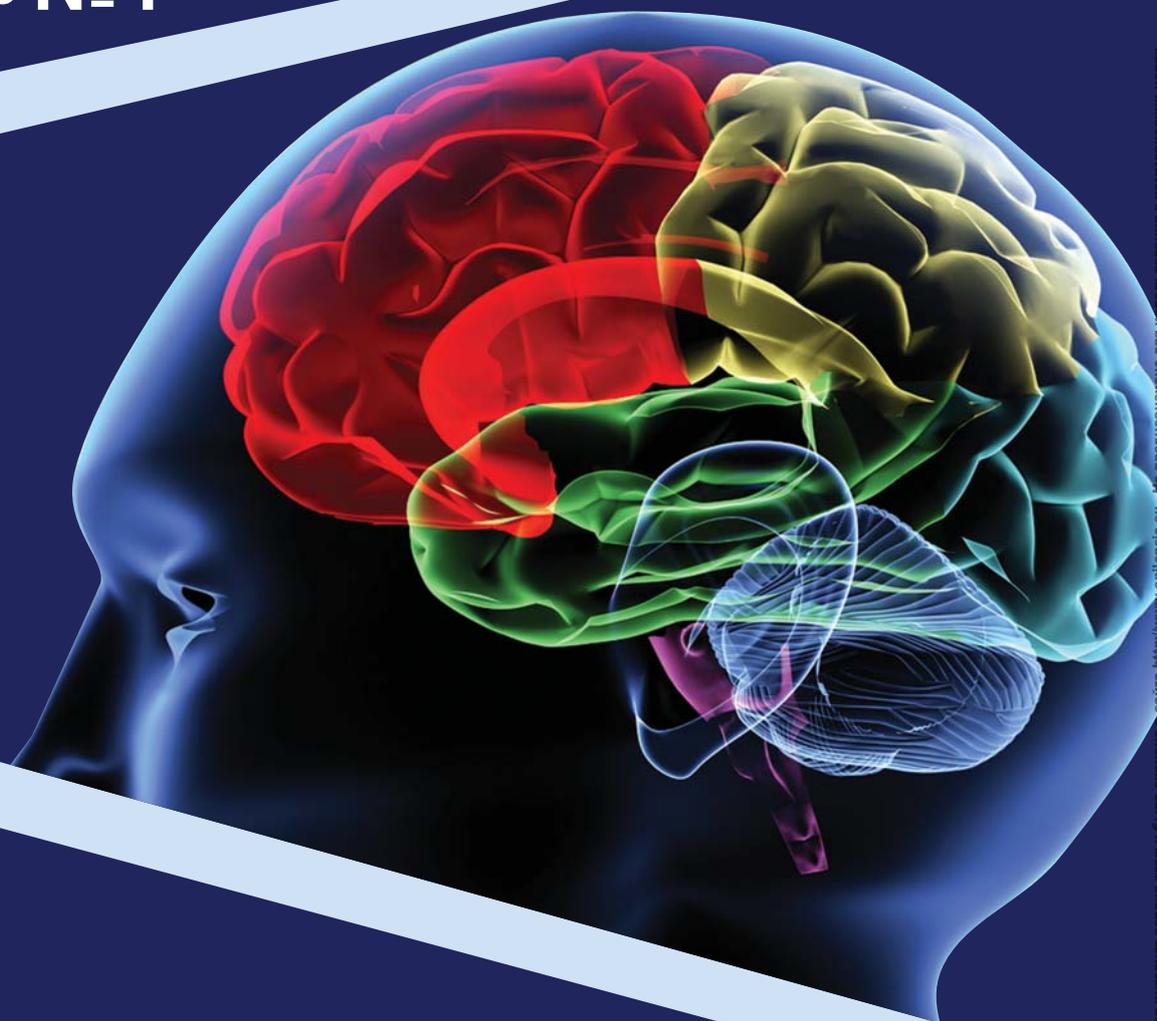


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2013 Том 5 №4



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

# ЭПИЛЕПСИЯ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Заваденко Н.Н., Мутовин Г.Р.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Эпилепсия – гетерогенная группа заболеваний. Известно, что эпилептические приступы часто развиваются при многих формах наследственной патологии, включая моногенные болезни, хромосомные синдромы, хромосомные aberrации, наследственные болезни обмена (Prasad A.N., Prasad C., 2008). Поиск в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) позволяет найти около 800 заболеваний и синдромов, одним из проявлений которых являются эпилептические приступы (без учета идиопатических форм эпилепсии). В этих случаях эпилепсия обычно дебютирует в детском возрасте, расценивается как симптоматическая, и большое значение приобретает подтверждение диагноза наследственного заболевания, основанное на выявлении комплекса характерных клинических проявлений и применении генетических методов исследования. Это особенно важно в связи с разработкой и внедрением в клиническую практику специальных методов и подходов к терапии заболеваний данной группы.

Основными группами наследственных заболеваний, сопровождающихся симптоматической эпилепсией, являются:

- Эпилепсия, ассоциированная с хромосомными нарушениями: синдромы Дауна, Ангельмана,

Вольфа-Хиршхорна, ломкой X-хромосомы, кольцевой 14 и 20 хромосом и др.;

- Эпилепсия при пороках развития головного мозга (с мальформациями коры): туберозный склероз, лиссэнцефалия, полимикрия и др.;
- Моногенные болезни: наследственные болезни обмена, дегенерации, прогрессирующие миоклонические эпилепсии и др.;
- Митохондриальные болезни (синдромы MERRF, MELAS, Ли, Альперса-Гутенлохера).

Частота встречаемости и особенности проявлений эпилепсии при некоторых хромосомных синдромах приведены в таблице 1.

Моногенные болезни, являясь редкими патологическими состояниями, представляют большую гетерогенную группу метаболических и дегенеративных заболеваний. Некоторые из них характеризуются типичным фенотипом. Но многие наследственные болезни обмена не имеют отличительных клинических признаков, в неонатальном и младенческом возрасте симптомы неспецифичны (задержка физического развития, нарушения вскармливания, эпизоды сонливости и вялости). Они могут протекать под «масками» других заболеваний (эпилепсия, перинатальная патология, нейроинфекция), что ведет к постановке

Синдром	Частота эпилепсии, %	Характер приступов
Синдром Дауна	5-10	Инфантильные спазмы, миоклонические, простые и сложные фокальные, генерализованные тонико-клонические
Синдром ломкой X-хромосомы	15-45	ДЭРД, простые фокальные (моторные), вторично-генерализованные
Синдром Ангельмана	90	Инфантильные спазмы, генерализованные тонико-клонические, атонические, атипичные абсансы, миоклонические, сложные фокальные
Синдром Вольфа-Хиршхорна	80-90	Инфантильные спазмы, фебрильные судороги, генерализованные тонико-клонические, альтернирующие гемиконвульсии
Синдром Миллера-Дикера	90	Инфантильные спазмы, миоклонические, генерализованные тонические спазмы, простые и сложные фокальные, вторично-генерализованные, атипичные абсансы
Синдром Ретта	70-80	Генерализованные тонико-клонические, миоклонические, простые и сложные фокальные, абсансы

Таблица 1. Эпилепсия при некоторых хромосомных синдромах.

Неонатальный/ранний младенческий	Поздний младенческий/младший детский	Старший детский/молодой взрослый
Пиридоксинзависимая эпилепсия (PDE), дефицит пиридоксамин-5'-фосфатоксидазы (PNPO)	PDE/PNPO с более мягким течением	Дефицит CoQ10
Врожденные нарушения гликозилирования (CDG)	Врожденные нарушения гликозилирования (CDG)	Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии – болезни Лафора, Унферрихта-Лундборга
Врожденный нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ)	Инфантильный/поздний инфантильный НЦЛ	Ювенильный НЦЛ
Дефицит биотинидазы	Митохондриальные болезни, включая синдром Альперса	Синдром MERFF
Дефект переносчика глюкозы 1 (GLUT1)	Ганглиозидоз/сиалидоз	Синдром MELAS
Некетотическая гиперглицинемия	Нарушения синтеза креатина	Митохондриальные болезни, связанные с мутациями ядерного гена полимеразы-гамма (POLG)
Нарушения биосинтеза серина	–	Ганглиозидоз GM2 с поздним началом
Дефицит кофактора молибдена, дефицит сульфит-оксидазы	–	Болезнь Гоше, тип III
Пероксисомные болезни	–	Пероксисомные болезни
Болезнь Менкеса	–	Болезнь Ниманна-Пика

**Таблица 2.** Возраст манифестации эпилепсии при моногенных болезнях.

неправильных диагнозов. Возраст манифестации эпилепсии при ряде моногенных болезней представлен в таблице 2.

Наследственные нейрометаболические заболевания в большинстве случаев дебютируют в детском возрасте, сопровождаются поражением ЦНС, в т.ч. с развитием симптоматических форм эпилепсии, осложненных эпилептическим статусом (ЭС). ЭС при нейрометаболических заболеваниях составляет 15,7% от всех случаев дебюта ЭС в младенческом и раннем детском возрасте (до 3 лет). Особенности ЭС при нейрометаболических заболеваниях являются (Холин А.А., 2010):

- ЭС склонен к фармакорезистентности и прогрессированию, несмотря на адекватную противосудорожную терапию, и сами эти заболевания часто склонны к неуклонному прогрессированию вплоть до летального исхода;
- Преимущественно неклассические формы ЭС – миоклонический, серийных тонических спазмов и малых моторных приступов, ЭС альтернирующих гемиконвульсий;
- Повышенная склонность к аггравации эпилептических приступов и провокации самого ЭС под воздействием антиэпилептических препаратов;
- При возможности заместительной терапии – быстрый позитивный ответ (например, уход судорог в первые сутки назначения биотина при дефиците биотинидазы).

К числу наиболее распространенных моногенных заболеваний, сопровождающихся симптоматической эпилепсией, относятся нейрокожные заболевания (туберозный склероз, нейрофиброматоз, синдром Штурге-Вебера и др.). Комплекс туберозного склероза (ТС) – заболевание с аутосомно-доминан-

тным типом наследования, частотой в популяции примерно 1:9000 и широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся развитием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие и другие органы. Ведущей причиной инвалидизации и летальных исходов являются опухоли ЦНС, второе место принадлежит поражениям почек. Эпилептические приступы отмечаются у 80% пациентов, более чем у 60% из них появляются на первом году жизни, чаще в форме инфантильных спазмов.

У 80-85% пациентов с туберозным склерозом имеются мутации в генах TSC1 (9q34) и/или TSC2 (16p13), кодирующих белки гамартин и туберин. Оба гена принадлежат к числу генов-супрессоров опухолей, в норме ограничивают избыточный рост тканей. Установлено, что ключевым звеном патогенеза ТС служит процесс активации пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR, обусловленный повреждениями генов TSC1 и TSC2, что приводит к росту и пролиферации клеток. Разработаны и зарегистрированы препараты – ингибиторы mTOR, обладающие патогенетическим действием при ТС (эверолимус и рапамицин). Исследования показывают, что они могут быть эффективными в лечении различных клинических проявлений ТС, включая субэпендимальную гигантоклеточную астроцитому, кожные изменения, ангиомиолипому почек, лимфангиолейомиоматоз легких, почечно-клеточный рак и поликистоз почек, связанные с ТС отставание в психическом развитии, аутизм, а также эпилепсию (Curatolo P., Moavero R., 2012; Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., 2012). Поэтому перспективы лечения и улучшение прогноза при ТС связаны с применением ингибиторов mTOR.