

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

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ

Малов А. Г.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России), Пермь**

Резюме

Представлены принципы клинической и параклинической диагностики наследственных форм эпилепсии. Оптимальным методом лабораторного подтверждения при подозрении на хромосомную патологию является хромосомный микроматричный анализ, при подозрении на болезни, обусловленные мутацией ядерной ДНК, – секвенирование экзома ядерной ДНК по «панелям» генов, мутации которых сопровождаются эпилепсией, а при подозрении на заболевания, обусловленные мутацией митохондриальной ДНК, – секвенирование митохондриальной ДНК.

Ключевые слова

Эпилепсия при наследственных болезнях, идиопатическая эпилепсия.

Статья поступила: 30.10.2017 г.; в доработанном виде: 27.11.2017 г.; принята к печати: 20.12.2017 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Малов А. Г. Предложения по оптимизации диагностики наследственных форм эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 31–34. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.031-034.

THE OPTIMIZED METHODS FOR DIAGNOSIS OF HEREDITARY FORMS OF EPILEPSY

Malov A. G.

Perm National State Medical University Named after academic E. A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm

Abstract

The currently accepted approaches to clinical and para-clinical diagnosis of hereditary forms of epilepsy are reviewed. The optimal methods for laboratory confirmation of epilepsy are: in the case of suspected chromosome pathology – the chromosomal microarray analysis; in the case of a disease with a suspected nuclear DNA mutation – the epilepsy-associated gene panel exome sequencing of nuclear DNA; and in the case of a disease suspected for a mitochondrial mutation – the mitochondrial DNA sequencing.

Key words

hereditary epilepsy, idiopathic epilepsy.

Received: 30.10.2017; in the revised form: 27.11.2017; accepted: 20.12.2017.

Conflict of interests

The author declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

For citation

Malov A. G. The optimized methods for diagnosis of hereditary forms of epilepsy. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2017; 9 (4): 31-34 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.031-034.

Corresponding author

Address: ul. Petropavlovskaya, 26, Permskii krai, Perm, 614990.

E-mail address: malovag1959@mail.ru (Malov A. G.).

Известно, что эпилепсия может быть проявлением многих сотен наследственных болезней (НБ) и, нередко, ведущим проявлением [1,2]. В настоящее время отсутствует классификация НБ, сопровождающихся эпилепсией, достаточно полная и одновременно доступная для клинического применения. Это затрудняет своевременную диагностику таких заболеваний детскими неврологами, часть из которых до сих пор считает основной причиной эпилепсии перинатальное поражение мозга. В связи с этим попытка создания практически-направленной, «рабочей» рубрикации наследственных форм эпилепсии представляется актуальной.

Для рассмотрения данного вопроса сначала необходимо уточнить значение таких терминов как «НБ», «мультифакториальные болезни» и «идиопатическая эпилепсия». Нередко НБ обозначаются как «болезни, передающиеся по наследству», что является неточным. Родители такого больного могут быть здоровы (мутация *de novo*), а имеющаяся мутация не будет передана потомству, если пациент не достигнет половозрелого возраста или не сможет иметь детей. Правильнее сказать, что НБ — это болезни, которые обусловлены мутацией наследственного материала половых клеток (гамет) и могут передаваться по наследству.

Зачастую к НБ относят и мультифакториальные болезни (МФБ), что достаточно спорно. МФБ — это заболевания с наследственным полигенным предрасположением при решающем значении факторов внешней среды. К ним можно отнести абсолютное большинство известных болезней. Даже нейроинфекции имеют определенные особенности течения в зависимости от наследственного предрасположения.

Существует тенденция рассматривать термины «наследственные формы эпилепсии» и «идиопатические формы эпилепсии» как синонимы, что, на наш взгляд, не верно. С одной стороны, существуют симптоматические (структурно-метаболические) формы эпилепсии, возникающие как один из синдромов НБ с поражением головного мозга («полисиндромная» эпилепсия, эпилепсия при НБ), такие как фенилкето-

нурия, лейкодистрофии и др. С другой стороны, идиопатические формы эпилепсии, при которых единственным синдромом является «эпилептический» («моносиндромная» эпилепсия), могут быть как «истинно» наследственными (моногенными), так и мультифакториальными (полигенными).

С учетом того, что окончательная диагностика НБ возможна только с помощью лабораторного подтверждения, нам представляется логичным разделить все НБ с эпилепсией на три группы по субстрату «поломки» наследственного материала: хромосомные НБ, генетические НБ, обусловленные мутацией ядерной ДНК и НБ, связанные с мутацией митохондриальной ДНК. Примеры этих заболеваний представлены в **таблице 1**.

Хромосомная патология может быть заподозрена клинически благодаря наличию малых и больших аномалий развития, формирующих характерный внешний облик. Хромосомные НБ могут быть обусловлены изменением количества хромосом (геномные мутации) или их «качества» (хромосомные aberrации). В особую подгруппу выделяют микрохромосомные aberrации, не выявляющиеся при обычном кариотипировании, которые иногда относят к «смежным генным синдромам», занимающим пограничное положение между типичными хромосомными и генетическими НБ [1]. Оптимальным методом лабораторного подтверждения при подозрении на хромосомную патологию является хромосомный микроматричный анализ («молекулярное кариотипирование»), основанный на сравнительной геномной гибридизации на микроматрицах (Comparative Genomic Hybridization – Microarray).

Во вторую группу входят сотни симптоматических эпилепсий при НБ, а также десятки моногенных идиопатических эпилепсий [3], из более чем 6000 генетических НБ, обусловленных мутациями ядерной ДНК. По нашему мнению, наиболее практично деление НБ, сопровождающихся симптоматической эпилепсией, на три подгруппы: аномалии развития мозга, «именные» синдромы и наследственные болезни обмена (НБО).

1. Патология хромосом:	
1. Геномные мутации, в т.ч. анеуплоидии (с. Дауна и др.) 2. Хромосомные мутации (с. Вольфа-Хиршхорна и др.) 3. Микрохромосомные мутации (с. Ангельмана и др.)	
2. Патология ядерной ДНК:	
А. Симптоматические эпилепсии при НБ: 1. Моногенные аномалии головного мозга: 1.1. Врожденные пороки развития (лиссэнцефалия и др.); 1.2. Факоматозы: бластоматозы (туберозный склероз и др.) и ангиоматозы (Штурге-Вебера и др.) 2. «Именные» синдромы (с. Ретта и др.) 3. НБО: 3.1. «Интоксикационного» типа (фенилкетонурия и др.); 3.2. Болезни накопления: лизосомные (липидозы и др.) и пероксисомные (адренолейкодистрофия и др.); 3.3. Митохондриальные НБО, связанные с мутацией ядерной ДНК (полиодистрофия Альперса и др.)	Б. Моногенные идиопатические эпилепсии: 1. Фокальные (ночные лобные эпилепсии и др.) 2. Генерализованные (миоклонус-эпилепсии и др.) 3. Эпилептические энцефалопатии (с. Драве и др.)
3. Патология митохондриальной ДНК (MELAS, MERRF и др.)	

Таблица 1. Группы наследственных болезней (НБ), сопровождающихся эпилепсией.

Примечание. НБО – наследственные болезни обмена.

Table 1. Groups of hereditary diseases (НБ) accompanied by epilepsy.

Note. НБО – hereditary diseases of metabolism.

В первую подгруппу входят различные генетически обусловленные аномалии головного мозга: моногенные врожденные пороки развития (лиссэнцефалия и др.) и факоматозы, включающие, в свою очередь, еще две подгруппы: бластоматозы (туберозный склероз и др.) и ангиоматозы (Штурге-Вебера и др.). Основным критерием включения НБ в эту подгруппу является наличие аномалии мозга, выявляемой при МРТ/КТ или при МРТ/КТ-ангиографии. Важной чертой этих НБ является возможность их хирургического лечения.

Для разнородной подгруппы «именных» синдромов общим является тесная связь их названия с именем автора, первым описавшим данный симптомокомплекс. Среди причин умственной отсталости второе место после синдрома Дауна у девочек занимает синдром Ретта, а у мальчиков – синдром Мартина-Белл (ломкой X-хромосомы), поэтому своевременная диагностика этих заболеваний, часто сопровождающихся симптоматической эпилепсией, наиболее важна для профилактики рождения больных sibсов.

Третья подгруппа объединяет несколько сот НБО, протекающих с эпилептическими припадками [4]. Подтверждение диагноза возможно только с помощью лабораторных методов исследований: биохимических, энзиматических или молекулярно-генетических (ДНК-диагностика). Необходимо отметить, что практически все так называемые «наследственно-дегенеративные заболевания», сопровождающиеся эпилепсией, такие как лейкодистрофии, нейро-

нальный цероидный липофусциноз и др., по сути, являются НБО.

По нашему мнению, все НБО, протекающие с эпилепсией, можно разделить на три части: «интоксикационного» типа (фенилкетонурия, дефицит биотинидазы и др.), болезни накопления (лизосомные – липидозы и др., пероксисомные – адренолейкодистрофия и др.), а также митохондриальные НБО, связанные с мутацией ядерной ДНК (полиодистрофия Альперса и др.).

В связи с большим количеством НБ, обусловленных мутациями ядерной ДНК, оптимальным методом подтверждения диагноза является секвенирование экзона ядерной ДНК по определенным «панелям». Такие «панели» включают наборы из сотен генов, мутации которых характерны как для НБ, сопровождающихся симптоматической эпилепсией, так и для моногенных форм идиопатической эпилепсии. Возможность при одном исследовании исключить и НБ с эпилепсией, и моногенные эпилепсии очень важна, так как в дебюте заболевания их клиническая картина может быть сходной. Полноэкзомное и полногеномное секвенирование применяется намного реже, так как стоимость их выше, а однозначная трактовка результатов исследования 20-25 тыс. генов, входящих в экзом, а тем более всего генома затруднительна. Необходимо уточнить, что синдром Мартина-Белл, как и другие болезни экспансии тринуклеотидных повторов, при секвенировании нового поколения не определяется.

Митохондриальные болезни, обусловленные мутацией кольцевой митохондриальной ДНК, содержащей 37 генов, по нашему мнению, правильнее выделять в отдельную, третью группу НБ с эпилепсией. Дело в том, что для подтверждения диагноза этого типа болезней необходимо секвенирование не ядерной, а митохондриальной ДНК, предпочтительно – полученной из поперечно-полосатых мышц [5]. Наиболее известными представителями этой группы являются MELAS

(Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes) и MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers), в клинической картине которых симптоматическая эпилепсия занимает видное место.

Таким образом, диагностика наследственных форм эпилепсии обязательно должна включать лабораторное подтверждение, методы которого могут различаться в зависимости от субстрата «поломки» наследственного материала.

Литература:

1. Наследственные болезни: национальное руководство. Под ред. Н. П. Бочкова, Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. М. 2013; 936 с.
2. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии при

наследственных заболеваниях и хромосомных аномалиях. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М. 2011; 427-676.

3. Белоусова Е. Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; Спецвыпуск 1: 4-8.

4. Bahi-Buisson N., Dulac O. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Hand Clin Neurol.* 2013; 111: 533-41.
5. Иллариошкин С. Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефалопатий. Атмосфера. Нервные болезни. 2007; 3: 23-27.

References:

1. Hereditary diseases: national leadership. Ed. NP Bochkov, EK Ginter, VP Puzyrev [*Nasledstvennye bolezni: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. N.P. Bochkova, E.K. Gintera, V.P. Puzyreva* (in Russian)]. Moscow. 2013; 936 s.
2. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Kholin A. A. Epileptic encephalopathy in hereditary diseases and chromosomal abnormalities.

Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children [*Epilepticheskie entsefalopatii pri nasledstvennykh zabolevaniyakh i khromosomnykh anomal'yakh. Epilepticheskie entsefalopatii i skhozhie sindromy u detei* (in Russian)]. Moscow. 2011; 427-676.

3. Belousova E. D. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* (in Russian). 2014; Spetsvypusk 1: 4-8.

4. Bahi-Buisson N., Dulac O. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Hand Clin Neurol.* 2013; 111: 533-41.
5. Illarioshkin S. N. Algorithm diagnostiki mitokhondrial'nykh entsefalomopatii. *Atmosfera. Nervnye bolezni* (in Russian). 2007; 3: 23-27.

Сведения об авторе:

Малов Александр Германович – д.м.н., врач-невролог высшей категории, доцент кафедры неврологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России. Адрес: ул. Петропавловская, 26, Пермский край, г. Пермь, 614990. E-mail: malovag1959@mail.ru.

About the author:

Malov Aleksandr Germanovich – MD, PhD, Doct.Med.Sci., Neurologist, Associate Professor at the Department of neurology, Faculty of pediatrics, the Perm National State Medical University n.a E.A. Wagner. Address: ul. Petropavlovskaya, 26, Permskii krai, Perm, 614990. E-mail: malovag1959@mail.ru.