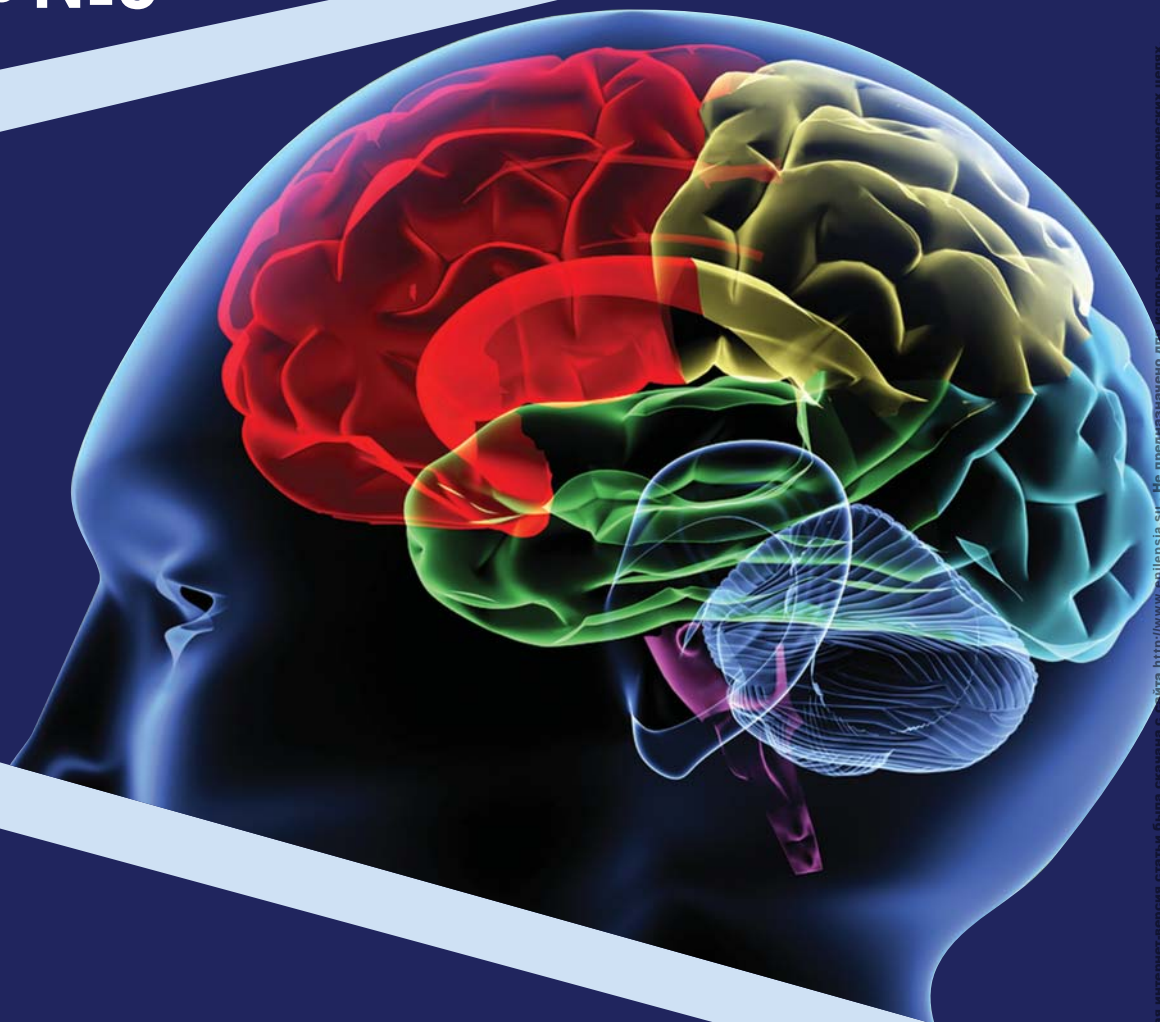


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2013 Том 5 №3



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ СИСТЕМЫ P450 CYP2C9 И CYP2C19 У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Гузева О.В., Имянитов Е.Н.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава РФ

Резюме: исследование полиморфизма генов детоксикации системы P450 CYP2C9 и CYP2C19 у детей с эпилепсией. Цель исследования – обоснование эффективной терапии детей с тяжелыми формами эпилепсии на основе исследования у них полиморфизма генов детоксикации CYP2C9 и CYP2C19 системы P450. Материалы и методы: обследованы дети с тяжелыми формами эпилепсии, из которых 46 (53,49%) мальчиков, 40 (46,51%) девочек. Возраст детей – от 3 месяцев до 17 лет. У детей диагностированы формы эпилепсии, проведен анализ осложнений от приема антиэпилептических препаратов, выявлены дети с редкими генотипами как с резистентной, так и нерезистентной формой заболевания. Результаты: заболевание оказалось резистентным у 56 (65,12%) обследованных детей, из которых 28 (50%) мальчиков и 28 (50%) девочек. Резистентная форма эпилепсии в 100% случаев наблюдалась у детей с эпилептическими энцефалопатиями и в 63,83% случаев – у детей с симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией (с вторичной генерализацией и без нее). У 67 (77,91%) детей проводилась монотерапия вальпроатами, у 10 (11,63%) детей – политерапия с участием вальпроатов, у 9 (10,47%) детей лечение осуществлялось другими АЭП. У детей с нерезистентной формой эпилепсии осложнения при приеме АЭП чаще наблюдались с идиопатическими формами эпилепсии. Полиморфизм исследованных генов обнаружен у 43 (50%) детей с эпилепсией, причем в 36 (83,72%) случаях редкие генотипы выявлены у детей с резистентной формой заболевания и в 7 (16,28) случаях – у детей с нерезистентной формой заболевания. У детей, имеющих полиморфные гены CYP2C9 и CYP2C19, услов-

ная средняя суточная доза вальпроатов (30,56 мг/кг) превышала среднюю суточную дозу вальпроатов у детей, не имеющих полиморфизма этих генов (27,91 мг/кг). Заключение: у 50% детей с тяжелыми формами эпилепсии выявлен полиморфизм генов CYP2C9 и CYP2C19 системы P450, причем в 41,86% случаев редкие генотипы установлены у детей с резистентной формой эпилепсии. Поэтому терапию таких детей следует проводить с учетом результатов генетического исследования, определяющего наличие или отсутствие полиморфных генов CYP2C9 и CYP2C19.

Ключевые слова: тяжелые формы эпилепсии, гены детоксикации CYP2C9 и CYP2C19 системы P450, резистентная и нерезистентная формы заболевания, терапия антиэпилептическими препаратами.

Введение

За последнее время накоплено большое число данных о том, что генетический полиморфизм является основой индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам. Именно поэтому анализ генетического полиморфизма является чрезвычайно актуальной задачей. Выявление ассоциаций полиморфных аллелей генов с конкретным заболеванием и ответом на лекарственную терапию позволяет не только выявлять механизмы заболевания и исследовать его природу, но и разрабатывать подходы к «персонализированной» медицине, то есть лечению, учитывающему биохимическую индивидуальность каждого пациента.

Кроме того, показана важная роль полиморфизма генов цитохромов CYP2C9 и CYP2C19 в метаболизме антиконвульсантов [7].

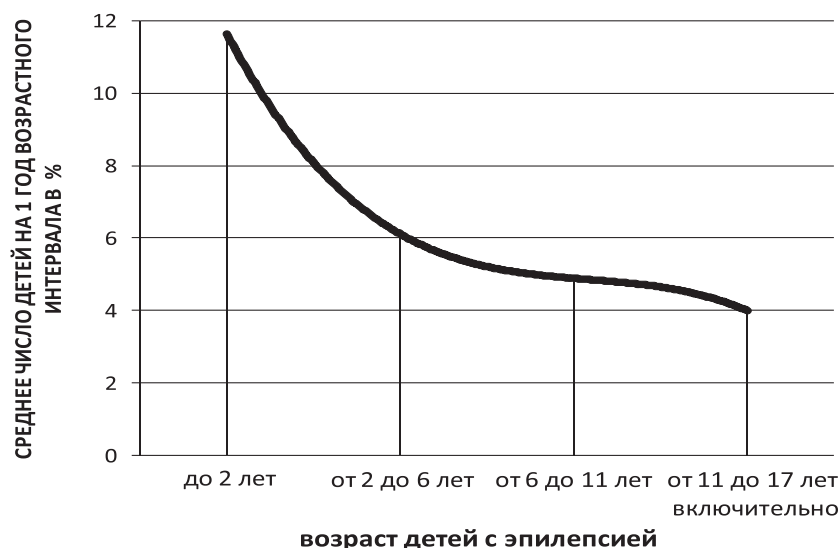


Рисунок 1. Число детей с эпилепсией в зависимости от возраста на момент обследования.

Цитохром Р-450 имеет множество изоформ – изоферментов, которых на данный момент выделено более тысячи [5].

Цель данного исследования заключалась в обосновании эффективной терапии детей с тяжелыми формами эпилепсии на основе исследования у них полиморфизма генов детоксикации CYP2C9 и CYP2C19 системы P450.

Материалы и методы

Гены детоксикации CYP2C9 и CYP2C19 системы P450 изучались у 86 детей с тяжелыми формами эпилепсии. Среди обследованных детей 46 (53,49%)

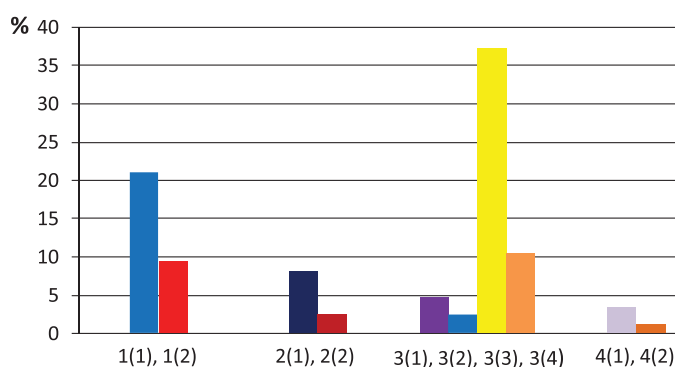


Рисунок 2. Распределение детей по формам эпилепсии:

- 1(1) - генерализованная симптоматическая эпилепсия
- 1(2) - генерализованная условно симптоматическая эпилепсия
- 2(1) - эпилептическая энцефалопатия (синдром Веста)
- 2(2) - эпилептическая энцефалопатия (синдром Леннокса-Гасто)
- 3(1) - симптоматическая фокальная эпилепсия
- 3(2) - условно симптоматическая фокальная эпилепсия
- 3(3) - симптоматическая фокальная эпилепсия с вторичной генерализацией
- 3(4) - условно симптоматическая фокальная эпилепсия с вторичной генерализацией
- 4(1) - идиопатическая генерализованная эпилепсия
- 4(2) - идиопатическая фокальная эпилепсия

мальчиков и 40 (46,51%) девочек. Возраст детей составлял от 3 месяцев до 17 лет, причем в возрасте до 2 лет оказались 20 (23,26%) детей, от 2 до 6 лет – 21 (24,42%) ребенок, от 6 до 11 лет – 21 (24,42%) ребенок и от 11 до 17 лет включительно – 24 (27,91%) ребенка. Наглядно распределение числа детей с эпилепсией по возрасту представлено на рисунке 1.

Следует отметить, что большинство детей с эпилепсией в возрасте до 2 лет и от 11 до 17 лет – девочки (55 и 58,33% соответственно), а в возрасте от 2 до 6 лет и от 6 до 11 лет – мальчики (71,43 и 57,14% соответственно).

Результаты и их обсуждение

Комплексное обследование детей, у которых проводилось исследование генов CYP2C9 и CYP2C19 системы P450 [6,8,9], включало изучение клинических и электрофизиологических данных с использованием видео-ЭЭГ-мониторинга [2-4]. Оно позволило уточнить диагнозы детей: 26 (30,23%) детей оказались с генерализованными симптоматическими и криптогенными формами эпилепсии, 9 (10,47%) детей – с эпилептической энцефалопатией (синдромы Веста и Леннокса-Гасто), 47 (54,65%) детей – с симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией (с вторичной генерализацией и без нее) и 4 (4,65%) детей – с идиопатическими формами эпилепсии (генерализованными и фокальными) (см. рис. 2).

В качестве осложнений лекарственной терапии чаще встречались лимфоцитоз, снижение калия, кальция, магния, фосфора, увеличение β-липопротеидов, холестерина, щелочной фосфатазы, мочевины, АЛТ и АСТ, соли в моче, диспротеинемия, анизоцитоз, гипохромия.

Заболевание оказалось резистентным у 56 (65,12%) обследованных детей, из которых 28 (50%) мальчиков и 28 (50%) девочек. Нерезистентная форма эпилепсии выявлена у 30 (34,88%) детей – 18 (60%) мальчиков и

Диагноз	Число детей			
	всего	с резистентной формой эпилепсии	с нерезистентной формой эпилепсии и осложнениями от приема АЭП	с нерезистентной формой эпилепсии без осложнений от приема АЭП
Генерализованная симптоматическая и криптогенная эпилепсия	26	15 (57,69%)	5 (19,23%)	6 (23,08%)
Эпилептическая энцефалопатия (синдромы Веста и Леннокса-Гасто)	9	9 (100%)	0	0
Симптоматическая и и криптогенная фокальная эпилепсия (с вторичной генерализацией и без нее)	47	30 (63,83%)	9 (19,15%)	8 (17,02%)
Идиопатические формы эпилепсии (генерализованные и фокальные)	4	2 (50%)	2 (50%)	0
Всего	86	56 (65,12%)	16 (18,60%)	14 (16,28%)

Таблица 1. Распределение детей с различными формами эпилепсии в зависимости от тяжести течения заболевания.

12 (40%) девочек, причем она сопровождалась осложнениями от приема АЭП у 16 (53,33%) детей.

Распределение детей в зависимости от тяжести течения заболевания наглядно представлено на рисунке 3.

Распределение детей с различными формами эпилепсии в зависимости от тяжести течения заболевания наглядно представлено в таблице 1 и на рисунке 4.

Резистентная форма эпилепсии чаще наблюдалась у детей с эпилептическими энцефалопатиями (в 100% случаев) и у детей с симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией (с вторичной генерализацией и без нее) (в 63,83% случаев). У детей с нерезистентной формой эпилепсии осложнения при приеме АЭП чаще наблюдались с идиопатическими формами эпилепсии.

Полиморфизм исследованных генов обнаружен у 43 (50%) детей с эпилепсией. У детей с резистентной формой заболевания редкие генотипы выявлены в 36 (83,72%) случаях, у детей с нерезистентной формой заболевания – в 7 (16,28) случаях, причем в 5 (71,43%) случаях – при наличии у детей осложнений от приема АЭП, и в 2 (28,57%) случаях – при отсутствии этих осложнений.

Частота встречаемости различных генотипов генов CYP2C9 и CYP2C19 у детей с эпилепсией представлена в таблице 2.

Таким образом, по одному редкому генотипу генов CYP2C9, CYP2C19 встречалось у 35 (40,70%) детей, по два редких генотипа этих генов – у 8 (9,30%) детей.

Согласно данным таблицы 2, генотип *1/*1 гена CYP2C9 выявлен у 56 (65,12%) детей с эпилепсией, гена CYP2C19 – у 65 (75,58%) детей с эпилепсией, генотип *1/*2 гена CYP2C9 – у 14 (16,28%) детей, гена CYP2C19 – у 20 (23,26%) детей, генотип *1/*3 гена CYP2C9 – у 15 (17,44%) детей. Генотип *1/*3 гена CYP2C19 у детей с эпилепсией не выявлен, генотип *2/*2 гена CYP2C9 выявлен только у одного (1,16%) ребенка, гена CYP2C19 – тоже у одного (1,16%) ребенка.

Достоверность отличия в частоте выявления раз-

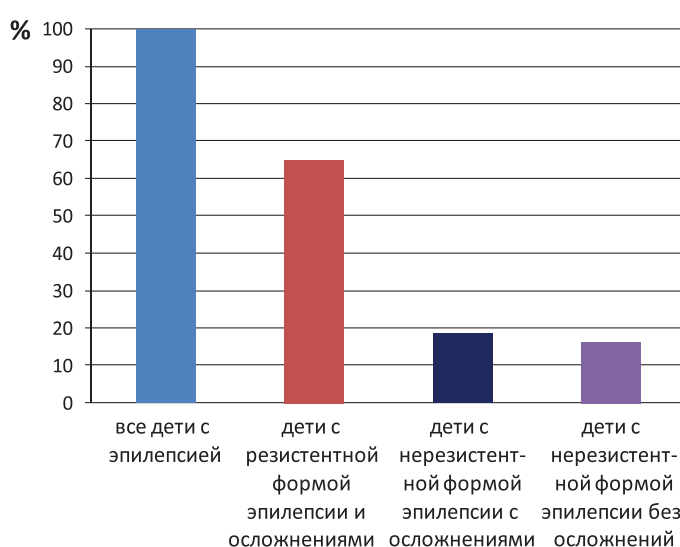


Рисунок 3. Распределение детей в зависимости от тяжести течения эпилепсии.

Дети с генотипами генов CYP2C9, CYP2C19	Число детей с выявленными генотипами
*1/*1, *1/*1	43 (50%)
*1/*1, *1/*2	12 (13,95%)
*1/*2, *1/*1	9 (10,47%)
*1/*3, *1/*1	12 (13,95%)
*1/*3, *1/*2	3 (3,49%)
*1/*2, *1/*2	5 (5,81%)
*2/*2, *1/*1	1 (1,16%)
*1/*1, *2/*2	1 (1,16%)

Таблица 2. Число детей с выявленным полиморфизмом генов CYP2C9 и CYP2C19.

личных генотипов генов CYP2C9 и CYP2C19 системы P450 у детей с эпилепсией вычислялась по точному методу Фишера [1], результаты вычислений приведены в таблице 3.

Таким образом, с вероятностью, близкой к 1, выявлено достоверно большее число детей с содержани-

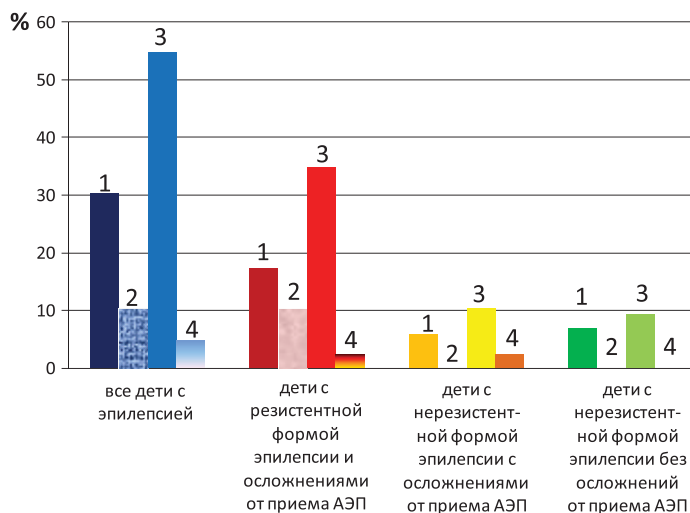


Рисунок 4. Распределение детей с различными формами эпилепсии в зависимости от тяжести течения эпилепсии:

- 1 - генерализованная симптоматическая (и условно симптоматическая) эпилепсия
- 2 - эпилептическая энцефалопатия (синдромы Веста и Леннокса-Гасто)
- 3 - симптоматическая (и условно симптоматическая) фокальная эпилепсия (с вторичной генерализацией и без нее)
- 4 - идиопатические формы эпилепсии (генерализованные и фокальные)

ем редкого генотипа *1/*3 гена CYP2C9, чем гена CYP2C19. С вероятностью 0,96 у детей достоверно чаще выявлялся генотип *1/*1 гена CYP2C9, чем гена

CYP2C19, а редкий генотип *1/*2 гена CYP2C19 с вероятностью 0,92 выявлялся достоверно чаще, чем гена CYP2C9.

Распределение полиморфизма исследованных генов у детей с различными формами эпилепсии в зависимости от тяжести течения заболевания наглядно представлено в таблице 4.

Большинство детей, у которых наблюдался хотя бы один редкий генотип для генов CYP2C9 и CYP2C19, имели резистентную форму эпилепсии (83,72%), при нерезистентной форме заболевания чаще полиморфизм этих генов выявлялся у детей, имеющих осложнения от приема АЭП (5,81%). Реже полиморфизм генов CYP2C9 и CYP2C19 встречался при идиопатических формах эпилепсии.

Резистентная форма эпилепсии чаще наблюдалась у детей с эпилептическими энцефалопатиями (в 100% случаев) и у детей с симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией (с вторичной генерализацией и без нее) (в 63,83% случаев). У детей с нерезистентными формами эпилепсии осложнения при приеме АЭП чаще наблюдались при идиопатических формах эпилепсии.

Монотерапия вальпроатами проводилась у 67 (77,91%) детей, политерапия с участием вальпроатов – у 10 (11,63%) детей, лечение другими АЭП осуществлялось у 9 (10,47%) детей. Лечение 39 (45,35-45,35%) детей с полиморфизмом исследованных генов проводилось вальпроатами, 33 (84,62-38,37%) из этих детей имели резистентную форму эпилепсии, 6 (15,38%) – нерезистентную. Наглядно данные о ле-

Генотип	Число детей с геном CYP2C9	Число детей с геном CYP2C19	Достоверность различия числа детей с данным генотипом генов CYP2C9 и CYP2C19 (Точный метод Фишера)
*1/*1	56	65	0,04
*1/*2	14	20	0,08
*1/*3	15	0	1,6 * 10 ⁻⁵

Таблица 3. Достоверность различия в содержании у детей с эпилепсией генов *1/*1, *1/*2, *1/*3 в генотипах CYP2C9 и CYP2C19 системы P450.

Диагноз	Число детей с редкими генотипами			
	всего детей	с резистентной эпилепсией	с нерезистентной эпилепсией с осложнениями от приема АЭП	с нерезистентной эпилепсией без осложнений от приема АЭП
Генерализованная симптоматическая и криптогенная эпилепсия	11 (42,31%)	9(81,82%)	2 (18,18%)	–
Эпилептическая энцефалопатия (синдромы Веста и Леннокса-Гасто)	5 (55,56%)	5 (100%)	–	–
Симптоматическая и криптогенная фокальная эпилепсия (с вторичной генерализацией и без нее)	26 (55,32%)	21 (80,77%)	3 (11,54%)	2 (7,69%)
Идиопатические формы эпилепсии (генерализованные и фокальные)	1 (25%)	1 (100%)	–	–
Всего	43 (50%)	36 (83,72%)	5 (11,63%)	2 (4,65%)

Таблица 4. Встречаемость редких генотипов генов CYP2C9 и CYP2C19 у детей с различными формами эпилепсии в зависимости от тяжести течения заболевания идиопатических форм эпилепсии (генерализованных и фокальных).

чении детей вальпроатами и другими АЭП представлены на рисунке 5.

Следует также отметить, что 39 (45,35%) детей с эпилепсией, имеющих редкие генотипы генов CYP2C9 и CYP2C19, получали среднесуточную дозу вальпроатов от 1 до 75 мг/кг, а 38 (44,19%) детей с эпилепсией, не имеющих полиморфизма этих генов, получали среднесуточную дозу вальпроатов от 10 до 62,5 мг/кг. Таким образом, условная средняя суточная доза вальпроатов у детей, имеющих редкие генотипы генов CYP2C9 и CYP2C19 (30,56 мг/кг), превышала среднюю суточную дозу вальпроатов у детей, не имеющих редкие генотипы этих генов (27,91 мг/кг).

Следует также отметить, что 39 (45,35%) детей с эпилепсией, имеющих полиморфизм генов CYP2C9 и CYP2C19, получали среднесуточную дозу вальпроатов от 1 до 75 мг/кг, а 38 (44,19%) детей с эпилепсией, не имеющих полиморфизма этих генов, получали среднесуточную дозу вальпроатов от 10 до 62,5 мг/кг. Таким образом, условная средняя суточная доза вальпроатов у детей, имеющих полиморфные гены CYP2C9 и CYP2C19 (30,56 мг/кг), превышала среднюю суточную дозу вальпроатов у детей, не имеющих полиморфизма этих генов (27,91 мг/кг).

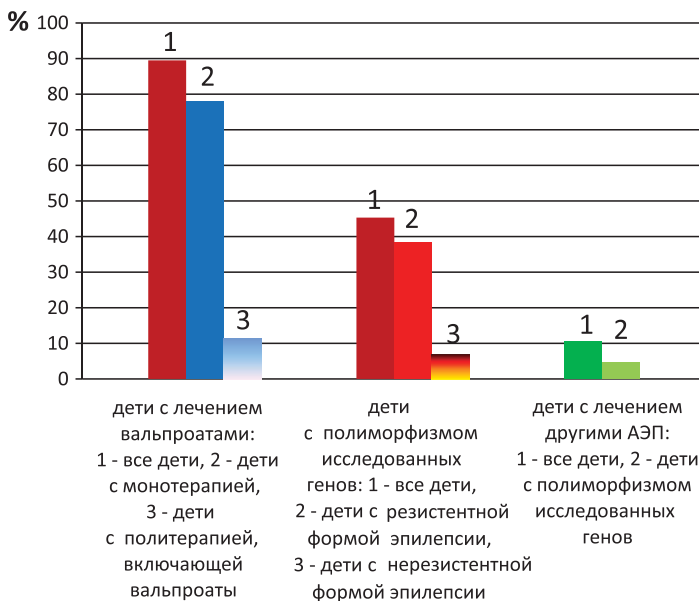


Рисунок 5. Распределение детей при лечении вальпроатами и другими АЭП.

Распределение детей с различными формами эпилепсии при лечении их вальпроатами и другими АЭП приведено в таблице 5.

Диагноз	Число детей						
	с лечением вальпроатами			с лечением вальпроатами с полиморфными генами			в т.ч. с полиморфными генами, с терапией другими АЭП
	всего детей	дети с монотерапией	дети с поли-терапией, включающей вальпроаты	всего детей	дети с резистентной формой эпилепсии	дети с нерезистентной формой эпилепсии	
Генерализованная симптоматическая и криптогенная эпилепсия	24 (27,91%)	21 (87,5%)	3 (12,5%)	11 (45,83%)	9 (81,82%)	2 (18,18%)	2 (2,33%)
Эпилептическая энцефалопатия (синдромы Веста и Леннокса-Гасто)	9 (10,47%)	7 (77,78%)	2 (22,22%)	5 (55,56%)	5 (100%)	0	0
Симптоматическая и криптогенная фокальная эпилепсия (с вторичной генерализацией и без нее)	40 (46,51%)	38 (95%)	2 (5%)	22(55%)	18 (81,82 %)	4 (18,18%)	7 (8,14%), из них 4 – с полиморфизмом генов
Идиопатические формы эпилепсии (генерализованные и фокальные)	4 (4,65%)	2 (50%)	2 (50%)	1 (25%)	1 (100%)	0	0
Всего	77 (89,53%)	68 (88,31%)	9 (11,69%)	39 (50,65%)	33 (84,62%)	6 (15,38 %)	9 (10,47%), из ни 4 – с полиморфизмом генов

Таблица 5. Терапия детей с различными формами эпилепсии в зависимости от наличия редких генотипов генов CYP2C9 и CYP2C19.

Примечание. Процент детей, получавших лечение вальпроатами и другими АЭП, вычислялся от общего числа детей с эпилепсией; процент детей, принимавших вальпроаты в поли-терапии и монотерапии, вычислялся от общего числа детей с терапией вальпроатами; процент детей с резистентной и нерезистентной формами эпилепсии, имеющих полиморфные гены CYP2C9 и CYP2C19, вычислялся от общего числа детей с терапией вальпроатами.

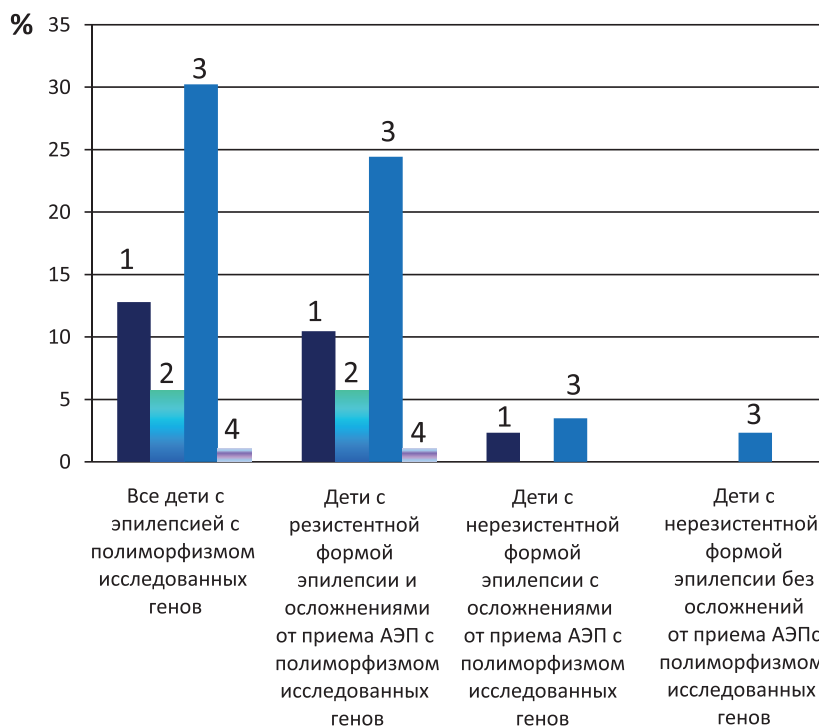


Рисунок 6. Распределение полиморфизма исследованных генов у детей с различными формами эпилепсии в зависимости от тяжести течения заболевания:

- 1 - генерализованная симптоматическая и криптогенная эпилепсия
- 2 - эпилептическая энцефалопатия (синдромы Веста и Леннокса-Гасто)
- 3 - симптоматическая и криптогенная фокальная эпилепсия (с вторичной генерализацией и без нее)
- 4 - идиопатические формы эпилепсии (генерализованные и фокальные)

Распределение полиморфных генов системы P450 CYP2C9 и CYP2C19 у детей с различными формами эпилепсии в зависимости от тяжести течения заболевания представлено на рисунке 6.

Таким образом, у детей с наличием полиморфных генов CYP2C9 и CYP2C19 наблюдалась только резистентная форма эпилептической энцефалопатии и идиопатической эпилепсии. У детей с генерализованной симптоматической и криптогенной эпилепсией и с симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией (с вторичной генерализацией и без нее) нерезистентная форма заболева-

ния отмечалась соответственно в 7,69 и 10,64% случаев.

Заключение

У 50% детей с тяжелыми формами эпилепсии выявлен полиморфизм генов CYP2C9 и CYP2C19 системы P450, причем в 41,86% случаев редкие генотипы установлены у детей с резистентной формой эпилепсии. Поэтому терапию таких детей следует проводить с учетом результатов генетического исследования, определяющего наличие или отсутствие полиморфных генов CYP2C9 и CYP2C19.

Литература:

1. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. М. 1990; 176 с.
2. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М. 2007; 568 с.
3. Гузева О.В. Значение комплексного клинико-электрофизиологического обследования в дифференциальной диагностике и обосновании лечения пароксизмальных расстройств сознания у детей. Якутский медицинский журнал: Научно-практический журнал якутского научного центра комплексных медицинских проблем сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011; 2 (34): 68-72.
4. Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В. Роль видео-ЭЭГ мониторинга в диагностике эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 12-19.
5. Курылев А.А., Виллом И.А., Андреев Б.В., Колбин А.С. Фармакоэкономическая оценка эффективности применения генотипирования полиморфизмов CYP2D6 в клинической практике психиатрического стационара. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 4: 15-18.

6. Hersberger M., Marti-Jaun J., Rentsch K., Hänseler E. Two single-tube tetra-primer assay to detect the CYP2C19*2 and *3 alleles of S-mephenytoin hydroxylase. Clin Chem. 2001 Apr; 47(4): 772-4.
7. Locuon C.W., Wahlstrom J.L., Rock D.A., Rock D.A., Jones J.P. A new class of CYP2C9 inhibitors: probing 2C9 specificity with high-affinity benzbromarone derivatives. Drug Metab. Dispos. 2003; 31(7): 967-971.
8. Xiao Z.S., Goldstein J.A., Xie H.G., Blaisdell J., Wang W., Jiang C.H. et al. Differences in the incidence of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephenytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of a new rare CYP2C19 mutant allele. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 281: 604-9.
9. Yasar U., Eliasson E., Dahl M.L., Johansson I., Ingelman-Sundberg M., Sjöqvist F. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999 Jan. 27; 254(3): 628-31.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF STUDYING GENETIC POLYMORPHISM OF THE P450 CYP2C9 AND CYP2C19 DETOXYFING ENZYME GENES IN EPILEPTIC CHILDREN

Guzeva O.V., Imyaninov E.N.

State budget institution of higher professional education Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract: study of genetic polymorphism of the P450 CYP2C9 and CYP2C19 detoxifying enzyme genes in epileptic children. Study objective: to justify the effectiveness of therapy in children with severe forms of epilepsy by performing the genetic polymorphism analysis of the CYP2C9 and CYP2C19 detoxifying enzymes of the cytochrome P450 family. Materials and methods: a group of children with severe forms of epilepsy comprising 46 (53.49%) boys and 40 (46.51%) girls has been examined. Children were aged between 3 months and 17 years. Their epilepsy forms were diagnosed, the analysis of complications due to administration of anti-epileptic drugs (AED) was carried out and children with rare genotypes present in groups with both treatment resistant and non-resistant forms of epilepsy have been revealed. Results: the disease appeared to be treatment resistant in 56 (65.12%) of all children examined of whom 28 (50%) were boys and 28 (50%) were girls. Treatment resistant form of epilepsy was found in all (100%) children with epileptic encephalopathies and in 63.83% of children with symptomatic and cryptogenic focal epilepsy (with and without secondary generalization). 67 (77.91%) children received valproate monotherapy, 10 (11.63%) children received polytherapy that included valproates and 9 (10.47%) children received other AED. The non-resistant patients with idiopathic epilepsy more often developed complications during treatment with the AED. Gene polymorphism was found in 43 (50%) epileptic children, and in 36 (83.72%) cases rare genotypes were found in children with treatment resistant form of epilepsy and in 7 (16.28) cases in children with treatment non-resistant form of epilepsy. In children with polymorphic CYP2C9 and CYP2C19 genes the conventional average daily dose of valproates (30.56 mg/kg) exceeded the average daily dose of valproates (27.91 mg/kg) in children lacking the polymorphisms located in the same genes. Conclusion: we have revealed polymorphism in the CYP2C9 and CYP2C19 genes of the cytochrome P450 family in 50% of children with severe form of epilepsy, and in 41.86% of cases children with treatment resistant form of epilepsy had rare genotypes at that. Therefore, the results of genetic polymorphism analysis aiming to determine the presence or absence of polymorphic CYP2C9 and CYP2C19 genes should be taken into account before instigating treatment in children with epilepsy.

Key words: severe forms of epilepsy, P450 CYP2C9 and CYP2C19 detoxifying enzyme genes, treatment resistant and non-resistant forms of epilepsy, anti-epileptic drug therapy.