

Клинико-генетические характеристики моногенных идиопатических генерализованных эпилепсий

Е.Л. Дадали, И.В. Шаркова, Е.Ю. Воскобоева

Представлен краткий обзор клинико-генетических характеристик описанных к настоящему времени моногенных вариантов идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ). Основное внимание обращено на варианты, манифестирующие в детском возрасте. В зависимости от особенностей клинических проявлений и тяжести течения предложено выделять 4 группы заболеваний. Выявлено, что значительное количество генетических вариантов ИГЭ обусловлено мутациями в генах, белковые продукты которых формируют вольтажзависимые (натриевые и калиевые) и лигандзависимые (γ -аминомасляная кислота – ГАМК) каналы, холинергические рецепторы, а также участвуют в метаболизме ГАМК в нейронах коры головного мозга. Освещены основные патогенетические механизмы возникновения моногенных ИГЭ, а также проведен анализ функциональной значимости мутаций для планирования лечебных мероприятий и подбора адекватной терапии эпилептических пароксизмов с учетом этиопатогенетических механизмов развития ИГЭ. Обоснована необходимость разработки эффективной молекулярно-генетической диагностики данной генетически гетерогенной группы заболеваний, которая будет способствовать профилактике возникновения повторных случаев моногенных ИГЭ в отягощенных семьях.

Ключевые слова: идиопатические генерализованные эпилепсии, ранняя эпилептическая энцефалопатия, вольтажзависимые каналы, лигандзависимые каналы, холинергические рецепторы нейронов головного мозга.

Введение

В настоящее время в соответствии с существующей систематикой выделяют симптоматические, криптогенные и идиопатические эпилепсии. Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ) – группа патологических состояний, характеризующихся возникновением эпилептических приступов, причина которых не ясна, при отсутствии структурных повреждений мозга и очаговой неврологической симптоматики [2, 3, 16]. Заболевания этой группы манифестируют в различных возрастных периодах и характеризуются возникновением полиморфных пароксизмов (абсансов, миоклоний, тонико-клонических судорожных приступов). Примерно в 70% случаев ИГЭ впервые возникает в детском возрасте [9]. В клинической практике традиционно используется классификация, предложенная в 1989 г. Международной лигой по борьбе с эпилепсией, в которой выделяют 8 основных групп ИГЭ на основании различий в возрасте манифестации и особенностях клинических проявлений [4, 17]:

- 1) доброкачественные семейные судороги новорожденных;
- 2) доброкачественные судороги новорожденных;

- 3) доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего возраста;
- 4) детская абсансная эпилепсия;
- 5) ювенильная абсансная эпилепсия;
- 6) ювенильная миоклоническая эпилепсия;
- 7) эпилепсия с генерализованными судорожными приступами пробуждения;
- 8) эпилепсии с приступами со специфическими способами провокации (большинство фотосенситивных эпилепсий).

Этиопатогенетические механизмы наследственных ИГЭ

До недавнего времени предполагалось, что в основном ИГЭ имеет мультифакторную природу и возникает при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды у пациентов с генетической предрасположенностью, которую формируют полиморфизмы в нескольких генах, один из которых является главным [15, 22]. К настоящему времени идентифицировано 6 генов, полиморфизмы которых вносят основной вклад в формирование генетической предрасположенности к ИГЭ. Эти гены картированы на хромосомах, и установлены белковые продукты их экспрессии. Еще 6 генов картированы, но не идентифицированы, и их поиск продолжается (табл. 1).

Однако в исследованиях последних лет было выявлено, что не менее 40% всех ИГЭ имеют моногенную природу [5]. К настоящему времени идентифицировано 44 гена, мутации в которых приводят к возникновению моногенных вариантов ИГЭ, манифестирующих в различном возрасте и имеющих доброкачественное течение либо характеризую-

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва.

Елена Леонидовна Дадали – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консультативного отдела.

Инна Валентиновна Шаркова – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-консультативного отдела.

Елена Юрьевна Воскобоева – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории наследственных болезней обмена веществ.

Таблица 1. Гены, полиморфизмы в которых формируют предрасположенность к мультифакторным ИГЭ

Хромосома	Ген	Продукт гена
8q24	Не установлен	–
14q23	Не установлен	–
9q32	Не установлен	–
10q25	Не установлен	–
10p25	Не установлен	–
16p	<i>CACNA1H</i>	α_1 -субъединица кальциевого канала
15q14	Не установлен	–
3q13	<i>CASR</i>	Участвует в гомеостазе кальция
2q23	<i>CACNB4</i>	β_4 -субъединица кальциевого канала
2q22	<i>GABRD</i>	δ -субъединица рецептора ГАМК
3q36	<i>CLC2A2</i>	Хлорный канал
1p34	<i>SLC2A1</i>	Транспортер глюкозы в мозге

Обозначения: ГАМК – γ -аминомасляная кислота.

щихся формированием ранней эпилептической энцефалопатии (РЭЭ). Локализация генов, функции их белковых продуктов и обусловленные ими заболевания представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, большинство моногенных ИГЭ обусловлены мутациями в генах, кодирующих вольтаж- и лигандзависимые ионные каналы нейронов, ферменты или никотиновые рецепторы, играющие ключевую роль в формировании и проведении нервного импульса в центральной нервной системе (ЦНС).

Ионные каналы нейронов – это специализированные белки, образующие проход, по которому заряженные ионы могут пересекать клеточную мембрану по электрохимическому градиенту. Они могут находиться в открытом или закрытом состоянии и регулировать скорость потока ионов через мембрану. Существуют отдельные каналы для ионов натрия, кальция, калия и хлора, являющиеся вольтажзависимыми. Направленное движение ионов натрия и калия в мембране нейрона приводит к ее деполяризации и возникновению нервного импульса.

Таблица 2. Гены, мутации в которых приводят к появлению моногенных вариантов ИГЭ

Ген	Хромосома	Функции белка	Заболевание
<i>ARX</i>	Xq21.3	Транскрипционный фактор	РЭЭ I типа
<i>ALDH7A1</i>	5q23	Альдегиддегидрогеназа	Пиридоксинзависимые судороги
<i>ARHGGEF9</i>	Xq11.1	Фермент семейства ГТФаз	РЭЭ VIII типа
<i>CDKL5</i>	Xp22.1	Сериновая протеинкиназа, участвует в дифференциации и апоптозе нейронов	РЭЭ II типа
<i>CHRNA4</i>	20q13.3	Нейрональный холинергический рецептор, α -субъединица	Ночная лобная эпилепсия I типа
<i>CHRNA2</i>	8p21.2	Нейрональный холинергический рецептор, α -субъединица	Ночная лобная эпилепсия IV типа
<i>CHRN2</i>	1q21.3	Нейрональный холинергический рецептор, β -субъединица	Ночная лобная эпилепсия III типа
<i>CLCN2</i>	3q36	Хлорный канал II типа	<ul style="list-style-type: none"> ИГЭ XI типа Ювенильная миоклонус-эпилепсия VIII типа Ювенильная абсанс-эпилепсия II типа
<i>CLDN16</i>	3q28	Осуществляет реабсорбцию катионов в почках	Судороги при гипомагниемии III типа
<i>CSTB</i>	21q22	Ингибитор цистеиновых протеаз	Миоклонус-эпилепсия Унферрихта–Лундборга
<i>CPA6</i>	8q13.2	Карбоксипептидаза	<ul style="list-style-type: none"> Височная эпилепсия V типа Семейные фебрильные судороги XI типа
<i>EPM2A</i>	6q24.3	Фермент семейства фосфатаз	Миоклонус-эпилепсия Лафоры IIA типа
<i>EGF</i>	Xp22.2	Эпидермальный фактор роста	Судороги при гипомагниемии IV типа
<i>FXD2</i>	11q23	Регулятор транспорта ионов через мембрану	Судороги при гипомагниемии II типа
<i>GABRG2</i>	5q31	Рецептор ГАМК- γ	<ul style="list-style-type: none"> Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс III типа Семейные фебрильные судороги VIII типа
<i>GABRD</i>	1p36	Рецептор ГАМК- δ	<ul style="list-style-type: none"> Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс V типа ИГЭ X типа
<i>GNAO1</i>	16q.12.2	Гуанин-нуклеотидсвязывающий белок	РЭЭ XVII типа
<i>GOSR2</i>	17q21	Член рецепторного комплекса мембраны нейронов	Ювенильная миоклонус-эпилепсия прогрессирующая VI типа

Таблица 2. Окончание

Ген	Хромосома	Функции белка	Заболевание
<i>GPR98</i>	5q14	Активатор внутриклеточных путей сигнальной трансдукции	Семейные фебрильные судороги IV типа
<i>KCNQ2</i>	20q13	Кальциевый канал	<ul style="list-style-type: none"> • Доброкачественные семейные неонатальные судороги I типа • РЭЭ VII типа
<i>KCNQ3</i>	8q24.2	Кальциевый канал	Доброкачественные семейные неонатальные судороги II типа
<i>KCNT1</i>	9q34	Белок, содержащий тетрамеризирующий домен калиевых каналов	<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирующая миоклонус-эпилепсия с внутриклеточными включениями • РЭЭ XIV типа
<i>KCTD7</i>	7q11.2	Белок калиевых каналов	Ночная лобная эпилепсия V типа
<i>LGI1</i>	10q24	Регулятор постнатального развития глутаматергических синапсов	Семейная височная эпилепсия I типа
<i>NHLRC1</i>	6p22.3	Субъединица убиквитин-лигазы	Миоклонус-эпилепсия Лафоры IIB типа
<i>PCDH19</i>	Xq22.1	Кальцийзависимый кадгерин, обеспечивает адгезию клеток в мозге	РЭЭ IX типа
<i>PLCB1</i>	20p12	Фосфолипаза C, β -субъединица. Обеспечивает сигналинг ацетилхолиновых рецепторов гиппокампа и формирование коры головного мозга	РЭЭ XII типа
<i>PNKP</i>	19q13.3	Фермент фосфатаза, обеспечивает фосфорилирование нуклеиновых кислот	РЭЭ X типа
<i>PRICKLE1</i>	12q12	Функции не изучены	Миоклонус-эпилепсия IB типа
<i>PRICKLE2</i>	3p14	Функции не изучены	Миоклонус-эпилепсия V типа
<i>PRRT2</i>	16p11.2	Трансмембранный белок	Семейные инфантильные судороги с пароксизмальным хореоатетозом
<i>SCN1A</i>	2q24.3	Натриевый канал I типа	<ul style="list-style-type: none"> • Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс II типа • Семейные фебрильные судороги IIIA типа • РЭЭ VI типа (синдром Драве)
<i>SCN2A</i>	2q24.3	Натриевый канал II типа	<ul style="list-style-type: none"> • РЭЭ XI типа • Доброкачественные семейные неонатальные судороги III типа
<i>SCN8A</i>	12q13.1	Натриевый канал VIII типа	РЭЭ XIII типа
<i>SCN9A</i>	2q24.3	Натриевый канал IX типа	<ul style="list-style-type: none"> • Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами VII типа • Семейные фебрильные судороги IIIB типа
<i>SLC25A22</i>	11p15.5	Транспортный белок митохондрий	РЭЭ III типа
<i>SCARB2</i>	4q21.1	Лизосомальный интегральный мембранный белок	Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия IV типа с почечной недостаточностью или без нее
<i>SCN1B</i>	19q13	β -субъединица натриевого канала I типа	Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами I типа
<i>SPTAN1</i>	9q31	Белок филаментов цитоскелета	РЭЭ V типа
<i>ST3GAL3</i>	1p34.1	Фермент семейства сиалилтрансфераз, функционирует на мембране аппарата Гольджи	РЭЭ XV типа
<i>STXBP1</i>	9q34	Синтаксинсвязанный белок. Регулирует функцию синаптических пузырьков	РЭЭ IV типа
<i>SZT2</i>	1p34.2	Гомолог белка судорожного порога 2	РЭЭ XVIII типа
<i>TBC1D24</i>	16p13.3	Активатор белков, координирующих транспорт внутриклеточных везикул	<ul style="list-style-type: none"> • РЭЭ XVI типа • Семейная инфантильная миоклоническая эпилепсия
<i>TRPM6</i>	9q21.13	Обеспечивает транспорт и гомеостаз магния	Судороги при гипомagneмии I типа

Обозначения: ГТФазы – ферменты гидролаз, которые связывают и гидролизуют гуанозинтрифосфат.

Наряду с вольтажзависимыми каналами существенная роль в формировании нервного импульса принадлежит рецепторактивируемым лигандзависимым кана-

лам (АТФ-активируемые (АТФ – аденозинтрифосфат), ГАМК-зависимые (ГАМК – γ -аминомасляная кислота) и др.), а также нейрональным никотиновым рецепторам ацетилхо-

Таблица 3. Гены, мутации в которых приводят к развитию моногенных вариантов ИГЭ с манифестацией в неонатальном или грудном возрасте

Вариант ИГЭ	OMIM	Ген	Хромосома	Наследование
Доброкачественные семейные неонатальные судороги				
I тип				
с миокимиями	121200	–	–	АД
изолированные миокимии	606437	<i>KCNQ2</i>	20q13	АД
II тип	121201	<i>KCNQ3</i>	8q24	АД
III тип	607745	<i>SCN2A</i>	1q24.3	АД
Пиридоксинзависимые судороги				
	266100	<i>ALDH7A1</i>	5q23.2	АР
Судороги при гипوماгнемии				
I тип	602014	<i>TRPM6</i>	9q21	АР
II тип	154020	<i>FXYD2</i>	11q23	АД
III тип (почечный)	248250	<i>CLDN16</i>	3q28	АД
IV тип	611718	<i>EGF</i>	4q25	АР
Семейные инфантильные судороги с пароксизмальным хореоатетозом				
	602066	<i>PRRT2</i>	16p11.2	АД

Обозначения здесь и в табл. 4–6: OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man (Менделевское наследование у человека – электронная база данных).

лина. Лигандзависимые каналы открываются, когда медиатор, связываясь с их наружными рецепторами, меняет их конформацию. Открываясь, они впускают ионы, изменяя этим мембранный потенциал. Лигандзависимые каналы почти нечувствительны к изменению мембранного потенциала. Они генерируют электрический потенциал, сила которого зависит от количества медиатора, поступающего в синаптическую щель, и времени, в течение которого он там находится.

Нейрональные никотиновые рецепторы ацетилхолина расположены в пресинаптических мембранах коры головного мозга, где обеспечивают возбуждение и торможение, высвобождение медиатора, выполняя функцию катионного канала. Эти рецепторы являются пентамерными комплексами с различными субъединицами.

Определение функции белковых продуктов генов, ответственных за возникновение моногенных вариантов ИГЭ, позволяет не только установить патогенетические механизмы отдельных генетических вариантов, но и подойти к разработке их более эффективного лечения [10].

Клинико-генетические особенности моногенных ИГЭ

Моногенные варианты ИГЭ могут манифестировать в разном возрасте, иметь различную тяжесть течения и наследоваться аутосомно-доминантно (АД), аутосомно-рецессивно (АР) и X-сцепленно рецессивно или X-сцепленно

доминантно. Наиболее часто ИГЭ возникают в раннем детском возрасте. В зависимости от возраста начала и характера течения заболевания можно выделить 4 основные группы моногенных вариантов ИГЭ:

- I группа – доброкачественная неонатальная эпилепсия;
- II группа – семейные фебрильные судороги;
- III группа – семейные генерализованные судороги с фебрильными судорогами плюс и АД-типом наследования;
- IV группа – РЭЭ.

I группа включает 4 генетических варианта доброкачественной неонатальной эпилепсии. Заболевание манифестирует на 2–8-й день жизни в виде внезапных множественных генерализованных полиморфных судорог, длящихся 1–2 мин и не сопровождающихся симптомами поражения ЦНС и значимым снижением когнитивных функций [6, 7]. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) наряду с диффузной эпилептической активностью, как правило, сохраняется основной ритм. Доброкачественное течение характерно также для пяти других генетических вариантов неонатальных судорог, для которых существует специфическая терапия – 4 вариантов гипوماгнемии и 1 варианта пиридоксинзависимых судорог. Внутривенное введение препаратов магния или пиридоксальфосфата полностью купирует судороги и предотвращает их повторное возникновение. При отсутствии адекватного лечения формируются гипотония и задержка психомоторного развития. Семейные инфантильные судороги с пароксизмальным хореоатетозом поддаются противосудорожной терапии или исчезают самостоятельно к 1 году, однако в возрасте от 6 до 23 лет у большинства больных возникает хореоатетоз. Генетические варианты этой группы ИГЭ (неонатальных эпилепсий) представлены в табл. 3.

Этиологическим фактором заболеваний этой группы в большинстве случаев являются мутации в генах двух субъединиц калиевых каналов и одной субъединицы натриевого канала. К возникновению гипوماгнемии приводят мутации в генах, продукты которых осуществляют абсорбцию магния в кишечнике, реабсорбцию магния в почечных канальцах или являются эпидермальными факторами роста.

II группа ИГЭ включает 11 генетических вариантов семейных фебрильных судорог. Примерно у 3% детей раннего возраста наблюдаются фебрильные судороги. Это самый частый тип судорог раннего детского возраста, на долю которых приходится около половины всех случаев судорожных пароксизмов [13, 19]. Заболевание манифестирует в возрасте от 3 мес до 4–5 лет при явлениях гипертермии. Клиническое течение этих вариантов моногенных судорог также доброкачественное. Психомоторное развитие детей не страдает. Симптомы заболевания, как правило, исчезают к 6 годам, однако в 10% случаев могут повторяться и в старшем возрасте. Генетические варианты этой группы заболеваний представлены в табл. 4. Из нее видно, что заболевания этой группы имеют в основном АД-тип на-

следования и только XI тип наследуется АР. Все гены заболеваний этой группы картированы, однако идентифицированы только пять из них. Продуктами двух из этих генов являются субъединицы натриевых каналов, а одного – рецептор ГАМК, выполняющий роль субстратзависимого канала. Продуктами двух других генов являются активатор путей сигнальной трансдукции клетки и фермент карбопептидаза, участвующий в биосинтезе нейрональных белков [18].

III группа ИГЭ включает 8 генетических вариантов, наследуемых по АД-типу (табл. 5).

Заболевания этой группы манифестируют с 6 мес до 6 лет с фебрильных судорог. Затем присоединяются полиморфные судороги, которые могут быть как фебрильными, так и афебрильными [20].

Все гены, ответственные за возникновение заболеваний этой группы, картированы, однако идентифицированы только пять из них. Выявлено, что продукты этих генов являются отдельными субъединицами натриевых и ГАМК-зависимых ионных каналов.

IV группа ИГЭ представлена 18 генетическими вариантами РЭЭ.

Эта группа тяжелых форм эпилепсий впервые была описана S. Ohtahara et al. в 1976 г. и составляет 1% от всех эпилепсий, возникающих в детском возрасте [18]. Серийные тонические судороги или спазмы, реже миоклонии возникают в возрасте от нескольких дней до 6 мес и являются первыми симптомами заболевания. В дальнейшем они приводят к выраженной задержке психомоторного развития, появлению очаговой неврологической симптоматики (диффузная мышечная гипотония, сменяющаяся спастикой, атаксия, дискинезия, диспраксия), а также к снижению интеллекта, которое в ряде случаев сопровождается агрессивным поведением и развитием психических расстройств. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга часто выявляются атрофические процессы в мозжечке и больших полушариях, гипоплазия мозолистого тела и увеличение размеров IV желудочка. На ЭЭГ наблюдается специфический паттерн “вспышка-угнетение”. В 75% случаев РЭЭ трансформируется в синдром Веста, и тогда на ЭЭГ регистрируется специфическая гипсаритмия. Все заболевания этой группы характеризуются тяжелым прогрессирующим течением с наличием судорог, резистентных к терапии антиконвульсантами [14, 20, 21]. Гены всех вариантов этой группы заболеваний локализованы, и идентифицированы их белковые продукты (табл. 6).

Из табл. 6 видно, что 8 генетических вариантов РЭЭ имеют АД-тип наследования, шесть – АР, три – X-сцепленный рецессивный тип наследования и один – X-сцепленный доминантный. Белковые продукты генов, мутации в которых приводят к возникновению заболеваний этой группы, выполняют различные функции. Пять из них являются ферментами, участвующими в обеспечении биохимических процессов в нейронах, шесть – субъединицами натриевых, калиевых и

Таблица 4. Генетические варианты семейных фебрильных судорог

Тип	ОМIM	Ген	Хромосома	Наследование
I	121210	–	8q13–q21	АД
II	602477	–	19p	АД
IIIА	604403	<i>SCN1A</i>	2q24	АД
IIIВ	613863	<i>SCN9A</i>	2q24	АД
IV	604352	<i>GPR98</i>	5q14	АД
V	609255	–	6q	АД
VI	609253	–	19p	АД
VII	611515	–	21q22	АД
VIII	611277	<i>GABRG2</i>	5q31	АД
IX	611634	–	3p24	АД
X	612637	–	3q26	АД
XI	614418	<i>CPA6</i>	8q13.2	АР

Таблица 5. Генетические варианты ИГЭ с фебрильными судорогами плюс и АД-типом наследования

Тип	ОМIM	Ген	Хромосома
I	604233	<i>SCN1B</i> (натриевый канал)	19q13
II	604403	<i>SCN1A</i> (натриевый канал)	2q24.3
III	611277	<i>GABRG2</i>	5q34
IV	609800	Неизвестен	2p24
V	613060	<i>GABRD</i>	1p36
VI	612279	Неизвестен	8p21
VII	613863	<i>SCN9A</i> (натриевый канал)	2q24.3
VIII	613828	Неизвестен	6q16.3

ГАМК-зависимых каналов, три – структурными белками нейронов коры головного мозга, два – транспортными белками и один – транскрипционным фактором [11, 12]. Функции двух белковых продуктов окончательно не выяснены.

Самым частым генетическим вариантом РЭЭ, на долю которого приходится до 30% заболеваний этой группы, является IV тип, обусловленный мутациями в гене *STXBP1*, локализованном на хромосоме 9q34.11. Белковый продукт этого гена регулирует процесс высвобождения медиатора из синаптических везикул. Клинические проявления этого типа РЭЭ характеризуются полиморфными судорожными пароксизмами, возникающими в первые 3 мес жизни (чаще в первые недели) и сопровождающимися задержкой психоэмоционального развития, спастической пара- или тетраплегией. Через 3 мес от начала заболевания формируется синдром Веста, а к 1–3 годам – синдром Леннокса–Гасто. На МРТ отмечаются истончение мозолистого тела и атрофия коры головного мозга.

Еще одним распространенным генетическим вариантом РЭЭ является VI тип, описанный впервые в 1978 г. С. Dravet и известный под названием “синдром Драве” [8]. Заболевание наследуется АД и обусловлено мутациями в

Таблица 6. Генетические варианты РЭЭ

Тип	OMIM гена OMIM типа	Ген	Продукт гена	Хромосома	Тип наследования
I	300382 308350	<i>ARX</i>	Гомеодоменный белок – транскрипционный фактор в раннем эмбриогенезе и функционировании ЦНС	Xq21.3	X-сцепленный рецессивный
II	300203 300672	<i>CDKL5</i>	Циклинзависимый киназоподобный фермент сериновая протеинкиназа. Экспрессируется в нервной системе в течение синаптогенеза и развития, взаимодействует с MeCP2	Xp22.13	X-сцепленный доминантный
III	609302 609304	<i>SLC25A22</i>	Транспортный белок для внутренней мембраны митохондрий (транспортер глутамата)	11p15.5	АР
IV	612164 602926	<i>STXBP1</i>	Синтаксинсвязывающий белок, регулирует функцию синаптических везикул	9q34.11	АД
V	613477 182810	<i>SPTAN1</i>	α -субъединица незритроидного спектрина. Нитевидный белок цитоскелета (структурный белок мембраны нейронов). Участвует в межрецепторном взаимодействии	9q31.1	АД
VI	607208 182389	<i>SCN1A</i>	α -субъединица нейронального натриевого канала I типа	2q24.3	АД
VII	602235 613720	<i>KCNQ2</i>	Белок калиевого вольтажзависимого канала нейронов	20q13.33	АД
VIII	300607 300429	<i>ARHGEF9</i>	Фермент семейства ГТФаз коллибистин (collybistin), специфичный для мозга белок. Играет роль в формировании кластера рецепторов глицина и ингибиторов ГАМК на постсинаптической мембране	Xq11.1–Xq12	X-сцепленный рецессивный
IX	300460 300088	<i>PCDH19</i>	Протокадерин – структурный белок семейства кальцийзависимых белков. Осуществляет межклеточную адгезию. Экспрессируется в коре и гиппокампе	Xq22.1	X-сцепленный рецессивный
X	605610 613402	<i>PNKP</i>	Фермент полинуклеотидкиназа-3-фосфатаза. Катализирует фосфорилирование нуклеиновых кислот	19q13.33	АР
XI	182390 613721	<i>SCN2A</i>	α -субъединица вольтажзависимого натриевого канала II типа	2q24.3	АД
XII	607120 613722	<i>PLCB1</i>	Фосфолипаза C, β_1 -субъединица. Катализирует ключевой этап внутриклеточной сигнальной трансдукции. Экспрессируется в коре, гиппокампе и обонятельных луковицах	20p12.3	АР
XIII	600702 614558	<i>SCN8A</i>	α -субъединица вольтажзависимого натриевого канала VIII типа	12q.13.13	АД
XIV	608167 607596	<i>KCNT1</i>	Активируемый натрием калиевый канал	9q34.3	АД
XV	606494 615006	<i>ST3GAL3</i>	Фермент β -галактозид- α -2,3-сиалилтрансфераза-3 на мембране аппарата Гольджи, которая формирует эпитоп гликопротеинов, образующих гликосомальные комплексы для регуляции процессов распознавания и комплементации клеток	1p34.1	АР
XVI	613577 615338	<i>TBC1D24</i>	Координирует ГТФазные белки для цепей транспорта внутриклеточных везикул	16p13.3	АР
XVII	139311 615473	<i>GNAO1</i>	Гуанин-нуклеотидсвязывающий белок	16q.12.2	АД
XVIII	615463 615476	<i>SZT2</i>	Гомолог белка судорожного порога 2	1p34.2	АР

гене *SCN1A*, локализованном на хромосоме 2q24.3. Первые признаки заболевания возникают на 1-м году жизни и представляют собой миоклонии или генерализованные тонико-клонические судороги, часто провоцируемые приемом горячей ванны. В первые месяцы от манифестации заболевания на ЭЭГ эпиактивность не регистрируется. Генерализованные комплексы спайк-волна выявляются по мере прогрессирования болезни на фоне резистентности к противосудорожной терапии. На 2-м году жизни появляется очаговая неврологическая симптоматика, чаще в виде пирамидных симптомов и спиноцеребеллярной атаксии. Психоречевое развитие останавливается.

Остальные генетические варианты РЭЭ встречаются реже (некоторые из них описаны в единичных случаях). Их клинические проявления в значительной степени сходны. Однако существуют некоторые отличительные особенности фенотипа отдельных генетических вариантов РЭЭ.

При двух вариантах с X-сцепленным рецессивным типом наследования в ряде случаев клинические проявления регистрируются у женщин – гетерозиготных носительниц мутации в генах *ARX* и *PCDH19*. Так, у носительниц мутаций в гене *ARX*, ответственном за возникновение РЭЭ I типа, могут возникать редкие эпилептические пароксизмы, не сопровождающиеся очаговой неврологической симптома-

тикой и деменцией. Носительницы мутаций в гене *PCDH19*, ответственном за возникновение РЭЭ IX типа, склонны к психическим расстройствам и депрессии. У больных мужского пола эпилептические приступы при этом типе РЭЭ часто ассоциируются с лихорадкой и по мере прогрессирования заболевания сопровождаются психическими расстройствами и агрессивным поведением.

При РЭЭ II типа, наследуемой X-сцепленно доминантно, умеренно выраженные клинические симптомы чаще наблюдаются у лиц женского пола. У лиц мужского пола заболевание протекает тяжелее и часто приводит к летальному исходу в раннем возрасте. При VII типе РЭЭ судорожные приступы могут временно самостоятельно исчезать между 3-м и 4-м годом жизни, несмотря на отмечавшуюся ранее резистентность к противосудорожной терапии. Отличительной особенностью клинической картины РЭЭ VIII типа являются судорожные пароксизмы, провоцируемые тактильной стимуляцией и эмоциями. Отличительной особенностью РЭЭ XII и XV типов является наличие в клинической картине слабости аксиальных групп мышц на фоне спастического тетрапареза. В клинической картине РЭЭ XIII типа присутствуют расстройства координации, а РЭЭ XIV типа манифестирует с фокальных судорожных пароксизмов со вторичной генерализацией к 6 мес. По мере прогрессирования заболевания у больного нарушается контроль зрения и возникают миоклонические подергивания лицевой мускулатуры.

Таким образом, многие распространенные моногенные генетические варианты как доброкачественных, так и злокачественных ИГЭ (22 из 44) обусловлены мутациями в генах, кодирующих натриевые, калиевые и ГАМК-зависимые каналы нейронов, а также ферменты и никотиновые холиновые рецепторы, функционирование которых обеспечивает прохождение нервного импульса в нейронах коры головного мозга. Известно, что терапевтический эффект большинства противозэпилептических препаратов основан на модуляции потенциалзависимых и лигандзависимых каналов нейронов коры головного мозга, усилении тормозной синаптической передачи или торможении активирующей синаптической передачи. Однако точный механизм того, как это препятствует развитию судорог, известен не для всех препаратов. Выявлено, что топирамат и фелбамат влияют

на функционирование ГАМК-зависимых каналов, а активность натриевых каналов мозга регулируется фенитоином, ламотриджином, карбамазепином, окскарбазепином и, в некоторой степени, зонисамидом в основном или частично за счет блокады высокочастотной спайковой активности [1, 14]. Однако при выборе терапевтической стратегии необходимо иметь в виду, что описанные к настоящему времени мутации обладают различным эффектом. Например, часть мутаций в гене *SCN1A*, кодирующем α -субъединицу натриевого канала, обуславливают усиление функции канала, что приводит к его длительному открытию, другие ослабляют функцию канала и тем самым затрудняют его открытие. Анализ функциональной значимости мутаций важен при планировании лечебных мероприятий.

Полученные результаты исследований свидетельствуют о необходимости создания новой классификации моногенных ИГЭ, в основу которой будут положены как особенности клинических проявлений и течения заболевания, так и различия в их этиологии.

Список литературы

1. Власов П.Н. и др. // Кач. клин. практ. 2008. № 3. С. 12.
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М., 2000.
3. Петрухин А.С. и др. Эпилептология детского возраста. М., 2000.
4. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей: Руководство для врачей. М., 1999.
5. George A.L. Jr. // Arch. Neurol. 2004. V. 61. P. 473.
6. Bjerre I., Corelius E. // Acta Paediatr. Scand. 1968. V. 57. P. 557.
7. Deprez L. et al. // Neurology. 2009. V. 72. № 3. P. 273.
8. Dravet C. // Vie Med. 1978. V. 8. P. 543.
9. Engel J. Jr. // Epilepsia. 2006. V. 47. P. 1558.
10. Gurnett C.A. et al. // Arch. Neurol. 2007. V. 64. P. 324.
11. Harkin L.A. et al. // Brain. 2007. V. 130. P. 843.
12. Harkin L.A. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. 70. P. 530.
13. Hurst D.L. // Epilepsia. 1990. V. 31. № 4. P. 397.
14. Kural Z., Ozer A.F. // Epilepsy Res. Treat. 2012. V. 2012. P. 205131.
15. Lenzen K.P. et al. // Epilepsia. 2005. V. 46. P. 1637.
16. Lu Y., Wang X. // Neurol. Res. 2009. V. 31. № 3. P. 135.
17. Oka E. et al. // Epilepsia. 1995. V. 36. № 7. P. 658.
18. Ohtahara S. et al. // No To Hattatsu. 1976. V. 8. P. 270.
19. Pal D.K. et al. // Neurology. 2003. V. 60. P. 410.
20. Scheffer I.E., Berkovic S.F. // Brain. 1997. V. 120. P. 479.
21. Singh R. et al. // Ann. Neurol. 1999. V. 45. P. 75.
22. Stogmann E. et al. // Neurology. 2006. V. 67. P. 2029.



Продолжается подписка
на научно-практический журнал

“АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб. Подписной индекс 37211.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Редакционную подписку на этот и любой другой журнал
издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru>
или по телефону: (495) 730-63-51