *CHRNA4*, *CHRNA2*, *KCNT1*, *DEPDC5* ან *CRH* გენების მუტაცია შემთხვევათა 20%-ში, სადაც აღინიშნებოდა ოჯახური შემთხვევები, ხოლო 5%-ში მაშინ, სადაც ოჯახური შემთხვევები არ იყო. დაავადება გადაეცემა აუტოსომურ-დომინანტური გზით და აქვს პენეტრაციის მაღალი დონე.

ეპილეფსიასთან მეტაბოლი საერთაშორისო ლიგის კლასიფიკაციის და ტერმინოლოგიის კომისიის მიერ შეტანილია მიღებულია მხოლოდ აუტოსომურ-დომინანტური შუბლის ნილის ლამის ეპილეფსიის ფორმა. აღნიშნული სინდრომის დეფინიციის გაუმჯობესების და დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების დახვეწის მიზნით, რეკომენდებულ იქნა მისი სახელწოდების შეცვლა ძილთან დაკავშირებულ ჰიპერმოტორულ ეპილეფსიად, რაც ნათლად ასახავს იმას, რომ გულყრა ვითარდება ძილში, აღმოცენდება პრეფრონტალური უბნებიდან და ახასიათებს სტერეოტიპული მოტორული გამოვლინებები. ეტიოლოგია შესაძლოა იყოს გენეტიკური, ან სტრუქტურული, თუმცა, უმეტესად რჩება უცნობი. დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები მოიცავს მტკიცებულების სამ ტიპს: შესაძლოა ძილთან დაკავშირებული ჰიპერმოტორული გულყრა, ვიდეო-დოკუმენტირებული ძილთან დაკავშირებული ჰიპერმოტორული გულყრა (კლინიკური) და ვიდეო-ეეგ-დოკუმენტირებული (დადასტურებული) ძილთან დაკავშირებული ჰიპერმოტორული გულყრა.

დიაგნოსტიკა საკმაოდ რთულია, რადგან გულყრის მომენტში კლინიკური გამოვლინება ძალიან ჰგავს პარასომნიებს და ფსევდოგულყრებს. დისტონური გულყრები, ასევე, ძალიან მსგავსია ლამის დისტონიების. შემთხვევათა დიდ ნაწილში დადგენილია გენეტიკური საფუძვლები, ასევე, აღწერილია მისი სპორადული შემთხვევებიც. დისპლაზიის მცირე უბნები ბმრ-ნეგატიურ შემთხვევებში ადვილად ნიღბავს სიმპტომებს. ეპილეფტოგენური უბნის აღმოსაჩენად საჭიროა პეტ-კვლევის ჩატარება. მართალია, შემთხვევათა დიდ ნაწილში გულყრის მაგენერირებელი ზონა შუბლის ნილია, აღწერილია შემთხვევები, სადაც გულყრის აღმოცენება ხდებოდა შუბლის ნილის მიღმა, მაგალითად, კუნძულის რეგიონში.

## საფეთქლის ნილის ოჯახური ეპილეფსია

აღწერილია მოზრდილთა იდიოპათიური შემთხვევები, გადაცემის დომინანტური ტიპით. მისი გამოსავალი, როგორც წესი, კეთილსაიმედოა და სიმპტომები მეზიალური ტემპორალური სკლეროზის სიმპტომების მსგავსია. ბავ-

შვებში მისი შემთხვევა აღწერილი არ არის; სინდრომის დიაგნოსტიკა გენეტიკური მახასიათებლებით, რადგან კლინიკური და ელექტროგრაფიული მონაცემები საფეთქლის წილის სხვა ეპილექსიებისგან არ განსხვავდება.

დადგენილია, რომ საფეთქლის წილის ოჯახური ეპილექსიის მიზეზია *DEPDC5* გენის მუტაცია.

აღწერილია მისი მეორე ტიპი, რომლის გადაცემა ხდება აუტოსომურ-დომინანტური გზით. გულყრა წარმოდგენილია სმენითი სიმპტომებით. ეს სინდრომი მიეკუთვნება ფოკალური ეპილექსიების ჯგუფს, რომელსაც ახასიათებს ელემენტარული სმენითი ჰალუცინოზი, ხშირად – გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრებით. შესაძლოა განვითარდეს იქტური დისფაზია. საფეთქლის წილის ოჯახური ეპილექსია ადვილად ემორჩილება ანტიეპილექსიურ მკურნალობას. მე-10 ქრომოსომაზე არსებული *LTII* გენის მუტაცია განაპირობებს მის განვითარებას; აღწერილია სპორადული შემთხვევებიც.

## არაიდოპათიური (სტრუქტურული და/ან გენეტიკური) ფოკალური ეპილექსიები თავის ტვინის წილების მიხედვით

არაიდოპათიური ფოკალური ეპილექსიები ეწოდება ყველა ფოკალური ეპილექსიას, რომლის შესაძლო, ან დადასტურებულ ეტიოლოგიურ ფაქტორი არის თავის ტვინის დაზიანება. ლიტერატურაში ასევე გამოიყენება ტერმინები „სიმპტომური“, „შესაძლო სიმპტომური“ ან „კრიპტოგენური“. იდოპათიური ეპილექსიებისგან განსხვავებით, არაიდოპათიური ეპილექსიები იმ დაავადებათა პეტეროგენური ჯგუფია, რომელთაც აქვთ განსხვავებული ეტიოლოგია, პათოგენები და კლინიკური გამოვლინება, მათ შორის – თავის ტვინის დაზიანების განმაპირობებელი გენეტიკური ფაქტორები. კლინიკური გამოვლინება შესაძლოა იდოპათიური ეპილექსიის გამოვლინების მსგავსი იყოს.

სტრუქტურული დაზიანებით განპირობებული მხოლოდ რამდენიმე ეპილექსიური სინდრომია კარგად შესწავლილი (მაგალითად, მეზიოტემპორალური ეპილექსია). გულყრის აღმოცენების დიდ ანატომიურ რეგიონებს ასახავენ ე.წ. ტოპოგრაფიული სინდრომები (შუბლის, საფეთქლის, თხემის და კეფის ეპილექსიები). ერთი და იგივე წილში აღმოცენებული გულყრების კლინიკური სემიოლოგია შესაძლოა განსხვავებული იყოს, ისევე, როგორც არაერთგვაროვანი იყოს იქტური თუ ინტერიქტური დარღვევები. მეტიც, გამოხატული კლინიკური სიმპტომები ხშირად გულყრის გავრცელებითაა განპირობებული და ყოველთვის არ მიუთითებს გულყრის წარმოშობის ადგილზე. შესაბამისად, სხვადასხვა



ფოკალური არაიდოპათიური ეპილეფსიების დეფინიცია ეფუძნება გულყრების და ინტერიქტური ეგ-დარღვევების დეტალურ აღწერილობას. ამგვარად, მათი მიმდინარეობა და პროგნოზი დამოკიდებულია სხვადასხვა გამოკვლევის, განსაკუთრებით – ნეიროგამომსახვის, ინტერიქტური და იქტური ეგ-ის შედეგად მიღებული ნიშნების და სიმპტომების კომბინირებულ ანალიზზე.

ფოკალური გულყრების ზედმინევენით დეტალური აღწერა ძალზე მნიშვნელოვანია ტოპოგრაფიული დიაგნოზის და ნეიროგამომსახვითი კვლევის შესახებ უფრო ზუსტი პოზიციის ჩამოსაყალიბებისათვის. კლინიკური სურათი და იქტური და ინტერიქტური ეგ მახასიათებლები ყველაზე უფრო დიდი სიზუსტით განსაზღვრავენ შესაძლოა თუ არა ესა თუ ის ქერქული უბანი განხილულ იქნეს შესაძლო ეპილეფტოგენურ რეგიონად თავის ტვინში. თუმცა, ეპილეფტოგენეზი დინამიკური პროცესია და ხშირად მიგრირებს მეზობელ და შორეულ უბნებში როგორც ფიზიოლოგიური, ისე პათოლოგიური გზების საშუალებით.

დაზიანების ლოკალიზაციასა და მისგან გამონეულ ეპილეფსიურ განტვიფას შორის ურთიერთკავშირი კომპლექსურია, აბსოლუტური თანხვედრა არც თუ ისე ხშირია. აქედან გამომდინარე, ლოკალიზაციის გარკვეული ელემენტები შესაძლოა არც თუ ზუსტად აისახოს ტოპოგრაფიულ კლასიფიკაციაში.

რეზისტენტული ფოკალური გულყრების მქონე ბავშვებში სტრუქტურული დაზიანება უხშირესად მოიცავს დისპლაზიურ პროცესებს, ასევე, სიმსივნეებს და პრე-, პერი- და პოსტნატალური პერიოდის დესტრუქციულ დაზიანებებს. დაზიანების მასშტაბი განსაზღვრავს სადიაგნოსტიკო მეთოდის სელექციის პროცესს. პრენატალური გენეზის დიდი ზომის დაზიანება შესაძლოა რადიკალური დეპრესიის მოიცავდეს და განპირობებდეს მკურნალობის სირთულეს. თუმცა, შედარებით მცირე ზომის დაზიანებას შესაძლოა ჰქონდეს საკმაოდ ნეგატიური ზეგავლენა თავის ტვინის ზოგად ფუნქციებზე და განაპირობოს კოგნიტური და ქცევითი დარღვევები. დაზიანების ადრეულ ეტაპზე რეზექცია ახდენს ეპილეფსიური ენცეფალოპათიის პრევენციას და აუმჯობესებს ხანგრძლივ გამოსავალს. ფოკალური ქერქული დისპლაზიის II ტიპის მქონე ბავშვები (ეპილეფსიასთან მეტროლი საერთაშორისო ლიგის მიერ მოწოდებული ფოკალური ქერქული დისპლაზიების კლასიფიკაციით) ყველაზე კარგად ემორჩილებიან ეპილეფსიის ქირურგიულ მკურნალობას.

## შუბლის წილის გულყრები

ექსტრატემპორული გულყრები ბავშვთა ასაკში ხშირია, საფეთქლის წილის გულყრებთან შედარებით; შუბლის წილის გულყრები კი ყველაზე ხშირია. შუბლის წილის ეპილეფსიების დიაგნოსტიკა საკმაოდ რთულია, რადგან მისი სემიოლოგია ძალიან ჰგავს არაეპილეფსიური პაროქსიზმების გამოვლინებას (ძილის დარღვევები, ან ფსიქოგენური გულყრები). შუბლის წილის ეპილეფსიები მოიცავს კონტრალატერალურ კლონურ მოძრაობებს, უნი- ან ბილატერალურ ტონურ მოტორულ აქტივობას და რთულ ავტომატიზმებს. შუბლის წილის გულყრები ხშირად აღმოცენდება ღამით, არის განმეორებითი და, ჩვეულებრივ, ხანმოკლეა. პოსტიქტური გამოვლინებები შუბლის წილის ეპილეფსიებს არ ახასიათებთ, ან ძალზე იშვიათია. რთული მოტორული ავტომატიზმები (ჰიპერმოტორული გულყრები) მოიცავს კიდურების ქაოსურ მოძრაობებს, სხეულის რწევას და პედალირების მსგავს მოძრაობებს, რომელიც, ჩვეულებრივ, იწყება მოტორული ქერქის წინა ნაწილებში. შედარებით იშვიათი გამოვლინებაა ღამით ხშირი გამოლეიძებები, ლეიდილის დროს ე.წ ჩაბჟირების ეპიზოდები და სომნაბულიზმი. ზედაპირული ეეგ-ის დიაგნოსტიკური ღირებულება მცირეა, რადგან იგი ვერ ახდენს მეზიალური, ან ბაზალური ფოკუსის დეტექციას. შესაბამისად, არაეპილეფსიური პაროქსიზმების ხშირად არასწორად დიაგნოსტირდება. შუბლის მეზიალური ფოკუსი შესაძლოა არაზუსტად იყოს ლატერალიზებული („პარადოქსული ლატერალიზაცია“). ანატომიური და ფუნქციური ნეიროგამოსახვითი მეთოდები, განსაკუთრებით – ბმრ-კვლევა ეპილეფსიური პროტოკოლით მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ეპილეფტოგენური წყაროსა და სპეციფიკური ეტიოლოგიის აღმოჩენის პროცესში. მცირე ზომის სიმსივნეები და დისპლაზიები ყველაზე ხშირი ეტიოლოგიური ფაქტორებია.

შუბლის წილის ეპილეფსიების დროს სიმპტომები და კლინიკური ნიშნები შესაძლოა დაჯგუფდეს შემდეგნაირად:

- **დამატებითი მოტორული უბნის ჯგუფი.** გულყრა მოიცავს დამატებით მოტორულ ქერქს და მეზობელ შუბლის წილს, ახასიათებს შენახული ცნობიერება. სენსორული აურა შესაძლებელია გამოვლინდეს, თუმცა კლინიკური მანიფესტაცია მოიცავს მოტორულ ტონურ შეტევებს როგორც ერთ, ისე ორივე ხელში, ზოგჯერ კლასიკურად ე.წ მოფარიკავის პოზით, თავის ვერსიულ მოძრაობებს, სხეულის და კისრის ბილატერალურ ტონურ გაშლას და ვოკალიზმებს. ცნობიერება შენა-



ხულია, აღნიშნული მრავალფეროვანი მოტორული გამოვლინება შესაძლოა შეცდომით ინტერპრეტირდეს, როგორც გენერალიზებული გულყრა, ან ფსევდოგულყრა. თუმცა, ისინი დამახასიათებელია შუბლის მეზიალური, ან პრეცენტრალური დაზიანებისთვის და მოიცავს დამატებით მოტორულ უბანს.

- *ფოკალური მოტორული ჯგუფი*. გულყრები შუბლის წინა ნაწილში იწვევს უნილატერალურ სახის და/ან ხელის კლონურ გულყრებს, მეტყველების შეჩერებას, თვალის ხამხამს და თავის ვერსიულ მოძრაობებს. შენახული ცნობიერება აღნიშნული ტიპის გულყრის აუცილებელი ნიშანია.
- *რთული ფოკალური გულყრების ჯგუფი (ფოკალური გულყრები აღქმის პროცესების დარღვევით)*. გულყრა იწყება მზერის ფიქსაციით ან „წინ ყურების“ მსგავსი შეტევებით. ყველა შემთხვევაში აღნერილია ცნობიერების სრული ან ნაწილობრივი დაკარგვის ეპიზოდები. მართალია, უნილატერალური ან ბილატერალური ხელის ტონური პოზა მსგავსია დამატებითი მოტორული ზონიდან განვითარებული გულყრის დროს არსებული პოზისა, იგი თითქმის არასდროს აღინიშნება გულყრის დასაწყისში. ოროალიმენტური ავტომატიზმები აღინიშნება იშვიათად, უფრო – გულყრის ბოლოს.

უფრო მცირე ასაკის ბავშვებში მოტორული გამოვლინება საკმაოდ ხშირია, მაგრამ ძალზე ვარიაბელურია. ფოკალური ქერქული დისპლაზიით განპირობებული იქტური მოვლენები შუბლის წილის ეპილეფსიის დროს შესაძლოა დაჯგუფდეს: ქცევით, ცნობიერების დონის, ავტონომიურ და სენსორულ და მოტორულ კატეგორიებად, მათ შორის – ტონურ, კლონურ, სპაზმებად და მიოკლონურ შეტევებად. პაციენტებს აქვთ ხშირი გულყრები, საშუალოდ – 40-მდე დღეში, ხშირად კლასტერების სახით. გულყრა ხანმოკლეა, საშუალო ხანგრძლივობით 29 წმ-მდე, პაციენტთა დაახლოებით ნახევარში იწყება ძილში. მოტორული გამოვლინება ყველაზე ხშირია და წარმოდგენილია უმეტესად ტონურ-კლონური გულყრების და ეპილეფსიური სპაზმების სახით. ქცევითი დარღვევები, ასევე, ხშირია, თუმცა მას ჰიპერმოტორული გულყრები არ ახასიათებს. მოტორული გამოვლინება აღინიშნება ეპილეფსიური ფოკუსის კონტრალატერალურად. მეორადად გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები ვითარდება ძალიან იშვიათად. რთული მოტორული ავტომატიზმები არასდროს ვლინდება, თუმცა, ორალური ავტომატიზმები ზოგჯერ ვლინდება მცირე ასაკის ბავშვებში.

შუბლის წილის ეპილეფსიის მქონე ბავშვები ხშირად იმყოფებიან არასწორი დიაგნოსტიკის რისკის ქვეშ, რადგან უჩვეულო კლინიკური გამოვლინება და, ხშირად, ნორმალური ეეგ-მაჩვენებლები იწვევს მონაცემთა არასწორ ინტერპრეტაციას. ავტომატიზმები არ მოიცავს ოროალიმენტურ მოძრაობებს, არამედ წარმოდგენილია ჟესტიკულაციის, კომპლექსური რწვევითი და დისტონიური მოძრაობების სახით. აღნიშნული გულყრების უჩვეული მანიფესტაცია ხშირად ეჭვს ბადებს ფსევდოგულყრების არსებობაზე, მით უფრო, თუ მას თან ახლავს ყვირილის, კივილის და წამოყვირების მსგავსი მოქმედებები.

შუბლის წილის ეპილეფსიების კლინიკური და ეეგ-მახასიათებლების შედარებით მეზიალური ტემპორალური ეპილეფსიის ანალოგიურ პარამეტრებთან დადგინდა, რომ შუბლის წილის ეპილეფსიის დროს გულყრები უფრო ხანმოკლეა, აქვს მრავალფეროვანი მოტორული გამოვლინება და უმეტესად აღმოცენდება ძილში. ბილატერალური ეპილეფტიფორმული ინტერიქტური და იქტური ეეგ-დარღვევების სიხშირე მეტია შუბლის წილის ეპილეფსიის დროს, თუმცა, ბმრ-კვლევის შედეგები თითქმის ყოველთვის ნორმაშია.

## ცენტრიდან აღმოცენებული გულყრები

ცენტრის უბნიდან აღმოცენებული გულყრები მოიცავს პირველად სენსომოტორულ ქერქს და ვლინდება ჯექსონის მარშის, ან მკვეთრად ლოკალიზებული კლონური ან ტონური მოტორული ფენომენის სახით, რაც მიუთითებს პროცესში როლანდის არეს ჩართვის შესახებ. ხშირია ჩხვლეტის, ცოცვის, ელექტროდენის გატარების შეგრძნებები. მარტივი მოტორული გულყრის რეფლექსური აქტივაცია აღინიშნება უეცარი კონტაქტის ან სპეციფიკური კუნთთა ჯგუფის შეკუმშვის დროს. სახის მიდამოში ვლინდება ლოყის და ენის ტონურ-კლონური შეკუმშვები აფემიის, ყლაპვის, ნერწყვდენის და ლეჩვის მსგავსი მოძრაობებით, რომელთაც თან ახლავს ენაზე ცოცვის, სიცივის, გემოვნებითი ჰალუცინოზის და/ან ხახის სიმპტომები. ეს ყოველივე კი მიუთითებს სილვის ნაპრალის ზედა კიდეზე პერიროლანდური ქერქის მონაწილეობაზე პროცესში. შედარებით დიდი მოცულობით კუნძულის ქერქის ჩართვას თან ახლავს ვეგეტატიური გამოვლინებანი სიმპტომებით საჭმლის მომნელებელი, შარდ-სასქესო, გულ-სისხლძარღვთა, ან სუნთქვის სისტემების მხრივ. აღნიშნული დარღვევები ხშირად არასწორად ინტერპრეტირდება, როგორც საფეთქლის წილიდან განვითარებული შეტევები.





## კუნძულის წილის გულყრები

კუნძულის წილის იქტური სემიოლოგია ძალზე ვარიანტულია. აღწერილია რამდენიმე კლინიკური ნიშანი (ემოციური შეგრძნებები; ავტონომიური სიმპტომები: ლებინება, გულის არითმია, ავტომოტორული ან ჰიპერმოტორული გამოვლინებები; სხვადასხვა სახის სუბიექტური შეგრძნებები და ა.შ). აღნიშნული გამოვლინებები მათი ვარიანტულობის გამო დაჯგუფებულია სამ პატერნად: საფეთქლის წილი პატერნები, სადაც სომატოსენსორული ან მოტორული იქტური სიმპტომები, ჩვეულებრივ, წინ უსწრებს ტიპურ მეზოტემპორალურ სემიოლოგიას (იხილეთ ქვემოთ); ტემპოროპერიისილვიური პატერნი, რომელსაც ახასიათებს ხორხის დისკომოფორტი, დისპნეა, პერიორალურ რეგიონში უსიამოვნო პარესთეზია; შუბლის წილის გულყრების პატერნი, ძირითადად, წარმოდგენილია ჰიპერმოტორული შეტევებით, რომელსაც ხშირად წინ უსწრებს სომატოსენსორული სიმპტომები. ზოგადად, ბავშვთა ასაკში მისი სემიოლოგია მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება მოზრდილთა სემიოლოგიისგან, თუმცა, მცირე ასაკის ბავშვის შემთხვევაში ზუსტი აღწერა საკმაოდ რთულად მისაღწევია. იქტური ზედაპირული ეგ-დარღვევები ხშირად საკმაოდ დიდი უბანს მოიცავს თავის ტვინის რამდენიმე წილის მონაწილეობით, რაც სავარაუდოდ ხდის გულყრის კერის ლოკალიზაციას ღრმა სტრუქტურებში.

## საფეთქლის წილის გულყრები

საფეთქლის წილის გულყრები (სურ. 44 ა-დ) უპირატესად მიმდინარეობს ეცვლილი ცნობიერებით. თუმცა, ცნობიერების შეცვლა შესაძლოა უფრო ხშირად ექსტრატემპორალური ეპილეფსიების დროს გამოვლინდეს, განსაკუთრებით – ბავშვებში. ერთი და იგივე პაციენტთან შესაძლოა ერთდროულად აღმოცენდეს გულყრები როგორც შეცვლილი, ისე ნორმალური ცნობიერებით. გულყრები, ჩვეულებრივ, ხანგრძლივია, გრძელდება 1-2 წთ. ავტონომიური გამოვლინებები, ფსიქიკური და სენსორული სიმპტომები წარმოადგენს შეცვლილი ცნობიერებით მიმდინარე კომპლექსური გულყრის მთლიან ეპიზოდს, ან მის დასაწყისს (აურას).

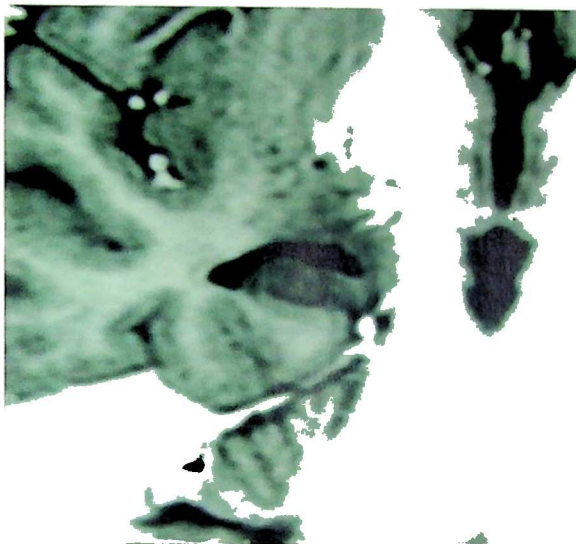
საფეთქლის წილის ფოკალური გულყრები ბავშვებში მოზრდილთა გულყრების მსგავსია, თუმცა, ადრეული ბავშვობის პერიოდში ხშირად ატიპური მიმდინარეობა ახასიათებს და უფრო ჩვეული კლინიკური სურათით ასაკის მატებასთან ერთად ვლინდება. ადრეული ბავშვობის ასაკში საფეთქლის წილის

ეპილეფსიის ატიპური კლინიკური სურათი მოიცავს სიმეტრიულ მოტორულ ფენომენებს, მოზრდილთა შუბლის წილის ეპილეფსიისთვის დამახასიათებელ სხვადასხვა პოსტურულ რეაქციებს და ინფანტილური სპაზმებისთვის ჩვეულ თავის ჩაქინდვრის მსგავს მოძრაობებს. ასაკის მატებასთან ერთად, მოტორული გამოვლინებები მცირდება და 3 წლის ასაკის შემდეგ მთლიანად ქრება.

ჩვილებსა და 2 წლამდე ასაკის ბავშვებში ტონური პოზები და თავის როტაცია ხშირად წარმოადგენს საფეთქლის ეპილეფსიის ადრეულ და მთავარ გამოვლინებას. გულყრების ხანგრძლივობა, ჩვეულებრივ, უფრო ხანგრძლივია – 60-120 წმ. გულყრას თან ახლავს ცნობიერების არევის, ან ძლიერი დაღლილობის შეგრძნება. დასაწყისი ხშირად ვლინდება მოქმედების შეჩერების, ან მზერის ფიქსირების სახით. მცირე ასაკის ბავშვებში ხშირია ოროალიმენტური ავტომატიზმები და მოიცავს ტუჩების ცმაცუნს, ლეჭვის ან ყლაპვის მსგავს მოძრაობებს, ხოლო შედარებით დიდი ასაკის ბავშვებში ხშირია ჟესტიკულაციის ტიპის ავტომატიზმები, გამოვლენილი ტანსაცმლის გასწორების მსგავსი მოძრაობებით. მცირე ასაკის ბავშვებში აურის ყველაზე ხშირი ტიპია ეპიგასტრული შეგრძნებები, რომელიც ხშირად შიშის შეგრძნებითაა თანხლებული. უფრო დიდი ასაკის ბავშვებში საფეთქლის წილის გულყრებს შესაძლოა წინ უძღვოდეს აფექტური, ან სხვა ფსიქიკური ფენომენებით მიმდინარე აურა, როგორიცაა სხვადასხვა მოდალობის ჰალუცინოზი, ან ილუზია.

საფეთქლის წილის ეპილეფსია სქემატურად შეიძლება დაიყოს *მეზოტემპორალური* ან *ლატერალური ნეოკორტიკული წარმოშობის* გულყრებად. *მეზოალური ტემპორალური სინდრომი* გულისხმობს არამხოლოდ ერთ ტოპოგრაფიულ არეს, ან ჰიპოკამპის დაზიანებისთვის ადეკვატურ ბმრ-კორელატებს (*სურ. 47*), არამედ კლინიკურ, ეეგ- და დაავადების ევოლუციის შესაბამის პარამეტრებსაც.

სინდრომი ხშირად აღინიშნება ანამნეზში რთული ფებრილური გულყრების მქონე ბავშვებში, რომელთა 40%-ს აღენიშნებოდა გახანგრძლივებული, უნილატერალური გულყრები. გულყრის დასაწყისს მოსდევს სხვადასხვა ხანგრძლივობის მეორე ფაზა; ფოკალური გულყრა კი შეადგენს მესამე ფაზას, რომელიც ხშირად ჩნდება პირველი დეკადის მეორე ნახევარში. თუმცა, იშვიათად შეიძლება აღინიშნოს უფრო ადრეც, ფებრილური გულყრების აღმოცენებიდან საკმაოდ მცირე პერიოდში. საფეთქლის წილის ეპილეფსიის ამგვარი „ციკლური მიმდინარეობით“ შეიძლება აიხსნას ის ფაქტი, რომ მისი მკურნალობისადმი რეზისტენტობა და მიმართვიანობა ქირურგიული ჩარევისთვის საკმაოდ დაყოვნებულია.



სურათი 47. მარჯვენამხრივი ჰიპოკამპური სკლეროზი. 12 წლის გოგონა გახანგრძლივებული ფერილური გულყრებით, რომელიც დაიწყო 11 თვის ასაკში. ფოკალური გულყრები აღმოცენდა 6 წლის ასაკში. ნეიროფსიქოლოგიური განვითარება ნორმალურია. გულყრების სიხშირე, რიპელიც მიმდინარეობს გემოვნების შეცვლით, ლეჩვითი და ხელის ავტომატიზმებით, მატუ-ლპს ასაკთან ერთად. მიმდინარეობს პრეკირურგოული მონიტორინგი.

გულყრები იწყება ქცევითი აქტივობის შეწყვეტით და მზერის ფიქსაცი-რომელსაც მოსდევს ოროალიმენტური კუნთების ავტომატიზმები (პირის ცაცუნი, ყლაპვა და ა.შ). პაციენტი ავტომატიზმების მომენტში გონებას არკრავს. კონტრალატერალურ ხელში ხშირია დისტონიური პოზა, ხოლო იფს-ლატერალურში ხშირად ვლინდება მარტივი ავტომატიზმები.

ეეგ-ზე საფეთლის წილის წინა ნაწილებში, ჩვეულებრივ, აღინიშნება ინტერიქტური სპაიკები, ან პაროქსიზმული თეტა-კომპლექსები, ხოლო იქტურ ეეგ-ზე – ფოკალური განტვირთვები, რომელიც შეიძლება გახდეს დიფუზური და გავრცელდეს კონტრალატერალურ საფეთელის წილში. ბმრ-კვლევით აღი-ნიშნება ჰიპოკამპის სტრუქტურის ცვლილება და T2-ის სიგნალის გაძლიერე-ბა. ჰიპოკამპური სკლეროზი პროგრესული დაავადებაა. საფეთელის მეზია-ლური ნაწილის მოცულობის პროგრესული კლება ეპილეფსიის ხანგრძლივო-

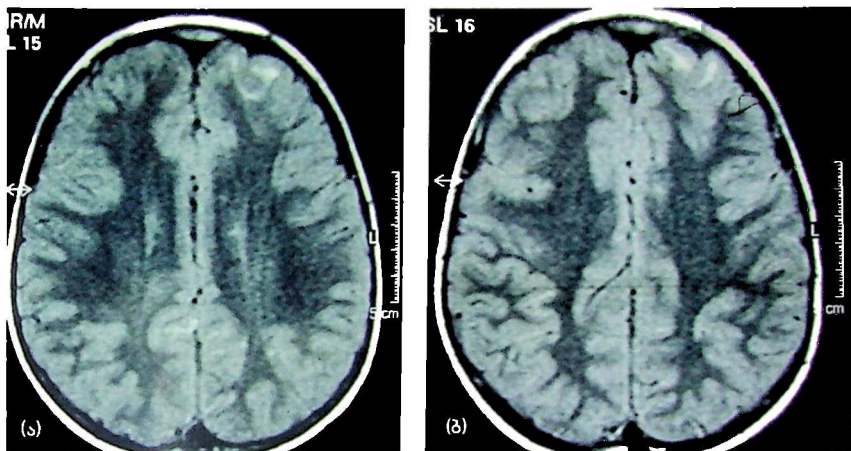
ბასთან მიმართებაში არ მოიცავს მხოლოდ ჰიპოკამპს, არამედ ვლინდება ენთორინულ ქერქსა და ნუშისებრ სხეულშიც.

პეტ-სკანირებით დგინდება ლოკალური ჰიპომეტაბოლიზმი, ხოლო ერთეული ფოტონურ-ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფიით საფეთქლის მეზიალურ სტრუქტურებში ინტერიქტურად აღინიშნება სისხლის შემცირებული ნაკადი, ხოლო გულყრის მომენტში – ჰიპერპერფუზია.

მკურნალობა ხშირად ეფუძნება ქირურგიულ ჩარევას, რომლის გამოსავალი, ძირითადად, კეთილსაიმედოა. მკურნალობისადმი რეზისტენტული მოზრდილი პაციენტების 2/3-ზე მეტს საფეთქლის წილის რეზექციის შემდეგ თერაპიული მკურნალობის გამოყენებისას აღინიშნება გულყრების სრული რემისია. შემთხვევათა 1/3-ში კი ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ თერაპიული მკურნალობა საჭირო აღარ არის. აღნიშნული მონაცემების ბავშვებზე ექსტრაპოლირება საკმაოდ რთულია. იგი საჭიროებს პროსპექტული კვლევების ჩატარებას, რათა დეტალურად აღიწეროს ჰიპოკამპის სკლეროზით თანხლებული მეზიალური ტემპორალური ეპილეფსია, განისაზღვროს მისი სიხშირე და ახალი შემთხვევების რიცხვი და ზუსტად განისაზღვროს, აქვს თუ არა მის კეთილთვისებიან და მძიმედ მიმდინარე ფორმებს განსხვავებული პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები. აღნიშნული განსხვავების ცოდნა ძალზე მნიშვნელოვანია, განსაკუთრებით – დაავადების ევოლუციის დადგენის დროს არამარტო გულყრების თვალსაზრისით, არამედ მათი სოცოიოგენიტიური გავლენის პრედიქციის მიზნითაც. ამგვარი გულყრების მქონე პაციენტებისთვის მიმართვიანობა ეპილეფსიის ქირურგიისთვის უნდა დაიწყოს რაც შეიძლება დროულად, რადგან დადგენილია, რომ ბავშვებში ერთი ანტიეპილეფსიური მკურნალობის უეფექტობა რეზისტენტული ეპილეფსიის ჩამოყალიბების მყარი პრედიქტორია გულყრების დაწყებიდან 2 წლის შემდეგაც კი. ამჟამად მიმდინარეობს ჰიპოკამპური სკლეროზის დროს ქირურგიული მკურნალობის შორეული ნეიროფსიქოლოგიური შედეგების კვლევა ბავშვებში.

მცირე ზომის მეზიალურ ტემპორალურ განვითარებით სიმსივნეებთან ასოცირებული გულყრები კლინიკური გამოვლინების თვალსაზრისით იდენტურია. ამ პაციენტებს არ აქვთ წინამორბედი გულყრის ისტორია. მეზიალური ტემპორალური სკლეროზისგან განსხვავებით, სადაც იქტური და ინტერიქტური ეგ-დარღვევები, ჩვეულებრივ, ლოკალიზებულია საფეთქლის წინა არეებში, ეგ-ზე ამ დროს ვლინდება დიფუზურად პათოლოგიური რითმები, რომელიც შეესაბამება ბმრ-ზე აღმოჩენილ სიმსივნურ უბანს.

ფოკალური ქერქული დისპლაზიის მქონე პაციენტები წარმოადგენს დაავადებათა ჰეტეროგენურ ჯგუფს. ეპილეფსიის დაწყების სხვადასხვა ასაკი და ანტიეპილეფსიური მკურნალობისადმი არაერთგვაროვანი რეაქტიულობა მიუთითებს ეპილეფტოგენურობის განსხვავებულ დინამიკაზე, რომელიც საფუძვლად უდევს ფოკალურ ქერქულ დისპლაზიებს (სურ.48).



სურათი 48. 7 წლის ბიჭი. მარცხენა მხრივი Taylor-ის ტიპის ფოკალური ქერქული დისპლაზია.

ბავშვებში ორმაგი პათოლოგია საკმაოდ ხშირია და ფებრილური გულყრის მქონე, ან მის არმქონე ბავშვებში შესაძლოა განპირობებული იყოს სხვადასხვა პათოლოგიური მექანიზმით. უკანასკნელი კვლევებით დადგინილია ნეირონული გლიური სიმსივნეების, განსაკუთრებით – განგლიომების და განვითარებითი ნეიროეპითელიური სიმსივნეების როლი გახანგრძლივებული, მონოსიმპტომური ფოკალური გულყრებით მიმდინარე ქრონიკული ეპილეფსიის განვითარებაში.

რეზისტენტული ეპილეფსიების გამომწვევი კეთილთვისებიანი სიმსივნეების სხვა ტიპის ცერებრული სიმსივნეებისგან დიფერენცირების მიზნით 2013 წელს შემოღებული იქნა ტერმინი გახანგრძლივებულ ეპილეფსიასთან ასოცირებული სიმსივნეები. ამ უკანასკნელის დროს გულყრა აუცილებელი ნიშანია, ჩვეულებრივ, სიცოცხლის ადრეულ პერიოდში. სიმსივნის ზრდა ხდება ნელა და იგი უპირატესად ლოკალიზებულია საფეთქლის ნეოკორტექსში. Taylor-ის და სხვა ტიპის ქერქული დისპლაზიებიც საკმაოდ ხშირია. აღნიშნული დაზიან-

ნებანი ძალზე მაღალი ეპილეფტოგენურობით გამოირჩევა; მათთან დაკავშირებული ეპილეფსია, უმეტეს შემთხვევებში, მაღალრეზისტენტულია მკურნალობისადმი. განმაპირობებელი მოლეკულური და პათობიოლოგიური მახასიათებლების შესწავლის მეთოდების დახვეწასთან დაკავშირებით, აღნიშნული დაავადებათა ჯგუფის შესახებ ცოდნა ძალზე სწრაფად იმატებს.

**საფეთქლის ლატერალური (ან ნეოკორტიკული) წარმოშობის ეპილეფსია**, ჩვეულებრივ, ხასიათდება სმენითი და რთული ვიზუალური ჰალუცინოზით, ილუზიებით, თვლემის მდგომარეობით, ან ვერტიგოსმაგვარი სიმპტომებით. ცნობიერების დარღვევა შესაძლოა დაიწყოს მოტორული აქტივობის შეწყვეტით, ან მზერის ფიქსაციით, რომელსაც მოსდევს ოროალიმენტური ავტომატიზმები. ისინი შესაძლოა განვითარდეს პაციენტის როგორც შენახული, ისე შეცვლილი ცნობიერების პირობებში. გულყრის მომენტის ამნეზია, ჩვეულებრივ, აღინიშნება ცნობიერების შეცვლის შემდეგ, თუმცა, შეიძლება განვითარდეს მაშინაც, როდესაც პაციენტს ცნობიერება შენახული აქვს. ნეოკორტიკული პასუხისმგებელია საფეთქლის წილის გულყრების რიგ კლინიკურ გამოვლინებებზე. პოსტიქტური ცნობიერების დარღვევები და პოსტიქტური ძილი (მცირე ასაკის ბავშვებში) საკმაოდ ხშირია. ნეოკორტიკული წარმოშობის საფეთქლის წილის გულყრები უფრო იშვიათია, ლიმბურ გულყრებთან შედარებით.

საფეთქლის წილის გულყრები ბავშვებში შესაძლოა უფრო ხშირად აღმოცენდეს ბაზალური საფეთქლის წილიდან, საფეთქლის მეზიალურ სტრუქტურებთან შედარებით. ამგვარ გულყრებს ახასიათებს ქცევის შეჩერება, რომელსაც მოსდევს გულყრის შემდეგ რამდენიმე წამში დაწყებული ავტომატიზმები. მეზიო-ბაზალური გულყრების გავრცელება ხდება სწრაფად და ძირითადად ვრცელდება კონტრალატერალურ ჰიპოკამპში, ასევე, კუთხის ხვეულში, თვალბუდისკენ, ან ლატერალურ შუბლის წილში. მრავალწლოვანი ეპილეფსიების სპეციფიკური ფორმების უნიფიცირებისა და ინდივიდუალიზებისათვის მოწოდებულია საფეთქლის „პლუს“ ეპილეფსიის კონცეფცია. გულყრებს ახასიათებს ელექტროკლინიკური თვისებები, რომელიც მიუთითებს საფეთქლის წილის ეპილეფსიაზე, თუმცა, ბმრ-კვლევით მონაცემები თითქმის ნორმაშია, ან ვლინდება ჰიპოკამპური სკლეროზი. ინტრაკრანიალური ეგ-ს რეგისტრაციისას დგინდება რთული ეპილეფტოგენური კავშირები, რომელიც მოიცავს საფეთქლის წილებს და მეზობელ სტრუქტურებს, მათ შორის – ორბიტოფრონტალურ ქერქს, კუნძულ-ოპერკულურ რეგიონს და საფეთქელ-თხემკეფის საზღვარს.



ფოკალური გულყრების ლოკალიზაცია კონკრეტულ ქერქულ უბანთან მიმართებაში საკმაოდ რთულია. საფეთქლის და შუბლის წილების გულყრების განსაზღვრა ინტრაკრანიალური კვლევების გარეშე, მხოლოდ კლინიკური სიმპტომების საფუძველზე შეუძლებელია.

## ქერქის უკანა სტრუქტურების გულყრები

თხემის და კეფის წილებიდან აღმოცენებულ გულყრებს (უკანა სტრუქტურების გულყრები მოიცავს ანატომიურად და ფუნქციურად საფეთქლის წილთან მომიჯნავე უბნებს) აქვთ რთული სემიოლოგიური გამოვლინება. ამის გამო ლოკალიზაციაზე დაფუძნებული კლინიკური სურათის დახასიათება რთულია და ნაწილობრივ ხსნის იმას, თუ რატომ შეიძლება მოხდეს მათი არასწორად ინტერპრეტირება, განსაკუთრებით – ბავშვებში.

თხემი წილის გულყრების დიაგნოსტიკა საკმოდ რთულია, განსაკუთრებით – ბავშვებში, რადგან ზუსტად ვერ ახდენენ სიმპტომების ობიექტურ დეტალიზებას. სომატოსენსორული გულყრები შეიძლება გამოვლინდეს ჯექსონის მარშის სახით და ხშირად თან ახლავს მოტორული ფენომენები. თხემის წილიდან აღმოცენებული ფოკალური გულყრები ხასიათდება პოზიტიური და ნეგატიური სომატოსენსორული სიმპტომებით, იშვიათად – ტკივილით, გულისრევით ან უცნაური შეგრძნებებით მუცლის არეში, მოძრაობითი ილუზიებით, ან სხეულის გარკვეული ნაწილების აღქმის დარღვევებით (ასომატოგნოზია, განსაკუთრებით – არადომინანტური ჰემისფეროს ჩართვით), ვერტიგოთი და სივრცითი დეზორიენტაციით. შესაძლებელია, აგრეთვე, გამოვლინდეს რეცეპტიული ან კონდუქციური აფაზია (დომინანტური ჰემისფეროს მონაწილეობით), აგრეთვე, პოსტურული ან როტატორული მოძრაობები, მხედველობითი სიმპტომები პროცესში თხემ-საფეთქელ-კეფის მოსაზღვრე უბნის მონაწილეობისას. თხემის ქვედა წილის ჩართვას ხშირად თან ახლავს იფსილატერალური, ან კონტრალატერალური როტატორული მოძრაობები კონტრალატერალური კიდურების პოსტურული რეაქციებით. მხედველობითი ილუზიები, როგორცაა მაკროფსია, მიკროფსია ან მეტა-მორფოფსია მიუთითებს თხემის უკანა სტრუქტურების ან თხემ-საფეთქელ-კეფის საზღვრის მონაწილეობაზე პროცესში.

კეფის წილის გულყრების დროს სიმპტომები სუბიექტურია და ხშირად გადაიფარება მომიჯნავე ქერქისთვის დამახასიათებელი ნიშნებით. ეპილეფსიური განტვირთვები ძირითადად აზიანებს პირველადი მხედველობის ქერქს და

ახასიათებს ელემენტარული მხედველობითი ფენომენები, რომელიც შესაძლოა იყოს პოზიტიური (ციმციმი, მოძრავი ფერები) ან, უფრო იშვიათად, ნეგატიური (სკოტომა, პემიანოფსია, ამაეროზი). თუ გულყრა აღმოცენდება კეფის წილის შედარებით წინა ნაწილში, მაშინ აღინიშნება თავის და თვალების ვერსიული მოძრაობები. თვალების დევიაცია შესაძლოა პერიოდულად შეწყდეს კრთომის გამო, რომლის შემდეგაც თვალები უბრუნდება სანყის პოზიციას („ეპილეფსიური ნისტაგმი“). დამატებით შესაძლოა გამოვლინდეს ქუთუთოების უნებლიე დახურვა და თვალის „ქაჩვის“ შეგრძნება.

კეფის წილის რეზისტენტული გულყრების დროს ქირურგიული ჩარევა ხშირად საკმაოდ ეფექტიანია. იქტური სემიოლოგიის ქრონოლოგიური ანალიზი და ელექტროკლინიკური თავისებურებები უზრუნველყოფს უკანა ქერქული სტრუქტურების ეპილეფსიის ტოპოგრაფიულ ორიენტაციას და იგი, ნეიროგამოსახვით აღმოჩენილ მცირე ზომის დაზიანებებთან ერთად, მნიშვნელოვანწილად განსაზღვრავს ქირურგიული ჩარევის წარმატებას.

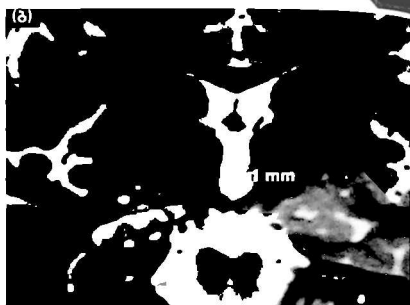
## თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანებით მიმდინარე ზოგიერთი სპეციფიკური ეპილეფსიური სინდრომი

**ჰიპოთალამური და ნათხემის ჰამარტომები; კალციფიკატებთან ასოცირებული კეფის ეპილეფსია**

ჰიპოთალამური ჰამარტომა წარმოადგენს გელასტიურ (სიცილის შეტევები და/ან „სიცილისმაგვარი ქმედებები“) და ზოგჯერ დაკრისტულ (ტირილის) გულყრებს, რომელიც აღმოცენდება ადრეული ბავშვობის პერიოდში (ზოგჯერ სიცოცხლის პირველ წელს, უხშირესად – 2 წლამდე ასაკში) და ასოცირებულია ჰიპოთალამუსის ჰამარტომებთან (სურ. 49).

გულყრები ხშირად განმეორებითია და მკურნალობისადმი ძალიან რეზისტენტული. პაციენტთა დიდ ნაწილს აღენიშნება კოგნიტური და ნეიროფსიქიატრიული დარღვევები. ნაადრევი პუბერტაცია წარმოადგენს ხშირ თანმხლებ მდგომარეობას. გულყრები აღმოცენდება სიმსივნური უბნიდან. ეპილეფტოგენური უბნის ქირურგიული რეზექცია, გამოსავლის თვალსაზრისით, ხშირად ეფექტიანია.





სურათი 49. პიპოთალამური პამარტრომა. გელასტიური ეპილეფსია. (ა) ბმრ-სკანირება, საგიტალური ქრილი. აღინიშნება მცირე ზომის მასა, რომელიც ლოკალიზებულია მესამე პარაკუჭში და მიემართება ზედა მიმართულებით პარაკუჭის გასწვრივ. (ბ) კორონარული ქრილი. სიმსივნე ლოკალიზებულია მესამე პარაკუჭის ყველაზე ქვედა ნაწილში: მისი სიმკვრივე, რუხი ნივთიერების სიმკვრივესთან შედარებით, ოდნავ ნაკლებია.

**ნათხემის პამარტრომები** ინვევენ სახის ტონური სპაზმების განმეორებით, ხანმოკლე ეპიზოდებს, რომელიც გავს მოზრილდებში არსებულ სახის ჰემისპაზმებს. აღნიშნული შეტევების დროს აღინიშნება შესაბამისი ცვლილებები ეეგ-ზე. ანტიეპილეფსიური მკურნალობა უეფექტოა და საჭირო ხდება პოლითერაპიის ჩატარება. მკურნალობის ყველაზე წარმატებულ მეთოდად ითვლება პამატრომის რეზექცია.

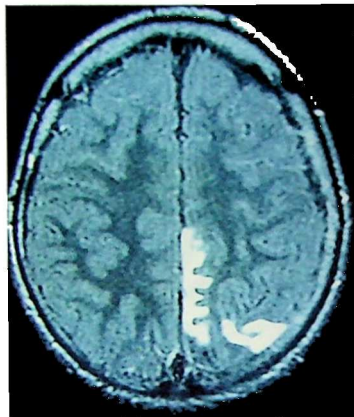
**ქერქული განვითარების მალფორმაციები (ცხრილი 20)** წარმოადგენს ფოკალური არაიდოპათიური ეპილეფსიების ყველაზე ხშირ და მკურნალობისადმი რეზისტენტული ეპილეფსიების შემთხვევათა 40%-ის მიზეზს. აღნიშნული მიმართულება სწრაფად ვითარდება.

**უნი -, ან ბილატერალურ კალციფიკაციებთან ასოცირებული კეფის ეპილეფსია (სურ. 50)** შესაძლებელია გამოვლინდეს როგორც კეთილთვისებიანი მიმდინარეობით, ისე მეორადად გენერალიზებული გულყრებით და კოგნიტური დაყოვნებით. ამგვარი შემთხვევები საკმაოდ ჰგავს სტარჯ-ვებერის სინდრომს (სურ. 51), რომელსაც თან არ ახლავს კანის ანგიომა და მსგავსი სისხლძარღვოვანი დარღვევები. მისთვის დამახასიათებელია თავის ტვინის მინიმალური ატროფია. აღნიშნული ეპილეფსიური სინდრომი ხშირად ასოცირებულია ცელიაკიასთან. მისი ურთიერკავშირი კალციფიკაციასთან სრულყოფილად შესწავლილი არ არის.



სურათი 50. კეფის ბილატერალურ კალციფიკაციასთან ასოცირებული ეპილეფსია.

6 წლის ბიჭი მხედველობითი გულყრებით, სახის წვეუსი ან რაიმე სახის ანგიომა არ ვლინდება.



სურათი 51. სტარჯ-ვებერის სინდრომი. 14 წლის გოგონა პროგრესულად მიმდინარე ლენოქს-გასტოს სინდრომის მსგავსი ეპილეფსიური სინდრომით. ევგ-ზე აღენიშნება ბილატერალური დიფუზური ევგ-დარღვევები, ხოლო კლინიკურად – ვარდნის შეტევები. ქირურგიული ჩარევის შემდეგ გულყრები გაქრა.

## მოგვიანებითი ბავშვობის და მოზარდობის იშვიათი ეპილეფსიური გულყრები

შედარებით დიდი ასაკის ბავშვებში იშვიათი გულყრები შესაძლოა აღმოცენდეს ფებრილური დაავადების ფონზე. ისინი შესაძლოა ცხელების გარეშეც განვითარდეს. იზოლირებული აფებრილური გულყრები მოზარდებში შედარებით ხშირია. გულყრები შესაძლოა იყოს გენერალიზებული, ან ფოკალური. პირველი აფებრილური გულყრის მკურნალობა რეკომენდებული არ არის, ვიდრე არ დადგინდება სპეციფიკური მიზეზი. იზოლირებული კონვულსიები საკმაოდ ხშირია მოზარდებში სტრესის და ძილის დეპრივაციის დროს. გულყრები მოზარდობის პერიოდში არ განმეორდება, თუ ევგ ნორმის ფარგლებშია. აღნიშნულ სინდრომს ეწოდება **მოზარდთა პარციული კეთილთვისებიანი სინდრომი**, რომელიც მოზარდობის ასაკში დაწყებული ყველა პარციული გულყრის 24%-ს შეადგენს. დაავადების მიმდინარეობა კეთილთვისებიანია, თუმცა, განსხვავება სტრუქტურული ეტიოლოგიისგან ძნელია და აუცილებელი ხდება ნეიროგამოსახვითი კვლევის ჩატარება.

ეპილეფსიური გულყრები ზეგავლენას ახდენს თავის ტვინის ყველა ფუნქციაზე. იქტური გამოვლინებები მრავალფეროვანია. **აბდომინური ეპილეფსია** ხასიათდება ეპიგასტრიუმის, ან ჭიპის ირგვლივ მიდამოს ტკივილით და/ან აუხსნელი ლებინების ეპიზოდებით. თუმცა, ეპილეფსია იშვიათადაა განმეორებითი აბდომინური ტკივილის და პერიოდული ლებინების სინდრომის მიზეზი, რომელიც უპირატესად შაკიკის გამოვლინებაა. ჭეშმარიტად აბდომინური ეპილეფსიის დროს მნიშვნელოვანი კლინიკური ნიშანია ცნობიერების დაკარგვა.

ლებინებით გამოვლენილი გულყრები (*Ictus Emeticus*) იშვიათია. სხვა ავტონომიური ფენომენები, რომელიც შესაძლოა გულყრის ერთადერთ გამოვლინებას წარმოადგენდეს არის გულის გაჩერება, იქტური არითმიები, აპნოე და ციანოზი. უჩვეული ვიზუალური სიმპტომები ზეგავლენას ახდენს თვალის კაკლების მოძრაობაზე, რომელიც ვლინდება იქტური მზერის ფიქსაციით, ეპილეფსიური ნისტაგმის ან იქტური სიბრმავის სახით. ტკივილი, როგორც იქტური სიმპტომი, საკმაოდ იშვიათია.

## რეფლექსური ეპილეფსიები

გულყრების გამოვლინება სპეციფიკური გამლიზიანებლის მოქმედების პირობებში აღინიშნება მრავალი ფორმის იდიოპათიური და სიმპტომური ეპილეფსიების დროს. მათ „რეფლექსური ეპილეფსიები“ ან სტიმულ-ინდუცირებული გულყრები ეწოდება. ზოგჯერ ადგილი აქვს ტერმინოლოგიურ უზუსტობას, რადგან გამოიყენება ისეთი ტერმინები, როგორიცაა „პროვოცირებული“ ან „ტრიგერული“ ცნობილია გულყრის მაპროვოცირებელი 40-მდე მიზეზი, მათ შორისაა შფოთვა, ყურადღების ან ცნობიერების დონის ცვლილება, ძილი, ფსიქოლოგიური ფაქტორები და ჰიდრატაციის ხარისხი ორგანიზმში.

ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება გამლიზიანებლის სირთულე – მარტივი სენსორულიდან რთულ კოგნიტურ-ემოციურ გამლიზიანებლამდე. ფიზიოლოგიური კავშირები მოიცავს თავის ტვინის განვითარების უკანა-წინა ტრანექტორიას, რომელიც ასახავს თავის ტვინის აგზნებადობის ასაკდამოკიდებულ ცვლილებებს. რეფლექსური ეპილეფსიები შესაძლოა წარმოადგენდეს ერთი კონტინუუმის შემადგენელ ნაწილს; მისი მექანიზმის შესწავლა მნიშვნელოვანია ფიზიოლოგიური ფუნქციიდან პაროქსიზმულ ეპილეფსიურ აქტივობამდე გარდაქმნის პროცესების უკეთ გაგებისათვის.

## ფოტოსენსიტიური ეპილეფსიები

ეპილეფსიური გულყრები, რომელთა ტრიგერია ფოტოსტიმულაცია (გარდამავალი) ვლინდება სხვადასხვა ტიპის ეპილეფსიური სინდრომების დროს და არ წარმოადგენს ცალკე ნოზოლოგიურ ერთეულს. ფოტოსენსიტივობა განსაკუთრებით ხშირია იდიოპათიური გენერალიზებული ეპილეფსიის მქონე მოზარდებში, ასევე ქუთუთოების მიოკლონიით მიმდინარე აბსანსების და მიოკლონური ეპილეფსიის ზოგიერთი სინდრომის დროს. თვითპროვოცირება ასევე ხშირია. არსებობდა მოსაზრება ტელეეთერის, როგორც ტრიგერული ფაქტორის შესახებ, მაგრამ ეს მოსაზრება არ დადასტურდა.

ტელეეთერის მსგავსი ეფექტის მქონე მაპროვოცირებელი ფაქტორების გარკვეული ჯგუფი საკმაოდ მნიშვნელოვანი და გასათვალისწინებელია: სატელევიზიო ეკრანის მსგავსი სიხშირის (100 ჰც სიხშირე უფრო უსაფრთხოა, ვიდრე 50 ჰც) გამოსხივება, ეკრანიდან მანძილი (100 სმ უფრო უსაფრთხოა, ვიდრე 50 სმ) და, განსაკუთრებით, 50 ჰც სიხშირის გამოსხივების მქონე ეკრანისთვის გამოსახულების სპეციფიკური პატერნი. ასევე, შესაძლებელია განვითარდეს ვიდეოთამაშებით პროვოცირებული გულყრა. კომპიუტერული ეკრანი არ არის ასოცირებული ფოტოსენსიტიურ ეპილეფსიასთან, თუ გამოსახულებას არ ექნება მოციმციმე, ან განათების კონტრასტული რეჟიმი.

ფოტოსენსიტიური ეპილეფსია ადვილად ემორჩილება ანტიეპილეფსიური პრეპარატებით მკურნალობას, განსაკუთრებით – ნატრიუმის ვალპროატით, ზოგჯერ -ლევეტირაცეტამით. დამატებით მეთოდებს მიეკუთვნება ტელევიზორის ყურების დროს პოლარიზებული სათვალის გამოყენება. მკურნალობა მედიკამენტებით საჭირო არ არის, თუ შესაძლებელი იქნება გამლიზიანებლის თავიდან არიდება, მაგალითად, ტელევიზორის ყურება 2-3 მ დისტანციიდან და მუქი სათვალის გამოყენება. თვითინდუცირებული ფოტოგენური ან პატერნ-ინდუცირებული გულყრები საკმაოდ რთულად ემორჩილება მკურნალობას. ამგვარ შემთხვევებში გამოიყენება ფენფლურამინი, ანტიეპილეფსიურ პრეპარატებთან ერთად.

## სტარტლ-ეპილეფსია და მოძრაობით გამოწვეული გულყრა

სტარტლ-ეპილეფსია შედარებით ხშირია ბავშვებში თავის ტვინის ადრეული დაზიანების დროს. ბევრ პაციენტს აქვს თანდაყოლილი ჰემიპარეზი; შესაძლებელია თავის ტვინის დიფუზური დაზიანების შემთხვევებიც, მათ შორის



– დაუნის სინდრომი. გულყრები, ჩვეულებრივ, ტონურია, მოიცავს სხეულის ერთ, ან ორ მხარეს და მოსდევს მოულოდნელი გამლიზიანებლით გამოწვეული სტარტლ-რეაქცია. ხმაური ხშირად მთავარ გამლიზიანებელს წარმოადგენს; შესაძლოა მიზეზი პროპრიოცეპტული, ან ექსტეროცეპტული გამლიზიანებელი იყოს. უმეტეს შემთხვევაში დაავადება ვლინდება ჩვილობის ასაკში; პაციენტთა დიდი ნაწილს შესაძლოა ჰქონდეს საშუალო სიმძიმის, ან მძიმე ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა. დადგინდა, რომ პაციენტთა ნახევარს აქვს ნორმალური განვითარება და ნორმალური ნევროლოგიური სტატუსი. ამ ტიპის პაციენტებში აღინიშნება ქერქული დისპლაზია, დესტრუქციული დაზიანებები კი ძალზე იშვიათია. მოწოდებულია მკურნალობა ანტიეპილეფსიური პრეპარატებით; მაგრამ სტარტლ-ეპილეფსიის მართვა მაინც საკმაოდ რთულია. ამგვარი გულყრები უნდა დიფერენცირდეს ჭარბი სტარტლ-რეაქციისა და პარქოსიზმული დისტონიისგან. შეხების ეპილეფსია და მოძრაობით გამოწვეული გულყრა უფრო იშვიათია, სტარტლ-ეპილეფსიასთან შედარებით.

## სხვა „რეფლექსური“ ეპილეფსიები

გულყრა შესაძლოა გამოიწვიოს სხვადასხვა გამლიზიანებელმა, მათ შორისაა ხმაური, მუსიკა და რიგი კოგნიტური აქტივობანი. კვებასთან დაკავშირებული ეპილეფსია ვლინდება საფეთქლის წილის დაზიანების დროს. კითხვის ეპილეფსია საკმაოდ კარგად შესწავლილი სინდრომია, მაგრამ ბავშვებში იშვიათია. ცხელი წყლით გამოწვეული გულყრები (აბაზანის ეპილეფსია) უნდა დიფერენცირდეს სინკოპესგან, რომელიც გაცილებით უფრო ხშირია.

რეფლექსური გულყრების და ეპილეფსიების გენეტიკური მიზეზი ჰეტეროგენურია; მათ განვითარებაზე პასუხისმგებელი ერთი კონკრეტული გენი დღემდე იდენტიფიცირებული არ არის.

## იმუნური ეპილეფსიები

ბავშვთა ასაკის ეპილეფსიების 1/3-ის მიზეზი უცნობია; თუმცა, დადგენილია, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში მისი ეტიოლოგიის საფუძველი იმუნური რეაქციებია. სისხლის, თავ-ზურგტვინის სითხის და ნერვული ქსოვილის შესწავლით კრიპტოგენურ პაციენტებში დადგენილია ნეირონის მემბრანის სპეციფიკური ცილების საწინააღმდეგო აუტოანტისხეულების არსებობა. აღნიშნული მექანიზმის პოტენციურ მნიშვნელობის პირველ კლინიკურ აღიარება წარმო-

ადგენდა რასმუსენის ენცეფალიტის მქონე პაციენტებში გლუტამატის რეცეპტორების ანტისხეულების (GluR3) იდენტიფიცირება. ამავე პერიოდში დადგინდა პლაზმაფერეზის ეფექტურობა, რამაც საფუძვლიანი ეჭვი შექმნა იმის შესახებ, რომ აღნიშნული დაავადების დროს არსებულ ეპილეფსიას შესაძლოა იმუნური გენეზი ჰქონდეს. იმუნურად განპირობებული დაავადებების რაოდენობა იზრდება და მოიცავს რამდენიმე მნიშვნელოვან კლინიკურ სინდრომს. ნევროლოგიურ დაავადებებსა და ეპილეფტოგენეზთან ასოცირებული ანტისხეულები, ჩვეულებრივ, ახდენს ნეირონის მემბრანის ექსტრაცელულური ლოკუსის აქტივაციას და ყველაზე კარგად იდენტიფიცირდება პაციენტის ნატიური რეცეპტორის იმუნოგლობულინის შეფასების დროს.

## ლიმბური ენცეფალიტი

ლიმბური ენცეფალიტი თავდაპირველად აღწერილი იყო, როგორც პარანეოპლაზიური მდგომარეობა, რომელიც ამჟამად მნიშვნელოვან არანეოპლაზიურ დაავადებად განიხილება. იგი ნეოპლაზიებთან შედარებით უფრო გავრცელებულია და მეტად იმუნორეაქტიულია. პაციენტებში ვლინდება კოგნიტური სირთულეები, აფექტური დარღვევები, ამნეზია და გულყრები, რომელიც თავდაპირველად მოიცავს საფეთქლის წილებს. ბმრ-კვლევით დგინდება სიგნალის გაძლიერება საფეთქლის მედიალურ სტრუქტურებში, ხოლო ჰისპოპათოლოგიური ანალიზით კი - ლიმფოციტურ-მიკრონოდულური ენცეფალიტის სურათი, რომელიც მოიცავს საფეთქლის მეზიალურ სტრუქტურებს. ბმრ-კვლევის ნორმალური მონაცემები აღინიშნება პაციენტთა დაახლოებით ნახევარში; საფეთქლის ჰიპერმეტაბოლიზმი აღინიშნება დაავადების ადრეულ სტადიაზე, ჰიპომეტაბოლიზმი კი დაავადების მოგვიანებით ეტაპებზე ვითარდება. ეეგ-კვლევით ვლინდება ცვლილებები საფეთქლის წილებში. ლიმბური ენცეფალიტის გარდაქმნა საფეთქლის წილის ეპილეფსიად და ჰიპოკამპურ სკლეროზად აღინიშნება მოზრდილებში, ასევე, აღწერილია ბავშვებშიც.

## ვოლტაჟ-დამოკიდებული კალიუმის არხების (ვდკა) ანტისხეულების რეცეპტორების ენცეფალიტი

ვოლტაჟ-დამოკიდებული კალიუმის არხების (ვდკა) ანტისხეულების რეცეპტორების ენცეფალიტი ლიმბური ენცეფალიტის ხშირი ფორმაა. ვდკა-ის რეცეპტორების სანინალმდეგო ანტისხეულების უმეტესობა, ასევე, მიმართუ-

ლია სხვა ცილების საწინააღმდეგოდ, მათ შორის – LG11- (ლეიკინით მდიდარი ინაქტივირებული გლიომის), CASPR2- (კონტაქტინ-ასოცირებული ცილის მსგავსი 2) და კონტაქტინის.

ვდკა-ის ანტისხეულების ენცეფალიტი უპირატესად ვლინდება მოზრდილობაში მწვავე ან ქვემწვავე დასაწყისით, ახასიათებს მკვეთრად გამოხატული ამნეზია, რომელიც იმუნოთერაპიის დაწყებამდე არ უკუგანვითარდება. ანტიდიურეზული ჰორმონის შეუსაბამო სეკრეციის გამო ხშირია ჰიპონატრიემია, ასევე, შესაძლოა გამოვლინდეს REM ძილის დარღვევები, ავტონომიური დისფუნქცია, ატაქსია და ნეიროპათიური ტკივილი. ექსტრატემპორალური გულყრები ვლინდება კიდურების და სხეულის პოსტურული მდგომარეობით და სახის გრიმასით. ვდკა-ის ანტისხეულების ენცეფალიტი ნაკლებადაა გავრცელებული ბავშვებში. ბავშვთა ასაკის უცნობი ეტიოლოგიის ენცეფალიტების რეტროსპექტული კვლევით ყოველი ათი მსგავსი ტიპის ენცეფალიტიდან ოთხ შემთხვევაში დადგინდა ვდკა-ის ანტისხეულების ენცეფალიტი. ინფექციურ აგენტებზე ჩატარებული კვლევის შედეგები იყო უარყოფითი.

ვდკა-ის ანტისხეულების ენცეფალიტის კლინიკური და იმუნოლოგიური მონაცემების შეჯერებით დადგინდა, რომ ვდკა-ის კომპლექსების ანტისხეულების არსებობა არ წარმოადგენს ბავშვებში სპეციფიკური კლინიკური სიმპტომატოლოგიის მანდატორულ ნიშანს და შესაძლოა იყოს ნეიროანთებითი პროცესის, განსაკუთრებით – ენცეფალოპათიის არასპეციფიკური მარკერი. ბავშვებში ვდკა-ის კომპლექსების ანტისხეულების ენცეფალოპათიის სპეციფიკური ნეირონული სამიზნე ხშირად ამოუცნობი რჩება.

## **N-მეთილ-D-ასპარტატ რეცეპტორის (NMDAR) ანტისხეულების ენცეფალიტი**

N-მეთილ-D-ასპარტატ რეცეპტორის (NMDAR) ანტისხეულების ენცეფალიტი აღინიშნება ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, თუმცა, ვდკა-ის ანტისხეულების ენცეფალიტთან შედარებით, იგი ბავშვთა ასაკში უფრო ხშირია. დაავადება იწყება მოულოდნელად, ფსიქიატრიული და კოგნიტური ფუნქციების თანდათანობით გაუარესებით. თითქმის ყველა შემთხვევაში აღინიშნება გულყრები და ძილის დარღვევები. პაციენტთა დიდ ნაწილში პროდრომულ პერიოდში ვითარდება შფოთვა და აჟიტაცია, რაც თანდათან გადადის კომაში, ავტონომიურ დისფუნქციაში, დისკინეზიასა და ჰიპოვენტილაციაში. დაავადება უფრო ხშირია გოგონებში და შესაძლოა გამოვლინდეს ვაჟებისგან განსხვავებული

ნიშნებით, სადაც უფრო ხშირია ფოკალური გულყრები, თუმცა, ნაკლებად ელინდება ფსიქიატრიული სიმპტომები. კლინიკური მიმდინარეობა და გამოსავალი ორივე სქესის ბავშვებში მსგავსია.

NMDAR- ენცეფალიტის მქონე 18 წლის და მეტი ასაკის გოგონათა  $\approx 56\%$ -ში აღინიშნება საკვერცხის ტერატომა, ხოლო 18 წლამდე ასაკის გოგონებში ეს მაჩვენებელი  $31\%$ -ია. პედიატრიულ პაციენტებში ხშირია შედარებით ნატიფი ფსიქიატრიული გამოვლინებები, როგორიცაა აგზნებადობა და ჯიუტი ხასიათი; გულყრები ხშირი დამახასიათებელი ნიშანია. დაავადების გამეორების შემთხვევები მკურნალობის ფონზე ძალზე იშვიათია.

## გლუტამატის რეცეპტორ ეფსილონ 2-ის ანტისხეულების ენცეფალიტი

გლუტამატის რეცეპტორ ეფსილონ 2-ის ანტისხეულების ენცეფალიტი დიაგნოსტირდება გლუტამატის რეცეპტორ ეფსილონ 2-ის ანტისხეულების აღმოჩენით. ანტისხეულების პასუხის მიუხედავად, მისი იმუნოლოგიური სამიზნე NMDAR NR2B ქვეერთეულია. დაავადება იშვიათია, უფრო ჩვეულია ბავშვთა ასაკში. პაციენტებს აღენიშნებათ რეფრაქტერული, განმეორებითი ფოკალური გულყრები, რომელიც მოსდევს მწვავე ინფექციურ პროცესს. უმეტეს შემთხვევაში დაავადება სპონტანურად უკუგანვითარდება, ან ემორჩილება იმუნოთერაპიას, მაგრამ მყარი ქერქული ატროფიები და ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა რჩება ხანგრძლივად.

## სხვა ტიპის იმუნური ეპილეფსიები

მართალია, იმუნური მექანიზმები თანდათან ჰპოვებს აღიარებას არაინფექციური ენცეფალიტების ეტიოლოგიურ ფაქტორებს შორის ბავშვებში, გროვდება სამეცნიერო მტკიცებულებები იმის შესახებ, რომ იმუნური დისფუნქცია გარკვეულ როლს ასრულებს ენცეფალიტის გარეშე მიმდინარე კრიპტოგენური ეპილეფსიების დროს. მართლაც, აღნიშნულმა მოსაზრებამ საფუძველი დაუდო იმას, რომ კრიპტოგენური ეპილეფსიების დროს ყოველთვის გათვალისწინებული უნდა იყოს „ავტოიმუნური ეპილეფსიების“ არსებობაც. იმუნური საფუძველის არსებობა მნიშვნელოვან საფუძველს ქმნის მკურნალობის ზუსტი სტრატეგიის შემუშავებისათვის; მაგრამ გასათვალისწინებელია





ისიც, რომ ანტისხეულების არსებობა გარკვეულწილად განაპირობებს ანტიეპილეფსიური მკურნალობის მიმართ რეზისტენტობის განვითარებასაც. რადგან ჯერჯერობით არ არსებობს იმუნური ეპილეფსიების სადიაგნოზო კლინიკური, თუ ელექტროგრაფიული კრიტერიუმები, ამიტომ მისი დროული ამოცნობის მიზნით შესაძლებელია მხოლოდ კორელაციური კვლევების გამოყენება.

მოზრდილი პაციენტების 1/6-ს, რომელთაც დიაგნოსტიკებული აქვთ უცნობი ეტიოლოგიის ფოკალური ეპილეფსია, საფეთქლის წილის ეპილეფსია და ჰიპოკამპური სკლეროზი სისხლის შრატში აღენიშნებათ აუტოანტისხეულების საკმაოდ დიდი რაოდენობა. სერონეგატიურ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სეროპოზიტიური აუტოანტისხეულების მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვნად ხშირია ფსიქოზის და ბმრ-ზე თეთრი ნივთიერების დაზიანების სიხშირე. გარდა ამისა, სეროპოზიტიურ პაციენტებში აღინიშნება გულყრათა მეტი სიხშირე და რეზისტენტობა ანტიეპილეფსიური მკურნალობისადმი. უკვე იდენტიფიცირებული ანტისხეულებია GLY-R, CASPR-2, NMDAR და VGKC კომპლექსები. აღსანიშნავია, რომ GLY-R ანტისხეულები აღინიშნება პროგრესული ენცეფალომიელიტის მქონე პაციენტებშიც, რომელთაც ასევე აღენიშნება რიგიდობა და მიოკლონია. ფსიქოზის დიდი სიხშირე ამ ტიპის პაციენტებში მიუთითებს იმაზე, რომ ყველა პაციენტს ფოკალური გულყრებით და ფსიქოზით უნდა ჩაუტარდეს აუტოანტისხეულების სკრინინგი სისხლის შრატში.

ნეირონული ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულები იდენტიფიცირებულია ახლად აღმოცენებული ფოკალური ეპილეფსიების დროსაც. აუტოანტისხეულები VGKC კომპლექსის, CASPR-2 და NMDAR რეცეპტორების მიმართ შესაძლოა აღმოჩნდეს დრავეს, ლენოქს-გასტოს და პანაიოტოპულოსის სინდრომების დროს, მაგრამ მათი კლინიკური მნიშვნელობა შესწავლილი არ არის.

## იმუნური ეპილეფსიების მკურნალობა

ცნს-ის სხვა აუტოიმუნური დაავადებების მსგავსად, იმუნური ეპილეფსიების სამკურნალოდ მოწოდებულია აგრესიული ინტრავენური მკურნალობა კორტიკოსტეროიდებით და იმუნოგლობულინით. ასევე, გარკვეულ შემთხვევებში შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს პლაზმაფერეზი. მართალია, მკურნალობის პირველ კვირაში დაავადების მიმდინარეობა შეიძლება გაუმჯობესდეს, შემთხვევათა გარკვეული ნაწილი სწრაფად ვერ ემორჩილება მკურნალობას.

ამის გამო რეზისტენტულ პაციენტებში მოწოდებულია ისეთი პრეპარატები, რომელიც ადვილად შეაღწევს ჰემატოენცეფალურ ბარიერში, მაგალითად, რიტუქსიმაბი და ციკლოფოსფამიდი.

ერთიანი გაიდლაინი და სამეცნიერო მონაცემები მკურნალობის შესახებ არ არსებობს; არსებობს უნიფიცირებული მიდგომა დიაგნოტიკის შესახებ. იგი მოიცავს სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებს აუტოიმუნური ენცეფალიტის/ეპილეფსიის შესახებ პარაკლინიკური და კლინიკური მონაცემების გათვალისწინებით, თუნდაც ანტისხეულების პოზიტიური ტესტის გარეშე. ეს უკანასკნელი ძალზე მნიშვნელოვანია, რადგან, ბოლო პერიოდის კვლევების მიხედვით, სისხლსა თუ თავ-ზურგტვინის სითხეში ნეირონული ანტისხეულების გარეშე მიმდინარე პედიატრიული აუტოიმუნური ენცეფალიტი შესაძლოა ადვილად დაემორჩილოს იმუნოთერაპიას.

## ეპილეფსიური გულყრის სტატუსი

ეპილეფსიური გულყრის სტატუსი ეწოდება „გახანგრძლივებულ ეპილეფსიურ გულყრას, ან დროის მცირე შუალედებში განმეორებით ეპილეფსიურ შეტევას, რომელიც განაპირობებს მყარი ეპილეფსიური მდგომარეობის ჩამოყალიბებას“. არსებობს ეპილეფსიური გულყრის სტატუსის ორი ძირითადი კატეგორია: კონვულსიური სტატუსი (გენერალიზებული, ან ფოკალური) და არაკონვულსიური, რომელიც დიფერენცირდება პარციულ არაკონვულსიურ სტატუსად და გენერალიზებულ არაკონვულსიურ სტატუსად (ასევე, არამართებულად ცნობილი, როგორც „Petit Mal“ სტატუსი). ელექტრული ეპილეფსიური სტატუსი ნელი ძილის დროს (ESES) წარმოადგენს დამოუკიდებელ ერთეულს, რომელიც ასევეა განხილული მონოგრაფიის წინამდებარე ნაწილში.

ეპილეფსიური სტატუსის ზუსტი დეფინიცია კიდევ მეტ დაზუსტებას საჭიროებს. „კლასიკური“ დეფინიციით, ეპილეფსიური სტატუსი დიაგნოსტირდება მაშინ, როდესაც ადგილი აქვს ან გახანგრძლივებულ ეპილეფსიურ აქტივობას, ან განმეორებით გულყრებს, რომლის დროსაც საწყის მდგომარეობაში დაბრუნება არ ხდება სულ მცირე 30 წუთის განმავლობაში. აღნიშნული დეფინიცია ემყარება ექსპერიმენტულ და კლინიკურ მონაცემებს, რომლის მიხედვითაც გახანგრძლივებული გულყრა დროის აღნიშნულ მონაკვეთში ზრდის თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანების, განსაკუთრებით – ჰიპოკამპური სკლეროზის განვითარების რისკს.



აღნიშნული „დაზიანებით გამოწვეული“ დეფინიცია ეპიდემიოლოგიური თვალსაზრისით საკმაოდ მართებულია, მაგრამ არაერთაზროვნაა იმის გასარკვევად, თუ როდის ხდება გულყრის ტრანსფორმაცია სტატუსად და რა როლი აქვს გულყრის შეწყვეტაზე პასუხისმგებელ შემაკავებელ მექანიზმებს. გულყრა ბავშვთა უმეტეს ნაწილში 2 წუთზე უფრო ნაკლებ ხანს გრძელდება, მაგრამ შემთხვევათა  $\approx 25\%$ -ში შესაძლოა უფრო ხანგრძლივიც იყოს. რაც უფრო მეტია გულყრის ხანგრძლივობა, მით მეტია იმის რისკი, რომ იგი შეწყდეს მომდევნო რამდენიმე წუთის განმავლობაში. აღნიშნული ჰიპოთეზა დასაბამს აძლევს მეორე მოსაზრებას („მოახლოებული ეპილეფსიური სტატუსი“), რომ ბიოლოგიურად წინასწარგანწყობის მქონე ბავშვებში ჩარევა უნდა დაიწყოს რაც შეიძლება დროულად, გულყრის აღმოცენებიდან რამდენიმე წუთის შემდეგ. რადგანაც საშუალო დრო გულყრის დაწყებიდან ბავშვის კლინიკაში მიყვანამდე 33 წუთია, ამიტომ აუცილებელია პრეჰოსპიტალური პროტოკოლის არსებობაც.

უკანასკნელ პერიოდში აუცილებელი გახდა ეპილეფსიური სტატუსის რეკლასიფიცირება და ტერმინოლოგიური დაზუსტება, რაც განხორციელდა ეპილეფსიასთან მეზობლი საერთაშორისო ლიგის მიერ. ლიგის კომისიის მიერ გადაიხედა ეპილეფსიური სტატუსის კონცეფცია გულყრის ხანგრძლივობასთან მიმართებაში. შესაბამისად, გამოყოფილი იქნა დროის ორი კომპონენტი: ადრეული ( $t_1$ ) – რომლის მიღმაც გულყრა ითვლება გახანგრძლივებულად და მოგვიანებითი ( $t_2$ ) – რომლის დროსაც ჩნდება თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანების განვითარების რისკი.

ეპილეფსიასთან მეზობლი საერთაშორისო ლიგის მიხედვით, ეპილეფსიური სტატუსის კლასიფიცირებისას გასათვალისწინებელია შემდეგი ოთხი ძირითადი ღერძი:

- სემიოლოგია – მოტორული სიმპტომები არამოტორულთან მიმართებაში,
- ეტიოლოგია,
- ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემები,
- ასაკი.

კლასიფიკაციის აღნიშნული კრიტერიუმების გათვალისწინებით, სტატუსის ზუსტი დეფინიცია საკმაოდ რთულია, მით უფრო – პირველი გამოვლინების დროს; მისი პრაქტიკული გამოყენებაც საკმაოდ საკამათოა.

## კონველსიური ეპილეფსიური სტატუსი

### ტონურ-კლონური ეპილეფსიური გულყრების სტატუსი

კონველსიური ტონურ-კლონური ეპილეფსიური სტატუსი ვლინდება ტონურ-კლონური გულყრების შემდეგ ეპიზოდებს შორის ცნობიერების აღდგენის გარეშე, ან ერთეული, გახანგრძლივებული კონველსიური გულყრის სახით, უპირატესად -კლონური კომპონენტით. კონველსიური ეპილეფსიური სტატუსის ხანგრძლივობა ვარიაბელურია. აღნიშნული სირთულიდან გამომდინარე, კლინიკურ პრაქტიკაში დამკვიდრდა უნივერსალური წესი: თუ გულყრა გრძელდება 5 წუთზე მეტხანს, ან 10 წუთი, მაშინ საჭიროა მკურნალობის დაწყება იმის გათვალისწინებით, რომ 30 წუთის შემდეგ თავის ტვინში იწყება მეტაბოლიზმის და სასიცოცხლო ფუნქციების შეუქცევადი პროცესები. სტატუსის დეფინიციის დროს თუ საჭირო ხდება ხანგრძლივობის აქცენტირება ახალი პრეპარატების ან ეპიდემიოლოგიური კვლევების შემუშავების მიზნით, მაშინ გათვალისწინებულ უნდა იქნეს მხოლოდ 5 წუთი, რომლის შემდეგაც იწყება მკურნალობა.

მხოლოდ უნილატერალური, ან უპირატესად უნილატერალური კონველსიური სტატუსი უფრო ხშირია ბავშვებში, ბილატერალურთან შედარებით. ბევრ შემთხვევაში კლონური შეტევის ინტენსივობა შესაძლოა შემცირდეს, ან მოიმატოს და მასში მონაწილე ქერქული უბნის მოცულობაც ვარიირებს დროის სხვადასხვა მონაკვეთში; კრთომები ხშირად ასინქრონულია.

კონველსიურ ეპილეფსიურ სტატუსს ხშირად წინ უძღვის სერიული გულყრების პრემონიტორული ფაზა, რომლის დროსაც მკურნალობა განსაკუთრებით ეფექტურია. უკვე განვითარებული სტატუსი შესაძლოა დაიყოს (1) ადრეულ, ანუ კომპენსირებულ სტადიად, რომლის დროსაც ფიზიოლოგიური მექანიზმი საკმარისია მეტაბოლური მოთხოვნილებების დასაკმაყოფილებლად, თავის ტვინის ქსოვილი დაცულია ჰიპოქსიური, ან მეტაბოლური დაზიანებისგან, და (2) დეკომპენსირებულ სტადიად, სადაც კომპენსაციური მექანიზმები შეუქცევადად ზიანდება და ვითარდება ცერებრული დაზიანება. სტატუსის ხანგრძლივობის მატებასთან ერთად, გულყრები კლინიკურად ნაკლებად შესამჩნევი ხდება, თანდათან მცირდება კრთომების ინტენსივობა, ხოლო ავტონომიური გამოვლინებანი, პირიქით, ხდება ძალზე რელიეფური და ინვევს რესპირაციულ და სისხლის მიმოქცევის დარღვევებს, ხშირად თანხლებულს ჰიპერთერმიით.

კონვულსიური ეპილეფსიის ეეგ-მახასიათებლები ძალზე მრავალფეროვანია. გენერალიზებული პაროქსიზმული აქტივობა, როგორც იგი აღნერილია მოზრდილებში, იშვიათია ბავშვებში, ასიმეტრიულ ნელტალღოვან აქტივობასთან შედარებით. მას ხშირად შეერევა სპაიკები და მახვილი ტალღები. გახანგრძლივებული ეპილეფსიური სტატუსის დროს ხშირია ამპლიტუდის დაქვეითების ეპიზოდები ეეგ-ზე. პერიოდული, გენერალიზებული, ან ლატერალიზებული ეპილეფტიფორმული განტვირთვები შესაძლოა აღმოცენდეს ხანგრძლივი ეპიზოდის სახით და ყოველთვის პროგნოზულად არაკეთილსაიმედო გამოსავალზე მიუთითებს.

ტერმინი „ფოკალური, ან პარციული კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი“ გულისხმობს იმ შემთხვევებს, როდესაც კონვულსიური აქტივობა ლოკალიზებული რჩება კონკრეტულ სეგმენტში, სხეულის ერთ რომელიმე მხარეს გენერალიზაციის გარეშე. სეგმენტური მიოკლონური კრთომების გახანგრძლივებული მიმდინარეობის შემთხვევაში მას ეწოდება Epilepsia Partialis Continua. ასეთ შემთხვევებში გარდამავალი სომატომოტორული გულყრები შესაძლოა დაიწყოს სხეულის იმ ნაწილიდან, რომელშიც აღინიშნება მუდმივი მიოკლონიები. ამგვარ გულყრას ეწოდება კოჟენიკოვის ეპილეფსია.

კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი ეპილეფსიის ძირითადი გართულებაა და, სამკურნალწამლო საშუალებების დიდი რაოდენობის მიუხედავად, დღემდე საკმაოდ საშიშ მდგომარეობად რჩება. კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსის პათოგენეზი და მისი შედეგები ინტენსიური შესწავლის საგანია. იგი მოიცავს მრავლობით ფაქტორს, მათ შორის – პროგრესულ ჰიპოქსიას, ატფ-ის გამოფიტვას, უჯრედშიდა აციდოზს. ყოველივე ჩამოთვლილი განაპირობებს გულის მიერ გადასროლილი სისხლის მოცულობის შემცირებას, ჰიპერკალიემიას, მეტაბოლურ აციდოზს და თავის ტვინის შეშუპებას. თითოეული მათგანი იწვევს მძიმე გართულებებს, იშვიათად ვლინდება ეპილეფსიური სტატუსის სახით, რომელიც გრძელდება 90-120 წთ. ამგზნები ნეიროტრანსმიტერების, განსაკუთრებით – გლუტამატის (გლუტამატის კასკადი) ჭარბი აქტივაციის გამო განვითარებული ექსიტოტოქსიკურობა, რასაც მოსდევს  $Ca^{++}$ -ის მასიური შეღწევა ნეირონში, იწვევს აპოპტოზის, ან უჯრედული ნეკროზის განვითარებას. ცვლილებათა აღნიშნული კასკადი წარმოადგენს ყველაზე რთულ ფენომენს, რომელიც თან ახლავს კონვულსიური სტატუსის განვითარებას. ამ ნეიროტოქსიკური კასკადის დაბლოკვა მნიშვნელოვანია ნეიროპროტექციის თვალსაზრისით.

სისტემური ფაქტორები, ასევე, მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ აღნიშნული შედეგის განვითარებაში. ეპილეფსიური აქტივობა სისტემური გართულებების გარეშეც კი განაპირობებს თავის ტვინის დაზიანებას, განსაკუთრებით – საფეთქლის წილებში, ასევე, გლუტამატ-ინდუცირებული ექსიტოტოქსიკური მექანიზმით.

კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსის სიხშირე ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში 3-16%-ია. მოზრდილებისგან განსხვავებით, სტატუსი შეიძლება ეპილეფსიის პირველი გამოვლინება იყოს ეპილეფსიის მქონე ჩვილების და ადრეული ასაკის ბავშვების 77%-ში. 10 წლამდე ასაკის ბავშვთა  $\approx 24\%$ -ში კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი შესაძლოა გულყრის პირველი გამოვლინება იყოს. კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი ძალზე ხშირია 2 წლამდე ასაკის ბავშვებში და შემთხვევების 75-85% აღინიშნება 5 წლამდე ასაკში. 3 წლის შემდეგ წლიური სიხშირე სტაბილური რჩება და 15 წლის ასაკამდე შეადგენს 3-5%-ს.

კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი შესაძლოა იყოს სიმპტომური და განპირობებული ცნს-ის დაზიანებებით. ამ უკანასკნელის თვალსაზრისით იგი შეიძლება დაიყოს:

- მწვავე მდგომარეობა – ტრავმა, სისხლძარღვოვანი კოლაფსი, ელექტროლიტური დარღვევები, მენინგიტი, ენცეფალიტი, პროგრესული დარღვევები – თავის ტვინის სიმსივნეები, ან პროგრესული ენცეფალოპათიები, თავის ტვინის სიმპტომური ქრონიკული არაპროგრესირებადი დაზიანებები – გლიური ნაწიბურები, ინფექციური პროცესის, ან ანოქსიური მოვლენების გართულებები, კრიპტოგენური – ვითარდება ეპილეფსიის ხანგრძლივი მიმდინარეობის დროს.

ეპილეფსიური სტატუსის სადიაგნოსტიკო ან სამკურნალო სტრატეგიის დასახვის დროს მნიშვნელოვანია ეტიოლოგიის ცოდნა. ზოგიერთი ეპილეფსიური სინდრომის დროს სტატუსის განვითარების რისკი ძალიან დაბალია; ის შეიძლება საკმაოდ მაღალი იყოს სხვა ეპილეფსიური სინდრომების შემთხვევაში. კრიპტოგენური ეპილეფსიური სტატუსის შემთხვევების კლება ბოლო წლებში შესაძლოა ეპილეფსიის მართვის გაუმჯობესებასთან იყოს დაკავშირებული.

ეპილეფსიური სტატუსის განვითარების საშუალო ასაკი 3.4 წელია, ხოლო გულყრის საშუალო ხანგრძლივობა – 21 – 60 წთ. ყველაზე ხშირია კრიპ-

ტოგენური ფებრილური გულყრის სტატუსი. ყველაზე ხშირი გამომწვევი ფაქტორია ცნს-ის ინფექცია, ხოლო სიმპტომური ეპილეფსიური სტატუსისა – ქერქული მალფორმაციები. ნეიროგამოსახვითი კვლევით დიაგნოზის ვერიფიცირება ხდება შემთხვევათა 30%-ში. არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსის შეფასებისათვის საჭიროა გახანგრძლივებული ეეგ-კვლევა.

კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსის ერთ-ერთი ხშირია მიზეზია ჰემიკონვულსიურ-ჰემიპლეგიური, ან H-H სინდრომი. რომელსაც ახასიათებს განვითარება ცხელების დროს, ხშირია 4 წლამდე ასაკის ბავშვებში. ვლინდება გახანგრძლივებული კლონური გულყრებით, მკვეთრი მხარეებით. აღნიშნულ ფაზას მოსდევს გახანგრძლივებული ჰემიპლეგია. ერთი, ან რამდენიმე წლის შემდეგ ყალიბდება პარციული ეპილეფსია. აღნიშნული ეპილეფსიის დროს ეპილეფტოგენური ფოკუსი ლოკალიზებულია ჰემიპლეგიის კონტრალატერალურ ჰემისფეროში (ჰემიკონვულსია-ჰემიპლეგია ეპილეფსიის სინდრომი. ანუ HHE-სინდრომი). ამ ტიპის ბავშვთა 85%-ში აღინიშნება ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა. კტ- და ბმრ-კვლევით ვლინდება ერთი ჰემისფეროს შეშუპება. რომელსაც მოსდევს გლობალური ატროფია (სურ.52). აღნიშნული სინდრომის სიხშირე უკანასკნელი 20 წლის განმავლობაში შემცირდა. რისი მიზეზიცაა ბენზოდიაზეპინებით მკურნალობის დროული დაწყება.



სურათი 52. ჰემიკონვულსია-ჰემიპლეგია-ეპილეფსიის (HHE) სინდრომი. 6 წლის გოგონას კტ-კვლევის სურათი. პაციენტს აღინიშნება ფებრილური გულყრის სტატუსი 11 თვიდან, რომელიც ლოკალიზებულია მარცხენა მხარეს და გრძელდება რამდენიმე საათის განმავლობაში. მას მოსდევს პერმანენტული ჰემიპლეგია. აღინიშნება მარჯვენა ჰემისფეროს ატროფია და მარჯვენა პარაქის დილატაცია. მარჯვენა ჰემისფეროში ადგილი აქვს სიმკერვის გამობატულ დაქვეითებას და გადანაცვლებას შუა ხაზიდან მარჯვნივ. აღნიშნული კტ-გამოსახულება პათოგნომურია HHE-სინდრომისთვის და შესაბამება პოსტკონვულსიურ “Hemiatropia Cerebri“-ს.

## ტონურ-კლონური ეპილეფსიური სტატუსის პროგნოზი

კონვულსიური ტონურ-კლონური გულყრების სტატუსის პროგნოზი უკანასკნელ ათწლეულში მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა. სიკვდილობის მაჩვენებელი 15 წლამდე ასაკის ბავშვებში შეადგენს 11%-ს. პირველი კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსის დროს ლეტალობის მაჩვენებელი 3%-ია. სიკვდილობის მაჩვენებლის დაქვეითება დაკავშირებულია როგორც ბენზოდიაზეპინების ადრეულ გამოყენებასთან, ისე ინტენსიური თერაპიის მეთოდების დახვეწასთან. პედიატრიულ პოპულაციაში ლეტალური გამოსავალი ყველაზე ხშირია 1-4 წლის ასაკში. გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება სტატუსის განმაპირობებელ ეტიოლოგიურ ფაქტორს. სიკვდილის მიზეზი სტატუსის დროს არის სუნთქვის, ან გულის გაჩერება. სიკვდილობის დონე უფრო მაღალია მწვავე სიმპტომური ეპილეფსიური სტატუსის დროს (ენცეფალიტი, ტრავმა), იმ კონვულსიურ ეპილეფსიურ სტატუსთან შედარებით, რომელიც ვითარდება იდიოპათიური ეპილეფსიის, ან ფებრილური ეპილეფსიური სტატუსის დროს.

ხანგრძლივი გართულებები მოიცავს მეორად ეპილეფსიას, სხვადასხვა ხარისხის კოგნიტურ დაყოვნებას, ქცევით პრობლემებს და ფოკალურ ნევროლოგიურ დეფიციტს. ნეიროკოგნიტური შეფასება ხშირად შეუძლებელია. კოგნიტური და ნევროლოგიური დეფიციტი, უმეტეს შემთხვევაში, ეპილეფსიის კომორბიდული მდგომარეობებია. სიმპტომურ შემთხვევებში გამოსავალი უფრო მძიმეა, კრიპტოგენურთან შედარებით. არაკეთილსაიმედო პრედიქტორულ ფაქტორებს მიეკუთვნება მცირე ასაკი და კონვულსიური სტატუსის ხანგრძლივი მიმდინარეობა. H-H სინდრომის სიხშირე, რომელიც საკმაოდ გავრცელებული ეპილეფსიური სინდრომი იყო, განვითარებულ ქვეყნებში თანდათან შემცირდა. არსებობს ჰიპოკამპური სკლეროზის განვითარების ალბათობა სტატუსის შემდეგ.

სტატუსის განმეორების სიხშირე პირველი კონვულსიური სტატუსის შემდეგ ასევე თანდათან შემცირდა. განმეორების შემთხვევები მეტია სტატუსის განმაპირობებელი ქრონიკული, ან დეგენერაციული ნევროლოგიური დაავადებების დროს. ახალი ეპიზოდი უპირატესად აღინიშნება სიმპტომურ შემთხვევებში, ან აბნორმული ნევროლოგიური ნიშნების მქონე ბავშვებში. ამ ტიპის ბავშვთა 88%-ში სტატუსის ერთი ეპიზოდის შემდეგ მისი განმეორების რისკი მაღალია. იდიოპათიური, ან ფებრილური ეპილეფსიური სტატუსი, ნორმალური განვითარების მქონე ბავშვთან შედარებით, უფრო იშვიათია. გამეო-



რების რისკი იდიოპათიური კონველსიური სტატუსის დროს 4%-ია, ხოლო ფებრილური სტატუსის დროს -3%; მწვავე სიმპტომური სტატუსის შემთხვევაში ეს მაჩვენებელი აღწევს 11%-ს.

## ტონურ-კლონური ეპილეფსიური სტატუსის მკურნალობა

კონველსიური ეპილეფსიური სტატუსის მკურნალობა შეეჯამებული სახით მოცემულია ცხრ. 20- ში. მკურნალობა მოწოდებულია ყველა შემთხვევაში, გარდა ფსევდოსტატუსისა. მკურნალობის ძირითადი ორი მიმართულებაა გულყრის დაუყოვნებლივ შეწყვეტა და ადეკვატური რესპირაციის, სისხლის მიმოქცევის და მეტაბოლური ფუნქციების შენარჩუნება. რესპირაციული და სისხლის მიმოქცევის გართულებები წამყვან როლს ასრულებს რეზიდუალური დაზიანების პრევენციისთვის. არსებობს ექსპერიმენტული და კლინიკური მტკიცებულება, რომ კონველსიური აქტივობა, თავისთავად, მნიშვნელოვანი დამაზიანებელი მოქმედებით არ ხასიათდება. სწრაფი ჩარევა ძალზე მნიშვნელოვანია, რადგან გამოსავალი კონველსიის ხანგრძლივობაზე დამოკიდებულია; დროის მატებასთან ერთად მკურნალობა ნაკლებად ეფექტიანი ხდება.

სერიული გულყრების პრემონიტორულ და ადრეულ ფაზაში მკურნალობა ემყარება ბენზოდიაზეპინების ინტრავენურ, რექტალურ, ან ნაზალურ მიღებას. დადგენილია, რომ გულყრების კუპირება უფრო სწრაფი და ადეკვატური ინტრავენური დიაზეპამით, ინტრანაზალურ მიდაზოლამთან შედარებით, თუმცა, მიდაზოლამი უფრო ეფექტიანი და უსაფრთხოა. გულყრების შეწყვეტის საშუალო დრო კლინიკაში მოთავსების შემდეგ უფრო ხანმოკლეა ინტრანაზალური მიდაზოლამით, ინტრავენურ დიაზეპამთან შედარებით.

უკანასკნელ პერიოდში მიღებული მონაცემებით, ლოყის მიდაზოლამი უფრო ეფექტიანია, რექტალურ დიაზეპამთან შედარებით იმ ბავშვებისთვის, რომელნიც მოთავსდნენ კლინიკაში გულყრებით, თუმცა, არ აღენიშნებათ სუნთქვის დათრგუნვის რისკი. ინტრავენურ დიაზეპამთან შედარებით, ინტრამუსკულური მიდაზოლამი იწვევს გულყრების უფრო სწრაფ შეწყვეტას. ინტრავენურ ლორაზეპამს აქვს უფრო პროლონგირებული ეფექტი და უპირატესია ფენიტოინზე.

ბოლო პერიოდში რიგი მედიკამენტების (ლოყის, ან ნაზალური მიდაზოლამი) შემოღებამ გარკვეულწილად შეცვალა პრაქტიკული მიდგომა კონველსიური სტატუსის მართვისადმი (რექტალურ დიაზეპამთან მიმართებით).

**ცხრილი 20. კონვენსიური ეპილეფსიური სტატუსის მკურნალობა****დაუყოვნებელი მკურნალობა**

- სასიცოცხლო ფუნქციების შეფასება

ინტრავენური მიღების მომზადება, სისხლის ანალიზი (გლუკოზა, ელექტროლიტები, შარდოვანა, ანტიკონვულსანტების დონე)

- ბენზოდიაზეპინის მიღება (შესაძლოა დოზის გამეორება):

ინტრავენური დიაზეპამი (0.25-0.5 მგ/კგ, სიჩქარით 2 მგ/წუთში) ან

ინტრავენური ლორაზეპამი (0.1 მგ/კგ/დოზით; მაქსიმალური 4 მგ/დოზით 2-5 წუთის განმავლობაში) ან

ინტრამუსკულური მიდაზოლამი (10 მგ თუ სხეულის წონა >40 კგ, 5 მგ თუ სხეულის წონა არის 13-40 კგ, ერთჯერადი დოზით)

ლოყის მიდაზოლამი, ან რექტალური დიაზეპამი (0.5-1.0 მგ/კგ) შესაძლოა გამოყენებული იქნეს ინტრავენურად)

მეორე სტადია (დაწყებიდან 5-30 წუთი)

ეტაპი 3 – 4 ყველა პაციენტთან

- სასიცოცხლო ფუნქციების მონიტორინგი და დარღვევების კორექცია, ეკგ, ტრაქეის ინტუბაცია საჭიროების დროს,

- სტატუსის შესაძლო მიზეზის გამოკვლევა, განსაკუთრებით – მეტაბოლური და ინფექციური (საჭიროების დროს ლაბორატორიული პუნქცია),

- 100 მგ პირიდოქსინის ინტრავენური გამოყენება (2 წლამდე ასაკში),

- გამომწვევი მიზეზის სხვა სახის მკურნალობა საჭიროების დროს (მენინგიტი, ენცეფალიტი)

ეტაპი 7 – 8 – თუ გულყრა არ წყდება ბენზოდიაზეპინების მიღებიდან რამდენიმე წუთის განმავლობაში

- ბენზოდიაზეპინის დოზის გამეორება, თუმცა, უმჯობესია მე-8 ეტაპის რომელიმე კომპონენტზე გადასვლა,

- მეორე რიგის პრეპარატის გამოყენება (არ ემყარება მტკიცებულებებს):

ინტრავენური ფენიტოინი (თერაპიული დოზა 20 მგ/კგ, რათა მიღწეული იქნეს შრატში დონე 20-25 μგ/მლ, საშუალო სიჩქარით 25 მგ/წუთში), ან

ინტრავენური ფოსფენიტოინი (20 მგ PE/კგ, მაქსიმალური დოზით 1500 მგ PE/დოზა, ერთჯერადი მიღებით), ან

ინტრავენური ლევეტირაცეტამი (60 მგ/კგ, 4500 მგ/დოზით, ერთჯერადი მიღებით) ან

ინტრავენური ვალპროის მჟავა (40 მგ/კგ, მაქსიმალური დოზით 3000 მგ/დოზით, ერთჯერადი მიღება), ან

ინტრავენური ფენობარბიტონი (დოზით 15-20 მგ/კგ) (ზოგი კლინიცისტის აზრით უნჯობესია უფრო მაღალი დოზის გამოყენება 100 მგ/კგ რეზისტენტულ შემთხვევებში, თუ რესპირაციული დახმარება შესაძლებელია).

ეტაპი 9 – 11 რეზისტენტული სტატუსის დროს (დაწყებიდან 40-60 წუთი)

- ეგ-მონიტორინგი და ზედამხედველობა ინტენსიური თერაპიის ექიმის და ექთნის მიერ მეორე რიგის მედიკამენტების გამოყენება (ეტაპი 8), ან

საანესთეზიო საშუალებები (თიოპენტალი, მიდაზოლამი, ფენობარბიტალი ან პროპოფოლი) ვენტილაციის შენარჩუნების მიზნით შესაძლებელია საჭირო გახდეს ნერვ-კუნთოვანი ბლოკადა; აუცილებელია ეგ-მონიტორინგი.

აუცილებელია მოხდეს ცოდნის გავრცელება სტატუსის სამკურნალო პირველი რიგის მედიკამენტების შესახებ პირველადი ჯანდაცვის რგოლის ექიმებს, სკოლის პერსონალს, მშობლებსა და მეურვეებს შორის. თუ დადგინდება, რომ ბავშვი იმყოფება რისკის ქვეშ, მაშინ პირველი რიგის მედიკამენტების გამოყენების დრო უნდა განისაზღვროს ინდივიდუალურად. 5 წუთი არის იდეალური ვარიანტი. მკურნალმა ექიმმა, რომელიც განჭვრეტს გულყრის სავარაუდო ხანგრძლივობასაც, უნდა შეიმუშავოს და მშობლებს გადასცეს ინდივიდუალური რეკომენდაცია.

კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსის დროს პაციენტი უნდა მოთავსდეს გვერდზე მწოლიარე მდგომარეობაში, აუცილებელია სასუნთქი გზების გამავლობის უზრუნველყოფა; ტრანსპორტირების დროს აუცილებელია ამავე პოზიის შენარჩუნება. კლინიკაში, ინტენსიური თერაპიის დეპარტამენტში უნდა დაიწყოს დაუყოვნებელი მკურნალობა. ძალიან მნიშვნელოვანია ადეკვატური ოქსიგენაციის და სისხლის მიმოქცევის მიღწევა. პიპოქსია, ჩვეულებრივ, უფრო მძიმეა, ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციის აპარატი მუდმივ მზადყოფნაში უნდა იყოს. პრესორული მკურნალობა (დოფამინი) ხშირად საჭირო ხდება გახანგრძლივებული სტატუსის დროს. აუცილებელია ჰიპოგლიკემიის, აციდოზის და ელექტროლიტური დისბალანსის კორექცია, რეგულარული მონიტორინგი, მათ შორის – ოქსიმეტრია, ცენტრალური ვენური წნევის გაზომვა და, თუ შესაძლებელია, გახანგრძლივებული ეგ-ია. ანტიკონვულსიური მკურნალობის დანყებისთანავე დაუყოვნებლად უნდა დადგინდეს სტატუსის გამომწვევი მიზეზი. აუცილებლად გათვალისწინებული უნდა იყოს სტატუსით გამოწვეული პლეოციტოზის განვითარების ალბათობაც, თუ სავარაუდოა მენინგიტის არსებობა. კონვულსიური აქტივობით განპირობებული კტ-ან ბმრ-მონაცემების გარდამავალი ცვლილებები შესაძლოა შეცდომით ინტერპრეტირდეს სტრუქტურულ დაზიანებად.

ანტიკონვულსანტების ჰიპერდოზირება საშიშია, რადგან ისინი იწვევს სუნთქვის დათრგუნვას და ჰიპოტენზიას. გამონაკლის შემთხვევებისა და სპეციფიკური ეტიოლოგიის დროს მოწოდებულია ნეიროქირურგიული მკურნალობა.

## გენერალიზებული ტონური ეპილეფსიური სტატუსი

გენერალიზებული ტონური სტატუსი წარმოადგენს კონვულსიურ ეპილეფსიურ სტატუსს, მაგრამ განხილული იქნება არაკონვულსიური სტატუსის ნაწილში, რადგან ხშირად ასოცირებულია მასთან და აქვს მსგავსი ეტიოლოგია.

## მიოკლონური ეპილეფსიური სტატუსი

მიოკლონური ეპილეფსიური სტატუსი შესაძლოა განვითარდეს ჰიპოქსიის შედეგად გულის გაჩერების გამო, ან კონვულსიური სტატუსის ბოლო სტადიაზე. უფრო მსუბუქი ფორმა შეიძლება განვითარდეს თანდაყოლილი არაპროგრესული ენცეფალოპათიების, ან ანგელმანის სინდრომის დროს. არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსის დროს საკმაოდ ხშირია ზოგიერთი მიოკლონური აქტივობა, უპირატესად – არარეგულარული მიოკლონიის სახით.

## პარციული კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი (რასმუსენის ენცეფალიტი)

პარციული კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი (*Epilepsia Partialis Continua*) შესაძლოა წარმოადგენდეს თავის ტვინის სტატიკური, მაგრამ ლოკალიზებული დაზიანების შედეგს, რომელიც მოიცავს მოტორულ სფეროს. ასევე, შესაძლოა მიზეზს წარმოადგენდეს ფოკალური დისპლაზია და ჰემიმეგალენცეფალია, თუმცა, ყველაზე ხშირი ეტიოლოგიური ფაქტორი თავის ტვინის დესტრუქციული დაზიანებაა. ასევე, *Epilepsia Partialis Continua* შესაძლოა იყოს ისეთი პროგრესული მდგომარეობების შედეგი, როგორიცაა სიმსივნე, მიტოქონდრიულ დაავადებებთან ასოცირებული ინსულტი, ქვემწვავე მასკლეროზებული პანენცეფალიტი, ალპერსის პოლიოდისტროფია. მოზრდილებში სტატუსის მიზეზს წარმოადგენს გამოხატული ჰიპერგლიკემია კეტოზის გარეშე.

ფოკალური კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსის ყველაზე ხშირი მიზეზია რასმუსენის ენცეფალიტი. იგი ნელა პროგრესირებადი დაავადებაა, რომელიც მოიცავს, ძირითადად, ერთ ჰემისფეროს, მეტად – მის შუბლ-საფეთქლის ნილებს. ფოკალური გულყრები მისი პირველი სიმპტომია, *Epilepsia*



*Partialis Continua* კი შესაძლოა დაავადების რომელიმე ეტაპზე განვითარდეს პაციენტთა თითქმის ნახევარში. პროგრესული ჰემიპლეგია, აფაზია, ჰემიპარეზი და ინტელექტუალური დაყოვნება თვალნათელი ხდება გულყრების დაწყებიდან თვეების, ან წლების შემდეგ. ეგ-ზე ვლინდება დიფუზური, პაროქსიზმული აქტივობა და შენელებული ფონური რითმი დაზიანებულ ჰემისფეროში. ნეიროგამოსახვითი კვლევით აღინიშნება პროგრესული ატროფია, რომელიც, ჩვეულებრივ, იწყება შუბლ-საფეთქლის უბანში და მოგვიანებით ვრცელდება მთელ ჰემისფეროზე, იშვიათად – მოპირდაპირე ჰემისფეროშიც.

ნეიროგამოსახვითი კვლევებით დადგინილია, რომ ბმრ-კვლევით ნანახი ანთებითი პროცესის პროგრესირება შესაძლოა რასმუსენის ენცეფალიტის მნიშვნელოვანი ბიომარკერი იყოს. აღნიშნული დაავადებისთვის დამახასიათებელია R3 გლუტამატის რეცეპტორების სანინაალმდეგო ანტისხეულების არსებობა. არსებობს მოსაზრება, რომ ამ რეცეპტორების სტიმულაცია ეპილეფსიის გამომწვევ მიზეზს წარმოადგენს, მაგრამ აღნიშნული ჰიპოთეზა არ დადასტურდა. ანტიეპილეფსიური მედიკამენტებით მკურნალობა არაეფექტურია და საჭირო ხდება ქირურგიული ჩარევა. ამ დროს ეფექტიანი შეიძლება იყოს მხოლოდ მასშტაბური რეზექცია (ჰემისფერექტომია).

ქირურგიული ჩარევის შემდეგ გრძელვადიანი გამოსავალი შესაძლოა იყოს ორგვარი: სწრაფი ევოლუცია ან ნელი ევოლუცია ჰემიპარეზსა და *Epilepsia Partialis Continua*-მდე. აღნიშნული ორი გამოსავლის მქონე პირებს აღენიშნებათ რასმუსენის ენცეფალიტის განსხვავებული სუბსტრატები. პაციენტთა ნაწილს შესაძლოა აღენიშნებოდეს გულყრათა დამაკმაყოფილებელი კონტროლი, მცირე ნაწილს კი – ნაწილობრივი კონტროლი, ხოლო კიდევ უფრო მცირე ნაწილში ქირურგიული ჩარევა შესაძლოა უშედეგო იყოს. ყველა პაციენტს, რომელთაც აღენიშნებათ მარცხენამხრივი დაზიანება უვლინდებათ მეტყველების დარღვევებიც, რომელის პაციენტთა 66%-ში ქირურგიის შემდეგ არ გაუმჯობესდება. კოგნიტური შეფასებით ვლინდება, რომ ამ მხრივ გაუმჯობესება ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ არასდროს აღინიშნება; პაციენტთა 38%-ში კოგნიტური გაუარესებაც კი ვითარდება. საკმაოდ მნიშვნელოვანი თერაპიული დილემაა ქირურგიული ჩარევის დრო. მყარი ნევროლოგიური დეფიციტის არარსებობის პირობებში ქირურგიული ჩარევის საჭიროება და დრო საკმაოდ რთული გადასაწყვეტია და ექიმის პირად მოსაზრებაზეა დამოკიდებული. ამდენად, ოპტიმალური დრო – როდის უნდა ჩატარდეს ქირურგიული მკურნალობა მეტყველების და კოგნიტური გამოსავლის გაუმჯობესების თვალსაზრისით – ცნობილი არ არის.

მკურნალობა კორტიკოსტეროიდებით და იმუნოგლობულინით ნაწილობრივ ეფექტიანია. საყურადღებოა, რომ ისინი დაავადების პროგრესირებას კი არ აჩერებენ, არამედ ამცირებენ პროგრესირების ტემპს და გავლენას არ ახდენენ დაავადების გამოსავალზე. პლაზმაფერეზის ეფექტი დადასტურებული არ არის; დაავადება ნაკლებად მძიმედ მიმდინარეობს მოზარდებში. თავის ტვინის დაზიანება უპირატესად აღინიშნება დაავადების დაწყებიდან პირველ 8-12 თვეში. ვირუსული ინფექცია შესაძლოა გარკვეულ პათოგენეზურ როლს ასრულებდეს, მათ შორის - ებშტეინ-ბარის და ციტომეგალოვირუსული ინფექციები. მარტივი ჰერპესის ვირუსი ტიპი 2 შესაძლოა გარკვეულ როლს ასრულებდეს იმ ენცეფალიტების პათოგენეზში, რომელსაც თან ახლავს საფეთქლის წილის ეპილეფსია და კლინიკური მიმდინარეობით რასმუსენის ენცეფალიტის მსგავსია.

### არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი

ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში საკმაოდ ხშირია არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი. მკვეთრი დიფერენცირება გენერალიზებულ და ფოკალურ არაკონვულსიურ სტატუსებს შორის კლინიკური და ელექტროკლინიკური მახასიათებლების მიხედვით საკმაოდ რთულია. დეფინიცია დამოკიდებულია კრიტერიუმებზე და/ან გულყრის ტიპზე, ეპილეფსიის ტიპზე, ეეგ-მახასიათებლებზე, ეტიოლოგიაზე. არსებობს არაკონვულსიური სტატუსის სისტემა, რომელიც მოიცავს რითმულ და პერიოდულ პატერნებს კრიტიკულ პაციენტებში, ელექტროკლინიკურ კლასიფიკაციას და ასაკდამოკიდებული ეპილეფსიური სინდრომების პათოლოგიურ მდგომარეობებს.

### გენერალიზებული არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი (მე-20 ბეჭდისებრი ქრომოსომა)

გენერალიზებული არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი შესაძლოა განვითარდეს კონვულსიური გულყრის შემდეგ, ან გენერალიზებული ეპილეფსიის კულმინაციის დროს. კლინიკურად მას ახასიათებს კოგნიტური პროცესების დაბინდვა, გამოვლენილი სხვადასხვა ხარისხით – ცნობიერების არევიდან მის სრულ დაკარგვამდე, ხოლო ელექტროკლინიკურად – სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსების ბილატერალური აღმოცენება. არსებობს მისი განმსაზღვრელი სხვადასხვა ტერმინი (აბსანსის სტატუსი, მცირე გულყრის სტატუსი,

სპაიკ-ტალღოვანი სტუპორი, Epilepsia Minoris Continua), თუმცა, არც ერთი მათგანი სრულყოფილი არ არის.

ცნობილია მისი ორი ქვეჯგუფი; მათი კლინიკური და ელექტროკლინიკური დიფერენცირება ყოველთვის მკაფიო არ არის. ტიპური აბსანსის სტატუსი აღინიშნება გენერალიზებული იდიოპათიური ეპილეფსიის დროს; ატიპური აბსანსი აღინიშნება მეორადად გენერალიზებული ეპილეფსიის, განსაკუთრებით – ლენოქს-გასტოს და დრავეს სინდრომების და ზოგიერთი ტიპის მიოკლონური ეპილეფსიების დროს, როგორცაა მიოკლონურ-ასტატური გულყრა. მათი ელექტროკლინიკური დიფერენცირება თითქმის შეუძლებელია, რადგან ორივე შემთხვევაში ეეგ-ზე აღინიშნება 3 ჰც სიხშირის კლასიკური, რეგულარული სპაიკ-ტალღოვანი აქტივობა, ხოლო პერიოდულად – არითმული, 3 ჰც-ზე ნაკლები სიხშირის სპაიკ-ტალღოვანი აღმოცენებები. ცნობიერების ცვლილებები ვარიანტულურია აზროვნების მარტივი შენელებიდან მის სრულ დაკარგვამდე, ან ლეთარგიამდე.

ლენოქს-გასტოს სინდრომის მქონე პაციენტებში ხშირია ცნობიერების დათრგუნვის გახანგრძლივებული ეპიზოდები, რაც ხშირად ასოცირებულია არარეგულარულ მიოკლონიასა და/ან თავის ჩაქინდვრის ხანმოკლე ეპიზოდებთან, რომელიც გამოწვეულია ლოკალური კუნთების ატონიით, ან მიოკლონური კრთომებით. აღნიშნულ ეპიზოდებს თან ახლავს ეეგ-ის პათოლოგიური პატერნების მატება, სადაც იქტური და არაიქტური ჩანანერის დიფერენცირება რთულდება. ამრიგად, აუცილებელია ასეთი შემთხვევების განსხვავება არაკონველსიური სტატუსისგან. განმეორებითი ტონური გულყრები ხშირად წყდება ამგვარი ეპიზოდებით, ან ჩაენაცვლება მათ. ამ უკანასკნელი მიზეზი ზოგჯერ არის ბენზოდიაზეპინების გამოყენება.

აბსანსის სტატუსი აღინიშნება 20 წლამდე ასაკის შემთხვევათა 75%-ში, უმეტესად – სიცოცხლის პირველ დეკადაში. იშვიათად იგი შეიძლება იყოს ეპილეფსიის პირველი კლინიკური გამოვლინება. საშუალო ასაკის და ასაკოვან პაციენტებში აღწერილია ე.წ De Novo აბსანსის სტატუსი, გამოწვეული ბენზოდიაზეპინებით მკურნალობის შეწყვეტით. აბსანსის სტატუსის გამოსავალი უფრო მეტად დამოკიდებულია ეპილეფსიის ტიპსა და მის გამომწვევ მიზეზზე. შედარებით ნაკლებად – გულყრის ხანგრძლივობასა და გამეორების დონეზე. ეეგ-ზე შესაძლოა აღინიშნოს სუბ-გახანგრძლივებული პაროქსიზმიული აქტივობა, რომელიც კოგნიტურ ან ქცევით დარღვევებს იწვევს. აღნიშნული აქტი-

ვობა შესაძლოა გამოვლინდეს უმნიშვნელო კლინიკური სიმპტომებით, ან მათ გარეშე. ამ აქტივობის როლი დღემდე დაუზუსტებელი არ არის.

გენერალიზებული არაკონველსიური სტატუსის დიაგნოზი ხშირად პრობლემურია. გათვალისწინებული უნდა იქნეს ინტოქსიკაციაც.

**ტონური გულყრების სტატუსი** ხშირია ლენოქს-გასტოს სინდრომის დროს. იგი შეიძლება გაგრძელდეს რამდენიმე დღე, ან კვირაც კი. დროთა განმავლობაში გულყრა შეიძლება გახდეს უფრო ხანმოკლე და ნაკლებად ინტენსიური, ხოლო ავტონომიური დაზიანებანი, პირიქით – მატულობს.

**ატონური სტატუსი** ხასიათდება კუნთთა ტონუსის უეცარი, თითქმის განმეორებადი დაქვეითებით (ნეგატიური მიოკლონია), რომელიც მოიცავს აქსიალურ და კიდურების კუნთებს. მისთვის დამახასიათებელია ცნობიერების დაქვეითება და არარეგულარული მიოკლონია. ამგვარი ეპიზოდები, რომელიც გრძელდება საათების და დღეების განმავლობაში, ხშირად ართულებს მიოკლონური (მიოკლონურ-ასტატური) ეპილეფსიის მიმდინარეობას, შეიძლება აღინიშნოს, აგრეთვე, სტრუქტურული თუ არასტრუქტურული დაზიანებით მიმდინარე ფოკალური ეპილეფსიების დროსაც. მიოკლონური, ან ატიპური აბსანსების სტატუსის ეპიზოდები ხშირია ანგელმანის სინდრომის დროს.

აღწერილია მე-20 ბექდისებრი ქრომოსომასთან დაკავშირებული სპეციფიკური ეპილეფსიური სინდრომი, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ატიპური აბსანსების სტატუსის თითქმის ყოველდღიური განვითარება. სინდრომს ახასიათებს მსუბუქად, ან საშუალო სიმძიმით გამოხატული ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა ნორმალური სანყისი განვითარების ფონზე, ვლინდება 6 წლის შემდეგ ასაკში, ახასიათებს ქცევითი დარღვევები და ეპილეფსია. გულყრები, ჩვეულებრივ, იწყება ბავშვობის ასაკში და ვლინდება ცნობიერების მორეციდივე ცვლილებებით, რაც გრძელდება რამდენიმე წუთი. იგი შესაძლოა ასოცირებული იყოს ავტომატურ ქცევასთან, ჰალუცინოზთან და შიშის შეგრძნებასთან. ხანმოკლე მოტორული გულყრები და ტონურ-კლონური შეტევები, ასევე, საკმაოდ დამახასიათებელი ნიშანია. ექტურ ეეგ-ზე ვლინდება არაკონველსიური სტატუსი, რომელიც ეეგ-ზე თანხლებულია შუბლის არეებში სპაიკებთან, ან სპაიკ-ტალღოვან კომპლექსებთან შერეული მაღალამპლიტუდიანი, რითმული ნელი აქტივობით.

გენერალიზებული არაკონველსიური ეპილეფსიური სტატუსის მკურნალობა ბენზოდიазეპინებით (დიაზეპამი, მიდაზოლამი, კლონაზეპამი, ლორაზეპამი), ჩვეულებრივ, ეფექტიანია პირველადად გენერალიზებული ეპიზოდების სამკურნალოდ. ვალპროატი გამოიყენება აბსანსების, ან მიოკლონური





სტატუსის მართვისათვის. ატიპური აბსანსების სტატუსი ხშირად რეზისტენტულია მკურნალობის მიმართ. ბენზოდიაზეპინების გამოყენება უნდა შეწყდეს, თუ ადგილი ექნება ტონური კომპონენტების განვითარებას. ტონური გულყრის სტატუსი უმეტესად რეზისტენტულია მკურნალობის მიმართ. დექსამეტაზონი ხშირად ეფექტიანია.

შესაძლოა განვითარდეს ატიპური აბსანსები და ხშირად ისინი განმეორებითი ხასიათისაა. უმეტეს შემთხვევებში ეპილეფსია და ევგ-დარღვევები ქრება 15 წლამდე ასაკში. მეტყველების განვითარების თვალსაზრისით გამოსავალი არაკეთილსაიმედოა, პაციენტთა დიდ ნაწილს აღენიშნება მეტყველების სირთულეები მოზრდილობის პერიოდშიც. მეტყველების დაყოვნების სიმძიმე ვარიაბელურია და მერყეობს სრული მუტიზმიდან ვერბალური კომუნიკაციის საშუალო სიმძიმის, ან მსუბუქ დარღვევებამდე.

## პარციული არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი

პარციული არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი ბავშვებში იშვიათია, შესაძლოა აღმოცენდეს საფეთქლის წილის, ან სხვა სტრუქტურული ეპილეფსიების, მათ შორის – შუბლის წილის ეპილეფსიების დროსაც. იგი შეიძლება აღმოცენდეს, როგორც ხშირად მორეციდივე ფოკალური გულყრები ცნობიერების შეცვლით და ავტომატიზმებით. გულყრათა შორის კოგნიტური აქტივობის სრული აღდგენა ვერ ხერხდება, ან შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს კოგნიტური კონფუზიის და/ან ქცევითი დარღვევების გახანგრძლივებულ ეპიზოდებს ავტომატიზმებით, ან მათ გარეშე, ასევე, ცნობიერების სრული, ან ნაწილობრივი დაკარგვის ეპიზოდებს. გენერალიზებული არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსის დიფერენციული დიაგნოზი დამოკიდებულია ევგ-ზე, სადაც ვლინდება მუდმივი, ან განმეორებითი ლოკალიზებული პაროქსიზმული აქტივობა, ხშირად – ვარიაბელური ლოკალიზაციით.

განტიერთვის ლოკალიზაციასა და გავრცელებაზე დამოკიდებულებით, პარციული არაკონვულსიური სტატუსი შესაძლოა, ასევე, მანიფესტირდეს გახანგრძლივებული არამოტივირებული შიშის შეტევის, გახანგრძლივებული აფაზიის, გახანგრძლივებული იქტური სიბრმავის (*Status Epilepticus Amauriticus*), ან მხედველობითი ჰალუცინოზის სახით. გახანგრძლივებული იქტური პარეზი (*სომატოინჰიბიციური სტატუსი*) წარმოადგენს არაკონვულსიური სტატუსის განსხვავებულ ფორმას, რომლის დიფერენცირება ტოდის პარეზისგან ხშირად გაძნელებულია. არაკონვულსიურმა სტატუსმა, ასევე, შე-

საძლებელია მიიღოს გახანგრძლივებული „აურის“ სახე, რომელსაც ხანგრძლივი ვისცერული ან სენსორული სიმპტომები ახასიათებს. სხვა სტრუქტურულ მიზეზებს შორის, გახანგრძლივებული ეპიზოდის მიზეზი შესაძლოა იყოს ქერქული დისპლაზია. თერაპიული მიდგომა პარციალური არაკონველსიური ეპილეფსიური სტატუსის დროს, ზოგადად, არ განსხვავდება სხვა ტიპის სტატუსების მართვისგან. თუმცა, მედიკამენტის მიღების საჭიროების და დროის კრიტერიუმის შესახებ მიდგომა არაერთგვაროვანია. კონველსიური ეპილეფსიური სტატუსის მკურნალობისას მედიკამენტების ჭარბი და არამართებული გამოყენების გამო, არაკონველსიური სტატუსის მკურნალობა ხშირად ყურადღების მიღმა რჩება. სედაციური პრეპარატების ჭარბი გამოყენება ხშირად იწვევს ჰოსპიტალიზაციის დაყოვნებას და აუარესებს გამოსავალს. არასედაციური ანტიეპილეფსიური პრეპარატების გამოყენება, მათი ნაკლებად გამოხატული გვერდითი ეფექტების გამო, მოწოდებულია ბევრი ნევროლოგის მიერ.

### რეფრაქტერული ეპილეფსიური სტატუსი

რეფრაქტერული ეპილეფსიური სტატუსი განისაზღვრება როგორც სტატუსი, რომლის დროსაც ტრადიციული ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების გამოყენება უეფექტოა გულყრების მაღალი რეზისტენტობის გამო. აღნიშნული კლინიკური სიტუაცია არც თუ იშვიათია და აღინიშნება ეპილეფსიური სტატუსის მქონე პაციენტთა 1/4-ში. ავადობა და სიკვდილიანობა განსაკუთრებით მაღალია გახანგრძლივებული გულყრების დროს. მნიშვნელოვანია, რომ მედიკამენტების მიმართ რეზისტენტობა დოკუმენტირებული იყოს მკურნალობის დანყების მაქსიმალურად ადრეულ ეტაპზე.

კონველსიური ეპილეფსიური სტატუსის დიაგნოსტიკა არ არის დაკავშირებული სირთულეებთან, არაკონველსიური სტატუსი კი განსაკუთრებულ ყურადღებას საჭიროებს, მეტადრე – კომპატოზურ პაციენტებში. ამის გამო გახანგრძლივებული ეგგ-მონიტორინგი ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში განსაკუთრებით მნიშვნელოვან ეტაპს წარმოადგენს. რეფრაქტერულ ეპილეფსიურ სტატუსს, რომელიც გრძელდება 24 საათზე მეტ ხანს გრძელდება, ეწოდება „სუპერეფრაქტერული ეპილეფსიური სტატუსი“. რეფრაქტერული სტატუსი არც ისე ხშირია, მაგრამ მისი გამოსავალი უმეტესად უკიდურესად მძიმეა.

რეფრაქტერული ეპილეფსიური სტატუსის მქონე პაციენტები დაუყონებლივ უნდა მოთავსდნენ ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, რათა უზრუნ-



ველყოფილი იყოს საანესთეზიო აგენტების გამოყენება და მოსალოდნელი კომის ეფექტიანი მართვა. თუ პირველი და მეორე რიგის ანტიეპილეფსიური მკურნალობა უეფექტოა, მაშინ უნდა განხორციელდეს კომის გამონევა მიდაზოლამის, ნატრიუმის თიოპენტალის ან პროპოფოლის გამოყენებით. საანესთეზიო საშუალებების გამოყენება უნდა მოხდეს ლოკალური პროტოკოლის მიხედვით. ყველა აგენტს აქვს გარკვეული რისკი: თიოპენტალის გამოყენება დაკავშირებულია ჰიპოტენზიასა და გულის უკმარისობასთან და უკუნაჩვენებია კარდიოგენური შოკის ან სეფსისის დროს; ინტრავენური პროპოფოლის მიღება მაღალი დოზებით ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ასოცირებულია „პროპოფოლის ინფუზიის სინდრომთან“, რომელსაც ახასიათებს მეტაბოლური აციდოზის, რაბდომიოლიზის, ჰეპატომეგალიის და თირკმლის უკმარისობის განვითარება; მიდაზოლამის გამოყენება დაკავშირებულია რესპირაციული დისტრესის და მეტაბოლური აციდოზის განვითარებასთან.

რეფრაქტერული ეპილეფსიური სინდრომის დროს მოწოდებულია სხვა მედიკამენტებიც. ზოგიერთი მათგანი შესწავლილია მცირე არარანდომიზებული კვლევებით. კეტამინი და NMDA გლუტამატის რეცეპტორის აგონისტი და იზოფლუორანი საკმაოდ ეფექტიანია რეფრაქტერული ეპილეფსიური სტატუსის გარკვეულ შემთხვევებში. კეტამინის პრაქტიკული გამოყენება რეფრაქტერული ეპილეფსიური სტატუსის მქონე ბავშვებში შედარებით ნაკლები სიხშირით ხდება; ამიტომაც, მისი გვერდითი მოვლენების სრული სპექტრი გამოკვლეული არ არის, შემოიფარგლება მხოლოდ ჰიპერსალივაციით და ლვიძლის ცილების მომატებით.

რეფრაქტერული ეპილეფსიური სტატუსის პროგნოზი არაკეთილსაიმედოა; კარგი გამოსავალი აღწერილია გახანგრძლივებული კომის და ადრეული პოსპიტალიზაციის შემთხვევებში. ხანგრძლივი პროგნოზი დამოკიდებულია ეტიოლოგიურ ფაქტორზე. განსაკუთრებით არაკეთილსაიმედოა პროგნოზი ენცეფალითით გამოწვეული რეფრაქტერული სტატუსის დროს.

## ნელი ძილის ელექტრული ეპილეფსიური სტატუსი

### ნელი ძილის ენცეფალოპათიის ეპილეფსიური სტატუსი

ნელი ძილის ენცეფალოპათიის ეპილეფსიურ სტატუსს აქვს მრავალფეროვანი კლინიკური გამოვლინება (კოგნიტური, მოტორული, ქცევითი დარღვევებით და მრავალფეროვანი გულყრის ტიპით), რასაც თან ახლავს ეგზ-ზე პაროქსიზმული აქტივობა, აღმოცენებული, ძირითადად, ნელი ძილის დროს.

აღნიშნული აქტივობა მორფოლოგიურად წარმოდგენილია გახანგრძლივებული სპაიკებით და ტალღებით, ან ძილში რეგისტრირებული სტატუსით. მიიმე შემთხვევებში ეეგ-ზე რეგისტრირდება დიფუზური, ბილატერალური ნელი (<2.0 ჰც) სპაიკ-ტალღოვანი კომპლექსები, რომელიც იკავებს ძილის საერთო ჩანაწერის 85%-ს ან მეტს.

აღნიშნული სინდრომის დასახასიათებლად მნიშვნელოვან კომპონენტს წარმოადგენს არა სპაიკ-ტალღების პროცენტული წილი ეეგ-ჩანაწერზე, არამედ ნეიროკოგნიტური დარღვევის თანაარსებობა ეეგ-ზე რეგისტრირებულ პაროქსიზმულ აქტივობასთან ერთად ძილის დროს. აღნიშნულ სინდრომს სრულიად მართებულად უწოდეს „პენელოპეს სინდრომი: სინყნარე დღისით, სპაიკინგი ღამით“, სადაც დღე-ღამური „სინყნარე“ გადაფარულია „ეეგ-სპაიკინგით ძილის დროს“.

დიფუზური სპაიკ-ტალღების მსგავსი ეეგ-აქტივობა მოიცავს თავის ტვინის სხვა უბნებს, პასუხისმგებელს სხვა აღმასრულებელი ფუნქციების შესრულებაზე. აღწერილია თხემში გახანგრძლივებული ეეგ-განტვირთვების შემთხვევები, კლინიკურად გამოვლენილი აპრაქსიით და ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომის მსგავსი მექანიზმით. ეპილეფსია შეიძლება გამოვლინდეს, როგორც სიარულის დარღვევა, რომელიც ადვილად ემორჩილება კორიკოსტეროიდებით მკურნალობას.

ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომი ძალზე პეტეროგენურია. ზოგიერთი ბავშვის შემთხვევაში მუდმივად რჩება ექსპრესიული მეტყველების დარღვევები, ან მეტყველების დაზიანების კომპლექსური პატერნი; სხვა შემთხვევაში ძილში რეგისტრირებული გახანგრძლივებული სპაიკ-ტალღოვანი განტვირთვის პატერნი არ ვლინდება.

დაავადების მექანიზმი უცნობია. პეტ-კვლევით დგინდება პეტეროგენური დაზიანებები. მაგნეტონეცეფალოგრაფიული კვლევით აღმოჩნდა, რომ სპაიკების წარმოქმნის ძირითადი ლოკაციაა მარცხენა სმენის არე, ინტერიქტური განტვირთვები პასუხისმგებელია აფაზიის ჩამოყალიბებაზე.

როგორც ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომი, ისე ნელი ძილის ელექტრული ეპილეფსიური სტატუსი წარმოადგენს ეპილეფსიური ენცეფალოპათიის მაგალიტს, რომლის დროსაც რელიეფურად ვლინდება სუბკლინიკური განტვირთვები. აღნიშნული სინდრომების პათოგენეზური მექანიზმი ამტკიცებს, რომ ეპილეფსია არ შემოიფარგლება მხოლოდ გულყრებით და უფრო პერვაზიული ეფექტი აქვს. მართლაც, ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომის ზოგიერთ შემთხვევაში ვლინდება უფრო დიფუზური დისფუნქცია, მაგალითად, შუბლის წილების



ჩართვა პროცესში. თავის ტვინის გარკვეულ უბანში განვითარებული გარდამავალი დეფიციტი, მაგალითად, წინა ოპერკულური სინდრომი, ასევე, დაკავშირებულია ინტენსიურ, ლოკალიზებულ პაროქსიზმულ ეგ-აქტივობასთან.

აღნიშნული სინდრომის მკურნალობა უპირატესად უეფექტოა. ანტიკონვულსიური აგენტები ვერ ახდენს პაროქსიზმული აქტივობის დათრგუნვას და ვერ აუმჯობესებს მეტყველებით ფუნქციებს. იშვიათად შესაძლებელია გარკვეული ეფექტის მიღწევა წელი ძილის ელექტრული სტატუსის სამკურნალო ანტიეპილეფსიური საშუალებებით. კორტიკოსტეროიდები, ან ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით მკურნალობა საკმაოდ მიღებული მეთოდია. ამგვარი მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს 1 წლის განმავლობაში, ან უფრო ხანგრძლივად. დაავადების ადეკვატური მართვისთვის დიდი მნიშვნელობა აქვს ადრეულ დიაგნოსტიკას და მკურნალობის მყისიერ დაწყებას, რაც შედარებით კეთილსაიმედო შორეული გამოსავლის წინაპირობაა. რამდენიმე ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი შედარებით ეფექტიანია, მათ შორისაა ვალპროის მჟავა, დიაზეპამი, ეთოსუქსიმინი, კლობაზამი და კლონაზეპამი. მონაცემები ლამოტრიჯინის, სულთიამის, ფელბამატის, ვიგაბატრინის, ლევეტირაცეტამის, ცდომილი ნერვის სტიმულაციის და კეტოგენური დიეტის შესახებ ძალზე მწირია. კარბამაზეპინი, ფენობარბიტონი და ფენიტონი იწვევს დაავადების მიმდინარეობის გაუარესებას. არსებობს მხოლოდ ერთეული მონაცემები მკურნალობასა და მეტყველების უნარებს შორის კავშირის შესახებ; ამასთან, ეს მონაცემები ჰიპოთეზურია და საჭიროებს დადასტურებას კვლევებით.

## არაეპილეფსიური პაროქსიზმების დიფერენციული დიაგნოზი

ეპილეფსია ბავშვთა ასაკის ყველაზე მნიშვნელოვანი ნევროლოგიური დაავადებაა, რომელსაც ახასიათებს პაროქსიზმული მიმდინარეობა; ამავე დროს, გასათვალისწინებელია სხვა პაროქსიზმული მდგომარეობების არსებობაც ამ ასაკობრივ ჯგუფში. ეპილეფსია სხვა პაროქსიზმული მოვლენების არსებობის დროს ხშირად არამართებულად დიაგნოსტირდება. არასწორი დიაგნოსტიკა სიხშირე 20-30%-ია. დიაგნოსტიკური უზუსტობები განსაკუთრებით ხშირია პირველი გულყრის შემდეგ. არასწორად ინტერპრეტირებული ეპილეფსიის დიაგნოზი ხშირად საკმაოდ მძიმე შედეგებს იწვევს. ამრიგად, ყველა პაციენტი საეჭვო ეპილეფსიით უნდა შეფასდეს ბავშვთა ნევროლოგის მიერ, რაც ზოგიერთ განვითარებად ქვეყანაში ყოველთვის შესაძლებელი არ არის.

ქვემოთ, მონოგრაფიის მომდევნო მონაკვეთში განხილულია ყველაზე ხშირი არაეპილეფსიური პაროქსიზმები.

## ანოქსიური შეტევები

ანოქსიური შეტევების მიზეზია ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ქერქული ჰიპოქსიური დეფიციტი ანოქსიის, ან ჰიპოქსიის გამო. ისინი შეიძლება განვითარდეს ბევრი მიზეზის გამო: ბრადიკარდია, სიხშირით  $< 40'$ , ტაქიკარდია, სიხშირით  $> 150'$ , ასისტოლია 4 წამზე ხანგრძლივად, სისტოლური წნევა,  $< 50$  mmHg, ან ვენური  $O_2$  წნევა,  $< 20$  mmHg.

ქერქული ჰიპოქსია იწვევს ცნობიერების და პოსტურული ტონის კარგვას. მძიმე შემთხვევებში თავის ტვინის ლეროს ტონოგენური ცენტრების გამოთავისუფლება კორტიკორეტიკულური ინჰიბიციიდან იწვევს დეკორტიკაციულ რიგიდობას და/ან ოპისტოტონუსს. ქერქული ჰიპოქსიის დონის მატება იწვევს დომინანტური ქერქული რითმების სიხშირის შემცირებას, რასაც მოსდევს ეეგ-ზე ბიოლექტრული აქტივობის ამპლიტუდის კლება. ჰიპოქსიის კორექციასთან ერთად, ნელი ტალღები ისევ ჩნდება და ისინი სინქრონიზდებიან კიდურების კრთომით მოძრაობებთან. ანოქსიური შეტევები შეიძლება განვითარდეს სხვადასხვა მექანიზმით (ცხრ. 21).

### ცხრილი 21. ანოქსიური შეტევების შესაძლო მექანიზმი

|                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>სუნთქვის შეკავება</b></p> <p>გახანგრძლივებული ამოსუნთქვის აპნოე და ვენტილაციის/პერფუზიის შეუსაბამობა, ან ფილტვშიდა შუნტი, რომელიც განაპირობებს ციანოზის განვითარებას</p> |
| <p><b>ოპსტრუქციული აპნოე</b></p> <p>განსაკუთრებით – გამოღვიძების აპნოე, ასოცირებული კუჭ-ნაწლავის რეფლუქსთან</p>                                                                |
| <p><b>მოხრჩობის შეგრძნება</b></p> <p>სპონტანური მოხრჩობის შეგრძნება, ან სტრანგულაცია</p> <p>ჩვილის ანოქსიური შეტევის გამოწვევა მოზრდილის მიერ (მიუნჰაუზენის სინდრომი)</p>      |
| <p><b>ვალსაფას მანევრი</b></p> <p>შესაძლოა შეასრულოს გარკვეული როლი სუნთქვის შეკავებაში</p> <p>შესაძლოა შეასრულოს გარკვეული როლი თვითინდუცირებადი სინკოპეს განვითარებაში.</p>  |

|                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>გულის დაავადებები</b></p> <p>სარქველის (აორტის სტენოზი)</p> <p>გულის თანდაყოლილი ციანოზური დაავადება</p> <p>პარკუჭოვანი ტაქიარითმიები</p> <p>„სუსტი“ სინუსის სინდრომი</p> |
| <p><b>გულის წასვლა და რეფლექსური ანოქსიური შეტევები</b></p> <p>შეიძლება ჩაანაცვლოს „ჭეშმარიტი“ სუნთქვის შეკავების ეპიზოდები</p>                                                 |
| <p><b>სხვა ცირკულაციური სინკოპები</b></p> <p>ვაგოვავუსური სინკოპე</p> <p>„ჰიპერვაგიზმი“, კაროტიდული სინუსის დაავადება</p>                                                       |

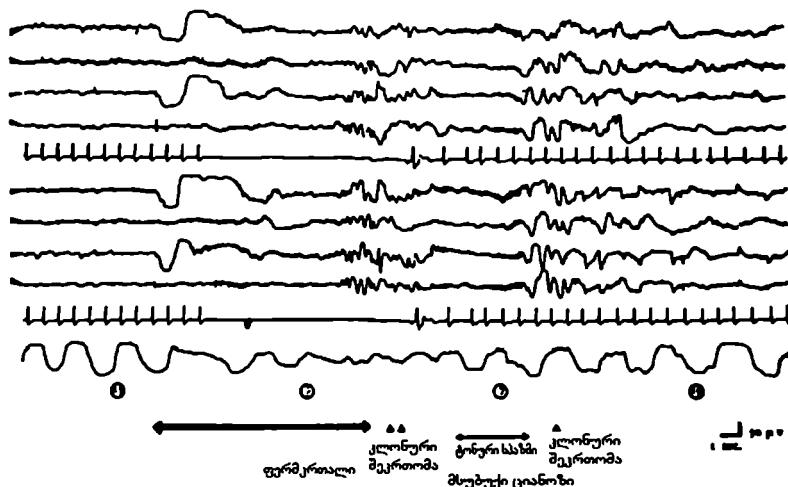
## რეფლექსური სინკოპე

სინკოპე ნიშნავს გონების და პოსტურული ტონის კარგვას თავის ტვინის ენერგეტიკული სუბსტრატის შემცირების გამო, რაც, თავის მხრივ, განაპირობებს ჟანგბადით გაჯერებული სისხლით ცერებრული პერფუზიის შემცირებას. შედეგად ვითარდება ჟანგბადის შემცველობის იზოლორებული კლება, ან მისი კომბინაცია ცერებრულ ჰიპოპერფუზიასთან. დაბალი პერფუზია, ჩვეულებრივ, კარდიოინჰიბიტორული მექანიზმის შედეგია, რომლის გადაცემა ხდება ცდომილი ნერვის, ან ვაზოდეპრესორული მექანიზმის საშუალებით. აღნიშნული პროცესი ზოგჯერ განაპირობებულია პირველადი გულისმიერი პათოლოგიით. გულის წასვლის დროს ცნობიერების კარგვას წინ უძღვის თავში სიმსუბუქის, სისუსტის, ან საგნების დაშორების შეგრძნება. ტონუსის დაქვეითებას პროგრესული ხასიათი აქვს და საბოლოოდ შეიძლება ძირს ვარდნის ეპიზოდი გამოიწვიოს. ასეთ შემთხვევებში ხშირია ენის მოკვნეტა და უნებლიე შარდვა.

სინკოპეს დიაგნოზი ემყარება ემოციური სტიმულის, სტრესის ან არახელსაყრელი სოციალური გარემოს არსებობას. ზოგჯერ გულის წასვლა ვითარდება ერთი და იგივე მოქმედების შესრულების დროს, როგორიცაა, მაგალითად, აბაზანიდან ამოსვლა, თმის დავარცხნა და ა.შ. ზოგიერთი ტრიგერი იმდენად ტიპურია, რომ არც კი საჭიროებს დეტალურ გამოკვლევას კლინიკური დიაგნოზის დასმისთვის, მაგალითად, ვენოპუნქტურა, ყურის გახვრეტა და ა.შ. შეტევის დროს პაციენტი ხდება ფერმკრთალი, აღინიშნება თვალების ვერტიკალური დევიაცია, შესაძლოა ბრადიკარდია.

თუ შეტევა კლინიკურად ტიპური არ არის, დიაგნოსტიკის დროს საჭიროა 12-არხიანი ელექტროკარდიოგრაფიის (ეკგ) ჩატარება; ეეგ-ია კი საჭირო არ არის. აუცილებელია იმის გათვალისწინება, რომ ტიპური განვითარების მქონე ბავშვების 2%-ში აღინიშნება სხვადასხვა ტიპის განტვირთვები, მაგალითად, როლანდის მახვილი ტალღები. აღნიშნული „დარღვევა“ დიაგნოსტიკურ უზუსტობას იწვევს. თვალეზე კომპრესიას ეეგ-ის რეგისტრაციის დროს რაიმე სახის დიაგნოსტიკური ღირებულება არ აქვს.

ზოგჯერ, ეპილეფსიური შეტევა შეიძლება გამოწვეული იყოს სინკოპეთი პროვოცირებული შიპოქსიით. ასეთ შემთხვევებს ანოქსიურ-ეპილეფსიური გულყრები ეწოდება. ისინი შეიძლება იყოს საკმაოდ ხანგრძლივი და სტატუსური მიმდინარეობაც კი მიიღოს (სურ. 53).



სურათი 53. ანოქსიური შეტევა, გამოწვეული თვალის კაკლებზე კომპრესიით. ოკულური წნევა, გამოსახული პორიზონტალური ისრით, იწვევს გულის ასისტოლიის განვითარებას ეეგ-ზე ნელი ტალღების აღმოცენებიდან რამდენიმე წამის შემდეგ. პაციენტს აღენიშნება სიფერმკრთაღე და ორი კლონური გულყრა. მოგვიანებით ეეგ-ზე რეგისტრირდება ამპლიტუდის მკვეთრი დაქვეითება, ბიჭი ხდება ციანოზური და აღინიშნება ტონური სპაზმის განვითარება (მეორე პორიზონტალური ისარი). გულის შეკუმშვის საპასუხოდ ეეგ-ზე ხელახლა ჩნდება ნელი ტალღები და მას კლინიკურად მოსდევს კლონური შეტევების აღმოცენება.





გულის არითმია შეიძლება განვითარდეს ეპილეფსიური განტვირთვის გამო, გარკვეულ შემთხვევებში პროცესში ჩაირთავს რა კარდიორეგულაციურ ფერენტაციას. ამგვარმა ფენომენმა (ეპილეფსიურ-ანოქსიური შეტევა) შეიძლება გარკვეული როლი შეასრულოს ეპილეფსიის მქონე პაციენტების უეცარი სიკვდილის განვითარებაში. ამგვარი შეტევების დროს ეპილეფსიური ბუნების დადგენა საკმაოდ რთულია. ასეთ შემთხვევებში სახლის პირობებში რეგისტრირებული ვიდეოჩანაწერიგარკვეულ დიაგნოსტიკურ როლს ასრულებს.

სინკოპეტა დიდი ნაწილს აქვს უეცარი დასაწყისი. კლონური მოძრაობები აღინიშნება შემთხვევათა 50%-ში, ხოლო უნებლიე შარდვა – 10%-ში. სინკოპე შეიძლება განვითარდეს როგორც მჯდომარე, ისე მწოლიარე მდგომარეობაში. მას შეიძლება წინ უძღვოდეს ჰალუცინაციები, ან პოსტიქტური კონფუზია, რომლის დროსაც მისი გარჩევა ეპილეფსიური გულყრისგან თითქმის შეუძლებელია. ვაზოვადუსური სინკოპე, ძირითადად, კეთილთვისებიანი მიმდინარეობისაა, თუმცა, მას თან ახლავს გარკვეული შფოთვა. მკურნალობა, ძირითადად, გულისხმობს ფსიქოთერაპიას; ზოგჯერ საჭირო ხდება ატროპინით მკურნალობა.

ვაზოვადუსური სინკოპე ხშირად ოჯახური შემთხვევების სახით ვითარდება, თუმცა, დამემკვიდრება არ მოიცავს მენდელის დამემკვიდრების წესებს.

სინკოპე შეიძლება განვითარდეს ცხელების მქონე ბავშვებში. ამგვარი შემთხვევები ხშირად შეცდომით დიაგნოსტირდება ფებრილურ გულყრებად. ოკულოკარდიული რეფლექსი იწვევს გულის რითმის შენელებას და შეიძლება პაციენტის არაეპილეფსიური შეტევის მსგავსი გულყრის განვითარება განაპირობოს. ეს მექანიზმი უნივერსალური არ არის, რამეთუ მკვეთრი ოკულოკარდიული რეფლექსი ყოველთვის არ გამორიცხავს ფებრილური გულყრის განვითარებას.

ნიაპრაზინი – ანტიჰისტამინური საშუალება ასოცირებულია გულის წასვლასა და გონების კარგვასთან; გონების დაკარგვა ასოცირებულია ჰიპოტონიასთან და სიფერმკრთალებს, არის ხანმოკლე და ვითარდება პრეპარატის შენოვიდან 30 წუთში.

## სუნთქვის შეკავების შეტევები

სუნთქვის შეკავების ეპიზოდები აღინიშნება 5 წლამდე ასაკის ბავშვთა 4%-ში. არსებობს მისი ორი ძირითადი ფორმა: ციანოზური და სიფერმკრთალით მიმდინარე. აღნიშნულ ორ ფორმას განსხვავებული მექანიზმი აქვს. სი-

ფერმკრთალით მიმდინარე შეტევების დროს ბავშვს აღენიშნება კისრის კუნთების ექსტენზორული მოძრაობები და იგი თითქმის სრულად კარგავს გონებას. აღნიშნულ შეტევას რეფლექსური ჰიპოქსიური სინკოპე ეწოდება, რომლის ტრიგერი შესაძლოა იყოს მტკივნეული გამღიზიანებელი, ან ემოცია.

სუნთქვის შეკავების ციანოზური ეპიზოდები პროვოცირდება შიშით, ტკივილით, სიბრაზით, ან ფრუსტრაციით. ბავშვი ტირის თავგანწირვით, შემდეგ აკავებს სუნთქვას ამოსუნთქვის ფაზაში. აღნიშნული ინვეეს ციანოზს, რაც საბოლოოდ განაპირობებს გონების და კუნთთა ტონუსის დაკარგვას. ამ უკანასკნელს შეიძლება მოჰყვეს სხეულის უეცარი რიგიდობა ამოსუნთქვამდე და შეტევა საბოლოოდ სრულდება. პოლიგრაფიული ჩანაწერით ეგ-ზე აღინიშნება შენელების არსებობა თანხლებული ბრადიკარდიით. მიუხედავად საკმაოდ დრამატული სცენისა, სუნთქვის შეკავების ეპიზოდები საკმაოდ კეთილთვისებიანი მდგომარეობაა. ციანოზური სუნთქვის შეკავების ეპიზოდების მექანიზმი სრულყოფილად შესწავლილი არ არის. ჟანგბადის დესატურაცია და ცერებრული სისხლის ნაკადის შემცირება ინტრათორაკული წნევის გაზრდის გამო შემცირებული ვენური ინფლუქსით მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მის განვითარებაში. თუმცა, ციანოზი ვითარდება ძალიან სწრაფად, ინტრაპულმონური მარჯვენა-მარცხენა შუნტი ყალიბდება ვენტილაციასა და პერფუზიას შორის შესაბამო ურთიერთქმედების გამო.

სასურველია, ერთმანეთისგან გაიმიჯნოს სუნთქვის შეკავების ეპიზოდები და ტირილით გამოწვეული ე.წ ჩაბჟირებები. ამ უკანასკნელის დროს ბავშვი ტირის გონების დაკარგვამდე, 1-3 წუთის განმავლობაში. იშვიათად სუნთქვის შეკავების ეპიზოდები შეიძლება ლეტალურად დასრულდეს მისი განმაპირობებელი ეტიოლოგიური ფაქტორის გამო. ამგვარი იშვიათი გამონაკლისის გარდა, დაავადებას, როგორც წესი, კეთილთვისებიანი მიმდინარეობა ახასიათებს.

სიფერმკრთალით მიმდინარე სუნთქვის შეკავების ეპიზოდები შეიძლება განვითარდეს იზოლირებულად, ან შეენაცვლოს ციანოზურ ფორმას. იგი აღინიშნება ბავშვთა  $\approx 19\%$ -ში. ამ ტიპის შეტევა პროვოცირდება ტკივილით, უპირატესად, ამ საკისთვის მეტ-ნაკლებად ჩვეული ქალას ტრავმისას, ბავშვი კარგავს გონებას, რომელსაც მოსდევს ტირილი, ან შეიძლება აღინიშნოს ტირილის გარეშეც. სიფერმკრთალე საკმაოდ რელიეფურია. სხეულის კუნთების რიგიდობა საკმაოდ დამახასიათებელი ნიშანია. საკმაოდ ხშირად შეტევა ასოცირებულია ასისტოლიის პერიოდთან (კარდიო-ინჰიბიციური სინკოპე), რომელიც შეიძლება გამოწვეული იყოს თვალის კაკლებზე ზეწოლით. ხშირია უნებლიე შარდვის ეპიზოდები. ტონური შეტევა ეგ-ზე რეგისტრირდება ამპლიტუ-

დის დაქვეითების სახით, რასაც მოსდევს ნელი ტალღების აღმოცენება. ტონური ფაზის შემდეგ ზოჯგერ აღინიშნება ერთეული კლონური შეტევები.

სიფერმკრთალით მიმდინარე ეპიზოდები უფრო ხშირად დიაგნოსტიკდება ეპილეფსიად, ვიდრე ციანოზით მიმდინარე მსგავსი მოვლენები. დიაგნოზის საკვანძო კომპონენტი ისაა, რომ ამგვარი ეპიზოდები სხვადასხვა გამლიზიანებით პროვოცირდება. აღნიშნული ფორმის გამოსავალიც ასევე კეთილსაიმედოა. აუცილებელია პაციენტის და მისი მეურვის დარწმუნება იმაში, რომ ეპიზოდი არ არის საზიანო და სპონტანურად უკუგანვითარდება. იშვიათად საჭირო ხდება ფსიქიატრის ჩართვა. ფარმაკოლოგიური მკურნალობა მონოდებული არ არის.

## რეფლექსური სინკოპეს იშვიათი ფორმები

თვითინდუცირებული რეფლექსური სინკოპე იშვიათია, ამასთან, მნიშვნელოვან დიაგნოსტიკურ სირთულეებს იწვევს. ამგვარი სინკოპე აღინიშნება ფსიქოსოციალური, ან კოგნიტური დეფიციტის მქონე პირებში. ისინი ხშირად არასწორად ინტერპრეტირდება აბსანსებად, ან ვარდნის შეტევებად. შეეტევის დროს ბავშვი წყვეტს სუნთქვას, ხდება მუცლის და გულმკერდის ექსტრაქცია, დადებითია ვალსაეას მანევრი. რამდენიმე წამის შემდეგ ბავშვი ხდება ფერმკრთალი, აღინიშნება ტონუსის დაქვეითება კისრის და ქვედა კიდურების კუნთებში, რაც საბოლოოდ განაპირობებს ვარდნას. მსგავსი ფენომენი ხშირია რეტის სინდრომის მქონე გოგონებში, რომელთაც ვარდნის მსგავს შეტევას ჩაენცვლება ჰიპერვენტილაციის შეტევები; იშვიათად შეიძლება გამოვლინდეს ნორმალური ქცევის მქონე ბავშვებშიც. დიაგნოზი ემყარება პოლიგრაფიულ კვლევას. დიდი მნიშვნელობა აქვს შეტევის ვიდეო- და აუდიოჩანაწერს, სადაც კარგად ვლინდება სუნთქვის დეფიციტი „სუნთქვის შეკაების“ შეტევის დროს. ეეგ- და ეკგ-კვლევით ხდება შეტევის ობიექტური დოკუმენტირება: ამ ტიპის ბავშვთა დაახლოებით 50%-ში ეკგ-ზე შეტევიდან დაახლოებით 10 წამის შემდეგ აღინიშნება ტაქიკარდია და QRS-ის ამპლიტუდის შემცირება – რებაუნდის ბრადიკარდია, ხოლო ეეგ-ზე რეგისტრირდება ნელი აქტივობა.

მკურნალობა საკმაოდ რთულია. ფენფლურამინი, ნატრექსონი და „მოჭიდავის“ ქამარი შესაძლოა იყოს ეფექტიანი, თუნდაც, ხანმოკლე პერიოდით.

## რესპირაციული ობსტრუქციით გამოწვეული ანოქსიური შეტევები

რესპირაციული ობსტრუქციით გამოწვეული ანოქსიური შეტევა ბავშვებში იშვიათია, თუმცა, შემთხვევითი ასპირაციის ეპიზოდები შეიძლება განვითარდეს. შედარებით ხშირია მშობლის (დედის) მიერ გამოწვეული ასპირაციის ეპიზოდები, როდესაც ლაქტაციის დროს დედა მჭიდროდ მიიბჯენს ბავშვის სახეს საკუთარ გულმკერდთან. მას ეწოდება მიუნჰაუზენის სინდრომი. დიაგნოზი საკმაოდ რთულია. იგი ვერიფიცირდება პოლიგრაფიული ჩანანებით, ან დეტალური ეეგ-მონიტორინგით.

### გულისმიერი წარმოშობის სინკოპე

გულისმიერი წარმოშობის სინკოპე, ვაზოვაგუსურ რეფლექსურ, ან კარდიონიზიციურ შეტევებთან შედარებით, უფრო იშვიათია –  $\approx 6\%$ . მნიშვნელოვანია იმის გაცნობიერება, რომ გულისმიერი წარმოშობის სინკოპე შესაძლოა განვითარდეს საკმაოდ მძიმე სამედიცინო მდგომარეობის დროს, რომელიც შესაძლოა ლეტალურადაც კი დასრულდეს. ამიტომ, პრევენციული მკურნალობა და მონიტორინგი წამყვანი კომპონენტია მის მართვაში.

სინკოპეს გამოწვევი გულისმიერი დარღვევებია: სარქელის დაზიანება – აორტის სტენოზი, პოსტოპერაციული ბლოკადა, კარდიომიოპათია და გულის რითმის დარღვევები ვოლფ-პარკინსონ-ვაითის სინდრომის, თანდაყოლილი ატრიოვენტრიკულური ბლოკადის და გახანგრძლივებული Q-T ინტერვალის სინდრომის დროს. აღნიშნული სინდრომები ვითარდება იონური არხების პათოლოგიის გამო, რომელიც მოიცავს ნატრიუმის და კალიუმის სპეციფიკურ არხებს და აერთიანებს რამდენიმე სინდრომს (გრძელი და მოკლე Q-T სინდრომი, ბურგადას სინდრომი, ვარდ-რომანოს სინდრომი, ჯერველ-ლანგენილსენის სინდრომი). გრძელი Q-T სინდრომი (LQTS) გულის გამტარებლობის დარღვევის ყველაზე ხშირი ფორმაა, რომელიც ძალიან ჰგავს „ეპილეფსიურ გულყრას“.

მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევებით დასტურდება სულ მცირე შეიდი სხვადასხვა Q-T სინდრომი, მათ შორის – 7q35-q36 ქრომოსომის კალიუმის არხის მუტაცია (LQT2), კალიუმის არხის ცილის მუტაცია მე-3 ქრომოსომაზე (LQT3), ras-1 ცილის გენის მუტაცია მე-11p ქრომოსომაზე. ისინი მემკვიდრული დაავადებებია, ძირითადად – აუტოსომურ-რეცესიული, ან დომინანტური. თანმხლები სიმპტომებია, მაგალითად, სიყრუე ჯერველ-ლანგენილსენის

სინდრომის დროს. ყველა აღნიშნული სინდრომი ადვილად ახდენს ეპილეფსიის შენიღბვას და იწვევს უეცარი სიკვდილის განვითარებას.

შეტევის აღმოცენება ძილის, ან ვარჯიშის დროს მნიშვნელოვანი დამხმარე სადიაგნოსტიკო ნიშანია. ეპიზოდის ტრიგერი შესაძლოა იყოს ემოცია, ან სტრესი. ამგვარ სიტუაციაში, მით უფრო – თუ ადგილი აქვს ოჯახურ ისტორიას, ან „ეპილეფსიით“ გამოწვეულ უეცარ სიკვდილს, გულმკერდის ტკივილის ეპიზოდს ანამნეზში, გულის მანკის არსებობას, საჭირო ხდება სრული კარდიოლოგიური კვლევა. შემთხვევათა დიდ ნაწილში კორეგირებული Q-T ინტერვალი, ასევე, გახანგრძლივებულია, თუმცა, შეიძლება აღინიშნოს გულისმიერი სინკოპე ნორმალური Q-T ინტერვალითაც. ამდენად, აუცილებელია ეკგ-ის და ეეგ-ის რეგულარული მონიტორინგი ყველა იმ ბავშვთან, რომელსაც აღენიშნება აუხსნელი ეტიოლოგიის გონების კარგვა.

ჰიპერპნოეს და ციანოზის მწვავე ეპიზოდები თანდაყოლილი ციანოზური კარდიომიოპათიის საკმაოდ ხშირი კლინიკური სიმპტომებია. ისინი იწვევს გონების კარგვას და შეიძლება თან ახლდეს სისხლძარღვოვანი წარმოშობის ჰემიპლეგია. მძიმე აპნოე შეიძლება, ასევე, წარმოადგენდეს ალტერნაციული ჰემიპლეგიის სინდრომის ნიშანს.

## აპნოეს და ბრადიკარდიის შეტევები ჩვილებში

### ჩვილების უეცარი სიკვდილის სინდრომი

უეცარი სიკვდილი წინამდებარე მონოგრაფიაში განხილული არ იქნება. ამასთან, ჩვილების უეცარი სიკვდილის გარკვეული საკითხები შესაძლოა ადვილად ინტერპრეტირდეს ეპილეფსიურ გულყრად, მით უფრო, თუ მსგავსი შეცდევას სხვადასხვა ნევროლოგიური დარღვევის მქონე ბავშვში განვითარდა. ნაკლებად მძიმე შემთხვევებში შეიძლება განვითარდეს აპნოეს ხანმოკლე ეპიზოდები ჰიპო- ან ჰიპერტონიით, სახის კანის ფერის შეცვლა, რაც ხშირად არასწორად ინტერპრეტირდება ეპილეფსიურ შეტევად. ამგვარი მოვლენები აღინიშნება სიცოცხლის პირველ დღეებში პრაქტიკულად ჯანმრთელ ჩვილებში.

გულყრასთან დაკავშირებული სიკვდილის ყველაზე ხშირი მიზეზი ბავშვებში არის უეცარი სიკვდილი ეპილეფსიის დროს (SUDEP). იგი შედარებით იშვიათია ბავშვებში; რისკი იზრდება მაშინ, თუ ეპილეფსია გრძელდება მოზრდილობის პერიოდშიც. SUDEP-ის ზუსტი მიზეზი უცნობია. სიკვდილი ხშირად მოსდევს გენერალიზებულ კონვულსიურ გულყრას. მისი რისკი ძალიან

მჭიდროდაა დაკავშირებული რეზისტენტულ გულყრებთან, აგრეთვე, ხშირ გენერალიზებულ ტინურ-კლონურ შეტევებთან ეპილეფსიის დროს. SUDEP-ის ყველაზე ხშირი პრევენციული სტრატეგიაა გულყრათა სიხშირის მაქსიმალურად შემცირება. SUDEP-ის რისკ-ჯგუფში მყოფ ჩვილთა სკრინინგი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია. დადგენილია, რომ კორელაცია პოლიგრაფიულ ჩანაწერს და მოგვიანებით უეცარი სიკვდილის რისკს შორის არ არსებობს. ამიტომაც, დიაგნოტიკური მეთოდების პროგნოზული ღირებულება ჯერ კიდევ გაურკვეველია. დღენაკლულ ჩვილებში შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს გამოხატული დესატურაციის განვითარებას აპნოეს გარეშე, რისი აღმოჩენაც სასიცოცხლო პარამეტრების მონიტორინგის დროს ზოგჯერ შეუძლებელია. არსებობს არაერთგვაროვანი მოსაზრება ისეთი დამხმარე მონყობილობების და საშუალებების გამოყენების შესახებ, როგორიცაა უსაფრთხო ბალიში, ლამის განმავლობაში ჩვილზე დაკვირვების ხელსაწყოების გამოყენება, ადრეული ქირურგიული ჩარევა, საგანმანათლებლო პროგრამები, ოპიატების და ადენოზინის ანტაგონისტების, სეროტონონის უკუმიტაცების ინჰიბიტორების გამოყენება.

ექიმს და ჯანდაცვის სფეროს სხვა წარმომადგენლებს უზარმაზარი როლი აქვთ ოჯახების მხარდაჭერის თვალსაზრისით.

გამოვლიძების აპნოეს სინდრომი მოიცავს აპნოე-ბრადიკარდიის ეპიზოდებს, რომელნიც ეტიოლოგიურად დაკავშირებულია გასტროეზოფაგურ რეფლუქსთან, ან ეზოფაგოსპაზმთან. აღნიშნული ეპიზოდები ჰგავს სინკოპეს. მათ ხშირად წინ უძღვის მოუსვენრობა, თან ახლავს ოპისტოტონუსი. არასწორად დიაგნოსტირებული ეპილეფსია საკმაოდ ხშირია. ამგვარი ეპიზოდები შესაძლოა ადვილად დაემორჩილოს მკურნალობას გასტროეზოფაგური რეფლუქსის სამკურნალო საშუალებებით.

## ბავშვთა ასაკის ალტერნაციული ჰემიპლეგია

ბავშვთა ასაკის ალტერნაციული ჰემიპლეგია თავდაპირველად აღწერილი იყო, როგორც ჰემიპლეგიური შაკიკის ვარიანტი. თუმცა, აღნიშნული მდგომარეობა იმდენად განსხვავდება კლასიკური შაკიკისგან, რომ თანდათან დამოუკიდებელ ნოზოლოგიურ ერთეულად ჩამოყალიბდა. დაავადება შემთხვევათა დიდ ნაწილში რჩება არადიაგნოსტირებული.

დაავადება თითქმის ყოველთვის იწყება სიცოცხლის პირველ წელს, უპირატესად – პირველი 6 თვის მანძილზე. ამ ასაკის შემდეგ მისი განვითარება

იშვიათია. პაროქსიზმული ეპიზოდი შეიძლება ახალშობილობის ასაკშიც გამოვლინდეს. იგი მოიცავს ჰემიპლეგიის ეპიზოდებს, რომელიც, როგორც ნესი, კომბინირებულია ტონურ შეტევებთან, ოკულურ გამოვლინებებთან და ავტონომიურ ფენომენებთან. კლინიკური მონაცემები შეჯამებულია ცხრ. 22-ში.

ლოკალიზებული, ან გენერალიზებული ტონური, ან დისტონური გულყრები და ნისტაგმის ეპიზოდები შეიძლება წინ უძღვოდეს ჰემიპლეგიას კვირების ან თვეების მანძილზეც კი.

**ცხრილი 22. ბავშვთა ასაკის ალტერნაციული ჰემიპლეგიის კლინიკური მახასიათებლები**

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| სქესი – უპირატესად გოგონები                                        |
| შეტევების დაწყების დრო – 3 დღე – 13 თვე                            |
| პაროქსიზმული მახასიათებლები                                        |
| დაწყება ტონური შეტევებით                                           |
| დაწყება ჰემიპლეგიის შეტევებით                                      |
| ჰემიპლეგიის ეპიზოდები: მონაცვლეობითი, ბილატერალური                 |
| ტონური შეტევები: უმეტესად – უნილატერალური, იშვიათად – ბილატერალური |
| პაროქსიზმული ნისტაგმი                                              |
| პაროქსიზმული სტრაბიზმი                                             |
| ყვირილი, ტკივილი                                                   |
| ვაზომოტორული დარღვევები                                            |
| შეტევის გაქრობა ძილში                                              |
| პაროქსიზმული რესპირაციული დარღვევები: დისპნოე ციანოზით             |
| არაპაროქსიზმული გამოვლინებები                                      |
| ინტელექტუალური დაყოვნება                                           |
| ნევროლოგიური ნიშნები:                                              |
| ქორეოათეტოზი                                                       |
| ატაქსია                                                            |
| პირამიდული ნიშნები                                                 |

ეპიზოდების სიხშირე საკმაოდ მაღალია. ჰემიპლეგია შესაძლოა განვითარდეს თვეში რამდენჯერმე და გაგრძელდეს რამდენიმე წუთიდან რამდენიმე დღემდე. დამახასიათებელი ნიშანია ჰემიპლეგიის მონაცვლეობა ერთი მხრიდან მეორეზე, მათ შორის – ბილატერალური პარეზის ეპიზოდებიც, თანხლებული მუტიზმით, ყლაპვის და ნერწყვდენის დარღვევებით. საკმაოდ ხშირია მძიმე კვადრიპლეგიური შეტევები თანხლებული ამიმიით, სისუსტით და ცნობიერების დათრგუნვით, გარკვეული ჯგუფის პაციენტებში შესაძლოა განვითარდეს მძიმედ გამოხატული აპნოეს შეტევები. ძალზე დამახასიათებელი

ნიშანია ყველა ამ სიმპტომის გაქრობა ძილში. გახანგრძლივებული ეპიზოდის დროს ბავშვი ნორმალურ მდგომარეობაშია გამოღვიძების დროს, თუმცა, 10-20 წუთში სიმპტომები ისევ ვითარდება. მშობლები ხშირად იყენებენ აღნიშნულ „ნათელ“ პერიოდს ბავშვისთვის საკვების მისაწოდებლად.

არაპაროქსიზმული გამოვლინება ხშირია ყველა გახანგრძლივებულ შემთხვევაში და იღებს პროგრესულ მიმდინარეობას. ამ შემთხვევაში დაავადებას ახასიათებს სხვადასხვა ხარისხის ინტელექტუალური დაყოვნება, ქორეოათეტოზი და დისტონია, ატაქსია და, ზოგჯერ, პირამიდული ნიშნები.

კლასიკური ფორმის კლინიკური სურათი იმდენად დამახასიათებელი ნიშნებით მანიფესტირდება, რომ მისი დიფერენცირება არც თუ ისე რთულია. თავდაპირველად აღინიშნება უნილატერალური ტონური გულყრები, რომელსაც მოსდევს ჰემიპლეგია. ასეთ შემთხვევაში უნდა გამოირიცხოს ფოკალური ეპილეფსია. პაციენტთა დაახლოებით ნახევარში ვლინდება ნამდვილი გულყრები ისე, რომ ისინი შეიძლება არც კი იყოს დაკავშირებული ჰემიპლეგიასთან. ასეთ შემთხვევაში საჭირო ხდება დეტალური დიფერენციული დიაგნოზის გატარება. პაროქსიზმული ჰემიპლეგიის ძირითადი მიზეზები ჩამოთვლილია ცხრ. 23-ში.

ყველა ლაბორატორიული და ნეირორადიოლოგიური კვლევის შედეგები, მათ შორის – ბმრ-კვლევა ნეგატიურია. აღწერილია კუნთების გარდამავალი მიტოქონდრიული დარღვევები, რომელიც არამყარი ხასიათისაა. ეფექტ-კვლევით ვლინდება პერფუზიის სხვადასხვა ხარისხით დარღვევა, რაც დამოკიდებულია გამოკვლევის დროზე. იქტური ეგ-თი აღინიშნება საშუალოდ გამოხატული შენელება დაზიანებულ მხარეს.

დამემკვიდრების დომინანტური გზა აღწერილია ოჯახში, სადაც დაავადებულ წევრებში აღინიშნება ტიპური, თუმცა – ნაკლებად მძიმედ გამოხატული სიმპტომები და მოგვიანებითი დასაწყისი, 3 წლის ასაკში და ზემოთ. აღწერილია, ასევე, გადაცემის რეცესიული ტიპიც, თუმცა, დაავადება ძირითადად სპორადულია. აღწერილია 19q13.2 ქრომოსომაზე ლოკალიზებული *ATP1A3* გენის მუტაცია, როგორც ალტერნაციული ჰემიპლეგიის პირველადი მიზეზი.



## ცხრილი 23. მორეციდივე პემაპლეგიის მიზეზები ბავშვებში

| სისხლძარღვოვანი დაავადებები                                                        | გენეტიკური მიზეზი |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>თრომბოზული</b>                                                                  |                   |
| ჰომოცისტინურია                                                                     | არ                |
| დისპროტეინემია                                                                     | არ ან ად          |
| ფაბრის დაავადება                                                                   | არ                |
| ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია                                                        | ად                |
| ფიბრომუსკულური დისპლაზია                                                           | ად, სპ            |
| თანდაყოლილი პოლიციტემია                                                            | ად, არ            |
| ცილა C-ს დეფიციტი                                                                  | ად                |
| აქტივირებული ცილა C-ს მიმართ რეზისტენტობა                                          | არ                |
| XII ფაქტორის დეფიციტი                                                              | არ                |
| თანდაყოლილი მარმარილოს კანი                                                        | სპ                |
| რენსუ-ოსლერ-ვებერის დაავადება                                                      | ად                |
| <b>ემბოლიური</b>                                                                   |                   |
| ორკარიანი სარკელის დაავადება                                                       | სპ                |
| ორკარიანი სარკელის პროლაფსი                                                        | ად, სპ            |
| წინაგულთა მიქსომა                                                                  | ად, არ, სპ        |
| კარდიომიოპათია                                                                     | ად, არ, სპ        |
| გამტარებლობის დეფექტი                                                              | სპ ან ად          |
| <b>პემორაგიული დაავადება</b>                                                       |                   |
| კოაგულოპათია                                                                       | X-შეჭიდ           |
| თრომბოციტების დაავადება                                                            | X-შეჭიდ, ად, არ   |
| არტერიოვენური მალფორმაციები                                                        | სპ                |
| <b>მეტაბოლური დაავადებები</b>                                                      |                   |
| MELAS                                                                              | არ                |
| კერნ-საირის დაავადება                                                              | სპ                |
| ფოსფოგლიცეროლკინაზას დეფიციტი (ინსულტის მსგავსი ეპიზოდები, ზოგჯერ – მიოგლობინურია) | არ                |
| კარბოჰიდრატის დეფიციტი გლიკოპროტეინის სინდრომი                                     | არ                |
| სულფიტოქსიდაზას დეფიციტი                                                           | არ                |
| ლაქტატაციდოზი                                                                      | X-შეჭიდ, არ, ად   |
| ორგანული აციდემია (მეტაბოლური ინსულტი)                                             | არ                |
| პირუვატდეჰიდრიგენაზას დეფიციტი                                                     |                   |
| ამონიუმის ცვლის დარღვევა                                                           | არ, X-შეჭიდ       |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| <b>სხვადასხვა გენეტიკური დაავადება</b>                        |    |
| ჰემიპლეგიური შაკიკი                                           | ად |
| ფიბრომუსკულური დისპლაზია                                      | სპ |
| ნერვ-კანის დაავადება<br>(ტუბეროზული სკლეროზი, ნეოფობრომატოზი) | ად |
| ბავშვთა ასაკის ალტერნატიული ჰემიპლეგია                        | ად |
| <b>არაგენეტიკური დაავადებები</b>                              |    |
| მადეიელიზირებული დაავადებები                                  |    |
| შემავრებული ქსოვილის დაავადებები                              |    |

არ – აუტოსომურ რეცესიული; ად – აუტოსომურ-დომინანტური;  
სპ – სპორადული; X-შეჭიდ – X-ქრომოსომასთან შეჭიდული

## ცნობიერების პაროქსიზმული დარღვევები

ცნობიერების სხვადასხვა ტიპის დარღვევა, მისი შეცვლიდან კომასა და სტუპორამდეც კი, საკმაოდ რთულ დიაგნოსტიკურ დილემას წარმოადგენს. ცხრ.24-ში აღწერილია ყველა ის მდგომარეობა, რომელიც შესაძლოა ცნობიერების დარღვევით მიმდინარეობდეს. უმეტეს შემთხვევაში დიაგნოზის დადგენა ხდება მანამდე არსებული მსგავსი მოვლენების და/ან ოჯახური ისტორიის საფუძველზე. მეტაბოლური დაავადებები განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ასეთ შემთხვევებში, რადგან ის წარმოდგენილია ცნობიერების ფლუქტუაციით, ხშირად თანხლებული ინფექციით, ან შიმშილით პროვოცირებული ღებინებით. აუცილებელია მედიკამენტებით გამოწვეული ინტოქსიკაციის გათვალისწინებაც. იდიოპათიური, მორეციდივე სტუპორის სინდრომი მოზარდებსა და მოზრდილებში შესაძლოა განპირობებული იყოს ბენზოდიაზეპინების რეცეპტორების – ენდოზეპინ-4-ის ენდოგენური ლიგანდების დაგროვებით. ისინი ადვილად ემორჩილება ფლუმაზენილით მკურნალობას, რომელიც ახდენს ბენზოდიაზეპინის რეცეპტორების ბლოკირებას. აღნიშნული სინდრომი აღწერილია ბავშვებში. დიაგნოზი აუცილებლად მოითხოვს ეგზოგენური ბენზოდიაზეპინების გამოყენების გამორიცხვას. თუმცა, გარკვეული რაოდენობის სინთეზური ბენზოდიაზეპინები საკმაოდ რთულად იდენტიფიცირდება სისხლში ჩვეულებრივი მეთოდებით, რაც იწვევს ეჭვს ენდოზეპინური სტუპორის შესახებ. ასოცირებული ფენომენია ჰიპოთერმია ე.წ. რევერსიულ შაპიროს სინდრომის დროს.

## ცხრილი 24. მორეციდივე კომის ძირითადი მიზეზები

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>მეტაბოლური დაავადებები</p> <p>ჰიპოგლიკემია</p> <p>შარდოვანას ციკლის დარღვევა</p> <p>მიტოქონდრიული დაავადება</p> <p>ორგანული მჟავების ცვლის დარღვევები</p> <p>შაქრიანი დიაბეტი</p> <p>ფრუქტოზის აუტანლობა</p> <p>გლიკოგენოზი ტიპი 1</p> <p>გლუტარული აციდურია ტიპი 2</p> <p>ბიოტინიდაზას დეფიციტი</p> <p>პირუვატ დეჰიდროგენაზას დეფიციტი</p> <p>ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის დეფექტები (მორეციდივე რეიეს მსგავსი ეპიზოდები)</p> <p>ადისონის კრიზი</p> <p>მეთილენ-ტეტრაჰიდროფოლატის რედუქტაზას დეფიციტი</p> |
| <p>ეპილეფსია</p> <p>არაკონფულსორი ეპილეფსიური სტატუსი</p> <p>პანაიოტოპულოსის სინდრომი</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>შაკიკი</p> <p>ბაზილარული არტერიის შაკიკი</p> <p>შაკიკი – კომა</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>ჰიპერტენზიული ენცეფალოპათია</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>მორეციდივე ინსულტის მსგავსი ეპიზოდები</p> <p>MELAS, კერნს-საირის სინდრომი და სხვა მიტოქონდრიული დაავადებები</p> <p>კარბოჰიდრატ-დეფიციტ გლიკოპროტეინის სინდრომი</p> <p>სხვა სისხლძარღვოვანი დაავადებები</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>ინტოქსიკაცია</p> <p>ფარმაცევტული აგენტები</p> <p>ორგანული გამხსნელები</p> <p>ქუჩის ნარკოტიკული საშუალებები</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>იდიოპათიური მორეციდივე სტუპორი ენდოჰეპინის დაგროვების გამო</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>ჰიპოთერმიასა და ავტონომიურ დარღვევებთან ასოცირებული სინდრომი კორძიანი სხეულის აგენეზიით, ან მის გარეშე (შაპიროს სინდრომი)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>ჰიპერსომნიები</p> <p>ნარკოლეფსია</p> <p>იდიოპათიური ჰიპერსომნია</p> <p>კლეინ-ლევის სინდრომი</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

MELAS, მიტოქონდრიული ენცეფალოპათია ლაქტატ აციდოზით და ინსულტის მსგავსი ეპიზოდებით

## მწვავე ფსიქიატრიული მანიფესტაცია

მწვავე ფსიქიატრიული მანიფესტაცია არასწორად დასმული ეპილეფსიის მეორე ყველაზე ხშირ მიზეზს წარმოადგენს. რეალურად, მსგავსება ეპილეფსიასთან არის მხოლოდ პირობითი და შფოთვის, მწვავე ფობიური მოვლენების, ეპიგასტრიული ან ლარინგული შეგრძნებების, პერსონალური დერეალიზაციის ეპიზოდები ხშირად აადვილებს დიაგნოსტიკას. თუმცა, პანიკური შეტევები ხშირად შეცდომით დიაგნოსტირდება ეპილეფსიად. ნივთიერებაზე დამოკიდებულებით განპირობებული შიზოფრენია და მისგან გამოწვეული გამოწვეული პალუცინოზი, ან შიზოფრენიის მსგავსი ეპიზოდები შეიძლება რთულად დიფერენცირდეს ეპილეფსიისგან. ცნობიერების შეცვლის ეპიზოდები, ასევე, რთული გასარჩევია არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსის ზოგიერთი ფორმისგან. ამასთან, აბნორმული პაროქსიზმული ქცევის მორეციდივე ეპიზოდები შეიძლება მანიფესტირდეს ისეთი მეტაბოლური დაავადებების სახით, როგორიცაა ჰიპერამონემია, ან ჰიპოგლიკემია. შესაბამისად, ასეთი მდგომარეობების დროს აუცილებელია მეტაბოლური სკრინინგის ჩატარება.

**მიუნჰაუზენის სინდრომი**, ასევე, შეიძლება ფსიქოგენური შეტევის მიზეზი იყოს და მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური სირთულეები გამოიწვიოს. დედები ხშირად შეგნებულად თხზავენ გულყრის ისტორიას და ჰყვებიან მას ძალზე ზედმინევენით, ან ბავშვს არწმუნებენ მის არსებობაში.

სიბრაზის ეპიზოდები მოზარდებსა და შედარებით დიდი ასაკის ბავშვებში ხშირად ინტერპრეტირდება, როგორც ეპიზოდური დისკონტროლური სინდრომი. ამგვარი ეპიზოდი ინვევს ფიზიკურ აგრესიას და შესაძლოა ასოცირებული იყოს ცნობიერების შეცვლასა და პოსტიქტურ ძილთან. თუმცა, ეპიზოდი შესაძლოა განვითარდეს უმნიშვნელო მაპროვოცირებელი ფაქტორის ზემოქმედებით, რომლისადმიც აგრესიაა მიმართული. აღნიშნული აგრესია განსხვავდება იმ გამოვლინებისგან, რომელსაც ადგილი აქვს რთული პარციული გულყრის დროს.

## ფსიქოგენური არაეპილეფსიური გულყრები (ფსევდოგულყრები)

აღნიშნული მდგომარეობის ამსახველი ტერმინი წლების მანძილზე იცვლებოდა. ტერმინი „ფსევდოგულყრა“ ამჟამად აღარ გამოიყენება და იგი ჩაანაცვლა „ფსიქოგენურმა არაეპილეფსიურმა შეტევებმა“. ფსიქოგენური არაეპილეფსიური შეტევები საკმაოდ რთული სადიფერენციაციოა ჭეშმარიტი ეპი-

ლექსიისგან. ის საკმაოდ ხშირია მოზარდებში, თუმცა, შეიძლება განვითარდეს 4 წლამდე ასაკის ბავშვებშიც. ხშირად აღმოცენდება ძილის დროს, ან ნეიროგანვითარების დაყოვნების მქონე ბავშვებში. “ფსევდოგულყრები” ძირითადად აღინიშნება ეპილეფსიური გულყრების მქონე ბავშვებშიც და „რეზისტენტობის“ მნიშვნელოვან მიზეზს წარმოადგენს ეპილეფსიის დროს. იგი, ასევე, შეიძლება აღინიშნოს ისეთ ბავშვებში, რომელთაც ეპილეფსიური გულყრა არასდროს ჰქონიათ.

ფსიქოგენური არაეპილეფსიური გულყრები შესაძლოა ახდენდეს არაეპილეფსიური შეტევის სიმულაციას, განსაკუთრებით – გენერალიზებული ფორმისა, თუმცა, შეიძლება ნანახი იქნეს უნილატერალური, ან ფოკალური გულყრებიც. ასეთ შემთხვევებში დიფერენციული დიაგნოსტიკისათვის ეგგ-კვლევა შესაძლოა საკმარისი არ იყოს, რადგან შუბლის ორგანულ ეპილეფსიას ყოველთვის არ აქვს ელექტროგრაფიული პატერნი. მოტორული ნიშნები შეიძლება იყოს ძალზე სუსტად გამოხატული კანკალის, გარდამავალი რიგიდობის, ან პიპერვენტილაციის სახით, აგრეთვე, შეიძლება გამოიხატოს თავის ჩაქინდვრა, თვალების მცურავი მოძრაობები, ორომოტორული აქტივობა, ან უფრო რელიეფური მოძრაობები გენერალიზებული, ძალდატანებითი და არაკოორდინირებული მოძრაობებით გამოვლენილი რიგიდობით, სახის და სხეულის როტაციით, ტრემორით, კომპლექსური და ფოკალური მოტორული აქტივობით. დადგინდა, რომ შეტევის დროს თვალების დახუჭვის მანევრი სენსიტიურია შემთხვევათა 96.2%-ში, ხოლო სპეციფიკური- 98.1%-ში.

ფსიქოგენური არაეპილეფსიური შეტევები განსხვავდება ჭეშმარიტი გულყრებისგან მოძრაობების ხასიათით, რომელიც ტიპური კლონური შეკრთომების ნაცვლად არის ნახევრად მიზანმიმართული, არასტერეოტიპული ძალდატანებითი და მანერული მოძრაობითი პატერნებით.

სახლის პირობებში მოპოვებულ ვიდეოჩანაწერს აქვს საკმაოდ დიდი სპეციფიკურობა და სენსიტივობა. თუმცა, გულყრის დასაწყისი სახლის პირობებში მიღებულ ვიდეო-ჩანაწერში, როგორც წესი, გამოტოვებულია. მეურვეს უნდა მიეცეს მითითება, რომ მოახდინოს კიდურების და სახის მოძრაობების გადაღება, რათა ექიმმა შეძლოს სრულყოფილი ინფორმაციის მიღება. ფსიქოგენურ არაეპილეფსიურ გულყრებზე ეჭვის დროს აუცილებელია გახანგრძლივებული ვიდეოეგ-მონიტორინგის ჩატარება.

ზოგიერთი ჭეშმარიტი ეპილეფსიური გულყრა, განსაკუთრებით – შუბლის ნილის, ადვილად ახდენს ისტერიის სიმულაციას. არაპაროქსიზმული ეგგ წარმოადგენს მნიშვნელოვან არგუმენტს, თუმცა, ბოლომდე არ გამორიცხავს დიაგ-

ნოზს, რადგან მოძრაობითმა არტეფაქტებმა შესაძლოა ეეგ-ჩანაწერის ინტერპრეტაციის გაძნელება განაპირობოს და ნორმალური რითმი შუბლის „ორგანული“ გულყრის სახით გამოვლინდეს. ვიდეო ეეგ-დაკვირვება და პროვოკაციული ტესტები აუცილებელია დიაგნოზის მყარად დადასტურების მიზნით. და პირიქით, ტიპური ეეგ-განტვირთვები თანხვედრილი კლინიკურ შეტევასთან გამოცხადვს ფსიქოგენური არაეპილეფსიური პაროქსიზმების დიაგნოზს.

ეპილეფსიური გულყრების ფსევდოსტატუსი შედარებით ხშირია მოზრდილებში, შეიძლება ნანახი იყოს ბავშვებშიც. ამგვარი შემთხვევების ამოცნობა მნიშვნელოვანია, რადგან ეპილეფსიის დიაგნოზი ხშირად განაპირობებს გახანგრძლივებულ და შედარებით მძიმე მედიკამენტურ მკურნალობას, რომელიც, როგორც წესი, უეფექტოა.

ფსევდოგულყრები შეიძლება გამოვლინდეს აბსანსის ტიპის შეტევების სახითაც. ეეგ-ზე აღინიშნება ნელტალღოვანი კომპლექსების აღმოცენების ეპიზოდები, რაც შეესაბამება შეცვლილ ცნობიერებას და რეაქტიულობას. მსგავსი ეეგ-ცვლილებები, თანხვედრილი რეაქტიულობის ცვლილებებთან, შეიძლება ნანახი იყოს ჰიპერვენტილაციის დროს ნორმალური განვითარების მქონე ბავშვთან.

მას შემდეგ, რაც ვერიფიცირდება ფსევდოგულყრების დიაგნოზი, აუცილებელია მედიკამენტების მიღების დაუყოვნებლივ შეწყვეტა. ფსიქიატრიული მკურნალობის ზოგიერთი ფორმა ეფექტიანია, მით უმეტეს – ხანმოკლედ.

### ჰიპერვენტილაციის სინდრომი

ჰიპერვენტილაციის სინდრომი შედარებით ხშირია, განსაკუთრებით – მოზარდ გოგონებში. აღნიშნული ტერმინი გულისხმობს ძალდატანებით სუნთქვით მოძრაობებს, რომელიც ნორმალური მეტაბოლური მოთხოვნებისთვის საჭირო არ არის. პაციენტები უჩივიან ტკივილს გულმკერდში, უსიამოვნო შეგრძნებას თავში და დისპნოეს. დიაგნოზი ემყარება ტიპური სიმპტომების არსებობას. ღრმა ჩასუნთქვა პლასტმასის, ან ქაღალდის პაკეტში განაპირობებს სიმპტომების კონტროლს. აღნიშნულ მანევრს აქვს როგორც სადიაგნოსტიკო, ისე სამკურნალო დანიშნულება. აუცილებელია ინფორმაციის მიღება ოჯახში, ან სხვა მიკროგარემოში პრობლემების არსებობის შესახებ.

## ტოქსიკური გენეზის გულყრები

ცნობიერების უეცარი დაკარგვის ეპიზოდები, ხშირად თანხლებული კონვულსიებით ან სხვა რომელიმე ნევროლოგიური ფენომენით, ყოველთვის ბადებს ეჭვს ინტოქსიკაციის არსებობაზე. მკვეთრად გამოვლენილი მოტორული ფენომენები აღინიშნება ზოგიერთი მედიკამენტის ჭარბი გამოყენების დროს. ამგვარი გულყრები ხშირად დისტონიურია და ვლინდება რიგიდობის მორეციდივე ეპიზოდებით, კისრის ჰიპერექსტენზიით და ოპისტოტონუსით. ხშირია ოკულოგირული კრიზები. ექსტრაპირამიდული გამოვლინებით მიმდინარე ნებისმიერი მორეციდივე ეპიზოდი საეარაუდოს ხდის მედიკამენტით ინტოქსიკაციას. აღნიშნული ფაქტი ხშირად იგნორირებულია მშობლების მხრიდან. მედიკამენტები, რომელიც ყველაზე ხშირად იწვევს სიმპტომებს, ძირითადად, არის ფსიქოტროპული აგენტები, როგორიცაა ფენოთიაზინები, ბუტიროფენონი, აგრეთვე, მეტოკლოპრამიდი. მნიშვნელოვანია, რომ ტოქსიკური გენეზის გულყრებს აქვთ საკმაოდ ტიპური დასაწყისი, რაც მეტ-ნაკლებად ადვილებს მის დიაგნოსტიკას. ბევრ შემთხვევაში ცნობიერება შენახულია, მაგრამ ეს არ გამორიცხავს ნევროლოგიური სიმპტომების განმაპირობებელი ინტოქსიკაციის არსებობას. აუცილებელია შარდის ანალიზის ჩატარება ხშირად გამოყენებად მედიკამენტებზე, ასევე, საეჭვო შემთხვევებში სასურველია მოხდეს უფრო სპეციალიზებული კვლევა.

მედიკამენტით გამოწვეული რეაქციები ხშირად თვითლიმიტირებადია. მკურნალობა ინტრავენური ბენზტროპინით, ან დიფენჰიდრამინით აუცილებელია სწრაფად პროგრესირებადი დისტონიურ-დისკინეტიკური შეტევების კონტროლის მიზნით; ამასთან, ზოგიერთი შემთხვევა მაღალი დოზების მიმართ რეზისტენტულია.

## ტეტანია

ტეტანია პერიფერიული ნერვების ჰიპერაგზნებადობის შედეგია. აღნიშნული ტერმინი გამოიყენება იმ კონვულსიების აღსანიშნად, რომელიც ახალშობილში ვითარდება ჰიპოკალცემიის გამო. შედარებით უფრო დიდი ასაკის ბავშვებში ტეტანია ვლინდება კუნთების ტონური სპაზმით და პარესთეზიით, რომელიც ვლინდება ნერვების დისტალურ ტერიტორიებზე. აღნიშნული ხშირად პროვოცირდება ჰიპერვენტილაციით, ან კიდურების იშემიით. კლასიკური ტეტანიის კლინიკური გამოვლინება არ აღინიშნება 3 თვემდე ასაკში. კარპოპედალური სპაზმი ყველაზე მკვეთრი კლინიკური ნიშანია – იგი ჩნდება უეც-

რად და, ძირითადად, მოიცავს თითებს. სპაზმის დროს აღინიშნება თითების მოხრა პროქსიმალურად და გაშლა დისტალურად, თანხლებული ცერა თითების გაშლით. მსგავსი მოძრაობები აღინიშნება ფეხის თითებშიც. ცნობიერება შენახულია. ლარინგოსპაზმი ხშირია და შეიძლება გამოვლიდნეს კარპოპედალურ სპაზმთან ერთად, ან მისგან დამოუკიდებლად. სახმო იოგები იმდენად იჭიმება, რომ შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს ჩასუნთქვის გაძნელებას; იშვიათად აღინიშნება აპნოე.

სპაზმებს შორის შესაძლოა გამოვლიდნეს ლატენტური ტეტანიის ეპიზოდები, მაგრამ ხვოსტეკის ნიშანი არასდროს ვლინდება. ნერვის ჰიპერაგზნებადობა მტკიცდება ელექტროფიზიოლოგიური მეთოდით განმეორებითი ელექტრომიოგრაფიით (ემგ), სადაც აღინიშნება ხელის იშემიის ნიშნები. მსგავსი პატერნი შესაძლოა გამოვლიდნეს ჯანმრთელ ბავშვებშიც.

ტეტანია, ჩვეულებრივ, აღინიშნება ჰიპოკალციემიის და/ან ჰიპომაგნიემიის გამო, მაგრამ შეიძლება აღინიშნოს ნორმოკალციემიურ პირებშიც. ამგვარ შემთხვევებში ტეტანია იონიზებული კალციუმის დონის დაქვეითების შედეგს წარმოადგენს, საერთო კალციუმის ნორმალური დონის ფონზე. კალციუმის დაქვეითებული იონიზაცია შეიძლება გამონეუული იყოს ჰიპერვენტილაციით განპირობებული ალკალოზით, ან განმეორებითი ლებინებით, მაგალითად, პილოროსტენოზის დროს.

D ვიტამინის დეფიციტი ტეტანიის იშვიათი მიზეზია. პოსტოპერაციული ჰიპოპარათიროიდიზმი და ფსევდოპარათიროიდიზმი შედარებით ხშირი მიზეზებია, ჰიპომაგნიემია მეორადი ჰიპოკალციემიით უფრო იშვიათია. ბაზალური ბირთვების კალციფიკაცია შეიძლება ნანახი იყოს ჰიპოპარათიროიდიზმის და ფსევდოჰიპოპარათიროიდიზმის მქონე პაციენტებში, სადაც ნამყვან ჩივილი თავის ტკივილი და ექსტრაპირამიდული ნიშნებია. ფსევდოპარათიროიდიზმის მქონე პირებს აქვთ სხეულის გაცხიმოვნების ნიშნები, შედარებით ნაკლები სიმალლე, მთვარისებრი სახე და მოკლე თითები. ასევე, შეიძლება გამოვლიდნეს ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა, კატარაქტა, მინანქრის დეფექტი, ყნოსვის და სმენის დაქვეითებული სიმახვილე. ნებისმიერი გენეზის ტოქსიკური გულყრის დროს შეტევა შესაძლოა აღინიშნოს ნებისმიერ ასაკში და, ფაქტობრივად, უფრო ხშირ ფენომენს წარმოადგენს, ვიდრე კლასიკური ტეტანიის დროს გამოვლენილი კუნთების სპაზმი.

ტეტანიის მკურნალობა მოიცავს კალციუმის მარილის და D ვიტამინის პარენტერულ მიღებას, იშვიათად – მაგნიუმის მარილის გამოყენებას.



## ბავშვთა ეპილეფსიების ქცევითი, კოგნიტური და სოციალური ასპექტები

ეპილეფსიის მქონე ბავშვები და მოზარდები და ის მოზარდილები, რომელთაც ბავშვობაში აღენიშნებოდათ ეპილეფსია, ხშირად განიცდიან სოციალურ პრობლემებს, როგორიცაა სუსტი აკადემიური მოსწრება, დაბალი ოკუპაციური სტატუსი, სხვადასხვა ხარისხის ქცევითი დარღვევები, სოციალური იზოლაციის მაღალი სიხშირე. ჩამოთვლილ პრობლემებს მრავალრიცხოვანი მიზეზი აქვს. შესაძლებელია ერთი და იგივე პაციენტს აღმოაჩნდეს სოციალური აქტივობის რამდენიმე ტიპის დარღვევა. აღსანიშნავია, რომ არც ეპილეფსია და არც გულყრა, თავისთავად, არ წარმოადგენს კოგნიტური, ან ქცევითი დარღვევის უშუალო მიზეზს. მათი გამომწვევი მიზეზი, უმეტესად, კომპლექსური და მულტიფაქტორულია. ზოგჯერ თავის ტვინის სტრუქტურული ცვლილებები განაპირობებს არა მარტო ეპილეფსიის განვითარებას, არამედ დიდ როლს ასრულებს კოგნიტური, თუ ქცევითი დისფუნქციის ჩამოყალიბებაშიც.

### ეპილეფსიის მქონე ბავშვთა კოგნიტური დარღვევები

მართალია, ეპილეფსიის მქონე ყველა ბავშვს კოგნიტური დარღვევებიარ აქვს, მაგრამ ეპილეფსია უფრო ხშირია იმ ბავშვებში, რომელთაც აქვთ სხვადასხვა ხარისხის კოგნიტური დარღვევები, ნორმალური განვითარების ბავშვებთან შედარებით. დამტკიცებულია, რომ გონებრივი განვითარების დაყოვნების მქონე ბავშვებში ეპილეფსიის სიხშირე 15-35%-ია. ეპილეფსიის სიხშირე მაღალია გონებრივი განვითარების მძიმედ გამოხატული დაყოვნების და ცერებრული დამბლის დროს. სიფრთხილე საჭირო მონაცემების ანალიზის დროსაც, რადგან როგორც ეპილეფსიის, ისე მენტალური დაყოვნების დეფინიცია საკმაოდ არაერთგვაროვანია. მენტალური დაყოვნების ჯგუფი იყოფა მსუბუქ (ინტელექტის კოეფიციენტი (IQ)-50-70), საშუალო და მძიმე ფორმებად (IQ<50). ეპილეფსია ყველაზე ხშირია მძიმედ გამოხატული მენტალური დაყოვნების დროს, მით უფრო, თუ მას თან ახლავს ცერებრული დამბლა. მაშინაც კი, თუ გამოირიცხება თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანება, რომელიც შესაძლოა ეპილეფსიის, ან მასთან დაკავშირებული უნარშეზღუდვის მიზეზი იყოს, მენტალური დაყოვნება მაინც ყველაზე ხშირ კომორბიდულ მდგომარეობად რჩება ეპილეფსიის დროს. ცხრ.25-ში აღწერილია მენტალური და-

ყოვენების პრევალენსი ეპილეფსიის დროს, ან ისეთ შემთხვევებში, სადაც ერთდროულად ელინდება მენტალური დაყოვნება და ეპილეფსია.

**ცხრილი 25. კოგნიტური განვითარების დაყოვნების სიხშირე ეპილეფსიის დროს: პოპულაციური და კოჰორტული კვლევა (რამდენიმე ქვეყნის მაგალითზე)**

| ქვეყანა                    | ასაკი<br>(წლები) | %, კოგნიტური<br>დაყოვნება | ეპილეფსიის<br>დეფინიცია                                           |
|----------------------------|------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| აშშ<br>(70-იანი წლები)     | 0 – 7            | 29                        | ორი, ან მეტი არაპროვოცირებული გულყრა                              |
| შვედეთი<br>(70-იანი წლები) | 6 – 13           | 35                        | აქტიური ეპილეფსია ერთი, ან მეტი გულყრით წინა 3 წლის მანძილზე      |
| ინგლისი<br>(80-იანი წლები) | 11               | 33                        | ორი, ან მეტი არაპროვოცირებული გულყრა                              |
| ფინეთი<br>(90-იანი წლები)  | 4 – 15           | 31                        | ორი, ან მეტი არაპროვოცირებული გულყრა                              |
| აშშ<br>(90-იანი წლები)     | 10               | 30                        | ორი, ან მეტი არაპროვოცირებული გულყრა                              |
| შვედეთი<br>(90-იანი წლები) | 0 – 16           | 40                        | აქტიური ეპილეფსია, ერთი, ან მეტი გულყრით წინა 5 წლის განმავლობაში |
| აშშ                        | 0 – 16           | 26                        | აქტიური ეპილეფსია ერთი, ან მეტი გულყრით წინა 5 წლის განმავლობაში  |

## კოგნიტური ფუნქციები ბავშვთა ასაკის კეთილთვისებიანი ეპილეფსიური სინდრომების დროს

დადგენილია, რომ მსუბუქი კოგნიტური დისფუნქციას ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში, როგორც წესი, აქვს კეთილსაიმედო პროგნოზი, ადვილად მართვადი ეპილეფსიით და თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანების არარსებობით. ასეთი ეპილეფსიები ბავშვთა ასაკის აბსანს- და ბავშვთა ასაკის კეთილთვისებიანი ფოკალური ეპილეფსიები. ბავშვთა ასაკის აბსანს-ეპილეფსიების დროს კოგნიტური დისფუნქცია მოიცავს მხედველობითი ყურადღების და მხედველობით-მოტორული უნარების, მეტყველებითი მეხსიერების, სემანტიკის და არავერბალური მეხსიერების დეფიციტს. ცენტროტემპორალური სპაიკებით მიმდინარე კეთილთვისებიანი ეპილეფსიის დროს აღინიშნება მეხსიერე-

ბის და ფონოლოგიური პროცესების დეფიციტი. უფრო მეტიც, აღნიშნული მდგომარეობა მტკიცედაა დაკავშირებული კითხვის სირთულეებსა და მეტყველების ხმოვანობის პრობლემებთან (მეტყველების მოტორული კონტროლის დარღვევა). ეს დეფიციტი საფარადღოდ წარმოადგენს დამოუკიდებლად განვითარებულ დარღვევას და არა ეპილეფსიის შედეგს. კეფის პაროქსიზმებით მიმდინარე კეთილთვისებიანი ეპილეფსია ასოცირებულია პერცეფციულ-მხედველობითი ყურადღების, ვერბალური და ვიზუალურ-სივრცითი მესხიერების, მხედველობითი აღქმის, ვიზუალურ-მოტორული ინტეგრაციის, მეტყველების ზოგიერთი პატერნის, კითხვის, წერის და არითმეტიკული უნარების სელექციურ დისფუნქციასთან.

## ინტერიქტური ეპილეფტიფორმული განტვირთვებით გამოწვეული კოგნიტური დისფუნქცია

ერთიანი მოსაზრება იმის შესახებ, ინვეეს თუ არა ინტერიქტური ეპილეფტიფორმული განტვირთვები კოგნიტური ფუნქციების ცვლილებებს, არ არსებობს, განსხვავებით იქტური, ან ხანგრძლივი სტაბილური ინტერიქტური ეფექტისგან, რომელიც გამოწვეულია კლინიკური სინდრომით, ან სხვა მისი განმაპირობებელი ეტიოლოგიით. ეეგ-კვლევითა და მაღალი დონის კომპიუტერიზებული კოგნიტური ტესტების გამოყენებით დადგინილია, რომ ეპილეფტიფორმული განტვირთვების დროს ადგილი აქვს გარდამავალ კოგნიტურ დარღვევებს, თუმცა, აღნიშნული მოსაზრება ჰიპოთეზურია და შესაბამისი კვლევებით დადასტურებას საჭიროებს. მეთოდოლოგიის დახვეწასთან ერთად, დადგინდა, რომ გარდამავალი კოგნიტური დარღვევა, ძირითადად, განპირობებულია „ნატიფი“ გულყრებით, ხოლო ინტერიქტურ ეპილეფსიურ აქტივობას კოგნიტურ აქტივობაზე ძალზე მცირე ზეგავლენა აქვს. ამგვარი გარდამავალი კოგნიტური დარღვევის ზემოქმედება ისეთ აქტივობებზე, როგორიცაა კითხვის უნარი, ან ინტელექტის კოეფიციენტი შესწავლილი არ არის.

## დასწავლის დარღვევები და დაბალი აკადემიური მოსწრება

დასწავლის დარღვევები აღინიშნება, როდესაც დასწავლის ერთი, ან მეტი ასპექტი მოსალოდნელ დონეზე უფრო დაბალია. დასწავლის დარღვევები საკმაოდ ხშირია ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში. დადგინილია, რომ ეპილეფსიის მქონე ბავშვები იმყოფებიან სკოლაში იმავე კლასში დარჩენის უფრო მაღალი რისკის ქვეშ, მათ დაახლოებით ნახევარს სპეციალური საგანმანათლებლო

სერვისები ესაჭიროება. მართალია, სპეციალური საგანმანათლებლო სერვისები ყველაზე მოთხოვნადია სიმპტომური ეპილეფსიის და ეპილეფსიური ენცეფალოპათიის მქონე ბავშვებისთვის, შედარებით უფრო კეთილთვისებიანი ეპილეფსიური სინდრომების დროსაც შემთხვევათა ნახევარში მაინც საჭირო ხდება სპეციალური საგანმანათლებლო მეთოდების გამოყენება.

შედარებით დაბალი აკადემიური მოსწრება კითხვის, წერის და მათემატიკური უნარების მხრივ მთელ რიგ კვლევებშია აღწერილი, სადაც ეს უნარები შედარებულია ეპილეფსიის მქონე და არმქონე ჯგუფებში და ნორმალური ნევროლოგიური სტატუსის და ასთმის მქონე ბავშვებს შორის.

საკმაოდ ბუნდოვანია, თუ რა ტიპის ურთიერთკავშირია დასწავლის დარღვევებს შორის – პირდაპირი, სადაც ეპილეფსია, გულყრები, ან მედიკამენტები იწვევს დასწავლის დარღვევებს, თუ არაპირდაპირი, სადაც გულყრის განმავლობაში იწვევს როგორც გულყრას, ისე ალქმის, მეხსიერების და ვიზუალურ-მოტორული უნარების დარღვევებს. დაბალი აკადემიური მოსწრება განსაკუთრებით რელიეფურია კლინიკის პირობებში გახსნილ საგანმანათლებლო დაწესებულებებში, იქ არსებული სოციალური ფაქტორების გამო. აკადემიური მოსწრება ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული სოცოკულტურულ პირობებზე. გულყრების ადრეული დასაწყისი, გენერალიზებული კონვულსიური გულყრები, კომორბიდული ყურადღების დეფიციტის და ჰიპერაქტივობის სინდრომი წარმოადგენს რისკ-ფაქტორს დასწავლის დარღვევების განვითარების დროს ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში. თუმცა, ეპილეფსიის დიაგნოზი მაშინაც კი, როდესაც გულყრა ნაკლებად მძიმედ მიმდინარეობს და ადვილად ემორჩილება მკურნალობას საკმარისია იმისთვის, რომ ჩატარდეს როგორც დასწავლის დარღვევების სკრინინგი, ისე აკადემიურ მოსწრებაზე ხანგრძლივი დაკვირვება. დეტალური ნეიროკოგნიტური ბატარეა ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში უზრუნველყოფს დისლექსიის, მხედველობით-სივრცითი სირთულეების, არავერბალური დასწავლის დარღვევების, ყურადღების/აღმასრულებელი ფუნქციების/კონსტრუქციის პრობლემების, ვერბალური მეხსიერების და დასწავლის პრობლემების და შენელებული აზროვნების ზუსტ და ობიექტურ შეფასებას. ფსიქომეტრიული ტესტებით შეფასების შედეგად დადგინილია, რომ ეპილეფსიის მქონე ბავშვთა თითქმის ნახევარი აკმაყოფილებს დასწავლის დარღვევების დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმებს. აღნიშნული მონაცემები გარკვეულწილად შეიძლება გამოწვეული იყოს მსუბუქი, ან საშუალო ხარისხით გამოხატული სტრუქტურული დაზიანებით. დაბალი აკადემიური მოსწრების შეფასებისას დემოგრაფიული, ნევროლოგიუ-



რი და გულყრებთან დაკავშირებული რისკ-ფაქტორების როლი არ დადასტურდა. გულყრების არასაკმარისი კონტროლი, მათი დანყების ადრეული ასაკი, დაავადების ხანდაზმულობა და პოლითერაპია ყოველთვის არ არის დაკავშირებული დაბალ აკადემიურ მოსწრებასთან. გარდა ამისა, ნორმალური ინტელექტის კოეფიციენტის მქონე ბავშვებში ეპილეფსიის ტიპი/სინდრომი და აკადემიური პრობლემები ერთმანეთთან არ კორელირებს.

### **ყურადღების დეფიციტი, იმპულსურობა, ჰიპერაქტივობა**

ყურადღება, იმპულსურობა და აქტივობის დონე შეიძლება სხვადასხვა გზით შეფასდეს – მშობლების კითხვარებიდან ფსიქომეტრული ტესტების ჩათვლით. გამოყენებული მეთოდების მიუხედავად, ეპილეფსიის მქონე ბავშვთა დიდ ნაწილში აღინიშნება უყურადღებობის, იმპულსურობის და დაყოვნებული რეაქციის ეპიზოდები. აღნიშნული ყოველთვის არ ნიშნავს კლინიკურად გამოვლენილი ყურადღების დეფიციტის და ჰიპერაქტივობის სინდრომის მაღალ სიხშირეს ეპილეფსიის დროს; თუმცა, მისი პრევალენტობა ზოგად პოპულაციასთან შედარებით, ამ ჯგუფში მეტია. ხშირად ყურადღების დეფიციტის და ჰიპერაქტივობის სინდრომსა და ეპილეფსიას აქვთ საერთო ეტიოლოგიური ნევროლოგიური დარღვევა. ანტიეპილეფსიურმა მკურნალობამ შესაძლოა გავლენა იქონიოს როგორც ყურადღებასა და იმპულსურობაზე, ისე სხვა ქცევით პარამეტრებზეც. მათი ზეგავლენა ყურადღებაზე ძალზე უმნიშვნელოა; იშვიათად ხშირი გულყრები ზემოქმედებს ყურადღების მახასიათებლებზე, ხოლო მათი კუპირება აუმჯობესებს ყურადღების დეფიციტის სიმპტომებს. არსებობს მონაცემები, რომ ხშირი ეპილეფტიზორმული განტვირთვები იწვევს ყურადღების პროცესების დარღვევებს, რომელიც შეიძლება გაუმჯობესდეს ანტიეპილეფსიური მკურნალობით.

### **აუტიზმი და აუტისტური სპექტრის დარღვევები**

აუტისტური სპექტრის დარღვევები ასოცირებულია ეპილეფსიის დიდი სიხშირესთან. თუმცა ის, რომ ეპილეფსია განპირობებულია აუტისტური სპექტრის დარღვევებით, ან პირიქით მართებული არ არის. არსებობს რიგი სინდრომები, სადაც ეპილეფსია და აუტისტური სპექტრის დარღვევები მჭიდროდ თანაარსებობენ (მაგალითად, ანგელმანის სინდრომი, ტუბეროზული სკლეროზი), რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს, რომ მათ გააჩნიათ საერთო ეტიოლოგიური ფაქტორი. იშვიათ გამონაკლისს წარმოადგენენ ის ბავშვები, სადაც აუტისტური სპექტრის დარღვევა ვითარდება მეტყველების რეგრესთან ერთად,

რომელსაც თან ახლავს ეპილეფტიფორმული ეეგ-პატერნები (გახანგრძლივებული სპაიკ-ტალღოვანი პატერნები ძილის დროს). აღნიშნული მდგომარეობა შესაძლოა განხილული იქნეს ლანდაუ-კლეფენერის სინდრომის ვარიანტად. ქცევის და მეტყველების გაუმჯობესება იშვიათად შესაძლებელია ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების, კორტიკოსტეროიდების ან ეპილეფტოგენური ქერქის ტრანსექციის პირობებში.

### ბავშვთა ეპილეფსიების ფსიქიატრიული დარღვევები

მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ მძიმე ფსიქიატრიული დარღვევები უფრო ხშირია ეპილეფსიის დროს არც თუ ისე მართებულია. ძირითადი ფსიქიატრიული დაავადებები, როგორიცაა შიზოფრენია, ობსესიურ-კომპულსიური დარღვევები, აფექტური დარღვევები, შესაძლოა თანაარსებობდნენ ეპილეფსიასთან ერთად; თუმცა, მათი სიხშირე, ზოგად პოპულაციასთან შედარებით, არც თუ ისე მაღალია. ეპილეფსიის და მასთან თანაარსებული ფსიქიატრიული დაავადებების მკურნალობა საკმაოდ რთულია. ზოგიერთი ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი (კარბამაზეპინი, ვალპროის მჟავა) შესაძლოა ეფექტიანი იყოს კონკრეტული ფსიქიატრიული დაავადების სამკურნალოდ, ყველაზე მეტად – ბიპოლარული აფექტური დარღვევების დროს. ზოგადად, ეპილეფსიის მკურნალობა არ ამცირებს თანმხლები ფსიქიატრიული დარღვევების სიმპტომებს. იშვიათად „პარადოქსული ნორმალიზება“ აღწერილია ისეთ ბავშვებთან, სადაც რეზისტენტული გულყრების დროს ვლინდება ფსიქიატრიული სიმპტომების შემცირება, ხოლო კუპირებული გულყრების შემთხვევაში ადგილი აქვს ფსიქიატრიული სიმპტომების გამწვავებას.

დეპრესიული დარღვევები და ხასიათობრივი ცვლილებები უფრო ხშირია ეპილეფსიის მქონე მოზარდებში და მოზრდილებში, ვიდრე მათ ჯანმრთელ თანატოლებში. დეპრესიის პრევალენსი ეპილეფსიის მქონე ბავშვებსა და მოზარდებში მნიშვნელოვნად მაღალია, უფრო მაღალია სუიციდის სიხშირეც. დეპრესიის ეტიოლოგია კომპლექსურია. სოციალური სტიგმა და სოციალური კონტაქტის სიღარიბე მნიშვნელოვანწილად განაპირობებს დეპრესიის ჩამოყალიბებას. თვითშეფასებით მიღებული სიცოცხლის ხარისხი ეპილეფსიის დროს უფრო დაბალია, ვიდრე რომელიმე სომატური დაავადების პირობებში.

### ქცევის და ემოციის დარღვევები

ქცევითი დარღვევები ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში შეიძლება განპირობებული იყოს ოჯახური ფაქტორით, რაც გულისხმობს მშობლების შფოთვის.



უმუშალოდ ეპილეფსია, ან მისი განმაპირობებელი ნევროლოგიური დარღვევები ქცევითი პრობლემების მიზეზს არ წარმოადგენს. პირველი გულყრის დროს ქცევითი დარღვევები ხშირად ვლინდება, მით უმეტეს – ისეთ ბავშვებთან, სადაც მანამდე არსებული გულყრები მშობლისთვის შეუმჩნეველი იყო.

ეპილეფსიის მქონე ბავშვებსა და მოზარდებში აღინიშნება დელიქვანტური ქცევის ეპიზოდები. მისი მიზეზი უცნობია. შესაძლოა, იგი განპირობებული იყოს თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანებით, ასევე, შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს სტიგმასთან, სხვადასხვა სოცოკულტურალური ფაქტორების სიღარიბესთან.

## კოგნიტური და ქცევითი დარღვევები სპეციფიკური ეპილეფსიური სინდრომების დროს

### ინფანტილური სპაზმები

რიგი ეპილეფსიური სინდრომები ასოცირებულია მნიშვნელოვან, ზოგჯერ – პროგრესირებად, კოგნიტურ თუ ქცევით დევიაციებთან. ყველაზე დეტალურად შესწავლილი ამ თვალსაზრისით არის ინფანტილური სპაზმები. მენტალური განვითარების დაყოვნება აღწერილია ამგვარ ბავშვთა 80%-ში, ხოლო მათ ნახევარში მას მძიმე მიმდინარეობა აქვს. მართალია, ბევრ შემთხვევაში აღინიშნება განვითარების გლობალური დაყოვნება, სპეციფიკური კოგნიტური დეფიციტი, როგორიცაა მეტყველების სირთულეები, მხედველობით-სივრცითი უნარების დარღვევა და აღმასრულებელი ფუნქციების სხვა ტიპის დარღვევები, ასევე, დამახასიათებელი ნიშნებია. კრიპტოგენური ინფანტილური სპაზმების დროს ბავშვთა 13%-ში აღინიშნება აუტისტური სპექტრის აშლილობა. ტუბეროზული სკლეროზით განპირობებული ინფანტილური სპაზმების დროს აუტიზმის სიხშირე მაღალია – შეადგენს 58%-ს. როგორც კრიპტოგენური, ისე სიმპტომური ინფანტილური სპაზმების ადრეული მკურნალობა ეფექტიანია კოგნიტური და ქცევითი გამოსავლის თვალსაზრისით. შედარებით კეთილსაიმედო გამოსავლის სხვა პროგნოზული ფაქტორებია გულყრის კუპირება პირველი რიგის მედიკამენტის გამოყენებისას და ატიპური სპაზმების და ფოკალური გულყრების არარსებობა.

### ჩვილობის ეპილეფსიური ენცეფალოპათიები

ნეონატალური, ან ჩვილობის ასაკის ეპილეფსიური ენცეფალოპათიების უმეტესობა ასოცირებულია ხშირ გულყრებთან, რომელნიც რეზისტენტულნი

არიან მკურნალობის მიმართ. ამ ეპილექსიებს მიეკუთვნება ჩვილობის მიოკლონური ეპილექსიური ენცეფალოპათია (დრავეს სინდრომი), ჩვილობის ადრეული ეპილექსიური ენცეფალოპათია (ოტაჰარას სინდრომი), ნეონატალური მიოკლონური ენცეფალოპათია, ან ჩვილობის მიგრაციული ეპილექსიური სინდრომი. განვითარების დაყოვნება ვლინდება სიცოცხლის მეორე წელს. ქცევა, როგორც ნესი, ჰიპერაქტიურია, აუტისტური ელემენტებით. ქცევის და კოგნიციის დარღვევების ახსნა მხოლოდ ხშირი გულყრებით და ეგ-ზე პაროქსიზმული აქტივობით მართებული არ არის, რადგან მის განვითარებაში გარკვეულ როლს ასრულებს არადიაგნოსტირებული მეტაბოლური, ან გენეტიკური ეტიოლოგია. ტუბეროზული სკლეროზის, ან სტარჯ-ვებერის სინდრომის დროს გულყრების შეწყვეტა ასოცირებულია შედარებით უფრო კეთილსაიმედო ნეიროგანვითარების და ქცევით გამოსავალთან.

### ლენოქს-გასტოს სინდრომი

ლენოქს-გასტოს სინდრომი ხშირად ასოცირდება აუტისტური სპექტრის ცვლილებებსა და კოგნიტურ დეფიციტთან, თუმცა, ამ თვალსაზრისით ჩატარებული სამეცნიერო კვლევები ცოტაა. ამ ტიპის პაციენტებში ვლინდება ინტელექტუალური და მოტორული უნარების შენელება, აპათია და პერსევერაციული ქცევა.

### ძილის ელექტრული სტატუსი და ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომი

ძილის ელექტრული სტატუსი წარმოადგენს ეგ-პატერნს, რომლის აღმოჩენაც ხდება პედიატრიული ეპილექსიის ზოგიერთ შემთხვევაში. იგი ხშირად ასოცირებულია სპეციფიკურ კოგნიტურ და მეტყველების დისფუნქციასთან. ეგ-ზე გახანგრძლივებული სპაიკ-ტალღოვანი აქტივობისას ძილში ადგილი აქვს ინტელექტის კოეფიციენტის დაქვეითებას და განვითარების შენელებას. ამ ტიპის ბავშვთა დაახლოებით 40-60%-ს, განსხვავებით ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომის მქონე ბავშვებისგან, აღენიშნებათ ექსპრესიული აფაზია, ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომის დროს კი ხშირია ვერბალური, ან სმენითი აფაზია. ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომის დროს შესაძლოა, მეტყველების უნარი სპონტანურად უკუგანვითარდეს, ან აღინიშნოს მისი გაუმჯობესება მკურნალობის ფონზე, თუმცა, არსებობს მისი რეზისტენტული შემთხვევებიც, ეგ-ზე არსებული გაუმჯობესების მიუხედავად.



## ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების გავლენა ქცევაზე, ყურადღებასა და ხასიათზე

### ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების ზოგადი ეფექტი

კოგნიტური, ფსიქიატრიული და ქცევითი დარღვევები ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში ხშირად ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების ზემოქმედებითაა განპირობებული. აღნიშნული დებულება რიგი მკვლევარების მიერ დადასტურებული არ იქნა, თუმცა, ანტიეპილეფსიური მედიკამენტებით გამოწვეული კოგნიტური იდიოსინკრაზია აღიარებული და დადასტურებული ტერმინია. პედიატრიული ეპილეფსიის მართვისას აბნორმული კოგნიციის და ქცევის შეფასების დროს აუცილებლად გასათვალისწინებელია რამდენიმე ფაქტორი. განვითარებად თავის ტვინში აღმოცენებული ეპილეფსია არსებითად განსხვავდება მოზრდილის ეპილეფსიისგან როგორც მახასიათებლებით, ისე მკურნალობისადმი რეაქციით. გარდა ამისა, ყველაზე მეტად რეზისტენტული ეპილეფსიები იწყება ბავშვთა ასაკში. მიხედვით მიმდინარე ბავშვთა ეპილეფსიების დროს ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის შერჩევა დამოკიდებულია როგორც ეპილეფსიის ტიპზე, ისე აღნიშნული ეპილეფსიური სინდრომით გამოწვეულ კოგნიტურ და ქცევით დარღვევებზე. დაბოლოს, ერთ პაციენტთან განვითარებული რამდენიმე სახის გულყრის მკურნალობა საკმაოდ რთულია, რადგან მედიკამენტი, რომელიც ეფექტურია ერთი კონკრეტული ტიპის გულყრის სამკურნალოდ, შესაძლოა ეფექტიანი არ იყოს სახვა ტიპის გულყრის კუპირებისთვის, მეტიც, შეიძლება გააძნეავოს კიდევ მისი მიმდინარეობა.

ჩატარებული სამეცნიერო მტკიცებულებებით დადასტურდა, რომ ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების ხანგრძლივი, გვერდითი მოვლენები კოგნიტური დისფუნქციის სახით საკმაოდ რთული ამოსაცნობია, მით უმეტეს, თუ პაციენტი იღებს რამდენიმე ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტს, ან ხდება მედიკამენტის დოზის კორექცია, მოხსნაც კი. ერთადერთი, ყველაზე დეტალური კვლევა ამ მიმართულებით ჩატარებულია ფენობარბიტალით მონოთერაპიის დროს ფებრილური გულყრის მქონე ბავშვებში. არსებობს რამდენიმე კვლევა, ჩატარებული შედარებით ახალ ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტებთან მიმართებაში, თუმცა, აღნიშნული კვლევები მოიცავს პაციენტთა მცირე ჯგუფს, ან აქვთ საკმაოდ ხანმოკლე დაკვირვების პერიოდი.

## ანტიეპილეფსიური მედიკამენტები და მოტორული უნარები

ბავშვებსა და მოზარდებში ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების უმეტესობა ზეგავლენას ახდენს როგორც კოგნიტურ ფუნქციებზე, ისე მოტორულ უნარებზე, რაც გამოიხატება მოტორული უნარების და კოგნიტური ანალიზის პროცესების შენელებაში. არსებობდა მონაცემები, რომ ფენიტოინი აქვეითებს კოგნიტურ ფუნქციებს, მაგრამ აღნიშნული მოსაზრება არ დადასტურდა; დამტკიცდა, რომ ფენიტოინი ზემოქმედებს მხოლოდ მოტორული უნარების სიჩქარეზე. უფრო დიდი აღიარება ჰპოვა საპირისპირო მტკიცებულებამ იმის შესახებ, რომ რამდენიმე ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი აუმჯობესებს კოგნიტური უნარებს, იმპულსურობასა და ქცევით პატერნებს. აღნიშნული გაუმჯობესება შესაძლოა იყოს მკვეთრად გამოხატული, რაც გარკვეულწილად განპირობებულია ხშირი გულყრების კუპირებით. ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების უშუალო ზეგავლენით ქცევითი და კოგნიტური ფუნქციების გაუმჯობესება დადასტურებულია კარბამაზეპინით, ლამოტრიჯინით და ლევეტირაცეტამით მკურნალობის დროს.

## სპეციფიკური მკურნალობა

### ტოპირამატი

ტოპირამატი იწვევს რიგ კოგნიტურ სირთულეებს, რაც გამოიხატება სიტყვების მოძებნის და ვერბალური მეხსიერების პრობლემებში, განსაკუთრებით – მკურნალობის დაწყების და მისი ტიტრაციის პერიოდში. აღნიშნული გვერდითი მოვლენა დროთა განმავლობაში იკლებს, მით უფრო, თუ დოზის მატება ხდება ნელა, თუმცა, იშვიათად შეიძლება დარჩეს ხანგრძლივი დროით. არსებობს მონაცემები, რომ ტოპირამატის ეტაპური მატება ყოველთვის არ ახდენს გვერდითი მოვლენების პრევენციას. უცნობია არსებობს თუ არა ზუსტი კორელაცია დღიურ დოზასა და კოგნიტურ გვერდით მოვლენებს შორის, ასევე, არაერთგვაროვანია მისი ზეგავლენა ვერბალურ პროცესებზე, ვერბალურ მეხსიერებასა და კოგნიტური პროცესების სიჩქარეზე.

აღსანიშნავია, რომ რისკის ჯგუფი, ან რაიმე პრედიქტორული ფაქტორი არ არსებობს. არსებობს ერთეული მონაცემები, რომ ტოპირამატის დამხმარე თერაპიის სახით გამოყენება იწვევს ემოციური ლაბილურობის, კონცენტრაციის სირთულის, დაღლილობის განვითარებას, თუმცა, ყოველივე აღნიშნული არ არის გამოხატული ისე მძაფრად, რომ მედიკამენტის მიღების შეწყვეტა გამოწვიოს.

### ლამოტრიჯინი

ლამოტრიჯინმა, მისი პოტენციური ფსიქოტროპული ეფექტის გამო, პრაქტიკული გამოყენების პერიოდიდან მიიპყრო დიდი ყურადღება. აღწერილია ქცევის, კოგნიციის და მოტორული უნარების მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება (გულყრების კონტროლის მიუხედავად) პედიატრიულ პოპულაციაში. ლამოტრიჯინის ხანმოკლე გამოყენებამ ჯანმრთელ პირებში გამოავლინა მისი დადებითი ეფექტი კოგნიტურ აქტივაციაზე და ხასიათზე, შესაბამისად, იგი დაკავშირებულია სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებასთანაც. ლამოტრიჯინი, როგორც დამხმარე მედიკამენტი ლენოქს-გასტოს სინდრომის დროს ბავშვებში, სადაც მიიღწევა გულყრათა კონტროლი, განაპირობებს ყურადღების და ქცევის გაუმჯობესებას, განსხვავებით იმ ბავშვებისგან, სადაც გულყრათა კონტროლი გაძნელებულია და, ამავე დროს, გართულებულია ქცევის და ყურადღების პარამეტრების მართვაც.

### კლობაზამი

კლობაზამი თავდაპირველად გამოიყენებოდა, როგორც ანქსიოლიზური მედიკამენტი, რომელმაც მოგვიანებით შეიძინა ანტიეპილეფსიური პოტენციალი. კლობაზამი ეფექტიანია მონოთერაპიის სახით პარციული გულყრების სამკურნალოდ, აგრეთვე, გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრების დროს. კლობაზამი არ ზემოქმედებს ინტელექტის კოეფიციენტის, მეხსიერების, ყურადღების, ფსიქომოტორული ანალიზის სიჩქარის და იმპულსურობის პარამეტრებზე.

### ლევეტირაცეტამი

ლევეტირაცეტამი, სტრუქტურული და ქიმიური თვალსაზრისით, შედარებით ახალი ანტიეპილეფსიური მედიკამენტია, კარგი ფარმაკოკინეტიკური პროფილით და, პარციული გულყრების კონტროლის თვალსაზრისით, საკმაოდ კეთილსაიმედო ეფექტით.

დადგენილია, რომ ლევეტირაცეტამის გავლენით ადგილი აქვს ვერბალურ მეხსიერების, მუშა მეხსიერების და ყურადღების პარამეტრების ცვლილებებს. თუმცა, ეპილეფსიის მქონე მოზრდილებში ლევეტირაცეტამის ზეგავლენით აღინიშნა შფოთვის, ან კოგნიტური აქტივობის პრობლემები. ქცევითი დარღვევები შედარებით იშვიათია, სხვა ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტებთან შედარებით. დადგენილია, რომ ლევეტირაცეტამით განპირობებული იშვიათი ქცევითი დარღვევები დოზა-დამოკიდებულია. მისი დადებითი გავლენა ქცე-

ვის პარამეტრებზე არ არის დაკავშირებული ეპილეფსიის ტიპთან, სხვა მედიკამენტების თანაგამოყენებასთან, ფსიქიატრიულ პროფილთან, მისი ნეგატიური ეფექტი კი კორელირებს რთულად კონტროლირებად გულყრებთან, ინტელექტუალურ უნარშეზღუდვასთან, იმპულსურობასთან. უეჭველია, რომ ლევეტირაცეტამის გამოყენებისას ბავშვებში ადგილი აქვს მეტ-ნაკლებად გამოხატულ ქცევით დარღვევებს, რომელიც არ განაპირობებს მკურნალობის შეწყვეტას. აღსანიშნავია ისიც, რომ ამ ტიპის ბავშვებს ლევეტირაცეტამის გამოყენებამდეც აღენიშნებოდათ ქცევითი და/ან კოგნიტური დარღვევები. არსებობს ერთეული მონაცემები აუტიზმის მიმდინარეობის გაუმჯობესებაზე ლევეტირაცეტამის გამოყენების დროს, ასევე, გაჩნდა ურთიერთსაწინააღმდეგო მტკიცებულებაც იმის შესახებაც, რომ იგი იწვევს აგრესიული ქცევის ინიცირებას ამ დაავადების მქონე ბავშვებში.

### **ვიგაბატრინი**

ვიგაბატრინი გამოიყენება ინფანტილური სპაზმების და რეზისტენტული რთული პარციული გულყრების მკურნალობის მიზნით. ვიგაბატრინით მკურნალობის დაწყების დრო აღწერილია მსუბუქი, ან საშუალო სიმძიმის ძილიანობა, სისუსტე, აგზნებადობა, ისე, რომ მას ზემოქმედება კოგნიციაზე არ აქვს. ვიგაბატრინით მკურნალობის პირობებში აღწერილია მეხსიერების, ფსიქომოტორული აქტივობის სიჩქარის და მენტალური ანალიზის ფლექსიურობის გაუმჯობესება.

### **გვერდითი მოვლენების შიში ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების მიღებისას**

მიუხედავად მყარი მეცნიერული მტკიცებულებებისა ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების კოგნიტურ პროცესებზე ზემოქმედების არარსებობის, ან მინიმალური ზეგავლენის შესახებ, მშობლების მხრიდან სკეპტიციზიმი ამ თვალსაზრისით მაინც არსებობს. აღნიშნული გადაჭარბებული შიშის განვითარებაში დიდი წვლილი მიუძღვის სოციალურ ქსელებსა და მედია-საშუალებებს. საზოგადოებაში დღემდე არსებობს აზრი, რომ ანტიეპილეფსიური საშუალებები იწვევს „ბავშვის მენტალურ ჩამორჩენას“; მეტიც – მანამდე არსებულ მენტალურ დარღვევებსაც ანტიეპილეფსიურ მკურნალობას მიაწერენ, ან თავს არიდებენ მათ გამოყენებას განვითარების მოსალოდნელი დაყოვნების შიშით.

## ეპილეფსიასთან ასოცირებული კოგნიტური, სოციალური, აკადემიური და ქცევითი პრობლემების მკურნალობა

როგორც ყველა სხვა კლინიკური მდგომარეობის დროს, ეპილეფსიის მკურნალობაც უნდა იყოს ინდივიდუალიზებული. მიუხედავად ამისა, აუცილებლად გასათვალისწინებელია რამდენიმე საერთო პრინციპი. დაავადების წარმატებული მართვის მიზნით ბავშვის განვითარების, კოგნიტური, აკადემიური და ქცევითი სტატუსი და მისი ოჯახის სოციალური აქტივობა აუცილებლად ინტეგრირებული უნდა მკურნალობის სხვა ასპექტებთან და ჰქონდეს უწყვეტი ხასიათი. მკურნალობის დანაშაურობას და მის პროცესში აუცილებელია განვითარების, კოგნიციის ან აკადემიური უნარების ხანმოკლე შეფასება მაინც. მართალია, მკურნალობა, ზოგადად, არ მოქმედებს ბავშვის ზოგად კოგნიტურ შესაძლებლობებზე, ადრეული ინტერვენცია და მიმართვა ექიმთან და ფსიქოლოგთან მაინც საჭირო ხდება მისი ზოგადი უნარების და ფუნქციების მაქსიმალურად განვითარებისათვის. ოჯახის დროული ინფორმირება განაპირობებს მათი ცოდნის ამალგებას ქცევითი პროცესების შესახებ და დაეხმარება აღნიშნული საკითხით გამოწვეული პრობლემის დაძლევაში. ეს უკანასკნელი კი უზრუნველყოფს მშობლის ადეკვატურ მიდგომას ანტიეპილეფსიურ მკურნალობასთან დაკავშირებული შიშის დაძლევაში.

### სკოლის მონაწილეობა და აკადემიური საქმიანობის წარმართვა

არსებობს ერთეული ფაქტები სხვადასხვა ქვეყნიდან იმის შესახებ, რომ ეპილეფსიის მქონე ბავშვი გარიცხული იქნა სკოლიდან და მიეცა რჩევა საგანმანათლებლო აქტივობის სახლის პირობებში განხორციელების შესახებ. მკურნალი ნევროლოგი, ან პედიატრი ვალდებულია, შეატყობინოს შესაბამის სტრუქტურებს, თუ ბავშვს შეექმნება პრობლემა სკოლაში მოსალოდნელი გულყრის რისკის გამო. ზუსტი და თანმიმდევრული მკურნალობის სქემა მეტნაკლებად უზრუნველყოფს სკოლის პერსონალის შფოთვის შემცირებას. ყველა ბავშვი, რომელსაც აქვს დასწავლის დარღვევები, ან საჭიროებს სპეციალურ საგანმანათლებლო ღონისძიებებს უნდა იქნეს შეფასებული სკოლის მიერ; აუცილებელია ინდივიდუალური საგანმანათლებლო გეგმის შემუშავება.

არსებობს სპეციალიზებული საგანმანათლებლო და არასამთავრობო ორგანიზაციები, რომელიც დიდ როლს ასრულებს ზემოხსენებულ პროცესებში აქტიური საგანმანათლებლო, საინფორმაციო კამპანიების და ინტერვენციების გზით.

### ქცევითი პრობლემები და დისციპლინა

ქცევითი პრობლემები და მშობელი-ბავშვის ინტერაქცია აუცილებლად ფოკუსირებული უნდა იყოს ეპილეფსიის მქონე ბავშვის მდგომარეობის მართვაზე. მშობლების მხრიდან გასათვალისწინებელია ის, რომ ეპილეფსიის არსებობის გამო არ უნდა შეიქმნას სტიგმა, რომ დაავადებულ ბავშვს ესაჭიროება რაიმე განსაკუთრებული გარემო, ან აღზრდის სპეციფიკური მეთოდი გულყრების განვითარების თავიდან არიდებისათვის. ქცევის, აქტივობის და ყურადღების დარღვევები ქმნის იმის წინაპირობას, რომ ეპილეფსიის მქონე ბავშვის დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში, ნევროლოგის გარდა, აქტიურად იყოს ჩართული ნეიროფსიქოლოგიც. აღნიშნულის გამო საჭირო ხდება ფსიქიატრიული შეფასება და/ან ფსიქომეტრიული ტესტირება. ფსიქომეტრიული ტესტირება, მშობლების, მასწავლებლებისა და თვით პაციენტისგან მიღებულ კლინიკურ ანამნეზთან ერთად, აუცილებელი ხდება ქცევითი დარღვევების დიფერენცირებისთვის, რაც, ასევე, აღინიშნება ეპილეფსიასთან თანაარსებულ ყურადღების დეფიციტის და ჰიპერაქტივობის სინდრომის დროს.

### ეპილეფსიასთან თანარსებული ყურადღების დეფიციტის და ჰიპერაქტივობის სინდრომის მართვა

ანტიეპილეფსიური მკურნალობის ცვლილებებმა შესაძლოა გამოიწვიოს ქცევის და ყურადღების გაუმჯობესება მაშინ, თუ თავდაპირველი მკურნალობა დაკავშირებული იყოს ქცევის დარღვევებთან. ყურადღების დეფიციტის და ჰიპერაქტივობის სინდრომისთვის განკუთვნილი სტიმულანტები (მაგალითად, მეთილფენიდატი, პემოლინი, დექსამფეტამინი), ან ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები (მაგალითად, იმიპრამინი, დესიპრამინი), როგორც წესი, არ ზემოქმედებს გულყრათა კონტროლზე. ატომოქსეტინი (არაამფეტამინური სელექციური ნორეპინეფრინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორი სტიმულანტების თვისებებით) არ მოქმედებს გულყრათა კონტროლზე, ასევე, არ ურთიერთქმედებს ანტიეპილეფსიურ საშუალებებთან. ბუპრიპიონი, რომელიც ანტიდეპრესანტის წარმოადგენს, ასევე, ეფექტიანია ყურადღების დეფიციტის და ჰიპერაქტივობის სინდრომის მკურნალობისთვის, განსაკუთრებით – ხასიათის ცვლილებების დროს; თუმცა, იგი, თავის მხრივ, განაპირობებს გულყრების პროვოცირებას, განსაკუთრებით – მაღალი დოზით. შესაბამისად, ამ მდგომარეობაში ბუპრიპიონის გამოყენების დოზა 100 მგ-ია დღეში.

### ურთიერთობა თანატოლებთან და სოციალური იზოლაცია

სოციალური იზოლაცია, ღარიბი ინტერაქცია თანატოლებთან საყურადღებოა ეპილეფსიის მქონე სკოლის ასაკის ბავშვებსა და მოზარდებში, განსაკუთრებით – რთულად მართვადი ეპილეფსიების დროს.

### ეპილეფსიების და ეპილეფსიური გულყრების მკურნალობა

ეპილეფსიის მართვა მხოლოდ მისი ფარმაკოლოგიური მკურნალობით არ განისაზღვრება. განსაკუთრებით რთული შემთხვევები სათანადო დროს საჭიროებს კომპეტენციას, ტექნიკურ და ადამიანურ რესურსს. „სტანდარტულ“ შემთხვევებშიც კი მკურნალობის დაწყებამდე საჭირო ხდება ყურადღების გამახვილება და სპეციფიკური ნევროლოგიური რეკომენდაციის გამოყენება. ეპილეფსიის ზეგავლენა ბავშვის და მისი ოჯახის ცხოვრების ხარისხზე საკმაოდ დიდია. განათლება და მშობლების მხარდაჭერა, მათი ინფორმირებულობა და დახმარება საგანმანათლებლო პრობლემების, ქცევითი სირთულეების დაძლევისა და ფარმაკოლოგიური მკურნალობის რისკის და სარგებელის შესახებ გადამწყვეტია ამ თვალსაზრისით.

### ბავშვთა და მშობელთა განათლება (ინფორმირებულობა)

ეპილეფსიის იმპაქტი მხოლოდ რაციონალურ ასპექტებს არ ითვალისწინებს; იგი გულისხმობს არამართებულ წარმოდგენასაც და, ზოგჯერ, გავრცელებულ ცრურწმენებს ეპილეფსიის შესახებ. ამიტომ, აუცილებელია, პაციენტს და მისი ოჯახის წევრს სრულყოფილად აეხსნას დაავადების შესახებ, განემარტოს, რომ ეპილეფსია ყველა შემთხვევაში არ გრძელდება მთელი სიცოცხლის მანძილზე; იგი ყოველთვის არ არის დაკავშირებული ფსიქიატრიულ დარღვევებთან, მისი განმავირობებელი მიზეზი თავის ტვინის სიმსივნე იშვიათადაა. სრულყოფილი ინფორმაციის მიწოდება ერთ სესიაში შეუძლებელია; ამიტომაც, ხშირად საჭირო ხდება მშობლებთან რამდენჯერმე შეხვედრა. ოჯახებს საჭიროებათ დრო, რათა ადეკვატურად გააცნობიერონ საკუთარი შვილის პრობლემა. შესაბამისად, მკურნალი ექიმიც საჭიროებს დროს ზუსტი დიაგნოზის ვერიფიცირების, ეპილეფსიის ტიპის და ეტიოლოგიის დადგენისთვის, მკურნალობის შესაბამისი მეთოდის შერჩევისა და წარმატებით განხორციელებისთვის.

დაავადების მართვის აუცილებელ კომპონენტს წარმოადგენს მისი მკურნალობის მიზნების სრულყოფილი აღწერა, მკურნალობის შეწყვეტის რისკი, აგრეთვე, ის, თუ რა აქტიუობაა დასაშვები და რა ეკრძალება პაციენტს. შეზ-

ლუდვების რაოდენობა მინიმუმამდე უნდა იყოს დაყვანილი, იმის გათვალისწინებით, რომ შესაძლებელია ზოგიერთი რისკის აცილება. ცურვა შესაძლებელია მწვრთნელის მიერ ზედამხედველობის პირობებში; ველოსიპედის ან მოტოციკლის ტარება ხშირად დიდ პრობლემას წარმოადგენს და უნდა გადანაცვდეს ინდივიდუალური მიდგომით. სპორტის ისეთი სახეობები, როგორიცაა ფეხბურთი, ჩოგბურთი, კალათბურთი, ტანვარჯიში შესაძლებელია ჩატარდეს შეზღუდვის გარეშე; ყვინთვასთან დაკავშირებული სპორტის სახეობები, როგორც წესი, აკრძალულია.

## მედიკამენტური მკურნალობა

### ძირითადი პრინციპები

მედიკამენტური მკურნალობა შემთხვევათა უმეტეს ნაწილში ეპილეფსიის მართვის ძირითად მეთოდს წარმოადგენს. ძირითადი მედიკამენტები მოწოდებულია ცხრ. 26-ში; ცხრ. 27-ში ნაჩვენებია პირველადი ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები.

ცხრილი 26. ანტიეპილეფსიური მედიკამენტები: ჩვენება, დოზირება, მიღების გზები

| ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი  | ჩვენება                                                                                             | დღიური დოზა(°) | მიღების<br>ჯერადობა |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
| ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი | ეპილეფსიური სპაზმები, ლენოქს-გასტოს სინდრომი, დრავეს სინდრომი, ნელი ძილის ელექტრული სტატუს;         | 0.1-10 ერთ/კგ  | 2                   |
| კარბამაზეპინი                | ფოკალური გულყრები, გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები(°)                                         | 10-20 მგ/კგ    | 2-3                 |
| კლობაზამი                    | ყველა ტიპის მოკლონური გულყრა, მათ შორის -ლანდაუ-კლეფერის სინდრომი და ნელი ძილის ეპილეფსიური სტატუსი | 0.25-1.0 მგ/კგ | 2-3                 |
| კლონაზეპამი                  | გახანგრძლივებული გულყრები, სტატუსი<br>ტონურ-კლონური გულყრები, რეზისტენტული ფოკალური გულყრები,       | 0.05-0.2 მგ/კგ | 3                   |



|                   |                                                                                                                                               |                                                             |            |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|
| კორტიკოსტეროიდები | ეპილეფსიური სპაზმები, ლენოქს-გასტოს სინდრომი, ლანდაუ-კლეფენერის სინდრომი, წელი ძილის ელექტრული სტატუსი                                        | 2 მგ/კგ (პრედნიზოლონი), 10-15 მგ/კგ (პიდროკორტიზონი)        |            |
| დიაზეპამი(ბ)      | ყველა ტიპის გულყრა, მეტად სტატუსი და ფებრილური გულყრები                                                                                       | 0.25-1.5 მგ/კგ, ი/ვ 0.1-0.3 მგ/კგ, რექტალურად - 0.5-1 მგ/კგ |            |
| ეთოსუქსიმидი      | აბსანსები და მიოკლონური გულყრები; წელი ძილის ელექტრული სტატუსი;                                                                               | 20-40 მგ/კგ                                                 | 1-2        |
| ფელამატი          | ლენოქს-გასტოს სინდრომი, რეფრაქტული ფოკალური გულყრები                                                                                          | 45 მგ/კგ                                                    | 2-3        |
| გაბაპენტინი       | ფოკალური და მეორადად გენერალიზებული გულყრები(ბ)                                                                                               | 20-50 მგ/კგ                                                 | 2-3        |
| ლამოტრიჯინი(ბ)    | ფოკალური და მეორადად გენერალიზებული გულყრები, ტონურ-კლონური (გენერალიზებული) გულყრები, აბსანსები, მიოკლონური გულყრები, ლენოქს-გასტოს სინდრომი | 5-15 მგ/კგ, ნატრიუმის ვალპროატთან ერთად - 1-5 მგ/კგ         | 2 (1)      |
| ლაკოზამიდი        | ფოკალური ან მეორადად გენერალიზებული გულყრები                                                                                                  | 4-12 მგ/კგ                                                  | 2          |
| ლევეტირაქეტამი(ბ) | ფოკალური ან მეორადად გენერალიზებული გულყრები, ტონურ-კლონური (გენერალიზებული) გულყრები, მიოკლონური გულყრები                                    | 40-60 მგ/კგ                                                 | 2          |
| ლორაზეპამი (ბ)    | ეპილეფსიური გულყრის სტატუსი                                                                                                                   | 0.05 მგ/კგ, ი/ვ ან ი/მ                                      | ეპიზოდურად |
| ნიტრაზეპამი       | ინფანტილური სპაზმები, მიოკლონური ეპილეფსიები                                                                                                  | 0.25-1.0 მგ/კგ                                              | 2          |
| პერამპანელი       | ფოკალური ან მეორადად გენერალიზებული გულყრები, ტონურ-კლონური (გენერალიზებული) გულყრები                                                         | 4-12 მგ/კგ                                                  | 1          |
| ფენობარბიტალი     | გენერალიზებული კონველსიური გულყრები, ფოკალური გულყრები                                                                                        | 3-5 მგ/კგ < 5 წელზე, 2-3 მგ/კგ > 5 წელზე                    | 2 (ან 1)   |



|                     |                                                                                                                            |                                                         |            |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------|
| ფენიტოინი           | გენერალიზებული კონვულსიური გულყრები, ფოკალური გულყრები                                                                     | 8-10 მგ/კგ < 3 ნელზე,<br>4-7 მგ/კგ > 3 ნელზე            | 2          |
| რუფინამიდი          | ვარდის შეტევები, ლენოქს-გასტოს სინდრომი, რეფრაქტული ფოკალური გულყრები                                                      | 45 მგ/კგ                                                | 2          |
| ნატრიუმის ვალპროატი | გენერალიზებული ტონურ-კლონური და ფოკალური გულყრები, მიოკლონური შეტევები, აბსანსეები, იდიოპათიური გენერალიზებული ეპილეფსიები | 20-50 მგ/კგ                                             | 2          |
| სტირიპენტოლი        | დრავეს სინდრომი, რეფრაქტული ფოკალური გულყრები                                                                              | 50-100 მგ/კგ                                            | 2          |
| ტოპირამატი          | ფოკალური ან მეორადად გენერალიზებული გულყრები; მიოკლონური გულყრები; ლენოქს-გასტოს სინდრომი; დრავეს სინდრომი;                | 1-5 მგ/კგ                                               | 2          |
| ვიგაბატრინი         | ინფანტილური სპაზმები; რეფრაქტული ფოკალური გულყრები (*);                                                                    | 40-100 მგ/კგ (150 მგ/კგ-მდე ინფანტილური სპაზმების დროს) | 2          |
| მიდაზოლამი (*)      | გახანგრძლივებული ან სერიული ტონურ-კლონური გულყრები, ეპილეფსიური გულყრების სტატუსი                                          | ლოყის ფორმა, 0.1-0.2 მგ/კგ იმ;                          | ეპიზოდურად |
| ზონისამიდი          | ფოკალური ან გენერალიზებული გულყრები, ეპილეფსიური გულყრის სტატუსი                                                           | 5-15 მგ/კგ                                              | 2          |

(\*) იგულისხმება პერორალური მიღება; სხვა შემთხვევაში – მითითებულია (ი/ვ=ინტრავენური, ი/მ=კუნთში);

(\*) შესაძლოა გამოინვიოს მიოკლონური გულყრების და აბსანსების მიმდინარეობის დამძიმება;

(\*) სტატუსის მწვავე მკურნალობის მიზნით.

**ცხრილი 27. გავრცელებული ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების ძირითადი ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები**

| მედიკამენტი              | ორალური ბიოშეწვევა (%) | ნახევარდაშლის პერიოდი (საათები) | თერაპიული დოზაჰანი (მგ/ლ) (მხოლოდ) | ელემინაციის გზა                                         | დამატებითი ინფორმაცია                                                                        |
|--------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| კარბამაზეპინი            | 70-80                  | 8-24სთ<br>24სთ-4<br>დღე         | 4-12 17-50                         | ლევდლისმიერი მეტაბოლიზმი, აქტიური მეტაბოლიტი            | აუტონიდუქცია ხშირია; ინვეეს სხვა მედიკამენტის მეტაბოლიზმის ინდუქციას, მრავლობითი ინტერაქცია; |
| კლობაზამი                | 90                     | 10-30სთ                         | არ არის დადასტურებული              | ლევდლისმიერი მეტაბოლიზმი, აქტიური მეტაბოლიტი            |                                                                                              |
| კლონაზეპამი              | 90                     | 20-30სთ                         |                                    | ლევდლისმიერი მეტაბოლიზმი                                |                                                                                              |
| დიაზეპამი                | 75                     | 10-20სთ                         | 0.15-0.25;<br>0.52-0.87            |                                                         |                                                                                              |
| ეთოსუქსიმიდი             | 90-100                 | 20-40სთ                         | 40-100;<br>300-750                 | ლევდლისმიერი მეტაბოლიზმი; 25% ექსკრეცია ხდება უცვლელად; | არ ინვეეს ფერმენტების ინდუქციებას                                                            |
| ესლიკარბაზეპინის აცეტატი | 100                    | 13-20სთ                         | არ არის დადგენილი                  | თირკმლისმიერი                                           | აქვს აფინიტეტი ვოლტაჟ დამოკიდებული ნატრიუმის არხებისადმი; ამცირებს სტეროიდების დონეს;        |
| ფელბამატი                | >90                    | 2-6სთ                           | არ არის დადგენილი                  | 90% თირკმლისმიერი                                       | ამცირებს ვალპროატის, კარბამაზეპინის, ფენიტოინის და ფენობარბიტალის ელემინაციას                |
| გაბაპენტინი              | 51-72                  | 5-7სთ                           | არ არის დადგენილი                  | 90% თირკმლისმიერი                                       | არ ახასიათებს ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან                                            |

|                        |        |                |                           |                                                                         |                                                                                                                                                                                                |
|------------------------|--------|----------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ლამოტრი-<br>ჯინი       | 98     | 12 სთ          | არ არის<br>დადგენი-<br>ლი | ლვიდლისმიერი                                                            | ელმინაცია ინჰი-<br>ბირდება ნატრიუ-<br>მის ვალპროატი,თ,<br>იზრდება ფერმენ-<br>ტების ინდუქტო-<br>რებით                                                                                           |
| ლაკოზამიდი             | 100    | 13სთ           | არ არის<br>დადგენი-<br>ლი | ლვიდლისმიერი                                                            | პლაზმაში კონცენ-<br>ტრაცია არ არის<br>დამოკიდებული<br>საკვებსა და თან-<br>მზღებ მედიკამენ-<br>ტებზე                                                                                            |
| ლევეტერა-<br>ცეტამი    | >95    | 5-7 სთ         | არ არის<br>დადგენი-<br>ლი | თირკმლისმიერი                                                           | არ ურთიერთქმე-<br>დებს მედიკამენ-<br>ტებთან                                                                                                                                                    |
| პერამპანელი            | 100    | 105 სთ         | არ არის<br>დადგენი-<br>ლი | ლვიდლისმიერი                                                            | ლვიდლის ფერმენ-<br>ტების მაინდუცი-<br>რებული მედიკამენ-<br>ტები ინჰიბირებს მისი<br>კლორენსის ზრდას                                                                                             |
| ფენობარბი-<br>ტალი     | 80-100 | 37-73<br>სთ(°) | 10-30; 45-<br>130         | ლვიდლისმიერი                                                            | ფერმენტების მა-<br>ინდუცირებული                                                                                                                                                                |
| ფენიტოინი              | 80-95  | 9-40 სთ        | 10-20; 40-<br>80          | ლვიდლისმიერი                                                            | მრავლობითი სა-<br>ხის ურთიერთქმე-<br>დება                                                                                                                                                      |
| პრიმიდონი              | 90-100 | 5-10სთ         | 5-12; 25-<br>50           | ლვიდლისმიერი მე-<br>ტაბოლიზმი, 40%<br>ექსკრეცია ხდება<br>უცვლელად       | მრავლობითი სა-<br>ხის ურთიერთქმე-<br>დება                                                                                                                                                      |
| რუფინამიდი             | 85     | 6-10სთ         | არ არის<br>დადგენი-<br>ლი | თირკმლისმიერი                                                           | შენიშნა უკეთესია<br>საკვებთან ერთად;<br>ვალპროის მგავა<br>ამცირებს რუფინა-<br>მიდის კლორენსს                                                                                                   |
| ნატრიუმის<br>ვალპროატი | 100    | 7-15სთ         | 50-100;<br>345-690        | ლვიდლისმიერი მე-<br>ტაბოლიზმი, 40%-<br>ის ექსკრეცია ხდე-<br>ბა უცვლელად | არ ინჰიბირებს ფერმენ-<br>ტების ინდუცირე-<br>ბას; მსუბუქად ახ-<br>დენს ოქსიდაცი-<br>ური მეტაბოლიზ-<br>მის ინჰიბიციას;<br>სრული ფარმაკო-<br>ლოგიური მოქმე-<br>დება საჭიროებს<br>რამდენიმე კვირას |

|             |       |     |                   |                                         |                                                                            |
|-------------|-------|-----|-------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| ტოპირამატი  | 80    | 21  | არ არის დადგენილი | 70% თირკმლისმიერი;<br>30% მეტაბოლიზდება | ფენიტოინი, კარბამაზეპინი ამცირებს დონეს 40%-ით, ნატრიუმის ვალპროატი 14%-ით |
| ვიგაბატრინი | 60-80 | 5-7 | არ არის დადგენილი | ექსკრეტირდება ძირითადად უცვლელი სახით   | არ ახასიათებს ურთიერთქმედება                                               |
| ზონისამიდი  | 100   | 60  | არ არის დადგენილი | ლევითლისმიერი                           | 4 წლამდე ასაკში კლირენსი სწრაფია მოზრდილებთან შედარებით                    |

(\*) სიცოცხლის პირველ 2 კვირაში ნახევარდაშლის პერიოდმა შესაძლოა გადააჭარბოს 100 საათს

ბოლო 25 წლის განმავლობაში კლინიკურ პრაქტიკაში დიდი რაოდენობით ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების შემოვიდა, მათ შორის – ლამოტრიჯინი, ლევეტირაცეტამი, ტოპირამატი, ფელბამატი, ზონისამიდი, რუფინამიდი. პერამპანელი, ასევე, საკმაოდ პერსპექტიული ანტიეპილეფსიური მედიკამენტია, მოქმედების ფართო სპექტრით. სხვები – ოქსკარბაზეპინი, გაბაპენტინი, ვიგაბატრინი და პრეგაბალინი – ასევე კარგ ალტერნატივას წარმოადგენს ფოკალური გულყრების კონტროლის თვალსაზრისით. ბავშვთა ასაკში ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების მიმართულებით კვლევები მეტ-ნაკლებად შეზღუდულია, რის გამოც ხდება მოზრდილებში ჩატარებული კვლევების ექსტრაპოლირება. რეზისტენტული ფოკალური გულყრების მკურნალობის მიზნით დადასტურებულია გაბაპენტინის, ლამოტრიჯინის, ლევეტირაცეტამის, ოქსკარბაზეპინის და ტოპირამატის ეფექტი. არატრადიციული აგენტები, როგორიცაა ადრენოკოტრიკოტროპული ჰორმონი და კორტიკოსტეროიდები საკმაოდ აქტიურად გამოიყენება როგორც ინფანტილური სპაზმების მკურნალობისათვის, ასევე სხვა ტიპის რეზისტენტული ეპილეფსიების დროს, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ადგილი აქვს კოგნიტურ და/ან ქცევით დარღვევებს. ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების მოქმედების ეტაპები, მათი შენოვიდან თავის ტვინში შეღწევის ჩათვლით, წარმოადგენს მედიკამენტის ფარმაკოკინეტიკას. უკანასკნელი 20 წლის მანძილზე დაგროვდა მნიშვნელოვანი მასალა ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების ფარმაკოკინეტიკის შესახებ, განსაკუთრებით

– ბავშვებში. უფრო მოგვიანებით ეტაპები, რომელიც ცვლილებებს იწვევს ნეირონულ აგზნებადობაში შეადგენს მედიკამენტის მოქმედების ფარმაკოდინამიკურ ფაზას. ფარმაკოკინეტიკის საწყისი ეტაპი (შენვლიდან თავის ტვინში შეღწევამდე) შეესაბამება მედიკამენტის დონეს სისხლში.

## მკურნალობის დაწყების პრინციპები

ანტიეპილეფსიური მკურნალობის დაწყება მნიშვნელოვანი კლინიკური გადაწყვეტილებაა, რომელიც საჭიროებს ეპილეფსიის სარწმუნო დიაგნოზს. ამიტომაც, ანტიეპილეფსიური მკურნალობა არ უნდა დაიწყოს ისეთ შემთხვევებში, სადაც ადგილი აქვს გაურკვეველი წარმოშობის პაროქსიზმს, ან გულყრის ერთი ეპიზოდს, ან თუ ეეგ-ზე ეპილეფტიფორმული აქტივობა ვლინდება მკვეთრი კლინიკური გამოვლინების გარეშე. გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ პრევენციული მკურნალობა თავის ტვინის პოტენციური ეპილეფტოგენური უბნის არსებობის შემთხვევაში არამართებულია.

რთულია ისეთი კლინიკური სიტუაციის მართვა, სადაც ინტერიქტური ეეგ-განტვირთვები და არაეპილეფსიური პაროქსიზმები, ან კოგნიტური დარღვევები წამყვან კლინიკურ გამოვლინებას წარმოადგენს. მკურნალობა დაუყოვნებლივ უნდა დაიწყოს ისეთი ეპილეფსიური სინდრომების დროს, სადაც აღინიშნება მძიმე კოგნიტური დარღვევები, როგორიცაა ძილის ელექტრული ეპილეფსიური სტატუსი, ლანდაუ-კლეფნერის სინდრომი. აღნიშნული სინდრომები, როგორც წესი, რეზისტენტულია მკურნალობის მიმართ, შესაბამისად, მათი რეაქტიულობა მკურნალობის მიმართაც საკმაოდ რთული შესაფასებელია. ზოგიერთი კლინიციისტი ანტიეპილეფსიურ მკურნალობას იწყებს დასწავლის დარღვევების, ან ყურადღების დეფიციტის დროს ინტერიქტური ეეგ-დარღვევების საფუძველზე. მკურნალობის შესახებ გადაწყვეტილება უნდა შეფასდეს ინდივიდუალად, გამოცდილი ბავშვთა ნევროლოგის მიერ, რომელიც კომპეტენტურია როგორც ეპილეფსიაში, ისე კლინიკურ ნეიროფიზიოლოგიაში.

ორი, ან მეტი გულყრის დროს, ან ისეთი პირველი გულყრის პირობებში, სადაც ადგილი აქვს ქრონიკული ეპილეფსიის განვითარების რისკს, მკურნალობა უნდა დაიწყოს დაუყოვნებლად. იშვიათი გულყრების დროს, ან თუ გულყრები კლინიკურად შემოსაზღვრულია, ან როდესაც იგი სოციალურად „ხელსაყრელ“ დროს ვითარდება, მკურნალობა შეიძლება გადავადდეს. მკურ-

ნალობის დაწყების საკითხი დამოკიდებულია ცხოვრების წესზეც იმ შემთხვევაში, თუ გულყრა შედარებით იშვიათია. გადწყვეტილების მიღებისას აუცილებელია ოჯახის ჩართვა.

### მედიკამენტ(-ებ)ის შერჩევა

მედიკამენტ(-ებ)ის შერჩევა დამოკიდებულია ეპილეფსიურ სინდრომზე, ან თუ იგი ვერ იდენტიფიცირდა – გულყრ(-ებ)ის ტიპზე. ცხრ.28-ში აღწერილია ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების შერჩევის თანმიმდევრობა ბავშვთა ასაკის ყველაზე გავრცელებული ეპილეფსიური სინდრომების დროს.

ნებისმიერი არჩევანი შედარებითია, რადგან როგორც ეფექტიანობის, ისე გვერდითი მოვლენების სრულყოფილი პრედიქცია შეუძლებელია. პირველი მედიკამენტის შერჩევა დამოკიდებულია როგორც მის ტოქსიურობასა და გვერდით მოვლენებზე, ისე მიღების ფორმაზე. აღნიშნული არ ეხება აბსანსებსა და მიოკლონური გულყრების ძირითად ტიპებს, რომელთა დროსაც მოწოდებულია ნატრიუმის ვალპროატი, ეთოსუქსიმидი, ლევეტირაცეტამი და ბენზოდიაზეპინები.

ზოგიერთი მედიკამენტი (ნატრიუმის ვალპროატი, ლამოტრიჯინი, ლევეტირაცეტამი, ტოპირამატი, ზონისამიდი) ეფექტიანია გენერალიზებული ეპილეფსიის დროს, ასევე წარმატებით შეიძლება გამოყენებული იქნეს ფოკალური გულყრების შემთხვევაშიც. სხვა ჯგუფის მედიკამენტები (კარბამაზეპინი, გაბაპენტინი, ოქსკარბაზეპინი, ვიგაბატრინი) გამოიყენება მხოლოდ ფოკალური გულყრების მართვის მიზნით. საყურადღებოა, რომ რიგი ანტიეპილეფსიური მედიკამენტებისა იწვევს გულყრების მიმდინარეობის გართულებას, მათი გაუმჯობესების ნაცვლად (მაგალითად, კარბამაზეპინი – გენეტიკური (იდიოპათიური) გენერალიზებული ეპილეფსიების, ან უპირატესად მიოკლონიებით მიმდინარე გულყრების, ან ტიპური აბსანსების დროს; ლამოტრიჯინი – დრავეს სინდრომის შემთხვევაში); ამასთან, რეზისტენტული ტონურ-კლონური გულყრების შემთხვევაში კლინიცისტი უნდა მოერიდოს მედიკამენტების შეზღუდვას.

ხშირ შემთხვევაში მედიკამენტის შერჩევის დროს მნიშვნელოვანია გვერდითი მოვლენების გათვალისწინება. ეს უკანასკნელნი იშვიათია, მაგრამ შედარებით მსუბუქიც კი ზეგავლენას ახდენს სიცოცხლის ხარისხზე. ამგვარად, თუ საჭიროა არჩევანის გაკეთება კარბამაზეპინს, ფენობარბიტალს და ფენიტინს შორის, კარბამაზეპინი ხშირად უპირატესია, ბავშვებში მისი მიღების ფორმის

სიმარტივის და კოგნიციაზე ზეგავლენის არქონის გამო (აღნიშნული ეფექტი აქვს ფენობარბიტალს), ან ღრძილების ჰიპერპლაზიის, ან ჰირსუტიზმის განვითარების არარსებობის გამო (ეს გავლენა აქვს ფენიტოინს). ახალი თაობის ანტიეპილეფსიურ საშუალებებს აქვს უკეთესი ხანმოკლე და ხანგრძლივი ამტანობა, ძველ ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტებთან შედარებით. ამიტომაც, ისინი პირველი რიგის მედიკამენტებად გამოიყენება.

## მონოთერაპია VS პოლითერაპია

ერთი მედიკამენტის მიღება შედარებით ნაკლებ გვერდით მოვლენებთანაა დაკავშირებული, ვიდრე მრავლობითი მედიკამენტის გამოყენება. შესაბამისად, მკურნალობა უნდა დაიწყოს ერთი მედიკამენტით. ახლად დიაგნოსტიკებული ეპილეფსიების 70-90% ემორჩილება მონოთერაპიას. მედიკამენტების კომბინირებული გამოყენება უნდა განიხილებდეს იმ შემთხვევაში, თუ ერთი მედიკამენტი ვერ ახდენს გულყრების სრულყოფილს კონტროლს დროის გარკვეულ პერიოდში. ამასთან, თანმიმდევრული მონოთერაპია ხშირ შემთხვევაში თავიდან უნდა არიდებდეს კლინიკისტს მეორე მედიკამენტის დამატებას, რადგან ხშირად მეორე მედიკამენტის როლი გაურკვეველი რჩება.

ორზე მეტი მედიკამენტის კომბინაცია იშვიათად ხდება საჭირო. შესაბამისად, გამოცდილი ეპილეფტოლოგის მიერ თავიდან უნდა იქნეს არიდებული ორზე მეტი ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის დანიშვნა. მოზრდილებზე ჩატარებული კვლევების საფუძველზე დადგენილია, რომ მესამე ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის დამატებისას გულყრათა კონტროლის მხრივ გაუმჯობესება ძალზე იშვიათია, თუ პირველი ორი სრულყოფილად ვერ აკონტროლებს გულყრებს. მსგავსი პოზიცია მართებულია ბავშვების შემთხვევაშიც. თუმცა, ორი ტიპის გულყრის არსებობა ერთი და იგივე პაციენტთან ხშირად მოითხოვს განსხვავებულ თერაპიას და, შესაბამისად ამართლებს კომბინირებული თერაპიის ადრეულ დანყებას. ამგვარ შემთხვევებშიც კი ფართო სპექტრის ახალი თაობის ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების (მაგალითად, ვალპროატი, ლამოტრიჯინი, ლევეტირაცეტამი, ტოპირამატი) გამოყენება, უმეტეს შემთხვევაში, უზრუნველყოფს პოლითერაპიის თავიდან აცილებას.



## მიღების გზები

ზოგადად, სასურველია, რომ დღე-ღამის მანძილზე მედიკამენტის ორჯერადად მიღებაზე უფრო ხშირი გამოყენება თავიდან იქნეს აცილებული. აღნიშნული არ ვრცელდება მაღალრეზისტენტული ეპილეფსიების შემთხვევებზე, რომელთა მკურნალობა მოითხოვს ხანმოკლე ნახევრადაშლის პერიოდის მედიკამენტის გამოყენებას. ზოგიერთი ანტიეპილეფსიური საშუალება, როგორიცაა ფენობარბიტალი, ვიგაბატრინი ან ლამოტრიჯინი შედარებით დიდი ასაკის ბავშვებსა და მოზარდებში შეიძლება მიღებული იქნეს საღამოს, ერთჯერადად. ნატრიუმის ვალპროატი, ასევე, შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ერთჯერადი დოზით მოზარდებში.

ძალზე მნიშვნელოვანია მედიკამენტის დოზის ეტაპობრივი ზრდა და შემდეგ – შემცირება. პირველი რიგის მედიკამენტი დაწყებული უნდა იქნეს დაბალი დოზით, მისი ტიტრაცია უნდა მოხდეს ნელ-ნელა, ვიდრე გულყრები სრულყოფილად არ იქნება კუპირებული, ან არ მიიღწევა ტოლერანტობის ლიმიტის ზღვარი. აღნიშნული განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ლამოტრიჯინის შემთხვევაში, რადგან მისი სწრაფად დაწყების შემთხვევაში იზრდება ალერგიული ჰიპერსენსიტივობის (გამოანაყარის სახით) სიხშირე. ეტაპური მოხსნა მნიშვნელოვანია ბარბიტურატების, ვიგაბატრინის და ფელბამატის დროს, რომელთა მიღების უეცარმა შეწყვეტამ შესაძლოა ეპილეფსიური სტატუსის განვითარება განაპირობოს. თუმცა, ბავშვთა ასაკის ყველაზე გავრცელებული ეპილეფსიების დროს მედიკამენტის მოხსნა 4-8 კვირის მანძილზე გულყრათა ხელახალი აღმოცენების მაღალ სიხშირესთან დაკავშირებული არ არის.

როდესაც პირველი რიგის მედიკამენტი ვერ ახდენს გულყრათა კონტროლს და იწყება მეორეს ჩართვა მკურნალობაში, პირველის შეწვეტა უნდა დაიწყოს ეტაპობრივად. აუცილებელია იმის გათვალისწინება, რომ მედიკამენტის სტაბილური დოზის დონის მიღწევა საჭიროებს დაახლოებით ოთხ ნახევრადაშლის პერიოდს პლაზმაში. რადგან დოზის ზრდა, ჩვეულებრივ, ხდება ეტაპობრივად, სტაბილური დონის მიღწევისთვის შედარებით მეტი დროა საჭირო.

მკურნალმა ექიმმა უნდა გაითვალისწინოს, რომ ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის სწრაფი ტიტრაცია სასურველი არ არის. ოჯახებმა უნდა იცოდნენ, რომ გარკვეულ შემთხვევებში მედიკამენტის სტაბილური და, ზოგჯერ, ეფექტიანი დონის მიღწევა საკმაოდ რთულდება. ორი ყველაზე ხშირი სამედიცინო შეცდომა (1) ახლადდანიშნუ-

ლი ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის სწრაფი ტიტრაცია და (2) დამატებითი მედიკამენტის სწრაფი დანყება.

**ცხრილი 28. ეპილეფსიური სინდრომების და ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების შერჩევა**

**იდიოპათიური (გენეტიკური) გენერალიზებული ეპილეფსიები**

- ბავშვთა ასაკის აბსანს-ეპილეფსიები

პირველი რიგის: ნატრიუმის ვალპროატი, ეთოსუქსიმიდი

მეორე რიგის: ლამოტრიჯინი

- იუვენილური აბსანს-ეპილეფსიები

პირველი რიგის: ნატრიუმის ვალპროატი, ლამოტრიჯინი

მეორე რიგის: ლამოტრიჯინი, ან ტოპირამატი, ან ლევეტირაცეტამი

- იუვენილური მოკლონური ეპილეფსიები

პირველი რიგის: ნატრიუმის ვალპროატი, ლევეტირაცეტამი

მეორე რიგის: ლამოტრიჯინი, ან ტოპირამატი, ან ლევეტირაცეტამი

*შენიშვნა: მკურნალობა კარბამაზეპინით ან ოქსკარბაზეპინით თავიდან უნდა იქნეს არიდებული*

**იდიოპათიური ფოკალური ეპილეფსიები (თვითლიმიტირებადი)**

პირველი რიგის: არ დაინიშნოს მკურნალობა, თუ შესაძლებელია (ასაკის, გულყრათა სიხშირის და ხანგრძლივობის გათვალისწინებით)

მეორე რიგის: ნატრიუმის ვალპროატი, ან გაბაპენტინი, ან სულთიამი

მესამე რიგის: ბენზოდიაზეპინები, უპირატესად – კლობაზამი

*შენიშვნა: მიმდინარეობის გართულება დადგინდა როლანდის ეპილეფსიის და ლანდაუ-კლეფერის სინდრომის დროს კარბამაზეპინის, ან ოქსკარბაზეპინის გამოყენების შემთხვევაში. თუმცა, აღნიშნული უნივერსალური არ არის და ეს მედიკამენტები ხშირად გამოიყენება, განსაკუთრებით კეფის იდიოპათიური (პანაოტოპულოსის ან გასტოს) ეპილეფსიების დროს.*

**სტრუქტურული ფოკალური ეპილეფსიები**

- პირველი რიგის: ლამოტრიჯინი, ნატრიუმის ვალპროატი, ოქსკარბაზეპინი, ლევეტირაცეტამი, გაბაპენტინი

- მეორე რიგის: ლაკოზამიდი, პერამპანელი, ტოპირამატი

- მესამე რიგის: ორი ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის კომბინაცია

*შენიშვნა: ყველა ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი, ეთოსუქსიმიდის გარდა,*

*ნაჩვენებია ფოკალური გულყრების მკურნალობის მიზნით.*

*არჩევანი დამოკიდებულია ტოლერანტობასა და მკურნალი ექიმის გამოცდილებაზე.*

## ეპილეფსიური ენცეფალოპათიები

- **ინფანტილური სპაზმები და ვესტის სინდრომი**

პირველი რიგის: ვიგაბატრინი

მეორე რიგის: ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი და ჰიდროკორტიზონი

მესამე რიგის: ბენზოდიაზეპინები (ნიტრაზეპამი), ნატრიუმის ვალპროატი

- **დრავეს სინდრომი**

პირველი რიგის: ნატრიუმის ვალპროატი

მეორე რიგის: ნატრიუმის ვალპროატის კომბინაცია კლობაზამთან ან სტირიპენტოლთან

მესამე რიგის: ტოპირამატი, ჩვეულებრივ, ასოცირებული ზემოთ დასახელებულ ერთ, ან ორ მედიკამენტთან

*შენიშვნა: ლამოტრიჯინი. ფენობარბიტალი ან კარბამაზეპინი თავიდან უნდა იქნეს არიდებული დაავადების დასაწყისში.*

- **მიოკლონურ-ასტატური გულყრებით მიმდინარე ეპილეფსიები (დუზის სინდრომი)**

პირველი რიგის: ნატრიუმის ვალპროატი

მეორე რიგის: ნატრიუმის ვალპროატი და ლამოტრიჯინი, განსაკუთრებით, თუ სჭარბობს ტონურ-კლონური გულყრები, ან ვარდნის შეტევები, ან ნატრიუმის ვალპროატი და ლევეტირაცეტამი, ან ეთოსუსიმი, როდესაც მიოკლონური, ან ასტატური გულყრები დომინირებს.

მესამე რიგის: ტოპირამატი

*შენიშვნა: თავიდან უნდა იქნეს არიდებული ოქსკარბაზეპინი, ან კარბამაზეპინი*

- **ლენოქს-გასტოს სინდრომი**

პირველი რიგის: ნატრიუმის ვალპროატი

მეორე რიგის: ნატრიუმის ვალპროატის და ლამოტრიჯინის კომბინაცია

მესამე რიგის: ნატრიუმის ვალპროატის კომბინაცია კლობაზამთან, ან ტოპირამატთან, ან რუფინამიდთან, ან ფელბამატთან

*შენიშვნა: თავიდან უნდა იქნეს აცილებული სამ ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტზე მეტი: სტეროიდები შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს გულყრათა გახშირების დროს*

- **ნელი ძილის გახანგრძლივებული სპაიკ-ტალღოვანი აქტივობის სინდრომი**

პირველი რიგის: ბენზოდიაზეპინები, განსაკუთრებით კლობაზამი, ან სულთიამი

მეორე რიგის: პრედნიზონი, ან ჰიდროკორტიზონი (სტეროიდები, ასევე, შეიძლება განხილულ იქნეს)

მესამე რიგის: ბენზოდიაზეპინების კომბინაცია, ან ეთოსუსიმიდთან, ან ლევეტირაცეტამთან ან ნატრიუმის ვალპროატთან, ან სულთიამთან

*შენიშვნა: თავიდან უნდა იქნეს აცილებული კარბამაზეპინი, ან ოქსკარბაზეპინი.*

## ანტიეპილეფსიური თერაპიის მონიტორინგი

ანტიეპილეფსიური თერაპიის დროს აუცილებელია ბავშვთა რეგულარული კლინიკური მონიტორინგი. განსაკუთრებულ ყურადღებას საჭიროებს გვერდითი მოვლენები, როგორიცაა დიპლოპია, ან ვერტიგო, რომელნიც პაციენტის ან მისი ოჯახის წევრის მხრიდან შეიძლება ნორმალურ მოვლენად ჩაითვალოს. უჭ-ნანღავის ტრაქტის დარღვევები, ძილიანობა, ან მეტყველების პრობლემები, ასევე, განსაკუთრებული სიფრთხილით უნდა შეფასდეს. თუმცა, გვერდითი მოვლენების დიდი ნაწილი გარდამავალია. ამიტომ, მედიკამენტის ნაადრევი შეწყვეტა სასურველი არ არის, მით უფრო, თუ პაციენტი მედიკამენტის დანიშვნამდე იყო ინფორმირებული, ხოლო მედიკამენტის ტიტრაცია ნელა ხდება. საშუალოდ გამოხატული ლეიკოპენია და ტრანსამინაზების მომატებული დონე საკმაოდ ხშირია; ეს ყოველთვის არ მიუთითებს ღვიძლის უკმარისობასა, ან პანციტოპენიაზე.

ნებისმიერი მედიკამენტის მიღების რეჟიმის შეფასების დროს კლინიკური მსჯელობა უნდა დაეყრდნოს გულყრათა სიხშირეს. ეს შედარებით ადვილია ხშირი გულყრების დროს; საკმაოდ რთულია სიტუაცია იშვიათი არარეგულარული გულყრების შემთხვევაში. მთავარია, ექიმს არ დაავიწყდეს, რომ გულყრათა გამოსავალის მნიშვნელოვანი ინდიკატორია მათი შეწყვეტა, და არა ნორმალური ეეგ, ან სისხლში მედიკამენტების თერაპიული დონე.

ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების დონის მონიტორინგი სისხლში რუტინულ მეთოდს არ წარმოადგენს. მეტიც, მას არანაირი კლინიკური ღირებულება არ აქვს იმ ბავშვებთან, რომელთაც აღენიშნებათ კარგად კონტროლირებადი გულყრები, ან იღებენ ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის დაბალ დოზას, ან დამაკმაყოფილებელი ტოლერანტობა აქვთ მონოთერაპიის პირობებში. ბევრი პაციენტი მთლიანად თავისუფლდება გულყრებისგან სისხლში მისი დასაშვებზე უფრო დაბალი კონცენტრაციის პირობებშიც. შესაბამისად, დოზის მოდიფიცირება „თერაპიული“ დონის მისაღწევად არაეფექტიანია და ზრდის გვერდითი მოვლენების რისკს. თუმცა, მედიკამენტის შეწყვეტა იმის გამო, რომ მისი დონე „სუბთერაპიულია“ იწვევს გულყრის რეციდივის განვითარებას. და პირიქით, რეზისტენტული შემთხვევების დროს დოზა უნდა გაიზარდოს კლინიკური ტოლერანტობის მაჩვენებელამდე, სისხლში მისი შემცველობის მიუხედავად.

სისხლში მედიკამენტის დონე ინფორმაციულია პაციენტის კომპლიანსის შესამოწმებლად, აგრეთვე, სავარაუდო ტოქსიკურობის დასადასტურებლად

ინტელექტუალური უნარშეზღუდვის მქონე ჩვილებსა და ბავშვებში, სადაც გვერდითი მოვლენების აღქმა საკმაოდ გართულებულია. პოლითერაპიის დროს სისხლში მედიკამენტების ურთიერთქმედების შესწავლა ნაკლებად საჭირო მეთოდია. სისხლში კონცენტრაციის დონის დადგენა არაინფორმაციული ისეთი ანტიეპილეფსიური საშუალებების მიმართ, როგორიცაა ვიგაბატრინი, ლევეტირაცეტამი, ლამოტრიჯინი, ტოპირამატი, ხოლო სხვების შემთხვევაში მდგომარეობა არაერთგვაროვანია; მათ მიეკუთვნება, მაგალითად, ნატრიუმის ვალპროატი, რომლის კონცენტრაცია ნაკლებად კორელირებს მის თერაპიურ ეფექტთან. სისხლში მედიკამენტის დონის ინტერპრეტაცია ყოველთვის სწორ-ხაზოვანი არ არის, განსაკუთრებით – იმ მედიკამენტების ურთიერთქმედების დროს, სადაც ცილის შეკავშირება მათი დონის ცვალებადობას იწვევს, ან აქვთ აქტიური მეტაბოლიტები. ასეთი ანტიეპილეფსიური საშუალებაა კარბამაზეპინი, რომლის მეტაბოლიტის ფორმაციის დონე მუდმივი არ არის და სისხლში მისი კონცენტრაციაც რუტინულად არ მონმდება. სისხლში მედიკამენტის დონის განსაზღვრის აუცილებლობის შემთხვევაში საჭიროა მისი დოზის, მიღებისა და სისხლის ნიმუშის შეგროვების დროის გათვალისწინება.

## ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების გვერდითი მოვლენები

ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების გვერდითი მოვლენები საკმაოდ ხშირია (ცხრ. 22) და მათი შესწავლა საკმაოდ მნიშვნელოვანია. ყველაზე ხშირად გვერდითი მოვლენები გარდამავალია და ვლინდება მკურნალობის დასაწყისში, მოიცავს საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის დარღვევებს, ძილიანობასა და სისუსტეს. ნებისმიერი ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის შემთხვევაში შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ისეთ გვერდით მოვლენებს, რომელიც მოითხოვს ამ კონკრეტული მედიკამენტით მკურნალობის შეწყვეტას, თუმცა, მსგავსი შემთხვევები ძალზე იშვიათია. გვერდითი მოვლენები სიმძიმის თვალსაზრისით საკმაოდ მრავალფეროვანია და შესაძლოა გამოვლინდეს მძიმე ინტოქსიკაციით, ცნობიერების შეცვლით ან, ძალზე იშვიათად – სიკვდილით, ან მსუბუქი ქრონიკული ტოქსიკურობით გამოვლენილი ცილების მატებით სისხლში, ან ძალიან უმნიშვნელოდ გამოვლენილი ფსიქოლოგიური და სომატური დარღვევებით, როგორიცაა აკნე, წონის მატება, ან, პირიქით, წონის კლება.

ალერგიული, ან იდიოსინკრაზიული რეაქციები საკმაოდ ხშირია, იშვიათად შესაძლოა ლეტალური გამოსავალის მიზეზიც კი გახდეს.

განმაპირობებელი მექანიზმის გათვალისწინებით, იდიოსინკრაზიული რეაქციები შეიძლება დიფერენცირდეს შემდეგნაირად:

- იმუნური ეტიოლოგიის ჰიპერენსიტივობა, რომელიც მერყეობს კანის კეთილთვისებიანი გამონაყარიდან მძიმე მდგომარეობამდე, როგორიცაა მედიკამენტთან დაკავშირებული გამონაყარი ეოზინოფილით და სისტემური სიმპტომებით.
- არაიმუნური გენეზის უჩვეულო რეაქციები ინდივიდუალური რეაქტიულობით, ხშირად დაკავშირებული ციტოტოქსიკური მეტაბოლიტების პათოლოგიურ პროდუქციასა, ან დეფექტურ დეტოქსიკაციასთან (მაგალითად, ვალპროატიტ გამონეწული ღვიძლის ტოქსიკურობა).
- არატარგეტული ფარმაკოლოგია, სადაც მედიკამენტი პირდაპირ ურთიერთქმედებს იმ სისტემაზე, რომელიც მისი მოქმედების სამიზნეს არ წარმოადგენს. აღნიშნულის მაგალითია ანტიეპილეფსიური მედიკამენტით გამონეწული დისკინეზიები.

ანტიეპილეფსიური მედიკამენტებისთვის იდიოსინკრაზიული რეაქციები ჩვეული არ არის; რისკის დონე და გამოვლინების სიხშირე ვარირებს მედიკამენტის მიხედვით, რაც გავლენას ახდენს მკურნალობის არჩევანზე.

## ანტიეპილეფსიური მკურნალობა და ორსულობა

ანტიეპილეფსიური საშუალებებით ხანგრძლივი მკურნალობის დროს ეპილეფსიის მქონე ქალებში გათვალისწინებული უნდა იყოს ტერატოგენობა. ანტიეპილეფსიური მედიკამენტები ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი ტერატოგენური საშუალებებია და იწვევს ანატომიურ (მალფორმაციებს) და ქცევით (კოგნიტიურ/ქცევით) ცვლილებებს შთამომავლებში. ორსულობის დროს ეპილეფსიის მკურნალობა საჭიროებს ბალანსის დაცვას დედის და ნაყოფის რისკებს შორის. რისკები გულისხმობს რეზისტენტული გულყრების კავშირს ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების პოტენციურ ტერატოგენურ ეფექტებთან. რაციონალური მიდგომა მოითხოვს აღნიშნული რისკების ცოდნას, გულყრათა კონტროლსა და ანტიეპილეფსიური საშუალებების განაწილებაზე ორსულობის გავლენის გათვალისწინებას. უფრო ძველი თაობის ანტიეპილეფსიური მედიკამენტები (ბენზოდიазეპინები, ფენიტოინი, ფენობარბიტალი და ვალპროატი) გარკვეულწილად აწევენ ტერატოგენურ მოქმედებას და იწვევენ ისეთი ფეტალური მალფორმაციების განვითარებას, როგორიცაა სასის ნაპრალი და გულის სხვადასხვა სახის დეფექტი.

ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების და ორსულობის საერთაშორისო რეგისტრის (EURAP) მონაცემების მიხედვით, ყველაზე დეტალურად შესწავლილია შემდეგი ოთხი ანტიეპილეფსიური საშუალების გავლენა ნაყოფზე: კარბამაზეპინი, ლამოტრიჯინი, ვალპროატი და ფენობარბიტალი. დადგინილია, რომ კარბამაზეპინი ყველაზე მეტადაა ასოცირებული მცირე ზომის თანდაყოლილ მალფორმაციებთან, შემდეგ მსგავსი ეფექტი აქვს ლამოტრიჯინს, შემდეგ – ვალპროატს და ბოლოს – ფენობარბიტალს. მიკრომალფორმაციების დონის მატება დოზის მატების პარალელურად აღინიშნება ყველა ზემოთ ჩამოთვლილ მედიკამენტთან მიმართებაში.

მალფორმაციების დაბალი სიხშირე აღინიშნებოდა ლამოტრიჯინის 300 მგ დღიური დოზით მიღების დროს. ამ დოზით ლამოტრიჯინის მონოთერაპიის სახით გამოყენებასთან შედარებით, მალფორმაციების რისკი მაღალია ვალპროატის, ან ფენობარბიტალის მიღებისას ნებისმიერი დოზით და, ასევე, კარბამაზეპინის გამოყენებისას, დოზით 400 მგ დღეში.

გაერთიანებული სამეფოს ეპილეფსიის და ორსულთა რეგისტრის მიხედვით, ხილული თანდაყოლილი მალფორმაციები უფრო მეტად აღინიშნება პოლითერაპიის დროს, მონოთერაპიასთან შედარებით. პოლითერაპია, რომელიც შეიცავს ვალპროატს, დაკავშირებულია ხილული თანდაყოლილი მალფორმაციების უფრო დიდ რისკთან. კარბამაზეპინით მონოთერაპია დაკავშირებულია ხილული თანდაყოლილი ანომალიების შედარებით დაბალ რისკთან.

დადგენილია, რომ მალფორმაციების რისკი, ზოგადად, უფრო მაღალია მრავლობითი ანტიეპილეფსიური საშუალებების მაღალი დოზით გამოყენების დროს.

ეპილეფსიის მქონე პაციენტთა დიდ ნაწილში ორსულობის დროს აღინიშნება გულყრების კუპირება. გარდა ამისა, დადგენილია, რომ ორსულობისას უფრო ხშირია გენერალიზებული ტონურ-კლონური, მეტად კი – იდიოპათიური გენერალიზებული ეპილეფსიის დროს გულყრების შეწყვეტა, ფოკალურ გულყრებთან შედარებით. გულყრათა გახშირება პირველიდან მეორე, ან მესამე ტრიმესტრში აღინიშნება ორსულთა მხოლოდ 15%-ში. გულყრები ყველაზე ხშირია ორსულობის პირველ ტრიმესტრში. აღმოჩნდა, რომ ორსულობის დროს სასურველია ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის დოზის აქტიური ცვლილება, განსაკუთრებით – იმ ორსულებში, სადაც გულყრა აღინიშნა ორსულობის პირველ ტრიმესტრში და მაშინ, როდესაც მკურნალობის მიზნით გამოყენებული იყო ლამოტრიჯინი.

ანტიეპილეფსიურ მკურნალობასთან ასოცირებული თანდაყოლილი მალფორმაციები უფრო რელიეფურია ორსულობის პირველ ტრიმესტრში. ნეირონული მილის დეფექტებიც აღინიშნება ჩასახვიდან პირველ 28 დღეში. ამიტომაც, ასეთ ქალებში ძალზე მნიშვნელოვანია პრეკონცეპტუალური კონსულტაცია. მიმდინარე ანტიეპილეფსიური მკურნალობის მოდიფიკაცია უნდა მოხდეს ჩასახვამდე, რათა უზრუნველყოფილი იყოს ოპტიმალური თერაპია მედიკამენტის მინიმალური დოზით გამოყენების პირობებში, უპირატესად – მონოთერაპიის გზით. აუცილებელია გულყრ(-ებ)ის ტიპის გათვალისწინებაც. მაგალითად, თუ იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსიის დროს გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრის მკურნალობა ჩატარდა წარმატებით ლამოტრიჯინის საშუალო დოზის გამოყენებით, მაგრამ იშვიათი მიოკლონური შეტევა მაინც რჩება, მაშინ სასურველია, სულ მცირე პირველი ტრიმესტრის დასრულებამდე სხვა დამატებითი ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი აღარ იყოს გამოყენებული.

## ანტიეპილეფსიური მედიკამენტები და გულყრათა სიხშირის პარადოქსული ზრდა

ზოგ შემთხვევაში ანტიეპილეფსიური მედიკამენტები იწვევს გულყრათა სიხშირის ზრდას. კარბამაზეპინი, ვიგაბატრინი, ან გაბაპენტინი უკუნაჩვენებია აბსანსების, ან იუვენილური მიოკლონური ეპილეფსიების დროს, ხოლო სიფრთხილით უნდა იქნეს გამოყენებული პოლიმორფული გულყრების შემთხვევაში, როდესაც ერთდროულად ვითარდება ატონური, ტონურ-კლონური, მიოკლონური შეტევები და ატიპური აბსანსები, თანხლებული გენერალიზებული განტვირთვებით ეგ-ზე. გულყრათა აგრავაცია ვითარდება ლამოტრიჯინის გამოყენებისას დრავეს სინდრომის მქონე ბავშვებში. ასევე, აღწერილია გულყრათა მიმდინარეობის გაუარესება ფენიტოინის გამოყენებისას აბსანსების, ან მიოკლონური გულყრების დროს; თუმცა, მათი საერთო რაოდენობა ნაკლებია კარბამაზეპინით ინდუცირებული გულყრების რაოდენობაზე.

ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების ქრონიკული გამოყენებისას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება პაციენტის და მისი ოჯახის წევრების კოოპერაციას და მათი მხრივ პრობლემის სწორად ინტერპრეტაციას. პრობლემის არსი ახსნილი უნდა იყოს დეტალურად, მარტივი და გასაგები ენით; აუცილებელია პაციენტის გახანგრძლივებული მონიტორინგის აუცილებლობის აქცენტირება. ასევე, მშობელს/მეურვეს უნდა აეხსნას, რომ მკურნალობა უნდა ითვალისწინებდეს



ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის დაწყების დროისთვის მისი დოზის თანდათან მოდიფიცირებას საჭიროებისამებრ, ბავშვის ინდივიდუური მდგომარეობის გათვალისწინებით, პირველი მედიკამენტი თუ არასაკმარისია გულყრების სრულყოფილი შეწყვეტისათვის, მაშინ რატომაც აუცილებელი მეორე მედიკამენტის დამატება, და სხვ. მშობლებისთვის აღნიშნული დეტალების გაცნობა ზრდის მათ მზაობას სხვადასხვა მოსალოდნელი ცვლილებებისადმი, ნაკლებ შფოთვისა და ეჭვს იწვევს მათი ექიმის კომპეტენციის მიმართ.

**ცხრილი 29. ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების ძირითადი გვერდითი მოვლენები და ტოქსიკურობა**

| მედიკამენტი            | გვერდითი მოვლენა                                                                       | მძიმე ტოქსიკურობა                                                                                  | მედიკამენტი  | გვერდითი მოვლენა                                                                             | მძიმე ტოქსიკურობა                                                                |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| კარბამაზეპინი          | დიპლოპია, სისუსტე, ატაქსია, გულისრევა, პიპონატიემია, გამონაყარი (5-10%)                | ოროფაციური დისკინეზია, კარდიოული არითმია, პეპატოტოქსიკურობა, ლუპუს-მსგავსი სინდრომი, ფსევდოლიმფომა | პერამპანელი  | ქცევითი დარღვევები, სისუსტე                                                                  |                                                                                  |
| კლონაზეპამი /კლობაზამი | სისუსტე, ატაქსია, პიპერკინეტიკური აგრესია, ძილიანობა, პიპერსალივაცია, კუნთების სისუსტე | ფსიქოზი, თრომბოციტოპენია                                                                           | ფენობარბიტალ | ძილიანობა, აგრესია, ძილის დარღვევები, პიპერაქტივობა, ოსტეომალაცია, გამონაყარი                | ანემია, სტივენ-ჯობსის სინდრომი, რევმატიზმი                                       |
| ესლიკარბაზეპინი        | სისუსტე, ძილიანობა, ბუნდოვანი მხედველობა, ინკოორდინაცია, პიპონატრიემია, კანზე გამონა-  | PR ინტერვალის გაზანგრძლივება                                                                       | ფენიტონი     | ატაქსია, ანორექსია, გულისრევა, აკნე, ნისტაგმი, ღრძილების პიპერტოფია, პირსუტიზმი, მეგალობლას- | ოროფაციური დისკინეზია, ანემია, მგლურას მსგავსი სინდრომი, სტივენ-ჯობსის სინდრომი, |

|              |                                                                                   |                                                                         |                     |                                                                                                                                 |                                                                               |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|              | ყარი                                                                              |                                                                         |                     | ტური ანემია, ოსტეომალოცია, IgA-ს დაქვეითება, დეპრესია, ნეიროპათია                                                               | ჰეპატიტი, ენცეფალოპათია                                                       |
| ეთოსუქსიმიდი | ანორექსია, გულისრევა, ღებინება, სისუსტე, თავის ტკივილი, სლოკინი, კანზე გამონაყარი | მგლურას მსგავსი სინდრომი, ანემია, ფსიქოზი                               | პრიმიდონი           | სისუსტე, ძილიანობა, გულისრევა, ღებინება, ხასიათობრივი ცვლილებები, დიპლოპია, ატაქსია, კანზე გამონაყარი                           | აგრანულოზი-ტოზი, მგლურას მსგავსი სინდრომი, თრომბოციტოპენია                    |
| ფელბამატი    | ძილიანობა, გულისრევა, ღვიძლის უკმარისობა                                          | ანემია (შეიძლება იყოს ლეტალური)                                         | რუფინამიდი          | ძილიანობა, ღებინება, ანორექსია, წონის კლება                                                                                     | QT ინტერვალის დამოკლება, თუმცა გართულება იშვიათია, ჰიპერსენსიტივობის სინდრომი |
| გაბაპენტინი  | თავის ტკივილი, სისუსტე                                                            | არ არის                                                                 | ნატრიუმის ვალპროატი | ანორექსია, გულისრევა, ღებინება, თმის ცვენა, წონის მატება, ტრემორი, სისუსტე, თრომბოციტოპენია, ჰიპერამონემია (ჩვეულებრივ მსუბუქი) | ჰეპატოტოქსიკურობა, ტერატოგენობა, პანკრეატიტი, სტუპორი, ენცეფალოპათია          |
| ლაკოზამიდი   | სისუსტე, დიპლოპია, გულისრევა, თავის ტკივილი                                       | ჰიპერსენსიტივობა ლაკოზამიდის მიმართ ანგიოდედმის სახით (ძალიან იშვიათია) | ტოპირამატი          | მადის დაკარგვა, წონის დაკლება, მეტყველების პრობლემები, კონცენტრაციის სირთულეები                                                 |                                                                               |

|               |                                                   |                        |             |                                                 |                                                                       |
|---------------|---------------------------------------------------|------------------------|-------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| ლამოტრიჯინი   | ძილიანობა                                         | სტივენ-ჯობსის სინდრომი | ვიგაბატრინი | ძილიანობა, პიპერაქტივობა, აგრესია, ნონის მატება | ფსიქოზი, დეპრესია, მხედველობის ველის და ბადურის სტრუქტურის ცვლილებები |
| ლევეტირაქტამი | გარდამავალი ძილიანობა, აგზნება, ქცევის ცვლილებები |                        | ზონისამიდი  | ძილიანობა, თაბრუსხვევა, ანორექსია               | ნეფროლითიაზი, კანზე გამონაყარი                                        |

## მკურნალობის არაფარმაკოლოგიური მეთოდები კეტოგენური დიეტა

კეტოგენური დიეტა დიდი ხანია გამოიყენება მძიმე ეპილეფსიების მკურნალობის მიზნით ბავშვებში. მისი ანტიკონვულსიური მექანიზმი სრულყოფილად შესწავლილი არ არის; ეფექტიანობის ერთგვარ იდიკატორს წარმოადგენს კეტონების მაღალი კონცენტრაცია სისხლის შრატში. არსებობს მისი მრავალი სახის მოდიფიკაცია. იგი კვებითი რაციონის საკმაოდ რთული სახეობაა, მაგრამ სწორად გამოყენების შემთხვევაში აქვს კარგი საგემოვნო თვისებები და ვიზუალური მახასიათებლები.

გვერდითი მოვლენები მოიცავს დიარეას, ზრდის შეფერხებას, იშვიათად - ნეფროლითიაზსა და მძიმე აციდოზს. ეს უკანასკნელი შეიძლება იყოს სიცოცხლისთვის საშიში, განსაკუთრებით - აცეტაზოლამიდის გამოყენების პირობებში. ამიტომ, სასურველია მისი გამოყენებით მკურნალობის შეწყვეტა კეტოგენური დიეტის დაწყებამდე ორი კვირით ადრე. იშვიათად აღვილი აქვს ქოლესტეროლის დონის მატებას. დიეტის ხანგრძლივად გამოყენების შედეგები ბოლომდე ცნობილი არ არის. მისი ხანმოკლე ეფექტი ეჭვს არ იწვევს ისეთი ეპილეფსიების დროს, როგორიცაა მიოკლონური გულყრები და ზოგიერთი რეზისტენტული ფოკალური, ან გენერალიზებული გულყრა.

Charlie-ის ფონდის მიერ, რომელშიც გაერთიანებულია მსოფლიოს 9 ქვეყნის 26 ბავშვთა ეპილეფტოლოგი და კეტოგენური დიეტის ექსპერტ-დიეტოლოგი, შემუშავდა კლინიკური რეკომენდაციები. აღნიშნული ჯგუფი შეთანხმდა იმ დაავადებათა ნუსხის შესახებ, სადაც კეტოგენური დიეტა განსაკუთრებით ეფექტიანია, კერძოდ, გლუკოზის გადამტანი ცილის (GLUT-1) დეფიციტის, პირუვატ-დეჰიდროგენაზის დეფიციტის, მიოკლონურ-ასტატური სინდრომის, ტუბეროზული სკლეროზის, რეტის სინდრომის, დრავეს სინდრო-

მის, ინფანტილური სპაზმების, მიტოქონდრიული დაავადებების, გლიკოგენოზი ტიპი V, ლანდაუ-კლეფენერის სინდრომის, ლაფორას სხეულის დაავადების და ქვემწვავე მასკლეროზებელი პანენცეფალიტის დროს. ავტორებმა, ასევე, დაადგინეს იმ დაავადებათა ნუსხა, სადაც კეტოგენური დიეტა უკუნაჩვენებია: კარნიტინის დეფიციტი (პირველადი), კარნიტინ-პალმიტოილ-ტრანსფერაზა I და II-ის დეფიციტი, კარნიტინის ტრანსლოკაზას დეფიციტი, რამდენიმე ხოქსიდაციის დეფექტი, პირუვატ კარბოქსილაზას დეფიციტი და პორფირია.

მშობელთა განათლება ძალზე მნიშვნელოვანია. აუცილებელია იმის გათვალისწინება, რომ კეტოგენური დიეტა უნდა შეწყდეს 3 თვის შემდეგ იმ შემთხვევაში, თუ იგი არაეფექტური იქნება და 2 წლის შემდეგ მისი წარმატებით გამოყენების დროს. თუმცა, GLUT1-ის და პირუვატ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტის დროს აუცილებელია მისი უფრო ხანგრძლივად გამოყენება. მისი შეწყვეტის დროს აუცილებელია დიეტის თანდათანობითი შემცირება 2-3 თვის მანძილზე.

დიდი ხნის მანძილზე კეტოგენური დიეტის გამოყენება შეზღუდული იყო ჩვილობის პერიოდში (2 წლამდე ასაკში), რადგან ეს პერიოდი განვითარების თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია და შეიცავს ნუტრიციული შეუსაბამოების მაღალ რისკს.

## ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობა

პაციენტთა 70% ემორჩილება ფარმაკოლოგიურ მკურნალობას, ამასთან, რეზისტენტული შემთხვევები არც თუ ისე იშვიათია. ამ უკანასკნელის კონტროლი ხორციელდება ქირურგიული გზით. წარმატებული ქირურგიული თერაპია განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ბავშვებში. ქირურგიული მკურნალობა უნდა იყოს ძალზე თანმიმდევრული. მისი მიზანი უნდა იყოს არა მარტო განმეორებითი გულყრებით გამოწვეული შესაძლო საზიანო ზეგავლენის შემცირება თავის ტვინზე, ან იმ ფსიქოსოციალური პრობლემების დაძლევა, რასაც ეპილეფსია იწვევს ბავშვის ყოველდღიურ ცხოვრებასა და აკადემიურ საქმიანობაში, არამედ, ასევე, მიმართული უნდა იყოს ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების დოზის შემცირების, ან მათი მთლიანად შეწყვეტისკენაც კი. ამგვარი პოტენციური სარგებელის მიუხედავად, მისი გამოყენების სიხშირე ბავშვთა ასაკში ჯერ კიდევ შეზღუდულია. ეპილეფსიის მართვის ქირურგიული მეთოდი დიდი ხანია, რაც დანერგილია ევროპის ბევრ წამყვან ქვეყანაში; ამასთან, ინტერვალი დაავადების დანყებასა და ქირურგიული მკურნალობის ჩატა-

რებას შორის შეადგენს 15-20 წელს. აღნიშნულ დაყოვნებას ადგილი აქვს ისეთი ადვილად დიაგნოსტირებადი ეპილეფსიური სინდრომის დროსაც კი, როგორიცაა მეზიოტემპორალური ეპილეფსია.

დიდი ხნის მანძილზე დამკვიდრებული იყო შეხედულება, რომ ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობა იშვიათად იწვევს გულყრების რემისიას. ცხრ.30-ში მოცემულიაის ძირითადი ეპილეფსიური სინდრომები, სადაც ქირურგიული ჩარევა ნაჩვენებია, ან პირიქით, უკუჩვენებას წარმოადგენს.

**ცხრილი 30. ეპილეფსიების ეტიოლოგია, სადაც ქირურგიული ჩარევა იწვევს/არ იწვევს კლინიკურ გაუმჯობესებას**

| სინდრომი                                                                   | კლინიკური გამოვლინება                                                                                                                                                                                                       | საჭირო კვლევები                          |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>ეპილეფსიები (ეტიოლოგიის მიხედვით), რომელთა დროსაც ქირურგია უეფექტოა</b> |                                                                                                                                                                                                                             |                                          |
| დრავეს სინდრომი<br>(ჩვილობის მძიმე მიოკლონური ეპილეფსია)                   | ხშირ/ გახანგრძლივებული ფებრილური გულყრები ჩვილობის დროს;<br>მიოკლონური და პემიმოკლონური გულყრები 1 წლის ასაკის შემდეგ;<br>განვითარების რეგრესი                                                                              | SCN1A გენის გამოკვლევა                   |
| გოგონებში გამოვლენილი ეპილეფსია და ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა             | ხშირი ფებრილური გულყრები ჩვილობის დროს;<br>ხშირი გულყრების კლასტერიტონური, გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრებით; დრავეს სინდრომთან შედარებით უფრო იშვიათი მიოკლონური გულყრები;<br>სხვადასხვა სახის განვითარების დაყოვნება | PCDH19 გენის გამოკვლევა                  |
| CDKL5 სინდრომი                                                             | ადრეული ასაკის ინფანტილური სპაზმები;<br>ევოლუცია სხვადასხვა გულყრის ტიპებად;<br>ენცეფალოპათია                                                                                                                               | CDKL5 გენის გამოკვლევა                   |
| აუტოსომურ-დომინანტური ლამის შუბლის წილის ეპილეფსია                         | ადრეული ასაკის ფოკალური გულყრები არა-REM ძილის დროს;<br>გულყრები მთელი სიცოცხლის მანძილზე სპონტანური რემისიით და რეციდივით                                                                                                  | CHRNA4, CHRN2, CHRNA2 გენების გამოკვლევა |

| ეპილეფსიები (ეტიოლოგიის მიხედვით), რომელთა დროსაც შესაძლოა განხილული იყოს ქირურგიული ჩარევა |                                |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--|
| ქერქული სიმსივნეები                                                                         | სტარჯ-ვებერის სინდრომი         |  |
| ჰიპოკამპური სკლეროზი                                                                        | ჰემიმეგალენცევალა              |  |
| ფოკალური ქერქული დისპლაზია                                                                  | რასმუსენის ენცეფალიტი          |  |
| ჰიპოთალამური ჰამარტომა                                                                      | ტუბეროზული სკლეროზის კომპლექსი |  |

ბავშვთა ასაკის ეპილეფსიები განსხვავდება მოზრდილთა ეპილეფსიისგან ეტიოლოგიის თვალსაზრისით. ხშირად ეტიოლოგია დგინდება გულყრათა პროგრესირების პარალელურად. ამიტომ, კლინიციკტის მიერ მოპოვებული ინფორმაცია უნდა შეიცავდეს დეტალურ მონაცემებს გულყრების დაწყების და მათი მიმდინარეობის შესახებ. ამავე დროს, არსებობს რამდენიმე პედიატრიული ეპილეფსიური სინდრომი, სადაც ეტიოლოგიის გათვალისწინებით ქირურგიული ჩარევა განსაკუთრებით ეფექტიანია და განხილული უნდა იყოს დაავადების მართვის ადრეულ ეტაპზევე. ჩვილებსა და მცირე ასაკის ბავშვებში, სადაც ეპილეფსიური გულყრები ხასიათდება მძიმე და ხშირი მიმდინარეობით, ეპილეფსიური ენცეფალოპათიის პრევენციის და ნეიროგანვითების სტატუსის რეგრესის მიღწევისათვის სასურველია, ქირურგიული მართვის საკითხი ადრეულ ეტაპზევე დაისვას.

ქირურგიული ჩარევის ძირითადი პრობლემა კულტურალური და ფსიქოლოგიური ბარიერებია. ინფორმაცია ქირურგიული ჩარევის შესახებ ხშირად საერთოდ არ მიეწოდება მშობელს არამარტო ოჯახის ექიმის, არამედ ნევროლოგის და ნეიროქირურგის მიერაც კი. გადაწყვეტილების მიღების პროცესი საკმაოდ ხანგრძლივი და რთულია და საჭიროებს მულტიდისციპლინურ მიდგომას, რამდენიმე სპეციალისტის მონაწილეობით. გადაწყვეტილების მიღების სირთულის ერთ-ერთი მიზეზია ბავშვთა ასაკის ზოგიერთი ეპილეფსიის ეტიოლოგიის დადგენის პრობლემები, გამოკვლევების დროს სტრუქტურული და ბმრ-ნეგატიური ფოკალური ეპილეფსიების არსებობა, მრავლობითი დაზიანებით მიმდინარე ეპილეფსიები, ან დიფუზური ეგ-დარღვევები, ასევე, იშვიათი ეპილეფსიური ენცეფალოპათიები. ფოკალური ეპილეფსიები ხასიათდება ხანგრძლივი მიმდინარეობით, რომლის დროსაც გულყრა შესაძლოა გამოვლინდეს სრული სიმძაფრით.

ბოლო პერიოდში კლინიკურ პრაქტიკაში რამდენიმე ახალი ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის შემოღებამ განაპირობა ქირურგიული ჩარევის აუცი-

ლებლობის შემცირება. გარდა ამისა, სპეციალიზებული ეპილეფსიის ცენტრები საკმაოდ მცირე რაოდენობითაა; ამიტომ, მიმართვა დაავადების ადრეულ ეტაპზე საკმაოდ შეზღუდულია.

უკანასკნელ წლებში ეპილეფსიის ქირურგია მკურნალობის რეალისტური მეთოდი გახდა ბავშვებში. ბავშვებსა და მოზარდებში რეზისტენტული ეპილეფსიების პრედიქცია ხდება ადვილად არამარტო ორი, არამედ ერთი მართებულიად შერჩეული ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის წარუმატებლად გამოყენების პირობებშიც კი. სტრუქტურული დაზიანების, განსაკუთრებით – ქერქული დისპლაზიების, ან დულური პათოლოგიების დროს, დამატებითი ფაქტორების არსებობა უზრუნველყოფს მედიკამენტის რეზისტენტობის პრედიქციას. შესაბამისად, რამდენიმე ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის გამოყენება ბავშვებში, რომელნიც თავდაპირველადვე შეიძლება განვიხილოთ ქირურგიული ჩარევის კანდიდატებად, სამედიცინო შეცდომას წარმოადგენს. ასეთ ბავშვებში ახალი მედიკამენტის შემოღება იწვევს არამარტო ქირურგიული ჩარევის გადავადებას, არამედ მიმდინარე გულყრების გამო ზრდის ავადობის (სიკვდილობის) რისკს, ხელს უწყობს კოგნიტური განვითარების დაყოვნებას და ანტიეპილეფსიური მედიკამენტებით გამოწვეული გვერდითი მოვლენების ალბათობის ზრდას.

შემდეგი მნიშვნელოვანი ნაბიჯი წარმატებული ქირურგიული მკურნალობისთვის არის ნეიროგამოსახვის მეთოდების (ბმრ-, პეტ-, ფეცტ-, ფუნქციური ბმრ-, მაგნიტოენცეფალოგრაფიული კვლევა) სრულყოფა, რაც აადვილებს როგორც გულყრის ტიპის ზუსტ განსაზღვრას, ისე ეპილეფტოგენური ზონის დადგენის პროცესს.

ვიდეოეგ-კვლევის შემდგომმა განვითარებამ და ინტრაკრანიალური ელექტროდების გამოყენებამ ხელი შეუწყო მიდგომის დახვეწას ეპილეფსიის ქირურგის მიმართ. მაგალითად, ეპილეფსიები, რომელნიც მანამდე მიეკუთვნებოდა გენერალიზებული ეპილეფსიების ჯგუფს, შეიძლება განხილულ იქნეს ეპილეფსიის ქირურგიის კანდიდატად შესაძლო ეპილეფტოგენური ფოკუსის გამო. ასეთ შემთხვევებს მიეკუთვნება ინვანტილური სპაზმები დიფუზური, ან მულტიფოკალური გამოვლინებებით. ეპილეფსიის ქირურგია შეიძლება იყოს ეფექტიანი ბავშვთა გარკვეული ჯგუფისთვის, რომელთაც ალენიშნებათ თანდაყოლილი, ან თავის ტვინის ადრეულ ასაკში შეძენილი სტრუქტურული დაზიანება, მიუხედავად რელიეფური გენერალიზებული, ან ბილატერალური ეპილეფტიფორმული განვითარებისა ეგ-ზე.

## ქირურგიული მკურნალობის ჩვენება, უკუჩვენება და მისი შესაძლო სახეები

ქირურგიული მეთოდების უმეტესობა გულისხმობს იმ ეპილეფტოგენური ქსოვილის რეზექციას, რომელიც განაპირობებს გულყრის აღმოცენებას და გავრცელებას. ეპილეფტოგენური ქსოვილის ქირურგიული გზით მოცილების კრიტერიუმები მოიცავს მის ისეთ სახეებს, რომელიც პაციენტს უშლის ხელს ნორმალური ყოველდღიურ აქტივობაში, იწვევს კოგნიტურ რეგრესს, აღენიშნება კლინიკური, თუ სხვა სახის მონაცემი, რომელიც მიუთითებს თავის ტვინის ლოკალიზებულ ეპილეფტგენურ აქტივობაზე და ეპილეფტოგენური ქსოვილის მოცილების შესაძლებლობაზე ისე, რომ ამ ჩარევამ არ გამოიწვიოს მძიმე ფუნქციური შედეგი.

არსებობს ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის რამდენიმე მეთოდი, რომელიც შეიძლება დაჯგუფდეს ორ კატეგორიად:

- რეზექციული ქირურგია, რომლის საშუალებითაც ხდება გულყრების გენერაციის განმაპირობებელი ქერქული ნეირონული ჯგუფის მოცილება,
- პალიატიური, ან ფუნქციური ქირურგია, რომლის მიზანია გულყრების გავრცელების შეზღუდვა, ან მისი სრული შეწყვეტა და ამ გზით ზემოქმედება მის კლინიკურ გამოვლინებასა და შესაძლო შედეგებზე.

რეზექციული ქირურგია მოიცავს პროცედურების დიდ სპექტრს, მცირე ზომის ქერქული რეზექციებიდან ჰემისფერექტომიამდე. პალიატიური ქირურგია უპირატესად წარმოდგენილია კალოზოტომიით, როგორც მისი წინა ნაწილის, ან 2/3-ის, ან სრული რეზექციით.

პალიატიური მკურნალობის შემდეგი სახეობაა ცდომილი ნერვის სტიმულაცია, რაც გულისხმობს სტიმულატორის მოთავსებას კანქვეშ. ამ მეთოდით ელექტროდები მოთავსდება მარცხენა ცდომილი ნერვის სიახლოვეს და მათ მიეწოდება პულსირებული გამღიზიანებელი. ბავშვებში აღნიშნული მეთოდის გამოყენების შედეგად ხდება გულყრათა სიხშირის შემცირება, განსაკუთრებით – ეპილეფსიური ენცეფალოპათიების დროს. იმპლანტაციასა და სტიმულაციასთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენები მოიცავს ხმაურიან სუნთქვას, ხველას, სუნთქვის რითმის დარღვევებს, სომატურ ტკივილს, პარესთეზიას, ლებინებას და თავის ტკივილს. აღსანიშნავია, რომ სუნთქვის რითმის დარღვევა და ხმაურიანი სუნთქვა უფრო მეტად ვლინდება მაღალი სიხშირით სტიმულაციის დროს, დაბალი სიხშირესთან შედარებით.



ცდომილი ნერვის სტიმულაციის დადებითი შედეგი მოიცავს გულყრათა ხანგრძლივობის, გულყრის სიმძიმის, პოსტიქტური სიმძიმის შემცირებას და, შესაბამისად, სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებას.

ცდომილი ნერვის სტიმულატორის იმპლანტაცია მკურნალობის დამხმარე მეთოდია იმ ფოკალური ეპილეფსიების დროს, სადაც ქირურგიული ჩარევა, გარკვეული მიზეზების გამო, ვერ ხერხდება. იმ ბავშვებში, რომელთაც აღენიშნებათ გენეტიკური, სტრუქტურული ეპილეფსიები, როგორცაა დრავეს ან ლენოქს-გასტოს სინდრომი, ასევე, შესაძლოა გამოყენებული იყოს ცდომილი ნერვის სტიმულაცია.

რადიოქირურგია გამა-დანით წარმოადგენს მკურნალობის მნიშვნელოვან მეთოდს ქერქის და ქერქქვეშა კავერნული ანგიომის და ჰიპოთალამური ჰამარტომების დროს. შემდეგი მეთოდი, რომელიც ჯერ კიდევ საჭიროებს სრულყოფილ შესწავლას, არის თავის ტვინის ღრმა სტიმულაცია, რომლის ეფექტიანობა ჯერ კიდევ განხილვის საგანია.

ეპილეფსიის ქირურგიის ძირითადი კანდიდატები ფოკალური, სტრუქტურული (არაიდოპათიური) ეპილეფსიების მქონე ბავშვები და მოზარდეზია. სინდრომთა გარკვეული ჯგუფი ძნელად ემორჩილება ქირურგიულ ჩარევას; ამასთან, არსებობს რიგი ეპილეფსიური სინდრომები, სადაც იგი საკმაოდ წარმატებულად გამოიყენება (ცხრ. 31).

**ცხრილი 31. ეპილეფსიის მახასიათებლები, რომელთა საშუალებითაც ხდება გულყრათა რეზისტენტობის პრედიქცია**

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| მრავლობითი გულყრის ტიპი                                  |
| ანამნეზში ინფანტილური სპაზმების არსებობა                 |
| გულყრების არსებობა ჩვილობის პერიოდში                     |
| სიმპტომური ეტიოლოგია                                     |
| აბნორმული ნევროლოგიური სტატუსი                           |
| მკურნალობამდე (დღეები/ კვირები) ხშირი გულყრების არსებობა |
| გულყრათა ადრეული რეციდივი (მკურნალობიდან 6-12 თვეში)     |
| ანამნეზში ეპილეფსიური სტატუსის არსებობა                  |
| ანამნეზში ნეონატალური გულყრების არსებობა                 |
| ინტელექტუალური უნარშეზღუდვა                              |
| გულყრათა სერიული მიმდინარეობა                            |

რეზექციული ქირურგიის მოთხოვნები ფოკალური ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში ცვალებადობს ჩასატარებელი რეზექციის მეთოდის მიხედვით. ძირითადი მოთხოვნები ვრცელდება რეზექციის თითქმის ყველა ტიპის მიმართ: 1. ეპილეფტოგენური ფოკუსი მკვეთრად შემოსაზღვრული უნდა იყოს ტვინის გარკვეულ უბანში; 2. დაგეგმილ რეზექციულ უბანში არ უნდა იყოს სხვა, დამოუკიდებელი შესაძლო ეპილეფტოგენური ფოკუსი; 3. ნებისმიერი დეფიციტი, რომელიც შესაძლოა განვითარდეს რეზექციის შემდეგ, უნდა იყოს გათვალისწინებული.

ქირურგიული მკურნალობის ნარმატების ინდიკატორს წარმოადგენს ეპილეფტოგენური უბნის სრულყოფილი რეზექცია. პროცედურის სახეობა და მოცულობა დამოკიდებულია იქტურ ზონაზე, აგრეთვე, მის ურთიერთკავშირზე თავის ტვინის მომიჯნავე ფუნქციურ უბნებთან და იმ მონაცემთა თანხვედრაზე, რაც ადასტურებს ქირურგიულ სამიზნეს.

ეპილეფსიის ქირურგია მოითხოვს მულტიდისციპლინურ მიდგომას, რაც საჭიროებს გამოცდილებას და ტექნოლოგიურად კომპლექსურ პროცედურებს. აუცილებელია რისკებისა და სარგებელის დეტალური შეფასება. ნებისმიერი გადაწყვეტილება მოითხოვს ეპილეფტოლოგთა გუნდის, პაციენტის და მისი ოჯახის მჭიდრო ურთიერთთანამშრომლობას. პრექირურგიული გამოკვლევები უნდა ჩატარდეს პაციენტის ინდივიდური მონაცემების გათვალისწინებით.

კლინიკური გამოვლინება ბავშვთა ასაკში ხშირად ხდება დიაგნოსტიკური უზუსტობის მიზეზი, რადგან ხშირად გენერალიზებულ ეპილეფსიას აქვს ფოკალური დასაწყისი. ამჟამად ადრეული ასაკის ეპილეფსიების ქირურგიული მკურნალობის სპექტრი მოიცავს არამარტო ფოკალურ ეპილეფსიებს, არამედ მეორადად გენერალიზებულ გულყრებსაც. განვითარების ანომალიები, რაც ჩვილობის ეპილეფსიების მიზეზს წარმოადგენს, ხშირად ნაკლებად ლოკალიზებულია, მოიცავს თავის ტვინის დიდ უბანს და, შესაბამისად, მასშტაბურ ქირურგიულ ჩარევას საჭიროებს (მაგალითად, პემისფერექტომიას). ქირურგიული ჩარევა, ასევე, მოწოდებულია ისეთი პროგრესული დაავადებების დროს, როგორიცაა რასმუსენის ენცეფალიტი, სტარჯ-ვებერის სინდრომი, ტუბეროზული სკლეროზი.



## ბავშვთა პრექირურგიული შეფასება

ბავშვთა პრექირურგიული შეფასება ეტაპურ პროცესს წარმოადგენს. დეტალური ანამნეზი და კლინიკური გულყრის პატერნის ზუსტი დეფინიცია დიაგნოსტიკის აუცილებელი ეტაპია. ეეგ-ის მნიშვნელობა ამ პროცესში ფასდაუდებელია. ზოგიერთი სტრუქტურული ეპილეფსიის დროს ლოკალიზაციის დასადგენად საკმარისია ინტერიქტური ეეგ და მაღალი ხარისხის სტრუქტურული ნეიროგამოსახვა. ზოგჯერ, სტრუქტურული და ბმ-ნეგატიური შემთხვევების დროს, ვიდუოეეგ-მონიტორინგი გადამწყვეტი დიაგნოსტიკური მეთოდია. კლინიკურ ანამნეზს, გულყრის პატერნს, ნეიროფსიქოლოგიურ, ნეირორადიოლოგიურ, ზედაპირულ ეეგ-მონაცემებს (ინტერიქტური და იქტური) და, ზოგჯერ, სხვა დამხმარე მეთოდებს (ფეეკტ, პეტ, ფუნქციური ბმრ) შორის ზუსტი თანხედრა ყველაზე მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური ეტაპია, რაც პირდაპირ კორელაციაშია ქირურგიული მეთოდის წარმატებულ გამოსავალთან. ინტრაკრანიალური ეეგ-დიაგნოსტიკის „ოქროს სტანდარტად“ რჩება ეპილეფტოგენური ზონის ლოკალიზაციისა და განსაზღვრის პროცესში, განსაკუთრებით – ბმრ-ნეგატიურ შემთხვევებში, ან მაშინ, როდესაც დაზიანების საზღვრების დადგენა სტრუქტურული ნეიროგამოსახვით ვერ ხერხდება. ინტრაკრანიალური კვლევის მეთოდი (სტერეოტაქსიკური, ჩანერგილი ელექტროდებით; დამოკიდებულია პრეოპერაციულ ჰიპოთეზასა და ეპილეფსიის ქირურგიის გუნდის გამოცდილებაზე).

ფოკალური ეპილეფსიის მქონე ბმრ-ნეგატიური ბავშვის შესაფასებლად აუცილებელია ეეგ-ის, ფუნქციური ნეიროგამოსახვისა და იქტური სემიოლოგიის დეტალური ანალიზი. ყველა აღნიშნულ ფაქტორზე ზეგავლენას ახდენს თავის ტვინის მომნიშვნელობის ხარისხი; ამიტომ, აუცილებელია აღნიშნული ფაქტორების განხილვა დინამიკაში, თავის ტვინის მომნიშვნელობის ეტაპების გათვალისწინებით. ეს უკანასკნელი განსაკუთრებით საყურადღებოა ჩვილებში, რომელთა სიმპტომური ფოკალური ეპილეფსია უფრო ადვილად ვრცელდება მოტორულ ტრაქტზე და იწვევს ელექტროკლინიკურ გენერალიზებულ გულყრებს.

## ბმრ-ნეგატიური პაციენტები

ბმრ-კვლევის როლი ეპილეფსიის პრექირურგიული შეფასების ეტაპზე ხშირად გადაჭარბებულია. ეპილეფსიის მაღალი რეზოლუციის პროტოკოლის გამოყენება ნეიროგამოსახვის დროს და ექსპერტების მიერ მისი ინტერპრეტაცია განაპირობებს იმას, რომ სტრუქტურული დაზიანება ვლინდება ბმრ-ნეგატიურ პაციენტთა 85%-ში. ფოკალური დაზიანების არსებობა საკმაოდ ინფორმატიული დამხმარე მონაცემია ეპილეფტოგენური ზონის დადგენის დროს და ელექტროფიზიოლოგს ეხმარება ინტრაკრანიალური ელექტროდების ლოკალიზაციის უბნების განსაზღვრაში. ბმრ-კვლევა ტარდება ეპილეფსიის ქირურგიული ჩარევის კანდიდატი ბავშვების 99.5%-ში.

ზემოთ აღნიშნულის საპირისპიროდ, ბმრ-კვლევით ფოკალური დაზიანების დადგენის შეუძლებლობის დროს საკმაოდ რთულდება ეპილეფტოგენური უბნის აღმოჩენა. ბმრ-ნეგატიურ შემთხვევებში რეზექციული ქსოვილის ჰისტოპათოლოგიური კვლევით დგინდება მიკროსკოპული ანომალიები. ეპილეფსიასთან მეზრძოლი საერთაშორისო ლიგის მონაცემებით, ბმრ-ნეგატიური შემთხვევების სიხშირე მხოლოდ 17%-ია, თუმცა, სხვადასხვა პედიატრიული ასაკის პაციენტთა მეტა-ანალიზით დადგინდა ამგვარი შემთხვევების მეტი სიხშირე (31% ბავშვებში vs 21% მოზრდილები). ეპილეფსიის იმ ცენტრების მონაცემებით, სადაც აქტიურად გამოიყენება ინვაზიური ელექტროდები, ბმრ-ნეგატიური შემთხვევების სიხშირე >50%.

ყველა ბმრ-ნეგატიურ, ფოკალური ეპილეფსიის მქონე ბავშვს აუცილებლად უნდა ჩაუტარდეს ვიდეო/ეგგ-მონიტორინგი იქტური მომენტის აუცილებელი დეტექციით. თუ აღნიშნულ პროცესში დადგინდება ეპილეფტოგენიზის ფოკუსი, მაშინ აუცილებელი ხდება ბმრ-კვლევის ხელახლა ჩატარება, განსაკუთრებული აქცენტით ინტერესის რეგიონზე, რომელიც აღმოჩენილია ვიდეო/ეგგ მონიტორინგით. ოპტიმალურ შემთხვევაში ეპილეფსიური უბანი კონვერგენციული უნდა იყოს გულყრის აღმოცენების სემიოლოგიურად საეჭვო ანატომიურ რეგიონთან.

ფუნქციური გამოსახვის როლი პედიატრიულ შემთხვევებში კარგადაა შესწავლილი. იქტური ეფექტ- და პეტ-კვლევები საკმაოდ სენსიტიური და სპეციფიკურია ტემპორალური და ექსტრატემპორალური ეპილეფტოგენური ზონების დადგენისას. ფუნქციური გამოსახვა ბმრ-ნეგატიურ პაციენტებში ყოველთვის სავალდებულო არ არის, თუმცა, ინფორმატიულია კლინიკური და ელექტროფიზიოლოგიური თანხვედრის არარსებობის დროს. და პირიქით,

ფუნქციური გამოსახვა ყოველთვის აუცილებელია დივერგენციული და ბმრ-ნეგატიური შემთხვევების არსებობისას. მართალია, იქტური ეფექტ-კვლევა უპირატესია ექსტრატემპორალური ფოკუსის დროს, ხოლო პეტ-კვლევა – ტემპორალური ლოკალიზაციისას, ორივე მოდალობის შედარებით საფეთ-ქლის ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში 80-90%-ში დადგინდა ორივე მეთოდის დი-აგნოსტიკური ღირებულება.

ბოლო წლებში მაგნიტოენცეფალოგრაფია წარმატებით გამოიყენება ბმრ-ნეგატიურ შემთხვევებში. ოპერაციისშემდგომ გულყრებისგან გათავი-სუფლების კოფიციენტი კორელირებს მაგნიტოენცეფალოგრაფიული კლას-ტერების სიხშირესთან რეზექციის საზღვრებზე, ბილატერალური მაგნიტოენ-ცეფალოგრაფიული დიპოლის კლასტერები, ან გაფანტული დიპოლები კი კო-რელირებს გულყრათა პერსისტირებასთან. გულყრებისგან გათავისუფლება უფრო მეტად იყო გამოხატული მაშინ, როდესაც მაგნიტოენცეფალოგრაფიუ-ლი და ეეგ-კვლევით დადგენილი ლოკალიზაციები თანხვედრილია. გულყრათა მრავლობითი ტიპი პოსტოპერაციული, არაკეთილსაიმედო გამოსავალის პრე-დიქტორია.

სხვადასხვა მოდალობის გამოსახვის მეთოდების გამოყენება ეპილეფტო-გენური ზონის დადგენის მიზნით ბმრ-ნეგატიურ პაციენტებში რეზისტენტუ-ლი ფოკალური გულყრების დროს დიაგნოსტიკის „ოქროს სტანდარტს“ წარ-მოადგენს. მოდალობის არჩევა დამოკიდებულია კონკრეტული ეპილეფსიური სკოლის მიდგომაზე.

არსებული მონაცემები მიუთითებს, რომ ბმრ-ნეგატიურ პაციენტებში კე-თილსაიმედო გამოსავალი შესაძლებელია, გულყრებისგან გათავისუფლების მაჩვენებელი კი მოზრდილთა ანალოგიურ მაჩვენებელს აღემატება. დაბალი ხარისხის ფოკალური ქერქული დისპლაზიები ყველაზე ხშირი ეტიოლოგიური ფაქტორია ქირურგიის კანდიდატი ბავშვების დიდ ნაწილში; გულყრებისგან გათავისუფლება კი მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული ფიზიოლოგიური და ანატომიური ზონის ლოკალიზაციაზე. ბავშვთა დიდ ნაწილში გულყრებისგან გათავისუფლება ადვილად მიიღწევა მულტიმოდალური მეთოდების გამოყენე-ბის პირობებში. ბმრ-ნეგატიური ბავშვების რაოდენობა, რომელთაც აქვთ რე-ზისტენტული ფოკალური გულყრები, მაგრამ არ მიმართავენ ქირურგიულ მკურნალობას, უცნობია.

## ქირურგიული ჩარევის გამოსავალი

ეპილეფტოგენური ზონის სრული რეზექცია, როგორც გულყრებისგან გათავისუფლების პრედიქტორი, ძალზე საყურადღებოა. აღნიშნული გულის-ხმობს როგორც ბმრ-კვლევით აღმოჩენილი ანატომიური უბნის სრულ რეზექციას, ისე ინტრაკრანიალური მონიტორინგით დადგენილი ეპილეფტოგენური ზონის სრულყოფილად ამოკვეთას.

ბავშვებში არასრული რეზექციის შემთხვევების სერიული შესწავლისას ორივე მოდალობით (ეეგ- და ბმრ-მეთოდები) დადგინდა, რომ პაციენტთა 40%-ს აღენიშნა გულყრებისგან სრული გათავისუფლება, არასრული რემისია დადგინდა ბავშვთა მხოლოდ 24%-ში. ერთი მოდალობით შესწავლისას არასრული რემისია გამოვლინდა პაციენტთა 50%-ში. აღნიშნული მონაცემები ადასტურებს, რომ ეეგ- და ბმრ- დარღვევებით გამოვლენილი უბნის სრულყოფილი რეზექცია გულყრებისგან გათავისუფლების საუკეთესო პრედიქტორია, ხოლო გულყრებისგან გათავისუფლების კეთილსაიმედო გამოსავალი მიღწევადია ერთი მოდალობით განსაზღვრული უბნის სრული რეზექციის დროსაც. ერთი მოდალობის როლი ჯერ კიდევ საკამათოა, რადგან არსებობს მოსაზრება, რომ ეეგ-მეთოდით განსაზღვრული რეზექცია უპირატესია, ბმრ- მეთოდით განსაზღვრულ რეზექციასთან შედარებით.

დადგენილია რამდენიმე პრეოპერაციული მონაცემი, რომელიც გარკვეულწილად განსაზღვრავს გულყრებისგან გათავისუფლების სიხშირეს. კერძოდ, უნიფოკალური დაზიანება ოპერაციამდე ბმრ-გამოსახულებაზე ხასიათდება უკეთესი გამოსავალით. ბმრ-კვლევით დადგენილი გავრცობილი დაზიანება მეტ-ნაკლებად გულისხმობს სრულყოფილი რეზექციის შეზღუდვას. ისეთი ფაქტორები, როგორიცაა გულყრათა აღმოცენების ასაკი და ქირურგიულ ჩარევამდე არსებული ეპილეფსიის ხანგრძლივობა გამოსავალზე გავლენას არ ახდენს. გარკვეული მნიშვნელობა ენიჭება პაციენტის ინტელექტის მდგომარეობას; კერძოდ, 70-ზე ნაკლები IQ დაკავშირებულია არაკეთილსაიმედო გამოსავალთან ქირურგიული ჩარევის შემდეგ, რადგან ამძიმებს თანმხლებ ფსიქიატრიულ გამოვლინებებს.

ტემპორალური წილის რეზექცია პაციენტთა 70%-ში კორელირებს შედარებით კეთილსაიმედო გამოსავალთან ქირურგიული ჩარევიდან 5 წლის შემდეგაც კი. ერთი წილის რეზექცია უფრო ხშირად იწვევს გულყრებისგან გათავისუფლებას, მრავლობითი წილის რეზექციასთან შედარებით.

ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები, ასევე, განსაზღვრავს გულყრებისგან გათავისუფლების მაჩვენებელს; კერძოდ, უფრო კეთილსაიმედო გამოსავალი აღინიშნა სიმსივნით გამონეული ეპილეფსიების დროს, ქერქული დისპლაზიებით გამონეულ გულყრებთან შედარებით; სიმსივნის მქონე ბავშვთა 72%-ში ვლინდება გულყრების შეწყვეტა ქირურგიიდან 10 წლის შემდეგ, ქერქული დისპლაზიით გამონეული ეპილეფსიებისგან განსხვავებით, სადაც აღნიშნული მაჩვენებელი 32%-ია. ეს მონაცემი ადასტურებს იმას, რომ რეზექციის ანატომიურად სრულყოფილად ჩატარებას აქვს დიდი მნიშვნელობა, რადგან სიმსივნის შემთხვევაში ეპილეფტოგენური უბანი, ჩვეულებრივ, მკვეთრადაა შემოსაზღვრული. ფოკალური ქერქული დისპლაზიის ტიპი IIa/ბ-ს დროს, ტიპ Iა/ბ-სა და ქერქული განვითარების მსუბუქად გამოხატულ მალფორმაციებთან შედარებით, გულყრებისგან გათავისუფლება ოპერაციის შემდეგ შედარებით უფრო ადვილად მიიღწევა.

## თავი 3

# არაეპილეფსიური პაროქსიზმული დარღვევები

ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების მქონე ბავშვის შეფასების დროს ნევროლოგი ორ ძირითად დილემას აწყდება: (1) სრულყოფილი დიაგნოზის ვერიფიცირება და (2) ბავშვისა და მის ოჯახისთვის დიაგნოზის იმგვარად მიწოდება, რომ იგი მისაღები და გასაგები იყოს მათთვის. ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების დიაგნოსტიკა ზოგჯერ ადვილია, განსაკუთრებით მცირე ასაკის ბავშვებში, ზოგჯერ კი – ძნელი ან თითქმის შეუძლებელი. აუცილებელი მოთხოვნებია: ანამნეზის ზედმიწევნით დეტალურად შეგროვება, ყურადღებით გასინჯვა, სხვადასხვა ნევროლოგიური დაავადებების იშვიათი გამოვლინებების დეტალური ცოდნა, „ფსიქოგენური“ ნიშნების გამოვლენის უნარი და ადამიანის ქცევის ძირითადი საფუძვლების ცოდნა, თუმცა დიაგნოსტიკის პროცესი მხოლოდ დასაწყისია. დიაგნოზის საკითხები იმგვარად უნდა იქნას ახსნილი ბავშვისთვის, რომ მან ხელი კი არ შეუწყოს სიმპტომების და ქცევის პატერნების გამყარებას, რომლის დროსაც ბავშვისთვის ავადმყოფობა ცხოვრების წესი ხდება, არამედ დიდი ალბათობით ბავშვი სრულ გამოჯანმრთელებამდე მიიყვანოს. როგორ Sir Francis Walshe-მა 50 წლის წინ აღნიშნა: „დიაგნოზის სიზუსტის საზომი არის დამკვირვებლის გამოცდილების საზომი და იმის, აქვს თუ არა მას გამბედაობა დასვას ისტერიის დიაგნოზი, რადგან ეს დიაგნოზი ძალზე არაპოპულარულია“. ბევრი მშობლის პირველი რეაქცია მათი ბავშვის ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების დიაგნოზის გაგებისას არის მათი მხრიდან სკეპტიციზმი და დიაგნოზის ნეგლექტი. აღნიშნულის მიზეზია მშობელთა ფიქრი, რომ თითქოს ექიმი მიაჩნდებოდა მათ გულგრილ მოპყრობაზე შეილის მიმართ ან ოჯახში ძალადობრივი გარემოს არსებობაზე. ამ სირთულის გადასალახავად საჭიროა მოიძებნოს მშობლის-



თვის „მისაღები“ სიტყვები, რომელთა საშუალებითაც მშობელი გაიაზრებს და გაიგებს დიაგნოზს.

### სიტყვებთან დაკავშირებული სირთულეები

ტერმინი „ისტერია“ ამჟამად მიუღებელ ტერმინად ითვლება. ისეთი ტერმინები, როგორიცაა კონვერსიული აშლილობა, ფსიქოგენური აშლილობა, ორგანული დაავადებით აუხსნელი სიმპტომები, სამედიცინო მიზეზებით აუხსნელი დაავადება და ფუნქციური ნევროლოგიური აშლილობა, ფართო დიაპაზონის და ერთნაირი მნიშვნელობის ტერმინებია. ლიტერატურიდან პირდაპირი ციტირების შემთხვევების გარდა, მონოგრაფიის ამ ნაწილში გამოყენებული იქნება ტერმინი „ფსიქოგენური“. Lewis-მა 1972 წელს აღნიშნა: „ტერმინი „ფსიქოგენური“ ხშირად გამოიყენება, მაგრამ იშვიათად არის განსაზღვრული მისი პირდაპირი მნიშვნელობა. სიტყვა „ფსიქოგენური“ გამოყენებული უნდა იყოს „არაროგანულის“ მნიშვნელობით“. ბავშვებთან და მათ ოჯახებთან ურთიერთობისას ავტორმა ტერმინი „სტრესთან დაკავშირებული“ უფრო მართებულიად მიიჩნია. ტერმინოლოგიური საკითხები დეტალურად განხილული იქნება მოგვიანებით. ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების გამოვლინება მოზრდილებსა და ბავშვებში უმეტესწილად ერთნაირია. შესაბამისად, ამ ნაწილში ასევე განხილული იქნება მოზარდთა ანალოგიური დარღვევებიც.

### წარსულის გაკვეთილები

ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების დიაგნოზისა და მკურნალობის ზუსტი ანალიზისთვის საჭიროა წარსულის დეტალების ცოდნა. მოზრდილთა და ბავშვთა ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების ლიტერატურის მიმოხილვა ცხადყოფს, რომ წარსულში გამოკვლეული იყო ამჟამინდელი კლინიკური ინტერესის ბევრი საკითხი, თუმცა ახლა ხელახლა მოხდა მათი აღმოჩენა და შეფასება. მაგალითები მოიცავს Babinski-ის და სხვათა, აგრეთვე Head-ის მიერ 1922 წელს აღწერილ ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების „დადებით ნიშნებს“. აღსანიშნავია აგრეთვე 1859 წელს Briquet-ის მიერ გამოქვეყნებული ნაშრომი, რომელმაც დაადგინა, რომ ისტერიული დედის შვილებს (გოგონებს), თანატოლებთან შედარებით 12-ჯერ უფრო ხშირად აღენიშნებათ ისტერია. წარსულში ტერმინი „ისტერია“ გამოიყენებოდა პაციენტთა ფართო ჯგუფისთვის, მათ შორის, ისეთი პრობლემების დროს, როგორიცაა ტკივილი ან ანორექსია. Wilson-ის მიხედვით (1930) „კეთრი, ცოფი და მალარია უძველესი დაავადებებია, ხოლო ეპილეფსია და ისტერია – კიდევ უფრო

ძველი: არის თუ არა ისინი ისეთივე ძველი, როგორც თავად ადამიანის ბუნება?" ტრადიციულად, ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების ისტორია ძველ ეგვიპტესა და ანტიკურ საბერძნეთს უკავშირდება. პლატონის ტიმეუსიდან (დაახლოებით ძვ. წ. 360 წწ) მომდინარეობს შემდეგი აღწერა: „ქალთა საშვილოსნოში ან მატრიცაში არსებულ ცხოველს სურს შვილების გამრავლება და თუ დიდი ხნის განმავლობაში უნაყოფო რჩება, მაშინ უკმაყოფილო და გაბრაზებული ხდება და ტრიალებს სხეულში ყველა მიმართულებით, კეტავს სუნთქვის არხებს და სუნთქვის ობსტრუქციით ხელს უწყობს სხვადასხვა სახის დაავადებას“. არსებობს მოსაზრება, რომ პლატონი სინამდვილეში საუბრობს არა მოხეტიალე საშვილოსნოზე, არამედ დათრგუნული სქესობრივი ლტოლვის ფსიქოლოგიურ შედეგებზე. ამგვარი აღწერილობის მიუხედავად, ანტიკურ ქვეყნებში, როგორც ირკვევა, ტერმინი „ისტერია“ არ გამოიყენებოდა.

სამეცნიერო თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი მიღწევები ფუნქციური დარღვევების შესწავლის მხრივ სათავეს იღებს მე-19 საუკუნიდან.

Jean-Martin Charcot წარმოადგენს საკმაოდ ავტორიტეტულ პირს ნევროლოგიაში. მის სახელთანაა დაკავშირებულია მრავალი ისეთი ეპონიმი, როგორებიცაა: Charcot-ს დაავადება (მოტონერიონის დაავადება), Charcot-Marie-Tooth-ის დაავადება, Charcot-Erb-ის პარეზი, Charcot-Joffroy-ის სინდრომი, Charcot-ს არტერია, Charcot-Bouchard-ის ანევრიზმები, Charcot-Wilbrand-ის სინდრომი, Charcot-ს ტრიადა, Charcot-Weiss-Baker-ის სინდრომი, Charcot-ს სახსარი, Charcot-Leiden-ის კრისტალები და Charcot-ს ნალვლოვანი ცხელება. მისი სამედიცინო მოღვაწეობის ნაწილი უკავშირდება პარიზს, კერძოდ, Salpêtrière-ს. უამრავი აღმოჩენის მიუხედავად, Charcot-მ მსოფლიო პოპულარობა მოიპოვა ისტერიის მიმართ მისი განუზომელი ინტერესის გამო. იგი ახდენდა ისტეროეპილეფსიით დაავადებული პაციენტების დემონსტრირებას სხვადასხვა სამეცნიერო შეხვედრებზე. თავდაპირველად, Charcot თვლიდა, რომ ისტერია გამოწვეული იყო ტვინის „ორგანული“ დაზიანებით, რომლის დადგენა შეუძლებელი იყო კვლევის იმჟამინდელი მეთოდებით. იგი მიიჩნევდა, რომ ისტერიის გამოვლინებაში მემკვიდრული კომპონენტი წამყვანი იყო, ხოლო მკურნალობა შესაძლებელი იყო ჰიპნოზის საშუალებით. 1878 წლის 23 და 24 აგვისტოს მანჩესტერის ფიზიოლოგიის პროფესორი Arthur Gamgee, რამდენიმე ექიმის თანხლებით ეწვია Salpêtrière-ის პალატებს, სადაც მას Charcot-მ პირადად აჩვენა ისტეროეპილეფსიის მქონე პაციენტები. აღნიშნული ვიზიტის შემდეგ Gamgee-მ გამოაქვეყნა დეტალური ანგარიში, სადაც აღნიშნა „ისტეროეპილეფსია გამორჩეული დაავადებაა, რომელსაც აქვს ოთხი ფაზა; (1) ეპი-

ლეფტიფორმული; (2) გრანდიოზული მოძრაობის; (3) *des attitudes passionnelles*-ის ფაზა; და (4) აღდგენის“. მისივე აღწერით, პირველი ფაზა ყოველთვის პროვოცირდებოდა „პერიფერიული გაღიზიანებით“, კერძოდ „მოულოდნელად „მოჭერით“ მკერდზე ორივე მხრიდან, დაახლოებით მეხუთე წეკის დონეზე. მეორე ფაზის დროს „ზურგი, რომელიც ოპისტოტონურად გაზნექილია, სხეული დიდი ძალით და გასაოცარი სისწრაფით მონაცვლეობით მოძრაობს კეფიდან ფეხებისკენ. მესამე ფაზა Gamgee-ის ინტერპრეტაციით, წარმოდგენილია „შეკრული მუშტებითა და მუქარის გამოხატვის“ პოზით, რომელსაც მოსდევს ძლიერი შიშის გამოვლინების საპასუხო მოძრაობები და აღნიშნული ფაზა სრულდება სასიამოვნო ემოციების ამსახველი მოქმედებებით. ფინალურ-„აღდგენის“ მეოთხე ფაზას თან ახლავს პალუცინაციები. Gamgee ისტერიაზე მუშაობის დროს, ხშირად ციტირებდა Claude Bernard-ს, რომელმაც სიკვდილამდე ცოტა ხნით ადრე, Charcot-ს მიერ ერთ-ერთი დემონსტრაციის შემდეგ, აღნიშნა: „ფაქტები გვიჩვენებს, რამდენად ცოტა რამ ვიცით ამ დაავადების შესახებ“. 1878 წელს, ჟურნალში „The Lancet“ გამოქვეყნდა Charcot-ს მიერ ნაკითხული ლექციების სერია ისტეროეპილეფსიური შეტევების მკურნალობის შესახებ „ლითონოკოპიით“ და „ლითონოთერაპიით“. იგი წერდა: „როდესაც ასეთ პაციენტთან გამომიძახებენ, პირველი, რასაც ვაკეთებ, არის საკვერცხეზე ზეწოლა და მშობლების გასაოცრად, ყველა სიმპტომი მყისიერად წყდება. ახალგაზრდა პაციენტი გაკვირვებული მზერით უბრუნდება გონს, მაგრამ როგორც კი ზეწოლა წყდება, „შეტევა“ ისევ იწყება. შესაბამისად, მკურნალობას გრძელვადიანი ეფექტი არ აქვს.“ შარკომ აღწერა „ლითონოთერაპია“, როგორც დაავადების ერთ-ერთი ყველაზე ეფექტიანი მკურნალობის მეთოდი. იგი წერდა: „ლითონები, როგორიცაა ოქრო, სპილენძი, თუთია და კალა, თავსდება ანესთეზირებულ მკლავზე. თუ ლითონი სწორადაა შერჩეული, ბავშვს შეგრძნება უბრუნდება ნამებში, ზოგჯერ 15-20 წუთში. შემდეგ ჩვენ ვნიშნავთ ამ ლითონის ათ წვეთს დასალევად ყოველი ჭამის წინ გამობდილ წყალთან ერთად“. Toulouse Lautrec- მიერ უკვდავყოფილი მოცეკვავის Jane Avril (Jeanne Beaudon)-ის მეფუარები იმდროინდელი Salpêtrière-ში ცხოვრების შესახებ, ძალზე შთამბეჭდავია. იგი წერს: „ორი წელი ვიცხოვრე ამ „ედემში“... იყვნენ ის შეურაცხადი გოგონები, რომელთა დაავადება სახელად ისტერია, უპირველეს ყოვლისა, დაავადების სიმულაციაში გამოიხატებოდა... როგორ ბევრ უბედურებაზე მიდიოდნენ ისინი, რათა ყურადღება მიეპყროთ და სახელი გაეთქვათ. Charcot, სტუდენტთა დიდი ჯგუფის თანხლებით, კი იდგა მათ სანოლთან და აკვირდებოდა მათ ველურ წარმოდგენებს, „arcs de cercle“, სხვადასხვა აკრო-



ბატულ მოძრაობებს ტანვარჯს. ამ პაციენტებს არაფერი ჰქონდათ დასამალი ჩემთან. ამიტომ ეს გოგონები მთხოვდნენ „როდესაც დაინახავ ჩემს აკრობატულ მოძრაობებს, აუცილებლად მოდი ჩემს სანოლთან და ძლიერად დამაჭირე საკვერცხეებზე“. მიიჩნეოდა, რომ რომ ეს მარტივი მანევრი საკმარისი იყო შეტევის დაუყოვნებლივ შესანყევტად, რაც საშუალებას მისცემდა "პაციენტს" – გონება აღედგინა. როდესაც მათ იგრძნეს, რომ Charcot-ს პალატაში შემოსვლის დრო ახლოვდებოდა, რამდენიმემ დაიწყო კრუნჩხვა, ხოლო მე ვაკეთე ის, რაც მათ მთხოვეს“.

1909 წელს Charcot-ს მოსწავლემ Babinski-მ, გამოაქვეყნა ნაშრომი სათაურით „ტრადიციული ისტერიის გაქარწყლება“, სადაც მან Charcot-ს მოსაზრებებს „არასაკმარისი და მცდარი“ უწოდა.

Babinski-მ შემოიღო ახალი სიტყვა „პითიატიზმი“, რაც შთაგონებით გამოწვევას და დარწმუნებით განკურნებას ნიშნავდა. Babinski-ის აზრით, „პითიატიზმს“ უნდა შეეცვალა ტერმინი „ისტერია“. Babinski წერდა: „ექიმმა უნდა გააცნობიეროს თუ რამდენად დიდი გავლენის მოხდენა შეუძლია მას პაციენტებზე, და ამიტომ მან, პაციენტზე დაკვირვებისას უნდა გააკონტროლოს საკუთარი თავი და სიტყვები. ექიმს ყოველთვის უნდა ახსოვდეს, რომ უხერხულად დასმულმა კითხვამ ან უადგილო რეფლექსიამ შეიძლება შთაგონება გამოიწვიონ“.

1910 წელს Charcot-ს მიერ ინტერპრეტირებული „ფუნქციური“ მნიშვნელობის „ორგანულმა“ თეორიამ შეიცვალა ფორმულირება და შესაბამისად, ისტერია ფსიქოლოგიურ აშლილობათა ჯგუფის დაავადებებში გაერთიანდა. აღნიშნული ჰიპოთეზა დეტალურად გაშუქდა იმავე წლის ჟურნალ The Lancet-ის მაისის ნომრის სარედაქციო გვერდში. იგი შემდეგნაირად იყო წარმოდგენილი: „ისტერიულ და ორგანულ ფენომენებს შორის შედარებისა და ანალოგიების შემუშავების დღეები, რაც Charcot-მიერ მიერ დაარსებულ სკოლასთან ასოცირდება, წარმატებით შეიცვალა პერიოდით, როდესაც დაავადების მიზეზების ძიება გონების სფეროში ხდება“. ამგვარი რევოლუციური იდეის ავტორი იყო ორი დიდი მეცნიერი- Babinski და Freud, რომელთაგან თითოეულმა განუზომელი როლი შეასრულა ტრადიციული ისტერიის კონცეფციის რღვევაში.

### ისტერიის „დაბნელება“

1900 წლიდან 1965 წლამდე „ისტერიულ“ სიმპტომებს ფსიქოლოგიურ პრობლემებს მიაწერდნენ. ინგლისურენოვან სამყაროში აღნიშნული მიდგომა შეიცვალა Eliot Slater-ის (1965) მიერ BMJ-ში გამოაქვეყნებული ნაშრომის შემ-

დეგ, რომელმაც მომდევნო 30 წლის განმავლობაში დიდი გავლენა მოახდინა ექიმების შეხედულებებზე ფსიქოგენურ ნევროლოგიურ დარღვევებთან მიმართებაში. აღნიშნულ სტატიაში განხილულია ლონდონის Queen Square -ში ისტერიის დიაგნოზის მქონე პაციენტთა შემთხვევები. Slater-მა სტატია დაასრულა შემდეგი სიტყვებით: „მამინ რა არის ჩვენი დასკვნა? „ისტერიის“ ხანგრძლივი ისტორიის გადახედვისას, ჩვენ ვხედავთ, რომ ნულოვანი ჰიპოთეზა არასოდეს ყოფილა უარყოფილი. ჯერ არ არის შემოთავაზებული იმის მტკიცებულება, რომ პაციენტები, რომლებსაც დიაგნოზი აქვთ "ისტერია" სამედიცინო თვალსაზრისით, რაიმე სხვას წარმოადგენენ, ვიდრე შემთხვევითობას. "ისტერიის" დიაგნოზი არის უმეცრების შენიღბვა და კლინიკური შეცდომის ნაყოფიერი წყარო.“ Slater-მა მიიჩნია, რომ ისტერიის დიაგნოზი ზიანს აყენებს პაციენტებს, რადგან ეს იწვევს ფუნდამენტური ორგანული დაავადების უგულებელყოფას. იგი ამტკიცებდა, რომ "ისტერიის" მქონე პაციენტების დიდ ნაწილს, შემდგომი დაკვირვებისას, აღმოაჩნდათ ორგანული დაავადება. Slater-ის აღნიშნული ნაშრომის პარალელურად, BMJ-ში გამოაქვეყნდა სარედაქციო სტატია სახელწოდებით „ისტერიის დაბნელება“. უსახელო ავტორი, სავარაუდოდ ფსიქიატრი, წერდა: „დოქტორი Eliot Slater... თვლის, რომ ისტერიის დიაგნოზი მთლიანად უნდა იყოს იგნორირებული... ისტერიად დიაგნოსტირებული შემთხვევების შემდგომმა კვლევამ დაადასტურა, რომ სინდრომი ან დაავადება სახელად „ისტერია“ არ არსებობს.

1980-იან და 1990-იან წლებში პირველად გამოქვეყნებულ პედიატრიული ნევროლოგიის დიდ სახელმძღვანელოებში Aicardi-ის Brett-ის, Swaiman-ის ავტორობით მხოლოდ მოკლე მითითებები იყო ისტერიის შესახებ. მოსაზრება, რომ „ისტერიის“ დიაგნოზის მქონე პაციენტებს შესაძლოა ალენიშნებოდეთ ფუნდამენტური ორგანული დაავადება არსებითად არ იწვევდა ეჭვს 1998 წლამდე, როდესაც Crimlisk-მა გამოაქვეყნა ნაშრომი სათაურით "Slater-ის დაბრუნება". ნაშრომი ეძღვნებოდა იმ პაციენტთა 6 წლიანი კვლევის შედეგებს, რომელთაც ალენიშნებოდათ სამედიცინო თვალსაზრისით აუხსნელი მოტორული სიმპტომები. ამ და მრავალმა შემდგომმა ნაშრომმა, ცხადყო, რომ არამანიფესტირებული ორგანული დაავადება იშვიათია იმ პირებში, რომლებსაც აქვთ ფსიქოგენური ნევროლოგიური დაავადების დიაგნოზი. პოზიციის ამგვარ ცვლილებას თან ახლდა ინტერესის გაღვივება ფსიქოგენური ნევროლოგიური დაავადებების შესწავლის მიმართ, განსაკუთრებით ნეირობიოლოგიური თვალსაზრისით. შესაბამისად, დღის წესრიგში დადგა საკითხი უფ-

რო ზუსტი დეფინიციის განსაზღვრის შესახებ, რის გამოც მკვლევართა მიერ შემოთავაზებული იყო სახელწოდება "ფუნქციური".

## ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების სიხშირე და პრეზენტაცია

David Taylor-მა 1986 წელს აღნიშნა, რომ „ისტერია ჩვეულებრივი რეაქციაა და ამ მდგომარეობით დიაგნოსტირებული ბავშვების სელექცია ხდება დეტალური კლინიკური გამოკვლევების შედეგად“. აღსანიშნავია, რომ ბავშვთა გარკვეულ ნაწილს აქვს ისტერიის ხანმოკლე ეპიზოდი, რომელიც სპონტანურად გაივლის დიაგნოზის დადასტურების გარეშეც კი. შესაბამისად, თანდათან გაჩნდა ტერმინი "ტრანზიტორული კონვერსიული აშლილობა". იგი გულისხმობდა მდგომარეობას, როდესაც ბავშვებს ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევები აღენიშნებოდათ 7 დღეზე უფრო ხანმოკლე დროის შუალედში.

ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების სიხშირის შესახებ ერთიანი მონაცემები არ არსებობს. 2020 წელს ჩატარებული კვლევით დადგინდა, რომ 10 წლამდე ასაკის ბავშვებში მისი სიხშირეა 0.26 ყოველ 10 000 ბავშვზე, ხოლო 10-15 წლამდე ასაკის ბავშვებში-3.04 ყოველ 10 000 ბავშვზე. მდებარეობითი სქესი დომინირებს 10 წელზე უფრო მცირე და 10-15 წლის ასაკის ბავშვთა სამ მეოთხედში. ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების დროს წამყვანი კლინიკური ნიშანია სისუსტე (63%), აბნორმული მოძრაობები (43%), არაეპილეფსიური პაროქსიზმები (40%), ანესთეზია/პარესთეზია (32%), ცნობიერების დათრგუნვა (29%), მხედველობის დაკარგვა (23%), რომელიმე კიდურის დამბლა (22%), მეტყველების დაკარგვა (19%) და სმენის დაკარგვა (8%). ბავშვთა დიდ ნაწილს (69%) აღენიშნება ერთზე მეტი ძირითადი სიმპტომი, ხოლო 16%-ს ოთხი ან მეტი სიმპტომი. ძირითად სიმპტომებთან ერთად ყველაზე ხშირია ტკივილი (55%) და დაღლილობა (34%), ხოლო ე.წ. „მშვენიერი გულგრილობის“ სიმპტომი (belle indifference) აღინიშნება ბავშვთა 27% -ში. ანესთეზია ისტერიული გამოვლინებების შემთხვევაში საკმაოდ ხშირია და შემთხვევათა ორ მესამედში ვლინდება. მრავალრიცხოვანი კვლევების საფუძველზე ჩამოყალიბდა ფუნქციური ნევროლოგიური დარღვევების მქონე ბავშვის ტიპური სურათი. იგი წარმოდგენილია ძირითადად 10-დან 14 წლამდე ასაკის ბავშვით, უმეტესწილად გოგონათი, რომელსაც აღენიშნება მრავალრიცხოვანი სიმპტომი და, ამა თუ იმ ფუნქციის დაკარგვასთან ერთად ხშირად უჩივის ტკივილს, მგრძნო-



ბელობის დარღვევას და დაღლილობას. აღნიშნული 8 წლამდე ასაკში ძალზე იშვიათია.

### ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების „პოზიტიური ნიშნები“

ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების დიაგნოზი უპირველეს ყოვლისა ეფუძნება ფიზიკურ ნიშნებს. ისინი ცხადყოფს, რომ მართალია ბავშვი უჩივის მოძრაობის და მხედველობის აღქმის უუნარობას, თუმცა აღნიშნული ფუნქციები დაზიანებული არ არის. გამოკვლევების ნორმალური შედეგები და ბავშვის სტრესულ სიტუაციაში ყოფნა კიდევ მეტად ამყარებს დიაგნოზს. 1922 წელს Henry Head-მა აღწერა ისტერიის „დადებითი ნიშნები“ - „ეს ფიზიკური ნიშნები ისეთივე მკაფიო და სპეციფიკურია, როგორც ნებისმიერი სხვა დაავადების ნიშნები. ზოგჯერ ამბობენ, რომ ისტერია „ბაძავს“ ორგანულ სიმპტომებს; მაგრამ ეს ძალიან მცდარი განცხადებაა“ მოგვიანებით, სხვა ავტორებმა გამოიყენეს უფრო ფრთხილი მიდგომა და აღწერეს „წითელი დროშები“, რომლებიც აფრთხილებენ ექიმს ფუნქციური ნევროლოგიური დარღვევების შესაძლებლობის შესახებ. იმ სიმპტომთა ჩამონათვალი, რომელიც შესაძლებელია გამოვლინდეს ფუნქციური ნევროლოგიური დარღვევების დროს საკმაოდ ვრცელია.

### სიარულის დარღვევა

სიარულის დარღვევა განსაკუთრებით ხშირია ფსიქოგენური დარღვევების მქონე ბავშვებში. Mayer (1899) შესანიშნავად აღწერს ფსიქოგენურ სიარულს: „ქვედა კიდურების ფუნქციური დამბლით გამოწვეული სიარული თავისებურია. იგი ბიძგისებრია, არ ჩერდება და არ ბარბაცებს, გადადგმული ნაბიჯები არის მოკლე და თითქოს იძულებითი. არ არის ფეხების განზე დადგმა, როგორც ორგანული ინკოორდინაციის დროს, არ არის მაღალი ნაბიჯი ტერფის დაკიდებით, როგორც ინფანტილური დამბლისა და მრავლობითი ნევრიტის დროს, არ არის მოცელვითი მოძრაობა, როგორც ორგანულ ჰემიპლეგიისას. იქმნება ისეთი შთაბეჭდილება თითქოს კუნთები ზედმეტად გამოიყენება“. Dubowitz and Hersov-მა (1976) აღწერეს ფუნქციური გენეზის სიარულის დარღვევის სამი ვარიანტი: „სამ შემთხვევაში ვნახეთ ის, რასაც ჩვენ მივიჩნიეთ ისტერიული დამბლის ძალიან მნიშვნელოვან სიმპტომად, კერძოდ, ფეხის იატაკიდან აწევის შეუძლებლობა ერთ ფეხზე დგომის ან გადახტომის მცდელობისას (თითქმის ისე, თითქოს ფეხი მიმაგრებულია იატაკზე). ძალისხმევა ყოველთვის ასოცირდება გადაჭარბებულ მოძრაობებთან და სხვა კიდურების

ჩართულობასთან.“ მეორე უკიდურესობაა დასუსტებული სიარული, როდესაც ბავშვი გვერდიდან გვერდზე ირხევა და გამუდმებით იშუქრება დაცემით, მაგრამ რეალურად აელენს წონასწორობის შესანიშნავ უნარს- პრობლემების გარეშე, განუწყვეტლივ გადადის ერთი არასტაბილური პოზიციიდან მეორეზე. აღნიშნულს ხშირად "ასტაზია-აბაზიას" უწოდებენ. უცნაური სიარული არ ნიშნავს იმას, რომ იგი აუცილებლად ფსიქოგენურია“. დისტონიური სიარული შეიძლება ძალიან უცნაურად გამოიყურებოდეს, მაგალითად DYT1 დისტონიის მქონე პაციენტებს შეიძლება ჰქონდეთ მძიმე გრეხილი პოზები დაცემის გარეშე. ქორეას ასევე შეუძლია განაპირობოს უცნაური სიარული, რომელიც ხშირად არამართებულად ფსიქოგენურ სიარულად მიიჩნევა. მას შემდეგ, რაც მოხდება ეჭვის მიტანა ფსიქოგენური სიარულის დარღვევაზე უნდა დადგეს საკითხი ბავშვის ანამნეზის და ნევროლოგიური სტატუსის დეტალური შეფასების შესახებ. კუნთთა ნორმალური ტონუსი, რეფლექსების ფიზიოლოგიურ ფარგლებში გამოწვევა და ბაბინსკის ნეგატიური ნიშანი ადასტურებს დაავადების ფსიქოგენურ ბუნებას. ხშირად ადგილი აქვს ისეთი დამატებითი ფსიქოგენური ნიშნების გამოვლენას, როგორიცაა არადერმატომული მგრძნობელობის დაკარგვა ან მონოკულური გაორება. ზოგჯერ აღმოჩნდება, რომ ბავშვი ნორმალურად დადის მაშინ, როდესაც იგი ფიქრობს, რომ მას არ აკვირდებიან.

### ფსიქოგენური სისუსტე

ფსიქოგენური სისუსტის დიაგნოსტიკა შეიძლება რთული იყოს, რადგან ზოგჯერ ის ეყრდნობა გამომცდელის სუბიექტურ შთაბეჭდილებებს. მაგალითად, Walshe (1952) წერს: „ისტერიული სისუსტის შემთხვევაში ნაწილობრივ პარალიზებული მკლავის ხელის დაჭერას აქვს დამახასიათებელი ნიშნები: ხელი შემოხვეულია დამკვირვებლის გარშემო და მყარად არის მოჭიდებული ხელზე ხელში, რომელიც ახორციელებს, მხოლოდ მცირე ზეწოლას“. Head-ის მიხედვით (1922): „ზოგჯერ მოძრაობა დადებითად შეფერხებულია; პაციენტი ამბობს: „ფეხს ვერ ვამოძრავებ“ და ის ინერტულადაა ჩამოკიდებული, ან პაციენტი მორიგით მიათრევს მას.“ 1908 წელს Hoover-მა გააკეთა დაკვირვება, რომელიც გახდა სადიაგნოზო ტესტის საფუძველი ერთი ფეხის ფსიქოგენური სისუსტის გამოსავლენად. თუ ნორმალურ ადამიანს, რომელიც წევს საწოლზე ზურგის პოზიციაში, სთხოვენ, აწიოს გაშლილი მარჯვენა ფეხი, მარცხენა ქუსლი დივანზე ეჭირება, როდესაც მარჯვენა ფეხი და ბარძაყი აწეულია.“ Hoover-ის ტესტი შეიძლება შესრულდეს რამდენიმე გზით, ერთ-ერთი მეთოდი შემდეგია: ბავშვს აწვენენ ზურგზე და სთხოვენ აწიოს „ჯანმრთელი“ ფეხი საწოლი-





დან და წინააღმდეგობა გაუწიოს გამომცდელს, რომელიც ერთი ხელით ახორციელებს ქვევით ზენოლას აღნიშნულ ფეხზე. გამომცდელის მეორე ხელი მოთავსებულია „სუსტი“ ფეხის ტერფის ქვეშ. როდესაც ბავშვი „ჯანმრთელი“ ფეხით უბიძგებს ზევით გამომცდელ ხელს, მეორე ხელით იგრძნობა ძლიერი დაღმავალი დანოლა „სუსტ“ ფეხზე. შემდეგ გამომცდელი ამოწმებს „სუსტ“ ფეხს, რომლის აწევა სანოლიდან ბავშვს უჭირს, რის გამოც გამომცდელი ასწევს სუსტ ფეხს სანოლიდან ტერფის ქვეშ ამოღებული ხელის დახმარებით. ბავშვს სთხოვენ, გამომცდელის ხელი უკან, სანოლში დასწიოს. ამ დროს „სუსტი“ ფეხი არ ახორციელებს ქვედა მიმართულებით დანოლას, ან იგი მინიმალურია, მაშინ როდესაც მან რამდენიმე წამის წინ ხელზე ძლიერი ზენოლა განახორციელა. აღნიშნული ტესტით მტკიცდება სისუსტის ფსიქოგენური ბუნება.

## სომატოფორმული დარღვევები

ფსიქოგენურ ნევროლოგიურ დარღვევებს შორის ერთ-ერთ უფრო გავრცელებულ ფორმას წარმოადგენს კონვერსიული აშლილობანი. კონვერსიული აშლილობანი ანუ სომატიზაცია მდგომარეობაა, რომლის დროსაც აღინიშნება ნერვული სისტემის ორგანული დაზიანების გარეშე მიმდინარე ფუნქციური ნევროლოგიური დეფიციტი. ამ ფსევდონევროლოგიური დარღვევების ძირითადი კლინიკური გამოვლინებაა ფსიქოგენური არაეპილეფსიური შეტევები, ცნობიერების ფსიქოგენური შეცვლა და სხვადასხვა ხარისხით გამოვლენილი ფსევდოპარეზი. კლინიკური სურათის წამყვანი კლინიკური სიმპტომი ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრა და პოსტიქტური ჩივილებია, რომელთა დიფერენცირება ჭეშმარიტი ეპილეფსიური გულყრისგან ხშირ შემთხვევებში საკმაოდ ძნელია.

### სომატოფორმული დარღვევების კლინიკური პრობლემა და ეპიდემიოლოგია

სომატოფორმული დარღვევები (Briquet-ის სინდრომი) მიეკუთვნება დაავადებათა ჯგუფს, რომლის ეტიოლოგიური ფაქტორის დადგენა ხშირ შემთხვევაში გაძნელებულია და არ შეესაბამება პაციენტის ფუნქციური დარღვევების სიმძიმეს. ბავშვებში სომატოფორმული დარღვევები ხასიათდება კლინიკური გამოვლინების მრავალფეროვნებით, ხშირია და ზოგჯერ ატარებს ტრანზიტორულ ხასიათს. ბავშვთა ასაკის ნერვული სისტემის სრულფასოვნე-



ბის (მომწიფების) ხარისხი პირდაპირ კავშირშია კლინიკური სიმპტომების გამოვლინების მრავალფეროვნებასთან. დაავადების მიმდინარეობაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება როგორც ბავშვის მიერ საკუთარი მდგომარეობისადმი მიდგომას, ასევე მშობლის ან სხვა მეურვის მიერ ბავშვის დაავადების აღქმას. სომატოფორმული დარღვევების დროს ხშირად პაციენტი წარმოადგენს სხვადასხვა სომატურ ჩივილებს (მაგ. ტკივილი თავის, კუჭის, კიდურების არეში), რომელიც ნაწილობრივ შეიძლება ორგანული პათოლოგიით იყოს განპირობებული. ამგვარ შემთხვევებში პაციენტის ფსიქოლოგიური სიმპტომები (შფოთვა, აგზნება და ა.შ) და მასთან დაკავშირებული რეგრესული ქცევა ერთმანეთთან მჭიდრო ურთიერთკავშირშია. როგორც ქცევითი, ისე ფსიქოლოგიური დარღვევები ხშირად ტრანზიტორულია და სპონტანურად უკუგანვითარდება. სომატოფორმული დარღვევები თანაბარი სიხშირით გვხვდება ვაჟებსა და გოგონებში. კლინიკური გამოვლინება კონვერსიულ აშლილობებთან შედარებით ნაკლები სიმძაფრით არის წარმოდგენილი.

კონვერსიული აშლილობების (დისოციაციური დარღვევების) დროს კლინიკური სურათი წარმოდგენილია საკმაოდ მრავალფეროვანი და ინტენსიური სიმპტომებით (ნერვული სისტემის რომელიმე ფუნქციის სრული გამოვარდნა, ფსევდოპარეზი და ა.შ). შესაბამისად, მათი გამომწვევი სტრესოგენური ფაქტორი კომპლექსურია. სომატოფორმული დარღვევებისგან განსხვავებით, კონვერსიულ აშლილობებს აქვს განსხვავებული განაწილება სქესის მიხედვით. იგი უფრო ხშირია გოგონებში, ასევე მეტია მისი გამოვლენის სიხშირე პრეპუბერტატულ და პუბერტატულ ასაკში. იშვიათად, აღნიშნული დარღვევები ტრანზიტორულია და დამატებითი თერაპიული ჩარევის გარეშე უკუგანვითარდება.

ბავშვთა და მოზარდთა სომატოფორმული დარღვევების დიაგნოსტიკისთვის მონოდებული კრიტერიუმები შემდეგია:

1. სომატური ორგანოების სხვადასხვა სახის ჩივილები, რომელიც იწყება 30 წლამდე ასაკში, გრძელდება რამდენიმე წლის მანძილზე და განპირობებს სოციალურ, ოკუპაციურ და ყოველდღიური აქტივობის სხვადასხვა სფეროების დარღვევას.
2. ქვემოთჩამოთვლილი ნიშნებიდან რომელიმე მათგანი, რომელიც ვითარდება სომატური ავადობის დროს:
  - ა) სულ მცირე ოთხ სხვადასხვა ლოკალიზაციასთან დაკავშირებულ ან ოთხი სხვადასხვა ფუნქციის მოშლასთან ასოცირებული ტკივილის ოთხი ეპიზოდი.

- ბ) კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფუნქციის დარღვევით მიმდინარე სიმპტომები, რომელიც ტკივილის გარეშე მიმდინარეობს.
  - გ) სექსუალური აქტივობის ან რეპროდუქციული სისტემის ერთი სიმპტომი, რომელიც ტკივილის გარეშე მიმდინარეობს.
  - დ) ერთი ფსევდონევროლოგიური სიმპტომი ან დეფიციტი, რომელიც ტკივილის გარეშე მიმდინარეობს.
3. ჩამოთვლილთაგან (ა) ან (ბ) ვარიანტი
- ა) დეტალური ფსიქონევროლოგიური და ზოგადი თერაპიული შეფასების დროს, მე-2 პუნქტში ჩამოთვლილი კრიტერიუმების მიზეზად არ განიხილება რაიმე სომატური პათოლოგია ან რომელიმე მედიკამენტის ზემოქმედება.
  - ბ) ადგილი აქვს ზოგად სომატურ პათოლოგიას, თუმცა პაციენტის მიერ წარმოდგენილი ჩივილები ან სოციალური თუ ოკუპაციური დისფუნქცია არ შეესაბამება ანამნეზით, ფიზიკალური გასინჯვით მოპოვებულ ან ლაბორატორიული მონაცემებს (ანუ ჩივილები და მათთან დაკავშირებული აქტივობის დარღვევები უფრო მწვავეა, ვიდრე ზოგადი სომატური პათოლოგია).
4. სიმპტომების სიმძიმეს პაციენტი ადეკვატურად არ აღიქვამს.  
არადიფერენცირებული სომატოფორმული აშლილობების დიაგნოსტიკური კრიტერიუმებია:
- 1. ერთი ან მეტი სომატური ჩივილი
  - 2. ჩამოთვლილთაგან (ა) ან (ბ) ვარიანტი
    - ა) შესაბამისი კვლევების შემდეგ, სიმპტომები შესაბამისობაში არ არის რომელიმე კონკრეტულ სომატურ ნოზოლოგიასთან ან რომელიმე კონკრეტული პრეპარატის პირადად პირ ზემოქმედებასთან.
    - ბ) ადგილი აქვს ზოგად სომატურ პათოლოგიას, თუმცა პაციენტის მიერ წარმოდგენილი ჩივილები ან სოციალური თუ ოკუპაციური დისფუნქცია არ შეესაბამება ანამნეზით, ფიზიკალური გასინჯვით მოპოვებულ ან ლაბორატორიულ მონაცემებს (ანუ ჩივილები და მათთან დაკავშირებული აქტივობის დარღვევები უფრო მწვავეა, ვიდრე ზოგადი სომატური პათოლოგია).
  - 3. სიმპტომები იწვევენ კლინიკურად მნიშვნელოვან დარღვევებს სოციალურ, ოკუპაციურ ან ყოველდღიურ აქტივობის რომელიმე სფეროში.
  - 4. დარღვევების ხანგრძლივობა სულ მცირე 6 თვეა

5. დარღვევები არ შეიძლება იყოს გამონეუელი სხვა მენტალური პრობლემებით
6. სიმპტომების სიმძიმეს პაციენტი ადეკვატურად არ აღიქვამს.

სომატიზაციის დარღვევების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მახასიათებელია ის, რომ კლინიკური სიმპტომები ძნელად ემორჩილება პაციენტის ნებას. სომატიზაციის მძიმე ფორმას წარმოადგენს კონვერსიული დარღვევები, ტკივილით მიმდინარე დარღვევები და პიპოქონდრია. როგორც დაავადების სიმუღირებისას (Munchausen-ის სინდრომი), ისე მისი შედარებით უფრო გახანგრძლივებული ფორმის (Meadow-ის სინდრომი) დროს პაციენტი ჩივილებს წარმოადგენს ძალიან სუბიექტურად და ყოველგვარი კანონზომიერების გარეშე.

სომატოფორმული დარღვევებისთვის მოწოდებული კრიტერიუმების სანდოობა ბავშვთა ასაკში ჯერ კიდევ საკამათოა, მაშინ როდესაც ანალოგიური კრიტერიუმები მოწოდებული კონვერსიული აშლილობების დროს უფრო სარწმუნოა.

ბავშვთა ასაკში კონვერსიული აშლილებების დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები შემდეგია:

1. ნებითი მოძრაობების ან მგრძნობელობის ფუნქციის დარღვევის ერთი ან მეტი სიმპტომი, რომელიც ექიმს აფიქრებინებს ნევროლოგიური ან სხვა რაიმე სომატურ პათოლოგიის არსებობას.
2. სხვადასხვა სიმპტომებთან ან ნერვული სისტემის რომელიმე ფუნქციის დეფიციტთან დაკავშირებული სტრესოგენური ფაქტორების არსებობა (სიმპტომების ან ნევროლოგიური დეფიციტის დაწყებას ან მათ გამწვავებას წინ უსწრებს კონფლიქტი ოჯახში, კონფლიქტი თანატოლებთან და ა.შ.).
3. პაციენტი ადეკვატურად ვერ აცნობიერებს წარმოდგენილი ჩივილების სიმძიმეს.
4. შესაბამისი კვლევებით და შეფასების მეთოდებით, წარმოდგენილი ჩივილების ახსნა შეუძლებელია.
5. წარმოდგენილი სიმპტომები ან ნევროლოგიური დეფიციტი არ მოიცავს ტკივილს და ვერ აიხსნება სხვა რაიმე ფსიქიატრიული პათოლოგიით.

კონვერსიული დარღვევების დროს შეიძლება განვითარდეს შემდეგი სიმპტომები ან ნერვული სისტემის დეფიციტი:

მოტორული სიმპტომები ან მოტორული დეფიციტით  
 სენსორული სიმპტომები ან სენსორული დეფიციტით  
 გულყრები

შერეული სიმპტომები (ზემოთჩამოთვლილის სიმპტომების რაიმე სა-  
 ხის კომბინაცია)

კონვერსიული აშლილობის დროს ნევროლოგის მიერ გათვალისწინებუ-  
 ლი უნდა იყოს პაციენტის კულტურალური, მათ შორის რელიგიური ტრადიცი-  
 ები.

მართალია კონვერსიული აშლილობა წარმოადგენს ფსიქიატრიულ დიაგ-  
 ნოზს, მაგრამ გამომდინარე მისი კლინიკური სიმპტომატოლოგიიდან მასთან  
 აქტიური შეხება ხშირად ნევროლოგს უწევს. ამის მიზეზია ის, რომ კონვერსი-  
 ული აშლილობების წამყვანი კლინიკური სიმპტომია არაეპილეფსიური კრუნ-  
 ჩხვები, რის გამოც მშობელი ეპილეფსიის ეჭვით სწორედ ნევროლოგს მიმარ-  
 თავს. აღნიშნული მდგომარეობა 8 წლამდე ასაკის ბავშვებში შედარებით იშვი-  
 ათია. იგი უფრო ხშირად გვხვდება 10 წლის ასაკიდან მოზრდილობამდე. რო-  
 გორც ზემოთჩამოთვლილი კონვერსიული აშლილობების დიაგნოსტიკური  
 კრიტერიუმებოდან ჩანს, კლინიკური სურათი ხშირად ახდენს რომელიმე სო-  
 მატური ან ნევროლოგიური პათოლოგიის იმიტაციას. ამიტომაც, სარწმუნო  
 დიფერენციული დიაგნოსტიკების მიზნით ხშირად საჭირო ხდება სხვადასხვა  
 ნეიროგამოსახვითი, ნეიროფიზიოლოგიური და ლაბორატორიული კვლევების  
 ჩატარება.

### სომატოფორმული დარღვევების სიხშირე

კონვერსიული აშლილობები უფრო ხშირია გოგონებში ბიჭებთან შედარე-  
 ბით, თანაფარდობით 3:1. ეპიდემიოლოგიური მარჯვენალები სხვადასხვა ქვეყ-  
 ნების მონაცემებით განსხვავებულია. გერმანიაში 12-დან 14 წლამდე ასაკის  
 ბავშვთა 50%-ს აღენიშნებოდა სომატოფორმული აშლილობების ერთი ეპიზო-  
 დი მაინც, ხოლო სამი მსგავსი ეპიზოდი ამავე ასაკის პოპულაციის 10%-ში  
 ვლინდება. ანალოგიური მარჯვენალებია აღწერილი ესპანეთში, იტალიაში,  
 შვეიცარიასა და შვედეთში. აღნიშნული ქვეყნების მონაცემებით, სომატო-  
 ფორმული აშლილობების სიხშირე 8 წლამდე ასაკში შედარებით უფრო მეტია.  
 ამ ასაკის ბავშვთა 55%-ში აღინიშნება ერთი ან ორი ეპიზოდი, ხოლო 33%-ში  
 კი - სამი ან მეტი. არაეპილეფსიურ გულყრებს ადგილი აქვს 10 წლამდე ასაკის  
 ბავშვთა 11%-ში, ხოლო 10-16 წლის ბავშვებში იგი 26%-ს შეადგენს.

## სომატოფორმული დარღვევების ეტიოლოგია

აღნიშნული მდგომარეობა ხშირად წარმოადგენს მწვავე რეაქციას, განვითარებულს რაიმე ძლიერი სტრესოგენური ფაქტორის ზემოქმედების შედეგად. ეს სტრესოგენური ფაქტორებია: დედ-მამის განქორწინება (34%), ოჯახური კონფლიქტები ან ძალადობა (20%), სწავლის და აკადემიური მოსწრების პრობლემები სკოლაში (14%), ოჯახის რომელიმე წევრის ავადმყოფობა (7%), კონფლიქტები თანატოლებთან (6%), სექსუალური ძალადობა (4%) და სხვა (7%).

ამ მდგომარეობების პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი სრულყოფილად შესწავლილი არ არის. ფუნქციური ბმრ-კვლევებით დადგინდა, რომ ადგილი აქვს შუბლის წილების, განსაკუთრებით კი მარცხენა ქვედა შუბლის წილის აქტივაციას. შუბლის წილის აღნიშნული ნაწილი ახდენს იმ ქერქული თუ ქერქევა უბნების ნეირონული კავშირების ინჰიბიციას, რომლებიც მონაწილეობენ კონვერსიული აშლილობების სიმპტომატოლოგიის კლინიკურ გამოვლინებაში.

გენეტიკური ფაქტორებისა და პაციენტის მიკროგარემოს ერთობლივი როლი კონვერსიული დარღვევების პათოგენეზში ძალიან მნიშვნელოვანია. აღმოჩენილია სეროტონინის ტრანსპორტერი, კატექოლ-*O*-მეთილტრანზფერაზას და ტრიპტოფან ჰიდროქსილაზას გენების პოლიმორფიზმი. აღნიშნული გენეტიკური ვარიაციების გარდა არანაკლები მნიშვნელობა ენიჭება იმ მიკროსოციალურ გარემოს, სადაც იზრდება და ყალიბდება ბავშვი. სხვადასხვა სტრესული ფაქტორებისადმი ბავშვის დამოკიდებულება და აღქმა ასევე მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული ოჯახის სოციალურ და კულტურულ სტატუსზე. როდესაც სტრესოგენური ფაქტორის ზემოქმედების დონე აჭარბებს ბავშვის ფიზიოლოგიური ნორმის ფარგლებში აღქმის ზღურბლს, სწორედ მაშინ ვითარდება კონვერსიული აშლილობები, რომელთა გამოვლენის სიმძიმე პირდაპირ კავშირშია სტრესოგენური ფაქტორის მოქმედების ინტენსივობასა და გამოვლინებასთან. დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ასევე მშობლის მიერ ბავშვის მიმართ გამოვლენილ მზრუნველობის ხარისხს.

ფაქტორები, რომლებიც მონაწილეობენ სომატოფორმული დარღვევების განვითარებაში შემდეგია:

- ოჯახის განწყობა და დამოკიდებულება
- მშობლების სომატიზაციის პრობლემები
- მშობლების ხასიათობრივი პრობლემები
- მგრძნობიარე ბავშვის მიმართ მშობლების დამოკიდებულება

- მშობელსა და ბავშვს შორის შეზღუდული კომუნიკაცია ბავშვის მიდრეკილებები
- სოციალური სირთულეები
- აკადემიური პრობლემები
- სომატური ავადობა
- ფიზიკური/სექსუალური ძალადობა
- საკუთარის მდგომარეობის აღქმის უუნარობა
- პრობლემის დაძლევის შეუძლებლობა ხარისხი
- ხასიათობრივი პრობლემების გენეტიკური წინასწარგანწყობა.

### სომატოფორმული დარღვევების კლინიკური სურათი

კლინიკური სურათი ძალიან ვარიაბელურია. ყველაზე ხშირი გამოვლინებაა ნებისმიერი მოტორული ფუნქციების ან წონასწორობის დარღვევა, ხშირად თანხლებული ტიკივლით. ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი რთული კლინიკური სიმპტომი როგორც კლინიკური, ისე დიაგნოსტიკური თვალსაზრისით არის ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრა (სინონიმები ფსევდოგულყრა, ფსიქოგენური გულყრა, ისტერიული შეტევები აღარ გამოიყენება).

ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრის სიხშირე კონვერსიული აშლილობების დროს სხვადასხვა ავტორის მიხედვით განსხვავებულია. ზოგიერთი ავტორის მონაცემებით, კონვერსიული აშლილობების დროს ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების სიხშირე ნორმალური ფსიქომოტორული განვითარების მქონე ბავშვთა 12-21%-ში აღინიშნება. იმ ბავშვებში, რომელთაც ამა თუ იმ ხარისხით გამოვლენილი ფსიქომოტორული განვითარების დაყოვნება აქვთ, ეს მაჩვენებელი 4.7%-ია.

ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების კლინიკური სურათი ჭეშმარიტი ეპილეფსიური გულყრის მსგავსია. ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრის დროს შეტევის ხანგრძლივობა ვარიაბელურია. თავის ჩაქინდვრის, მზერის ფიქსაციის, თვალების დევიაციის შემთხვევებში მისი ხანგრძლივობა რამდენიმე წამია, ხოლო „გენერალიზებული“ მოტორული გამოვლინებების დროს ის შეიძლება 35 წუთამდეც კი გაგრძელდეს. ასევე სხვადასხვაა ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრის გამოვლინების სიხშირეც. ის შეიძლება დღეში რამდენჯერმე აღინიშნოს, თუმცა შეიძლება იშვიათად, 3-4 თვეში ერთხელ გამოვლინდეს. 10 წლამდე ასაკის ბავშვებში ხშირია მზერის ფიქსაციით მიმდინარე დარღვევები. შედარებით მოზრდილ ასაკში ფუნქციური არაეპილეფსიური

გულყრები ჭარბი მოტორული გამოვლინებებით მანიფესტირდება. ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრის დროს ხშირია აურა, გამოვლენილი დაბუყების, პარესთეზიების, თავში სიმსუბუქის შეგრძნების სახით. ამ დროს განვითარებული შეტევები ხშირად მოიცავს სახის მიმიკური კუნთების სტერეოტიპულ მოძრაობებს: პაციენტს თვალები ფართოდ აქვს გახელილი, წარბები ზევით აქვს აზიდული, აღინიშნება თვალების რითმული ხამხამი, რომელიც კლონური მოძრაობების სინქრონულია. ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი განმასხვავებელი ნიშანი ჭეშმარიტი ეპილეფსიური გულყრისგან არის ის, რომ ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრის დროს ხშირია თვალების ძალდატანებითი დახუჭვა, რომელიც ხშირად იმდენად ძლიერია, რომ მისი გაღება შეუძლებელია. აღნიშნული მოვლენა შეიძლება ჭეშმარიტი ეპილეფსიური გულყრის დროსაც განვითარდეს, თუმცა ძალზე იშვიათად (შემთხვევათა მხოლოდ 5%-ში). პირიქით, ღამით განვითარებული ჭეშმარიტი ეპილეფსიური გულყრის დროს ხშირად აღინიშნება თვალების უნებლიე გაღება. აქედან გამომდინარე მკვლევარებმა გააკეთეს დასკვნა, რომ სკოლამდელი ასაკის პაციენტებში შეტევის დროს თვალდახუჭული მდგომარეობა სავარაუდოს ხდის ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრის არსებობას. მართალია, ამ ტიპის კვლევა მოზრდილ პაციენტებში არ ჩატარებულა, არსებობს მოსაზრება, რომ მსგავს კლინიკურ გამოვლინებას შედარებით დიდი ასაკის ბავშვებშიც აქვს ადგილი.

გახანგრძლივებული ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრა, რომელიც “ფსიქოგენური ეპილეფსიური სტატუსის” სახით ვლინდება, საკმაოდ ხშირად აღინიშნება სკოლამდელი და სკოლის ასაკის ბავშვებში. აღსანიშნავია, რომ სტატუსის სახით მიმდინარე ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრა უფრო ხშირია მოზრდილი ასაკის ბავშვებში სკოლამდელ ასაკთან შედარებით. ამ პაციენტთა დიდი ნაწილი ეპილეფსიური სტატუსის დიაგნოზით ხვდება კრიტიკული მედიცინის განყოფილებაში, სადაც საჭირო ხდება ანტიკონვულსიური საშუალებების ინტრავენური გამოყენება. მთელ რიგ შემთხვევებში ადგილი აქვს არაეპილეფსიური გენეზის აბსანსის ტიპის შეტევებს, თუმცა ჭეშმარიტი აბსანსებისგან განსხვავებით ასეთი პაციენტები რეაგირებენ შეხებაზე შეკრთომით, თვალების დევიაციით ან სხვა რაიმე მოტორული გამოვლინებით.

ანამნეზური მონაცემებით ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრის დიფერენცირება ეპილეფსიური გულყრისგან ხშირად შეუძლებელი ხდება. გამოცდილი ნევროლოგი ხშირად სუბიექტური მახასიათებლების საფუძველზე გამოთქვამს ეჭვს შეტევის არაეპილეფსიურ ხასიათზე, თუმცა ხშირად დგება



უფრო ზუსტი ობიექტური მეთოდების გამოყენების აუცილებლობა. ამ მხრივ ოქროს სტანდარტად ითვლება პოსტიქტური პროლაქტინის დონის დადგენა. პროლაქტინი გამომუშავდება თავის ტვინში პროლაქტინ-რილიზინგ და პროლაქტინ-მაინჰიბირებელი ფაქტორების მოდულაციის შედეგად. აღნიშნულ მოდულაციაზე ზეგავლენას ახდენს სეროტონინერგული და დოფამინერგული აფერენტული კავშირები, რის გამოც პრეპარატები, რომლებიც ზემოქმედებენ სეროტონინის ან დოფამინის ანტაგონისტების სეკრეციაზე, ზრდიან პროლაქტინის პროდუქციას. სისხლის შრატში პროლაქტინის დონე მატულობს 2-5-ჯერ ( $>130-260$  ნგ/მლ) ჭეშმარიტი ეპილეფსიური გულყრის დროს, მაქსიმალურს აღწევს გულყრიდან 20-30 წუთში და უბრუნდება საწყის დონეს 1-2 საათში. პროლაქტინის დონის რაოდენობრივი განსაზღვრა რეალურად შესაძლებელია მაშინ, როდესაც კონვენსიური ეპილეფსიური გულყრა გრძელდება სულ მცირე 10 წამის განმავლობაში და თან ახლავს ცნობიერების შეცვლის ეპიზოდები. პროლაქტინის დონის საგრძნობ ცვლილებებს ადგილი აქვს გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრების 90-100%-ში. მართალია პროლაქტინის გაზრდილი დონე ძალზე სპეციფიკურია გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრებისთვის, მაგრამ მისი ნორმალური დონე ყოველთვის არ გამორიცხავს არაეპილეფსიური ბუნების შეტევების არსებობას. სისხლის შრატში პროლაქტინის დონის ცვლილებები არ ახასიათებს მიოკლონურ გულყრებს და აბსანს ეპილეფსიას, მათ შორის აბსანს ეპილეფსიის სტატუსსაც კი. გამონაკლისს წარმოადგენს ფებრილური გულყრა, სინკოპე და ცხელებით მიმდინარე სომატური დაავადებები, რომელთა დროსაც პროლაქტინის დონე უმნიშვნელოდ იცვლება ( $<13$  ნგ/მლ). ფოკალური ეპილეფსიის დროს პროლაქტინის დონის ცვლილებები შედარებით უფრო ვარიაბელურია. პროლაქტინის დონის ცვლილებები ნაწილობრივ რთული ფოკალური გულყრის 40-80%-ში და მარტივი ფოკალური გულყრის 10%-ში. სისხლის შრატის სხვა ბიომარკერები, როგორიცაა კორტიზოლი, ზრდის ჰორმონი, ენდოგენური ოპიოიდი, ბეტა ლიპოპროტეინი, ვაზოპრესინი, ადენოკორტიკოტროპული ჰორმონი, თირეოტროპინი ასევე მატულობს სტრესული სიტუაციების (სინკოპე, კლასტერული თავის ტკივილი, მიოკარდიუმის იშემია), მათ შორის ეპილეფსიური გულყრების დროს. სისხლის შრატში კრეატინინიზაზა ყოველთვის მატულობს გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრების დროს, თუმცა ამ მოვლენას არასდროს აქვს ადგილი ფოკალური ეპილეფსიის, აბსანსების და ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების დროს. ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრის პროვოცირების მიზნით წარსულში აქტიურად გამოიყენებოდა სუგესტიის მეთო-

დი, თუმცა ამჟამად მისი გამოყენება შეზღუდულია ეთიკური მოსაზრების გამო. ფიზიოლოგიური ხსნარის ინფუზია ან ალკოჰოლის შემცველი აპლიკაციების ადგილობრივი ადჰეზია განაპირობებდა ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების განვითარებას შემთხვევათა 77-82%-ში, მათ შორის ბავშვებში. ნამყვანი ქვეყნების ეთიკური ორგანიზაციების მიერ აღნიშნული მეთოდების გამოყენება მკვეთრად შეიზღუდა. კლინიკური თვალსაზრისით საკმაოდ რთულია ისეთი სიტუაცია, როდესაც ფუნქციურ არაეპილეფსიურ გულყრას თან ახლავს ქვშმარიტი ეპილეფსიური შეტევები, რაც მნიშვნელოვნად აძნელებს არა მარტო დიაგნოსტიკას, არამედ მკურნალობასაც. ასეთ ბავშვებში ხშირია დეპრესია, შფოთვა, სხვადასხვა სახის ქცევითი დარღვევები. დასაწყისში შეტევები ადვილად ემორჩილება ანტიკონვულსანტებით მკურნალობას, თუმცა შემდეგ პრეპარატების მაქსიმალური დოზებით და ოპტიმალური კომბინაციის გამოყენების პირობებშიც კი, რთულდება შეტევების მართვა. ყველა იმ შემთხვევაში, როდესაც ადგილი აქვს რეზისტენტული ეპილეფსიის არსებობას, გამოცდილ კლინიკისტს მხედველობაში უნდა ჰქონდეს ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების თანაარსებობაც, განსაკუთრებით ისეთ შემთხვევებში, როდესაც ევგ ნორმის ფარგლებშია. ასეთ შემთხვევებში ვიდეო-ტელემეტრია, რომლის დროსაც შესაძლებელი იქნება შეტევაზე უშუალო დაკვირვება, წარმოადგენს დიაგნოსტიკის ყველაზე უტყუარ და სარწმუნო მეთოდს. ეპილეფსიის და ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების თანაარსებობა განსაკუთრებით რთულია ბავშვთა ასაკში. Holmes-ის მიერ 20 წლამდე ასაკის ბავშვებში ჩატარებული კვლევით, სადაც მიმდინარეობდა შეტევებზე ვიდეო-ტელემეტრული დაკვირვება, დადგინდა, რომ შემთხვევათა 73%-ში ადგილი ჰქონდა ევგ-ზე იქტური პატერნების რეგისტრირებას, როგორც ქვშმარიტი ეპილეფსიური გულყრების, ისე ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების დროსაც. მეორე მსგავსი დიზაინის კვლევით, რომელიც ჩატარდა 10 წლამდე ასაკის ბავშვებში, 15%-ში ნანახი იქნა ქვშმარიტი ეპილეფსიური გულყრების პატერნები, ხოლო 40%-ში ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრა. არც ერთ მათგანს არ ჰქონია ორივე ამ მდგომარეობის თანაარსებობის შემთხვევა. თუმცა უფრო თანამედროვე და დიდი მოცულობის კვლევით ნანახი იქნა, რომ ამ ასაკობრივი ჯგუფის შემთხვევათა 10-18%-ში ადგილი ჰქონდა ქვშმარიტი ეპილეფსიის და ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების თანაარსებობას.

ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტია შეტევის ვიდეო-ტელემეტრიით დაფიქსირება, რადგან რუტინული ევგ ხშირად არაინფორმატიულია. ვიდეო-ტელემეტრიის გამოყენების ძი-

რითადი არსი იმაში მდგომარეობს, რომ სკოლის ასაკის ბავშვთა რუტინულ ეეგ-ზე არაეპილეფსიური პაროქსიზმების შემთხვევაშიც კი ზოგჯერ რეგისტრირდება ეპილეპტიფორმული განტივრთვები. ასევე ხშირად ხდება მოძრაობით გამოწვეული არტიფაქტების ეპილეპტიფორმულ პატერნებად აღქმა, რაც ართულებს ეეგ ჩანანერის სწორ ინტერპრეტაციას. ძალიან რთულია ეეგ-ს ანალიზი ისეთ შემთხვევებში, როდესაც ფუნქციური არაეპილეფსიური გულ-ყრა და ჭეშმარიტი ეპილეფსიური გულყრა ერთდროულად თანაარსებობს.

დიფერენციული დიაგნოსტიკის თვალსაზრისით ყველაზე რთულია მოტორული გამოვლინებებით მიმდინარე მარტივი ფოკალური გულყრის დიფერენცირება ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრებისგან. ასეთ შემთხვევებში ჭარბი მოტორული აქტივობა განიხილება, როგორც სტერეოტიპული ჭარბი მოძრაობა, რაც ძალიან დამახასიათებელია ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების დროს.

ფსიქოთერაპიულ მიდგომას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება როგორც დიაგნოსტიკის, ისე მკურნალობის თვალსაზრისით. თუ ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრას თან არ ახლავს ეპილეფსია, მაშინ დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს არასწორად დანიშნული ანტიეპილეფსიური პრეპარატის მოხსნა. მკურნალობის ეფექტიანობა მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული დაავადების ხანგრძლივობაზე. ამ ტიპის ბავშვების მკურნალობის მიზნით საკმაოდ წარმატებულად გამოიყენება ფსიქოთერაპიული მეთოდი, რომლის გამოყენებისას გაუმჯობესება ნანახი იქნა ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების მქონე ბავშვთა 75%-ში, მაშინ როდესაც ეს მაჩვენებელი მოზრდილთა პოპულაციაში მხოლოდ 40%-ია. მნიშვნელოვანი ის, რომ აღნიშნული გაუმჯობესება საკმაოდ მყარია. გაუმჯობესება ნანახია მკურნალობის დაწყებიდან ბავშვთა 77%-ში 6 კვირიდან- 4 წლის მანძილზე. მკურნალობის არაეფექტიანობის შესაძლო მიზეზად განიხილება დიაგნოსტიკის დაგვიანება, ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების დაწყება ადრეული ბავშვობის ასაკში და ფუნქციური არაეპილეფსიური გულყრების ეპიზოდების ხშირი განმეორება.

ფსიქიატრიული ჩარევა წარმოადგენს ეფექტური მკურნალობის და კეთილსამედო გამოსავლის ძირითად ქვაკუთხედს. დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მშობლების საგანმანათლებლო პროცესს, რომელიც გულისხმობს მშობლების მიერ ბავშვისთვის ნაკლებად სტრესული, მშვიდი გარემოს შექმნის აუცილებლობას, ასევე მშობლების დარწმუნება იმაში, რომ ბავშვს ნერვული სისტემის ორგანული დაზიანება არ აქვს და მისი პრობლემები სტრესით განპირობებული ფუნქციური დარღვევაა. საგანმანათლებლო აქტივობის ნაწილია მშობ-

ლებლებისთვის იმ ინფორმაციის მიწოდება, რომ პაციენტს ფუნქციურ დარღვევებთან ერთად შესაძლოა ჭეშმარიტი ეპილეფსიური გულყრებიც ჰქონდეს, რაშიც დიდ დახმარებას ვიდუო-ტელემეტრია ასრულებს. პოტენციური სტრესოგენური ფაქტორის ზუსტი იდენტიფიცირება არსებითია როგორც დიაგნოსტიკის, ისე მკურნალობის სწორად წარმართვის პროცესში. ზოგ შემთხვევაში საჭირო ხდება ფსიქიატრის დახმარება, რათა გამოიკვეთოს შფოთვის, დეპრესიის, ხასიათობრივი ცვლილებების სიმძიმე. მკურნალობა კომპლექსურია და მოიცავს როგორც კოგნიტურ-ქცევით თერაპიას, ისე ფსიქოფარმაკოლოგიური პრეპარატების აქტიურ გამოყენებასაც.

### ფსიქოგენური ქორეა და დისტონია

ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევები შესაძლოა ქორეის და დისტონიის სახითაც გამოვლინდეს. ყველაზე გავრცელებული შეცდომა ქორეისა და დისტონიის შეფასებისას არის არასწორი ეჭვი ფსიქოგენური აშლილობის შესახებ. ემოციურმა ლაბილობამ, მოუსვენრობამ, სახის გრიმასებმა, მოტორულმა მოუსვენრობამ და მოძრაობების ცეკვისებრმა ხასიათმა, შეიძლება გამოიწვიოს ქორეის არამართებულად ფსიქოგენურ პრობლემად დიაგნოსტიკა. Sydenham-მა აღნიშნული ალიარა სამი საუკუნის წინ „თავიდან ის თავს იჩენს ერთ-ერთი ფეხის დაზიანებით, რომელსაც პაციენტი მიათრევს. შემდეგ აღნიშნული იმავე მხარეს ხელში ვლინდება“.

დისტონიას ახასიათებს ფსიქოგენური დარღვევების მსგავსი ნიშნები, კერძოდ:

- მოსვენების დროს, ტონუსი შეიძლება იყოს ნორმალური, თუმცა მან შეიძლება უეცრად მოიმატოს მოძრაობის დანყებისას.
- დისტონიურ პაციენტებს შეიძლება აღენიშნებოდეთ უცნაური სიარული, მაგრამ ექსტრემალური პოზის მიუხედავად, ისინი არ ეცემიან.
- დისტონიური სიარულის ერთ-ერთი ხშირი მახასიათებელია უკან უფრო ადვილად სიარული, ვიდრე წინ.

სიარულის დროს დისტონიით დაავადებული პაციენტის ხელები შეიძლება უნებლიედ იწოდეს მის ზურგს უკან. ეს უკანასკნელი ფსიქოგენური სიარულის დროს იშვიათია.

განსაკუთრებით რთულდება სიტუაცია მაშინ, თუ პაციენტს აქვს დისტონიის გამომწვევი რომელიმე გენი და ამავდროულად აღენიშნება ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევები.

### ‘La Belle Indifference’

ტერმინი „la belle indifference“, ანუ „შესანიშნავი გულგრილობა“ შემოღებულია Jannet-ის მიერ და იგი ამჟამადაც განიხილება, როგორც ფუნქციური ნევროლოგიური დარღვევის კლასიკური ნიშანი. პაციენტს, ამ დროს, თითქოს არ აღელვებს ფიზიკური უნარშეზღუდვა. Pryse-Phillips-მა (1995) აღნიშნული შემდეგნაირად შეაფასა „ემოციური გამოხატვის ნაკლებობა სხეულის ფუნქციების აშლილობისას, აქვთ ისტერიული კონვერსიული სინდრომის მქონე პაციენტებს (როდესაც ეს ითვლება არამართებულად) და სტოიკოსებს (როდესაც ის საამაყოდ ითვლება). ექიმებს, რომლებსაც შეუძლიათ განსხვავების დანახვა, უნოდებენ ფსიქიატრებს ხოლო მათ, ვისაც არ შეუძლიათ ცინიკოსებს.“ ფუნქციური ნევროლოგიური დარღვევებით დაავადებული ბავშვები la belle indifference-ის მაგივრად, ავლენენ სიმულაციურ თვისებებს. ისინი გამოხატავენ წუხილს, ზოგჯერ ტირიან კიდეც იმ მიზეზით, რომ ვითომ სურთ სკოლაში ან სპორტულ აქტივობაზე დაბრუნება, თუმცა სიმპტომები ამის საშუალებას არ აძლევთ.

### ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების ნიშნების ზოგადი მიმოხილვა

მიუხედავად იმისა, რომ თეორიულად ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების ნიშნები არც თუ ისე რთული გასაგებია, პრაქტიკული თვალსაზრისით მათი ამოცნობა საკმაოდ კომპლექსური პროცესია. როგორც ბავშვის, ისე მშობლის მხრიდან შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს უკიდურეს შფოთვისა და დისტრესის ვარიანტული სიმპტომების არსებობის გამო. თუ დაავადება ერთი ლოკალური სიმპტომის სახითაა წარმოდგენილი, მაგალითად უმოძრაო და მტკივნეული კიდური, რომელიც ამავდროულად ცივი და ატროფიულია, შეიძლება ექიმისთვის კიდეც უფრო რთული იყოს მდგომარეობის ფსიქოგენური გენეზში მშობლის დარწმუნება. როდესაც სისტემური კეთილდღეობის და ნორმალური პარაკლინიკური გამოკვლევების შედეგების ფონზე, ბავშვს აღენიშნება არაკანონზომიერი კლინიკური მიმდინარეობის სიმპტომები, მაშინ სავარაუდოა ფუნქციური ნევროლოგიური დარღვევების არსებობა. თუმცა, აღნიშნულ დასკვნამდე მისასვლელად ექიმის ხანგრძლივ, ხოლო პაციენტს არა მარტო ხანგრძლივ, არამედ ფინანსურად მძიმე დიაგნოსტიკურ ოდისეაში უწევს მოგზაურობა.

### ნითელი დროშები

ექიმთა ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი შეცდომაა ადამიანისთვის „ფსიქოგენური დარღვევის“ დიაგნოზის დასმა მაშინ, როდესაც სინამდვილეში მას აქვს „ორგანული“ დაავადება. მოზრდილებში ჩატარებული ერთ-ერთი მასშტაბური კვლევით, რომელიც გრძელდებოდა 19-თვის განმავლობაში დადგინდა, რომ პაციენტთა მხოლოდ 0.4%-ს აღენიშნებოდა ორგანული დაავადების დიაგნოზი, რომელიც არ იყო ნავარაუდევით თავდაპირველი შეფასებით და წარმოადგენდა, დიდი ალბათობით, პაციენტების თავდაპირველი სიმპტომების მიზეზსაც. არსებობს მთელი რიგი გარემოებებისა, როდესაც ფუნქციური ნევროლოგიური დარღვევების დიაგნოზი უნდა დაისვას განსაკუთრებული სიფრთხილით. პირველ ამგვარ გარემოებას წარმოადგენს ბავშვის 8 წლამდე ასაკი. არსებობს გარკვეული სიმპტომები, რომელთა გათვალისწინებაც აუცილებელია ამ ასაკობრივ ჯგუფში. მათ მიეკუთვნება: ზურგის ტკივილი, ზურგის შებოჭილობა და ტორტიკოლისი. მათი არსებობის დროს აუცილებელია დიფერენციული დიაგნოზის ჩატარება ორგანულ დაზიანებებთან, რაც ხშირად ნეიროვიზუალიზაციის გამოყენებასაც მოითხოვს. აღწერილია ზურგის ტკივილის მქონე იმ ბავშვების შემთხვევათა სერია, რომელთაც დიაგნოსტირებული ჰქონდათ ისტერია. მათგან ერთ-ერთს, 11 წლის გოგონას, ზურგის ტვინის ტრავმის შედეგად განვითარებული სისუსტით ფეხში და სენსორული ნიშნებით, აღენიშნებოდა შფოთვაც. აღსანიშნავია, რომ აღნიშნული სიმპტომების განვითარებამდე 2 წლით ადრე მას მამა გარდაეცვალა ავარიში, ხოლო ბიძას მოტოციკლეთით საგზაო ავარიის შემდეგ აღენიშნებოდა პარაპლეგია. ამ პაციენტის შემთხვევაში მცდარად მოხდა ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების დიაგნოსტირება, რადგან მოგვიანებით ჩატარებული ნეიროვიზუალიზაციით დადგინდა ზურგის ტვინის ტრავმული დაზიანება ნელის სეგმენტების დონეზე. აღნიშნულის საპირისპიროდ, მეორე 12 წლის წარმატებულ და პერსპექტიულ გოგონას პროგრესირებადი ზურგის ტკივილით და კიდურებში სისუსტის ანამნეზით, არ ჰქონდა აშკარა მიზეზი ფსიქოლოგიური დაავადების განვითარებისთვის. იგი ფიზიკურად საკმაოდ აქტიური იყო, კვირაში 5 დღის განმავლობაში ესწრებოდა ცეკვის გაკვეთილებს, თუმცა იყო ზედმეტად „პერფექციონისტი“. ჩატარებული ნეიროვიზუალიზაციით რაიმე სახის ორგანული დაზიანება არ გამოვლინდა და მოხდა ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების ვერიფიცირება. ზურგის ტკივილის მქონე ბავშვის გამოკვლევა კომპლექსურია და უნდა მოიცავდეს მოტორული და სენსორული სფეროს ზედმიწევნით დეტალურ კვლევას, დუნდულებისა და შორისის რეგიონის და ფეხების პლანტარუ-

ლი ზედაპირების ჩათვლით. აუცილებელია აქილევის რეფლექსების ტესტირება. თუ ანალური ან ბულბოკავერნული რეფლექსების შემონახვაა საჭირო, მაშინ ბავშვს და მშობელს უნდა აეხსნას აღნიშნულის ჩატარების მიზეზი. აღსანიშნავია, რომ ზურგის არასპეციფიკური ტკივილი მოზარდებში საყურადღებო ჩივილია, განსაკუთრებით მცირეწლოვან ბავშვებში. და ბოლოს, ისევ საჭიროა წარსულის გამოცდილების გახსენება და ორი დიდი ადამიანის სიტყვების გახსენება (1) „ზურგის ტკივილი, რომელიც ასე ხშირია მოზარდობაში, ბავშვებში იშვიათია; თუ მას ადგილი აქვს 10 წლამდე, ეს, თითქმის ყოველთვის, გამოწვეულია ორგანული დაზიანებით“ (Apley, 1976); (2) „ცხადია, ზურგის ტვინის კომპრესია არის კიდევ უფრო სერიოზული გადაუდებელი შემთხვევა, ვიდრე ქალასშიდა წნევის მატება და იგი ყოველთვის უნდა იყოს გათვალისწინებული პედიატრების მიერ. მწვავე მიელიტის, „ისტერიის“ ან სიმულაციის დიაგნოზი არასოდეს უნდა იქნას მიღებული, ვიდრე არ მოხდება ტვინის კომპრესიის სრულად გამორიცხვა“ (Aicardi, 1992). შარდის შეკავება, როგორც ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევის მიზეზი აღწერილია ძირითადად მოზარდობაში და იგი ბავშვებში ძალზე იშვიათია. პედიატრიულ პოპულაციაში იგი აღინიშნება ძირითადად ძალადობის დროს და როგორც წესი, ასოცირებულია სხვა თანმხლებ ფსიქოგენურ ნიშნებთან. როგორც წესი, უეცარი დებოუტის შარდის შეკავება, აგრეთვე შარდისა და განავლის შეუკავებლობა მიუთითებს მათ ორგანულ გენეზზე. შესაბამისად, მხოლოდ ზედმინევით დეტალური გამოკვლევის შედეგების საფუძველზე და მკვეთრი ფსიქოპათოლოგიის არსებობისას, უნდა განიხილებოდეს მათი ფსიქოგენური მიზეზი. არსებობს სხვა სიტუაციებიც, სადაც არასწორად დიაგნოსტირებული ფსიქოგენური დაავადების არსებობის ალბათობა საკმაოდ დიდია. მათ მიეკუთვნება: (1) ყურადღების დეფიციტის და ჰიპერაქტივობის სინდრომის მქონე ბავშვები უპირატესად ჰიპერაქტივობის ტიპით და (2) ბავშვები, რომელთა ოჯახის წევრები ემოციურნი არიან და შესაბამისად, ანამნეზის გადმოცემას ახდენენ ძალზე დრამატული და ემოციური ელფერით.

### ფსიქოგენური ნევროლოგიური აშლილობის ეტიოლოგია

#### „ნეირობიოლოგიური“ თეორიები

დადგენილია, რომ ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების მიზეზები კომპლექსურია და მის ცალკეულ შემადგენელ ნაწილზე პასუხისმგებელია თავის ტვინის განსხვავებული სტრუქტურების ერთობლიობა. მოვლენების

ემოციურ დამუშავებას, რეგულირებას და გაცნობიერებას ახორციელებენ ნეირონული წრეები, რომელთა აქტივობაში მონაწილეობას იღებს წინა სარტყელისებური ხვეული, ვენტრომედიალური პრეფრონტალური ქერქი, კუნძული, ნუშისებრი სხეული, ჭია. ქცევის დათრგუნვას და კოგნიტურ კონტროლს უზრუნველყოფს ქვედა ფრონტალური ხვეული, დორსოლატერალური პრეფრონტალური ქერქი და წინა სარტყელისებური ხვეული, თვითრეფერენციულ დამუშავებას და აღქმაში მონაწილეობს უკანა სარტყელისებური ხვეული, საფეთქელ-თხემის მიდამო და კაუჭის წინა ნაწილი, ხოლო მოტორულ მზაობას და კოორდინაციას უზრუნველყოფს ნათხემი. პრეფრონტალურ-პარიეტალური წრეების სტრიო-თალამური კომპონენტები ასევე შეიძლება მნიშვნელოვან როლს ასრულებდნენ ფსიქოგენური ნევროლოგიური აშლილობების პათოფიზიოლოგიაში. არსებობს მოსაზრება, რომ ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების მიზეზია არა ფსიქოლოგიური აშლილობა, არამედ თავის ტვინის დისფუნქცია. ამ მდგომარეობების (და აშლილობის ქვეტიპების) ბიოლოგიური მექანიზმების საფუძველზე სავარაუდოა, რომ ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების მქონე პაციენტებს აღნიშნებათ თავის ტვინში მიმდინარე ფიზიოლოგიური პროცესების ცვლილებები, რაც გარკვეულწილად განაპირობებს აღნიშნულ დიაგნოსტიკურ კატეგორიასთან დაკავშირებული სტიგმის შემცირებას. ნეიროფიზიოლოგიური და ნეიროვიზუალიზაციური კვლევებით დადგინდა მთელი რიგი ცვლილებებისა ამ ტიპის პაციენტთა თავის ტვინში. აღნიშნული საკითხი ძალზე კომპლექსურია და მისი სრულყოფილად გაშუქება ბევრ სირთულეს უკავშირდება. ამ სირთულეზე Edwards-მა (2016) სრულიად მართებულად აღნიშნა: „თუ ჩვენ კონკრეტულ დაავადებაზე დაკვირვებისას აღმოვაჩინთ, რომ ფუნქციური გამოსახვით თავის ტვინის რომელიმე უბანი „აიგზნება“, მაშინ უნდა ვიფიქროთ, რომ აღმოვაჩინეთ თავის ტვინის ის ნაწილი, რომელიც იწვევს დაავადებას. უკვე ადვილი საფიქრებელია, რომ  $x$  დაავადება ტვინის  $y$  უბნის დაზიანების/დისფუნქციის შედეგია. ეს პრიმიტიული რედუქციონიზმი შესაძლოა მიმზიდველია, მაგრამ საკმაოდ არასრულყოფილი.“ მსგავსი პრობლემა ვლინდება ფსიქოგენური გენეზის მოძრაობითი დარღვევების დროსაც. არაერთი მცდელობის მიუხედავად, ჯერ კიდევ არ არსებობს ნეიროფიზიოლოგიური პარამეტრი და, შესაბამისად, მაღალსპეციფიკური და მაღალსენსიტიური დიაგნოსტიკური ტესტი, რომლის საშუალებითაც შესაძლებელი იქნება ორგანული და ფსიქოგენური დისტონიის დიფერენცირება.

ფსიქოგენური ნევროლოგიური დარღვევების პათოგენეზში ფსიქოლოგიურმა თეორიამ ნეირობიოლოგიურთან შედარებით უფრო დიდი სამეცნიერო



აღიარება მოიპოვა, თუმცა მისი განხილვა აღნიშნული მონოგრაფიის თემატიკას სცილდება.

### ფსიქოგენური თუ ფუნქციური?

კამათი იმის შესახებ, თუ რომელი ტერმინი უფრო მართებულია „ფსიქოგენური“ თუ „ფუნქციური“ გრძელდება რამდენიმე ათეული წელია. მოსაზრება იმის შესახებ, რომ დრო სიტყვებზე კამათში არ უნდა დაიკარგოს, ამ შემთხვევაში არამართებულია. ფსიქოგენური თუ ფუნქციური დარღვევების დროს სასურველია მოხდეს ისეთი დეფინიციის გამოყენება, რომელიც იქნება ნეიტრალური და არ გამოიწვევს ბავშვის სტიგმატიზაციას. ისეთი ფრაზები, როგორიცაა „ორგანული დაავადებით აუხსნელი სიმპტომები“ ან „სამედიცინო აუხსნელი დაავადება“ უკვე აპრობირებულია, თუმცა არაპრაქტიკული, რადგან ისინი მოკლებულია რეალურ მნიშვნელობას და ფოკუსირებულია იმ პროცესებზე, რაც მოცემულ შემთხვევაში არ ვლინდება. ცოტა ხნის წინ გამოთქვა ვარაუდი, რომ სიტყვა „ფუნქციური“ უნდა იყოს გამოყენებული და მას უპირატესობა უნდა მიენიჭოს „ფსიქოგენურთან“ შედარებით. აღნიშნული მოსაზრება გაჩნდა იმის საფუძველზე, რომ ტერმინი „ფუნქციური“ არის გამარტივებული ეუფემიზმი, რომელიც ნევროლოგებს საშუალებას აძლევს გამოიყენონ იგი ერთი მნიშვნელობით კოლეგებისთვის, ხოლო განსხვავებული მნიშვნელობით პაციენტებისთვის. არსებობს გარკვეული პრაქტიკული სირთულეები ტერმინ „„ფუნქციური“-ს მრავალჯერადი გამოყენების გამო. 2016 წლის დეკემბერში PubMed-ის საძიებო სისტემით „ფსიქოგენური ნევროლოგიური აშლილობანი ბავშვებში“ გამოვლინდა 589 შედეგი, ხოლო „ფუნქციური ნევროლოგიური აშლილობანი ბავშვებში“ შედეგების რაოდენობა 17 655-ს უტოლდებოდა, რომელთა უმეტესობა არ შეესაბამებოდა ძიების მიზანს. საბოლოოდ შეჯერებული მოსაზრება იმის შესახებ, თუ რომელი ტერმინის გამოყენებაა მართებული არ არსებობს. მეცნიერები, ამ ეტაპზე შეჯერდნენ ტერმინ „ფსიქოგენური“-ს გამოყენებაზე, თუმცა გარკვეული ნევროლოგიური სკოლები უპირატესობას ანიჭებენ სიტყვა „ფუნქციურს“ და შესაბამისად იყენებენ მას.

### ძილის დარღვევები

ძილის მექანიზმი და მისი ელექტროფიზიოლოგიური საფუძველი ბოლომდე შესწავლილი არ არის. ბავშვებში მოზრდილებთან შედარებით ძილს აქვს განსხვავებული ნეიროფიზიოლოგიური და კლინიკური მახასიათებლები.

ფართოდ არის შესწავლილი ძილის კლინიკური მახასიათებლები და ეგე სტადიები ასაკის ცვლილებასთან მიმართებაში. ბავშვთა ძილის დარღვევა ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ჩივილია პედიატრიაში. ბავშვებში ძილის დარღვევების უმეტესობა გარდამავალი და კეთილთვისებიანია, თუმცა მაინც საჭიროებს დეტალურ დიაგნოსტიკას და მკურნალობას.

### **ძილის პაროქსიზმული დარღვევები**

#### **ლამის შიშები და კოშმარები**

ლამის შიშები ჩვეულებრივ ვლინდება 18 თვიდან 5 წლამდე ასაკში, რაც დაკავშირებულია ღრმა და ნელი ძილის (III–IV სტადიები) პერიოდში ნაწილობრივ გამოვლიძებასთან. შიშები ძირითადად ვლინდება ძილის პირველ საათებში, ბავშვი იწყებს ტირილს, ნამოყდარია, შეშინებული და მიუხედავად იმისა, რომ თვალები გახელილი აქვს, ვერ ცნობს მშობლებს და ვერ მშვიდდება. მსგავსი ეპიზოდი გრძელდება რამდენიმე წუთი, შემდგომ ბავშვი უბრუნდება ძილს და გაღვიძებისას მომხდარი აღარ ახსოვს. ლამის შიშები შესაძლოა გამოვლინდეს ყოველ ღამე დღე შემდეგ თანდათან გაქრეს. შიშები 50%-ში შესაძლოა გაგრძელდეს 8 წლამდე და შემცირდეს მოზარდობის პერიოდში. კოშმარებიც შეიძლება ლამის შიშების მსგავსად გამოვლინდეს, თუმცა ვითარდება თვალის სწრაფი მოძრაობის (REM) ძილის დროს, ლამის ბოლოს. როგორც ლამის შიშები, ისე კოშმარებიც კეთილთვისებიანი მდგომარეობებია. მათი მართვა მოიცავს დროულ ამოცნობას და მშობლებისთვის მდგომარეობის კეთილთვისებიანი მიმდინარეობის შესახებ ინფორმაციის მიწოდებას.

### **სომნამბულიზმი (ძილში სიარული)**

სომნამბულიზმი ხშირად ვლინდება გვიანი ბავშვობის პერიოდში. იგი არასრული გამოვლიძების შედეგია, რაც განაპირობებს ნახევრად მიზანმიმართულ მოქმედებებს ნათელი ცნობიერების გარეშე. გამოვლიძებისას ეპიზოდი ამნეზირებულია. სომნამბულიზმის შეტევა, როგორც წესი, ხანმოკლეა, რის დროსაც ბავშვი ასრულებს მარტივ მოქმედებებს, მაგალითად შედის აბაზანაში. სომნამბულიზმი ზოგჯერ მომატებულ ძილიანობასთანაა ასოცირებული. ნეიროფიზიოლოგიურად ხასიათდება ნელი ძილის პერიოდში არასრული გამოვლიძებით. სომნამბულიზმს გააჩნია გენეტიკური წინასწარგანწყობა. პაციენტთა 50%-ში სომნამბულიზმი ვლინდება ლამის შიშებთან კომბინაციაში და მათ მსგავსი გენეტიკური წინასწარგანწყობის პატერნები გააჩნიათ. მრავალ-

მხრივი მსგავსების გამო, ისინი გაერთიანებულია ერთი ტერმინის - "არა-REM პარასომნიები"-ის ქვეშ.

### **ჰიპნაგოგური ფენომენი**

ჰიპნაგოგური ფენომენი წარმოადგენს მდგომარეობას, რომლის დროსაც ადგილი აქვს სმენითი და ვიზუალური ჰალუცინაციების განვითარებას ან ინფორმაციის, განსაკუთრებით სმენითი ან პროპრიოცეპტური ინფორმაციის დამახინჯებულად აღქმას. აღნიშნული ინფორმაცია გენერირდება ლეიდი-დან ძილში გადასვლის სტადიაში, ყველაზე ხშირად კი ჩაძინების დროს. იშვიათად იგი შეიძლება იყოს ნარკოლეფსიის კლინიკური გამოვლინების ნაწილი, თუმცა ძირითადად ფიზიოლოგიურ მდგომარეობას წარმოადგენს.

### **თვალის სწრაფი მოძრაობის (REM) ძილის დარღვევები**

#### **ძილის ქცევის დარღვევა**

არაცნობიერი ძალადობრივი ქცევა შეიძლება წარმოიშვას REM ძილის დროს მოზარდებსა და მოზრდილებში, თუმცა ეს სინდრომი ბავშვებში იშვიათია.

#### **აბნორმული მოძრაობები ძილში**

**მოუსვენარი ფეხების სინდრომი** შეიძლება გამოვლინდეს როგორც ბავშვებში, ისე მოზრდილებში. მისთვის დამახასიათებელია კიდურების მოძრაობის დაუძლეველი სურვილი, რასაც თან ახლავს გარკვეული დისკომფორტი ფეხებში. აღნიშნული ინვევს როგორც ჩაძინების და ძილის შენარჩუნების პრობლემებს, ისე დღისით ძილიანობას. ხშირად აღწერილია სინდრომის ოჯახური შემთხვევები. ბავშვებში ვლინდება კიდურების მოძრაობის დაუძლეველი სურვილი, პარესთეზია, მოტორული მოუსვენრობა და კიდურების პერიოდული მოძრაობები (ლამის მიოკლონუსები). სინდრომი შეიძლება დაკავშირებული იყოს რკინის დეფიციტთან, რის გამოც ბავშვებში არასწორად დიაგნოსტირდება ჰიპერაქტივობის ან აგზნების სინდრომი.

**ძილში პერიოდული მოძრაობები** შეიძლება დაკავშირებული იყოს მოუსვენარი ფეხების სინდრომთან, თუმცა ხშირად იგი ნაკლებად რიტმულია. ზოგჯერ მისი ამოცნობა ხდება მხოლოდ გაღვიძებისას არსებული ფეხების ტკივილით. საკმაოდ ხშირად იგი ასოცირებულია ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტივობის სინდრომთან, ნარკოლეფსიასთან და ძილის სხვა დარღვევებთან. შესაძლოა დადებითი შედეგები ჰქონდეს დოფამინის აგონისტი პრამიპექსოლით, გაბაპენტინით ან ბენზოდიაზეპინებით მკურნალობას.

ძილის სხვა უნებლიე მოძრაობები ბავშვებში მოიცავს მიოკლონურ კრთომებს ჩაძინებისას, ღამის მიოკლონუსებს, რაც შესაძლოა მეტ-ნაკლებად რიტმული იყოს, jactatio capitis nocturna-სა და ღამის კრთომებს, რომელნიც პერიოდულად ასოცირებულია ჰიპერექსიკოსთან.

**ახალშობილთა კეთილთვისებიანი ძილის მიოკლონუსი** არის კარგად შესწავლილი, ადვილად დიაგნოსტიკებადი მდგომარეობა, თუმცა ხშირად იგი ინტერპრეტირდება ეპილეფსიურ გულყრებად და ეპილეფსიურ სტატუსადაც კი. კიდურების რიტმული კრთომები შეიძლება იყოს გენერალიზებული ან ლოკალიზებული, ხანმოკლე ან გახანგრძლივებული მიმდინარეობის. ისინი შეიძლება აღმოცენდეს კლასტერებად და ხელახლა აღმოცენდეს დებიუტიდან რამდენიმე საათში. კრთომები წყდება გამოვლიძებისთანავე. მიოკლონუსის ინდუქცია ბავშვის სანოლის შერყევით წარმოადგენს ძალიან ღირებულ დიაგნოსტიკურ მანევრს. მიოკლონუსი ჩვეულებრივ ქრება რამდენიმე კვირაში, მაგრამ შეიძლება გაგრძელდეს რამდენიმე თვემდე. ახალშობილებში ფიზიოლოგიური მიოკლონუსი უნდა განვასხვავოთ პათოლოგიური მიოკლონუსისგან, რომლებიც არ არის დაკავშირებული ძილთან, შეიძლება მოიცავდეს სახეს და ტანს და ეპილეპტიფორმულ დარღვევებს ეეგ-ზე.

**ღამის პაროქსიზმული დისტონიის** ახასიათებს ქორეოათეტოზთან ასოცირებული ძილის კონველსიები. დისტონიური და ბალზმური მოძრაობები მოზრდილ პაციენტებში ვლინდება ყოველ ღამე. ამგვარი კლინიკური გამოვლინება ზოგჯერ ბავშვებშიც აღინიშნება და იგი შუბლის წილის გულყრების მსგავსია. მდგომარეობა ადვილად ემორჩილება კარბამაზეპინით მკურნალობას. არსებობს ღამის პაროქსიზმული დისტონიის ორი ქვეტიპი: (1) ხანმოკლე განმეორებითი ეპიზოდები, რომლებიც გრძელდება წამებიდან წუთამდე და (2) გახანგრძლივებული ეპიზოდები, რომელიც საათების განმავლობაში გრძელდება. ამჟამად ღამის პაროქსიზმული დისტონია აღიარებულია, როგორც შუბლის წილის ეპილეფსიის ფორმა, რომელსაც შესაძლოა ჰქონდეს ოჯახური ხასიათი.

### ძილის აპნოეს სინდრომები

არსებობს რამდენიმე სინდრომი, რომელიც ხასიათდება ძილში აპნორმული, ხშირი ან გახანგრძლივებული აპნოეს ეპიზოდების განვითარებით. გასათვალისწინებელია ის, რომ REM ძილისთვის ჩვეულებრივ დამახასიათებელია არარეგულარული სუნთქვის არსებობა. ძილის აპნოე ზემოქმედებს სიცოცხლის ხარისხზე, რადგანაც იგი განაპირობებს არასრულფასოვან ძილს (ძილის

ფრაგმენტაცია და/ან წყვეტილი ჰიპოქსემია). შედეგად შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ზრდის შეფერხებას, სკოლაში სწავლის სირთულეების განვითარებას, რაც ასოცირებულია ქცევისა და დასწავლის დარღვევებთან.

ძილის აპნოეს ეპიზოდები შეიძლება იყოს სამი ტიპის:

1. ობსტრუქციული აპნოე წარმოადგენს ჰაერის გადაადგილების წარუმატებელ მცდელობას, სუნთქვითი ძალისხმევის მიუხედავად.
2. ცენტრალური აპნოე არის სუნთქვის პროცესის შეჩერება, რადგანაც მისი ინიცირება ვერ ხერხდება სასუნთქი ცენტრების მიერ.
3. ფიქსირებული აპნოე აერთიანებს ორივე ზემოაღწერილ მექანიზმს.

ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სინდრომი

ბავშვებში ობსტრუქციული ძილის აპნოე ხასიათდება ძილის დროს ზედა სასუნთქი გზების ნაწილობრივი ან სრული ობსტრუქციით, რის შედეგადაც ირღვევა ნორმალური ვენტილაცია და ძილის რეჟიმი. დადგენილია, რომ ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიხშირე შეადგენს 2-4 %-ს, ჩვეული ხერხევა კი უფრო ხშირია და აღინიშნება სკოლის ასაკის ბავშვთა 6-9%-ში. სინდრომი ვლინდება ყველა ასაკის ბავშვებში, მათ შორის ახალშობილებიც. ობსტრუქციული ძილის აპნოე, 2-6 წლის ასაკის ბავშვებში, ხშირად დიაგნოსტირდება ადენოტონზილურ ჰიპერტროფიასთან ერთად, რომელთაც ნევროლოგიური დარღვევები არ ახლავთ თან. კრანოფაციური დარღვევები, დაგროვების დაავადებები, მაგალითად მუცოპისაქარიდოზი განაპირობებს ზედა სასუნთქი გზების კონფიგურაციის ცვლილებებს, რის შედეგადაც ნებისმიერ ასაკში, ახალშობილობიდან გვიან ბავშვობამდე პერიოდის ჩათვლით, შესაძლოა განვითარდეს ობსტრუქციული ძილის აპნოე. სინდრომი უფრო ხშირია ობსტრუქციული ძილის აპნოეს ოჯახური ისტორიის მქონე ბავშვებში, გასტროენტეროგნატიული რეფლუქსის მქონე ჩვილებში, ქარბზონიან და ნაადრევად დაბადებულ, აგრეთვე ზედა სასუნთქი გზების ქრონიკული დაავადებების მქონე ბავშვებში. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს კლინიკური მახასიათებლები იყოფა ორ ჯგუფად: (1) ღამის ნიშნები, როგორიცაა ხმამაღალი ხერხევა, გართულებული, პარადოქსული სუნთქვა, მოძრაობითი აგზნება, კისრის დაჭიმვა ძილის დროს, მეორადი ენურეზი და (2) დღის ნიშნები, როგორიცაა თავის ტკივილი დღით, ნელი ზრდის ტემპი, გადაჭარბებული დღის ძილიანობა, ჰიპერაქტიურობა ან აგრესიული ქცევა, თუმცა აღნიშნული კლინიკური კრიტერიუმები არასაკმარისია დიაგნოსტიკისთვის. სრულყოფილი დიაგნოზის ვერიფიცირებისთვის კლინიკურ ნიშნებთან ერთად საჭიროა პოლისომნოგრაფიული მახასია-

თებლების შესწავლაც. ძილის აპნოეს სინდრომის მქონე ბავშვებში ძილის დროს შესაძლოა გამოვლინდეს რამდენიმე ისეთი სუნთქვითი პატერნი, როგორიცაა ობსტრუქციული აპნოე და ობსტრუქციული ჰიპოვენტილაცია. ეს უკანასკნელი შედგება ზედა სასუნთქი გზების მუდმივი, ნაწილობრივ ჰიპერკაპნიასა ან/და არტერიული ჟანგბადის დესატურაციასთან დაკავშირებულ გახანგრძლივებული ობსტრუქციის პერიოდებისგან. ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა გამოვლინდეს ზედა სასუნთქი გზების რესპირაციული სინდრომის პატერნი. იგი მოიცავს ჰაერის ნაკადის გადაადგილების დაუდგენელ, ობსტრუქციასთან ასოცირებულ ხერინვას, რაც ხშირია ასევე მოზრდილებში. ძილის აპნოეს მქონე ბავშვებში შესაძლებელია განვითარდეს სომნამბულიზმისა და ლამის შიშების შემთხვევებიც. ბავშვებში ზედა სასუნთქი გზების ობსტრუქცია ვლინდება უპირატესად REM ძილის დროს, შესაძლო ხშირი და პოტენციურად მძიმე გართულებებით. ადრეული ბავშვობის პერიოდში ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სინდრომმა შეიძლება განაპირობოს ზრდის შეფერხება, კოგნიტური და ქცევითი დარღვევები, რაც შესაძლოა მოიცავდეს განვითარების დაყოვნებას, დაბალ აკადემიურ მოსწრებას სკოლაში, ყურადღების დეფიციტის და ჰიპერაქტივობის სინდრომისა და აგრესიული ქცევის განვითარებას. ძილის აპნოესთან ასოცირებული გულ-სისხლძარღვთა სისტემის გართულებები მოიცავს ფილტვის ჰიპერტენზიას, cor pulmonale-ს და სისტემური ჰიპერტენზიას, ხოლო მძიმე გართულებები შეიძლება გამოიწვიოს cor pulmonale-მ, ზრდის შეფერხებამ და ნერვული სისტემის პერმანენტულმა დაზიანებამ. ადენოტონზილექტომია წარმოადგენს ბავშვთა ობსტრუქციული ძილის აპნოეს ყველაზე გავრცელებული მკურნალობის მეთოდს. ნარჩენი ობსტრუქცია არც თუ იშვიათია (30-70%), მით უმეტეს იმ ბავშვებში, რომელთაც დამატებითი რისკფაქტორები აღენიშნებათ. მათ მიეკუთვნება: სიმსუქნე, კრანოფაციური ანომალიები, მძიმე ობსტრუქციული აპნოე და 6 წელზე მეტი ასაკი. ნონის მართვა ნაჩვენებია ქარბზონიან ბავშვებში, მედიკამენტები, მათ შორის ცხვირის სტიროიდიული საშუალებები ან მონიტელუკასტიტ ხანმოკლე თერაპია შესაძლოა ეფექტიანი აღმოჩნდეს. თავიდან უნდა იქნას აცილებული თამბაქოს კვამლი და სხვა ნებისმიერი გარემოს დამაბინძურებელი ფაქტორი, ხოლო ძილის ობსტრუქციული აპნოეს ნარჩენი მოვლენების დროს უნდა განხორციელდეს კონსულტაცია ორთოდონტთან სწრაფი მაქსილური გაფართოების (ექსპანსიის) მიზნით. უწყვეტი ან ორდონიანი დადებითი სასუნთქი გზების წნევა შეიძლება წარმატებით იქნას გამოყენებული ბავშვებში, მათ შორის ჩვილებსა და მოზარდებში. იგი წარმოადგენს მკურნალობის პალიატიურ მეთოდს. სხვა ქირურგი-

ული პროცედურები, როგორიცაა ცხვირის სექტომალასტიკა და/ან ყბა-სახის ოპერაცია ტარდება მხოლოდ ბავშვთა გარკვეულ ჯგუფში. ტრაქეოსტომია იშვიათად არის ნაჩვენები, გარდა იმ პაციენტებისა, რომელთაც აღენიშნებათ მძიმე, სიცოცხლისათვის საშიში ძილის ობსტრუქციული აპნოე.

### თანდაყოლილი ცენტრალური ალვეოლური ჰიპოვენტილაციის სინდრომი

თანდაყოლილი ცენტრალური ალვეოლური ჰიპოვენტილაციის სინდრომი (CCAHs), ასევე ცნობილი როგორც "ონდინის წყევლა" იშვიათი სინდრომია. მისთვის დამახასიათებელია მშვიდი ძილის დროს ცენტრალური ვენტილაციის იმპულსების დეპრესია, რის შედეგადაც ადგილი აქვს ცენტრალური აპნოეს განვითარებას. აღნიშნული მდგომარეობა მკურნალობის გარეშე მალე სრულდება ლეტალურად. დამატებითი პრობლემები შეიძლება მოიცავდეს ყლაპვის სირთულეებს. თანდაყოლილი იდიოპათიური ცენტრალური ალვეოლური ჰიპოვენტილაციის სინდრომის დროს შესაძლოა გამოვლინდეს თავის ტვინის ღეროს სმენითი გამონეწეული პოტენციალების ცვლილებები. იშვიათად შესაძლებელია ჰიდრამნიოზის განვითარება, ხოლო ჰირშპრუნგის დაავადება თანდაყოლილი ცენტრალური ალვეოლარული ჰიპოვენტილაციის სინდრომის დროს, 10-20-ჯერ უფრო ხშირია ზოგად პოპულაციასთან შედარებით. ცენტრალური ალვეოლური ჰიპოვენტილაციის სინდრომთან შესაძლოა ასევე ასოცირებული იყოს ნერვული ქორდის სიმსივნეები. აღწერილია ოფთალმოპლეგიის და გლაუკომის შემთხვევები. თანდაყოლილი ცენტრალური ალვეოლური ჰიპოვენტილაციის სინდრომი გენეტიკური დაავადებაა და განპირობებულია მუტაციით, რომელიც იწვევს პოლიალანინის განმეორებების ექსპანსიას PHOX2B გენში. თანდაყოლილი ცენტრალური ალვეოლური ჰიპოვენტილაციის სინდრომისა და ჰირშპრუნგის დაავადების კომბინაცია მიეკუთვნება თიროზინ კინაზას რეცეპტორის (RET) გენის მუტაციის შედეგს, რომელიც შედარებით იშვიათი მდგომარეობაა. „ონდინის წყევლა“ შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ნერვული ლულის განვითარების დეფექტებთან.

ძილის აპნოეთი მიმდინარე სხვა სინდრომები

ჰიკიკის სინდრომი წარმოადგენს ჰიპოვენტილაციის სინდრომს აპნოეს ეპიზოდებით, რომელიც ძირითადად აღინიშნება ჭარბონიან ბავშვებში. იგი გამონეწეულია ცხიმის დაგროვებით განპირობებული დიაფრაგმის მოძრაობის შეზღუდვით, რაც იწვევს ჟანგბადის დესატურაციასა და ჰიპერკაპნიას. დღის ძილიანობა ძილის აპნოეს ან სხვა ნევროლოგიური სინდრომებით განპირობე-

ბული ლამის ძილის დარღვევის შედეგია. სინდრომების ძირითადი მახასიათებლები მოიცავს აპნოეს ან სუნთქვის დარღვეულ პატერნს. Rett-ის სინდრომი ყველაზე უფრო გავრცელებული დაავადებაა, რომელიც დაკავშირებულია ძილის აპნოეს ეპიზოდებთან. ძილის აპნოესთან ასოცირებული სხვა სინდრომები მოიცავს Joubert-ის, Morris-ის და Dandy-Walker- სინდრომებს. აღწერილია სინდრომი, რომელიც ვლინდება ოჯახური, თანდაყოლილი ენცეფალოპათიით, თანხლებული არადიფერენცირებული ძილ-ღვიძილის ეგ ციკლით, ჭარბი სტარტლ-რეაქციებითა და გახანგრძლივებული პერიოდული სუნთქვით. ღვიძილის დროს "მიკროძილის" ეპიზოდები ვლინდება იმ ბავშვებში, რომელთაც აღენიშნებათ ლამის უძილობა. ეს მდგომარეობა ეპილეფსიური აბსანსების მსგავსია, ამიტომ დიფერენცირებისთვის ხშირად საჭიროა ეგ კვლევის ჩატარება.

### ჰიპერსომნიისა და ინსომნიის სინდრომები

ნარკოლეფსია-კატაპლექსია

ნარკოლეფსია შედგება ძილის შეუქცევადი ეპიზოდებისგან, რომელიც ვლინდება დღისით, უპირატესად ერთფეროვანი აქტივობის დროს. ეპიზოდები, ჩვეულებრივ 10-20 წუთი გრძელდება და პაციენტთა დიდ ნაწილში ვლინდება მეტ-ნაკლებად უწყვეტი ძილიანობის ფონზე. ნარკოლეფსიის დროს ჰიპერსომნია ჩვეულებრივ ასოცირდება სიმპტომების ტრიადის ერთ ან მეტ კომპონენტთან. აღნიშნულ ტრიადას მიეკუთვნება: კატაპლექსია, ჰიპნაგოგიური ჰალუცინაციები და ძილის დამბლა, თუმცა მათი ერთობლივად გამოვლენა არ წარმოადგენს დაავადების დიაგნოსტიკის აუცილებელ ნიშანს. კატაპლექსია კუნთთა ტონუსის უეცარი დაკარგვაა, რომელიც გამოწვეულია სიცილით ან მღელვარებით, იწვევს ბავშვის ვარდნას ცნობიერების დაკარგვის გარეშე. აუცილებელია აღნიშნული ეპიზოდის დიფერენცირება ისეთი მდგომარეობებისგან, როგორიცაა ეპილეფსია, ჰიპერექსპლექსია, ნიმან-პიკის C დაავადება და უეცარი ვარდნა, რომელიც ვლინდება Coffin-Lowry სინდრომის დროს. სრული ტრიადა აღინიშნება მოზრდილი პაციენტების მხოლოდ 10%-ში. ბავშვებში ნარკოლეფსიის დროს ხშირია ქცევითი პრობლემები და დასწავლის დარღვევები, რაც განპირობებულია ძილიანობით და ხარისხიანი ძილის შენარჩუნების პრობლემებით. ნარკოლეფსია იშვიათი დაავადებაა, მისი სიხშირე თანაბარია ბავშვებსა და მოზრდილებში და შეადგენს 0,03%-ს. თუმცა, ნარკოლეფსიით დაავადებულ მოზრდილთა გარკვეული ნაწილი რეტროსპექტულად აღიარებს,



რომ დაავადება აღენიშნებოდათ ბავშვობიდან. მათი 80% აღნიშნავს, რომ დაავადება დაენიშნა 20 წლამდე ასაკში, ხოლო 30% -ის გადმოცემით -15 წლამდე. ყველაზე მცირე ასაკი, რომელიც აქამდე აღწერილია მოიცავს 9 თვეს. იდენტიფიცირებულია ნარკოლეფსიის ორი ტიპი:

- ტიპი 1 ნარკოლეფსია განპირობებულია ჰიპოკრეტინის სავარაუდო დეფიციტით. დაავადება კლინიკურად ვლინდება კატაპლექსიით, ხოლო თავ-ზურგტვინის სითხეში ადგილი აქვს ჰიპოკრეტინ-1-ის დონის შემცირებას. ჰიპოკრეტინ-1 (მას ასევე ორექსინი ეწოდება) პეპტიდების ჯგუფის ნივთიერებაა, რომელიც გამომუშავდება მეორადად ჰიპოკრეტინის უჯრედების აუტოიმუნური დესტრუქციის შედეგად ჰიპოთალამუსის დორსოლატერალური ნეირონებში.
- ტიპი 2 ნარკოლეფსია ასოცირებულია თავ-ზურგტვინის სითხეში ჰიპოკრეტინის ნორმალურ შემცველობასთან. პოლისომნოგრაფიული კვლევით დგინდება ძილის საშუალო ლატენციის შემცირება ან იგი უტოლდება REM ძილის 2 პერიოდის ხანგრძლივობას პლუს 8 წუთი ძილის, მრავლობითი ლატენციის ტესტის და ლამის პოლისომნოგრაფიის გამოყენებით.

ნარკოლეფსიის – კატაპლექსიით დაავადებულთა უმეტესი ნაწილი (98%) მიეკუთვნება ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA) -DR2 ჯგუფებს, განსაკუთრებით DQB1-0602. ნარკოლეფსიის გენ(-ები) შეიძლება მოქმედებდეს აუტოიმუნური მექანიზმის მეშვეობით რაც იწვევს ორექსინის/ჰიპოკრეტინის ნეირონების დაკარგვას. აღნიშნული განსაკუთრებით ვლინდება ისეთი გარემო ფაქტორების ზემოქმედების დროს, როგორიცაა ინფექციები ან H1N1 ვაქცინა. ასეთი დაზიანებები უმეტესად იწვევს კომას, მუდმივ ჰიპერსომნიას, ძილიანობას და/ან ნარკოლეფსიას. ნარკოლეფსია მოიცავს ხანმოკლე ძილის ეპიზოდებს, რომელიც ვლინდება დღეში 3-5-ჯერ, პაციენტთა ნახევარში გამოვლინების პროცესი მარტივია. ნარკოლეფსიის მქონე მოზრდილებისგან განსხვავებით ბავშვები ასეთი ეპიზოდების შემდგომ თავს დამაკმაყოფილებლად არ გრძნობენ. კატაპლექსია განისაზღვრება, როგორც ერთზე მეტი, ძირითადად ხანმოკლე (<2 წუთი), ჩვეულებრივ ბილატერალური, სიმეტრიული, მოულოდნელი კუნთთა ტონუსის კარგვის ეპიზოდი შენარჩუნებული ცნობიერებით. ეპიზოდები გამოწვეულია ძლიერი, როგორც წესი, დადებითი ემოციით. შეტევის დროს ღრმა რეფლექსების შექცევადი გაქრობა წარმოადგენს მნიშვნელოვან დიაგნოსტიკურ მარკერს ნარკოლეფსიის შეფასების დროს.

### Kleine-Levin-ის სინდრომი

Kleine-Levin-ის სინდრომი თავდაპირველად აღწერილი იქნა 1930-იან წლებში. იგი უმეტესად აღინიშნება მოზარდ ვაჟებში (მისი სიხშირე უცნობია) და ვლინდება შემდეგი ნიშნების კომბინაციით: მომატებული შიმშილის შეგრძნებით ან სპეციფიკური ლტოლვით გარკვეული საკვების მიმართ, ძილის გაზრდილი მოთხოვნილებით (ძილიანობა და ან ფუფის მსგავს მდგომარეობებში გადასვლა) და მრავალფეროვანი ემოციური/ქცევითი/ნეიროფსიქიატრიული პრობლემებით. ამ სიმპტომების კომბინაცია ვლინდება უეცრად, გრძელდება რამდენიმე დღიდან რამდენიმე კვირამდე, რის შემდეგაც სიმპტომები ქრება. კვირების ან თვეების შემდეგ ვლინდება ახალი ეპიზოდი რასაც მოჰყვება მსგავსი ნიშნები, თუმცა საკმაოდ ხშირად უფრო შემცირებული ხანგრძლივობით. ახალი ეპიზოდები შეიძლება განმეორდეს ერთიდან რამდენიმე წლამდე პერიოდში. თუმცა, თანდათანობით, რეციდივები ნაკლებად ხშირია, ხოლო ეპიზოდები - უფრო ხანმოკლე.

გამომდინარე იქიდან, რომ მადის და ძილის ციკლურობის ცვლილებები ზოგადად დაკავშირებულია ჰიპოთალამუსის დაზიანებასთან, ამიტომ სავარაუდოა, რომ Kleine-Levin-ის სინდრომის მიზეზი შესაძლოა იყოს ჰიპოთალამუსის დისფუნქცია, მით უმეტეს, რომ Kleine-Levin-ის სინდრომის დროს ევგ პატერნები ჰიპოთალამუსის დისფუნქციის დროს არსებული ევგ პატერნების ანალოგიურია. Kleine-Levin-ის სინდრომი, როგორც ზემოთ აღნიშნული იყო, უმეტესად ვლინდება მოზარდ ვაჟებში, თუმცა მის ექვივალენტად შესაძლებელია განხილული იყოს ქცევითი პატერნების ცვლილება მენარქესთან მიმართებაში გოგონებში.

Kleine-Levin-ის სინდრომის დიაგნოზის ვერიფიცირებისთვის აუცილებელია ბავშვის ნეიროფსიქიატრიული შეფასება. თუ ანამნეზი და სიმპტომები ტიპურია, მაშინ დეტალური პარაკლინიკური კვლევების ჩატარება აუცილებელი არ არის. ეჭვის არსებობის შემთხვევაში აუცილებელია სხვადასხვა ნევროლოგიური თუ ლაბორატორიული (სისხლის და შარდის) კვლევები სხვა ნევროლოგიური თუ ნეირომეტაბოლური მდგომარეობების გამოსარიცხად. ევგ-ზე ზოგჯერ რეგისტრირდება დაბალი სიხშირის ფონური აქტივობა.

Kleine-Levin-ის სინდრომის მართვა ხშირად მხოლოდ შეფასებას და დროულ ამოცნობას გულისხმობს. მძიმე შემთხვევებში, როდესაც დაავადება ხანგრძლივი მიმდინარეობის გამო, განაპირობებს ბავშვის მიერ სკოლაში გაკვეთილების გაცდენას, შეიძლება ნაჩვენები იყოს სტიმულატორების ტესტირება.

თუმცა, უმეტეს შემთხვევაში, ბავშვის/მოზარდის, მისი მშობლებისა და მასწავლებლების ინფორმირებულობა დაავადების შესახებ საკმარისია მისი წარმატებით მართვისათვის.

Kleine-Levin-ის სინდრომის დროს შეიძლება გამოყენებული იყოს ლითიუმი და კარბამაზეპინი. დაავადების გრძელვადიანი გამოსავალი კარგია, თუმცა შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს დაბალ აკადემიურ მოსწრებას სკოლის ხანგრძლივი პერიოდით გაცდენის გამო. ქცევის პრობლემები ძალიან ცვალებადია, ხშირად ასოცირებულია სომნოლენციასთან და დაბინდულ ცნობიერებასთან. ზუსტი დიაგნოზის ვერიფიცირებამდე შესაძლოა საჭირო გახდეს არაერთი ისეთი ფსიქიატრიული დიაგნოზის განხილვა, როგორიცაა მანიაკალური დეპრესია, შიზოფრენია, მედიკამენტებზე დამოკიდებულება. ენცეფალიტზე ხშირად ეჭვის მიტანა ხდება დაავადების პირველი ეპიზოდის დროს. Kleine-Levin-ის სინდრომის ეპიზოდური ბუნების ამოცნობა ხდება მისი სამი ან მეტი ეპიზოდის შემთხვევაში. ხშირად აღინიშნება მომხდარი ეპიზოდების ნაწილობრივი ან სრული ამნეზია.

### ინსომნია

მცირეწლოვან ბავშვთა დაახლოებით 30%-ს 5 წლამდე ასაკში აქვთ პერიოდები, როდესაც ადგილი აქვს ჩაძინების ან ძილის შენარჩუნების სირთულეებს. აღნიშნული წარმოადგენს ფიზიოლოგიურ პროცესს ამ ასაკობრივ ჯგუფში. იგი ნაკლები სიხშირით ვლინდება სკოლის ასაკის ბავშვებში. ჩაძინების და ძილის შენარჩუნების პრობლემები ამ ასაკის ბავშვებში ხშირად ასოცირებულია სწავლის ან სკოლაში პირველად წასვლის გამო განპირობებულ შფოთვასთან. ძილის ხარისხსა და ხანგრძლივობაზე უარყოფით ზეგავლენას ახდენს ტელევიზორთან, კომპიუტერთან, ინტერნეტთან და მობილურ ტელეფონებთან გატარებული ხანგრძლივი დრო. ჩაძინების სირთულეები ასევე ხშირია ყურადღების დეფიციტის და ჰიპერაქტივობის სინდრომის და დასწავლის დარღვევების მქონე ბავშვებში.

არსებობს მედიკამენტოზი გარკვეული ჯგუფი, მაგალითად ფენობარბიტალი და ლამოტრიჯინი, რომლებიც მცირეწლოვან ან ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში ხშირად ინსომნიას განაპირობებს, ზოგჯერ კი მისი მიზეზი ბავშვის დეპრესიული მდგომარეობაა. პაციენტების მნიშვნელოვან ნაწილში ინსომნიის მიზეზის დადგენა ვერ ხერხდება, ხოლო პროგნოზი- მოზარდებსა და მოზრდილებში ვარიანტული და ინდივიდუალურია.

ნეიროგანვითარების დარღვევების, კერძოდ აუტისტური სპექტრის აშლილობის, Angelman-ის სინდრომის, Smith-Magenis-ის სინდრომის, მძიმე ცერებრული დამბლის და ამაეროზისას, საგრძნობლად ირღვევა ცირკადული რიტმები, რაც ხშირად იწვევს ბავშვის სიცოცხლის ხარისხის კიდევ უფრო გაუარესებას. ასეთ პაციენტებში შესაძლოა მელატონინი წარმოადგენდეს მკურნალობის ეფექტიან საშუალებას.

პაციენტების დიდ ნაწილში მედიკამენტური მკურნალობა მოწოდებული არ არის. პირებში, რომელთაც ინსომნიის გამო აღენიშნებათ მძიმე დაღლილობა, ჰიპნოზური საშუალებების, როგორიცაა ნიტრაზეპამი და ქლორალის ჰიდრატის იშვიათი გამოყენება მოწოდებულია. მცირეწლოვან ბავშვებში ღამის გამოღვიძებები, რასაც მოყვება ძილის შებრუნება საკმაოდ გავრცელებული მოვლენაა, წარმოადგენს კეთილთვისებიან ქცევას და არ საჭიროებს მკურნალობას.

## გამოყენებული ლიტერატურა:

---

1. Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood. Edited by Alexis Arzimanoglou, Anne O'Hare, Michael V Johnston, Robert Ouvrier. 4<sup>th</sup> Edition, Mac Keith Press, 2018.
2. Hyhan W, Hoffman G. Atlas of Inherited Metabolic Diseases. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2019.
3. Kenedy C. Principles and Practice of Child Neurology in Infancy. 2<sup>nd</sup> Edition, MacKeith Press, 2021.
4. Pearl P. Inherited Metabolic Epilepsies. DemosMedical. 2013.
5. Swaiman K, Ashwal S, Ferriero D, Schor N et al. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice. 6<sup>th</sup> Edition, Elsevier Saunders, 2018.

სოფიო გაცტაქე

## გავშვის განვითარების ნავროლოგია

ტოში II

თბილისი  
2022

დამკაბადონებელი  
ნანა ღუმბაძე

ყდის დიზაინერი  
ირაკლი უშვერიძე



გამომცემლობა „უნივერსალი“

თბილისი, 0186. ა. პოლიაროვსკაინის №4. ☎: 5(99) 17 22 30; 5(99) 33 52 02  
E-mail: universal505@ymail.com; gamomcemlobauniversal@gmail.com