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

ВОЗМОЖНЫЙ КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ ОТ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Юрьева Н. В., Маслова Н. Н., Скоробогатова В. А., Маслов Н. Е.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск*

Резюме

Наследование эпилепсий является актуальной проблемой нейронаук. Рассмотрены факторы, которые могут повлиять на развитие той или иной патологии у ребенка, рожденного от родителей с эпилепсиями. С учетом увеличения числа пациентов с расстройствами аутистического спектра предпринят поиск взаимосвязи между этими заболеваниями у детей.

Ключевые слова

Эпилепсия, расстройства аутистического спектра.

Статья поступила: 16.10.2017 г.; в доработанном виде: 13.11.2017 г.; принята к печати: 11.12.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Юрьева Н. В., Маслова Н. Н., Скоробогатова В. А., Маслов Н. Е. Возможный катамнез детей от больных эпилепсией: обзор клинических исследований и собственные наблюдения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 35-40. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.035-040.

CLINICAL PROGNOSIS IN CHILDREN BORN TO PARENTS WITH EPILEPSY: A REVIEW AND IN-HOUSE RESULTS

Yurieva N. V., Maslova N. N., Skorobogatova V. A., Maslov N. E.

Smolensk State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk

Summary

The inheritance of epilepsy is an important problem of current neuroscience. The present report reviews the factors that impact the development of a specific disease in children born to parents with epilepsy. Due to the increasing number of patients with autism spectrum disorders it is important to continue the research into the possible relations between these diseases in children.

Key words

Epilepsy, autism spectrum disorders.

Received: 16.10.2017; in the revised form: 13.11.2017; accepted: 11.12.2017.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Yurieva N. V., Maslova N. N., Skorobogatova V. A., Maslov N. E. Clinical prognosis in children born to parents with epilepsy: a review and in-house results. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (4): 35-40 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.035-040.

Corresponding author

Address: ul. Krupskoy, 28, Smolensk, Russia, 214019.

E-mail address: maslovasm@yahoo.com (Maslova N. N.).

Эпилепсия продолжает оставаться одним из самых распространенных хронических заболеваний головного мозга. Однако современные схемы терапии позволяют осуществлять контроль над приступами приблизительно в 70% случаев [1]. Лекарственная ремиссия позволяет пациентам избавиться от социальной стигматизации, учиться, работать, а также вступать в брак и рожать детей. Известно, что беременность и роды у данной категории женщин протекают с большей вероятностью осложнений, чем у здоровых [2]. Кроме этого, по-прежнему активно изучается вопрос о том, будет ли ребенок, рожденный от родителей, страдающих эпилепсией, болен. Какова вероятность возникновения болезни, если она есть у матери или у отца? А если больны оба родителя? Данные проблемы разрабатываются с точки зрения генетики, нейрофизиологии, нейроиммунологии и других нейронаук, но окончательного ответа на все эти вопросы все еще нет.

Риск развития эпилепсии у родственников пробандов идиопатической генерализованной эпилепсией в 5-10 раз выше, чем в общей популяции. Заболевание может наследоваться по доминантному (роландическая эпилепсия) и по рецессивному (ювенильная миоклоническая эпилепсия) типам [1]. Трудности генетической диагностики обусловлены немэнделевским типом наследования, неполной пенетрантностью, наличием фенкопий, полигенной наследственностью [3].

Антиэпилептическая терапия и фертильность

Активно изучаются вопросы влияния приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) на фертильность мужчин с эпилепсией. По результатам исследования Боннского университета Германии, в котором приняли участие 200 пациентов, страдавших эпилепсией и лечившихся разными ПЭП, было доказано, что эпилепсия не оказывала значительного влияния на общий уровень тестостерона, однако уровни свободного тестостерона были выше у субъектов из контрольной группы, составившей 105 человек. Обе формы гормонов были ниже у мужчин с эпилепсией теменной доли по сравнению с мужчи-

нами, имевшими другие формы эпилепсии. Прием карбамазепина (КБЗ) был связан со значительно более низкими уровнями тестостерона, чем уровень, отмечающийся при приеме препаратов вальпроевой кислоты (ВПА) [4]. Следовательно, КБЗ усугубляет негативное воздействие эпилепсии теменной доли на выработку тестостерона в яичках, что ведет к сексуальной дисфункции и снижению мужской фертильности [5].

В собственном исследовании мы оценили результаты 12 спермограмм, взятых у соматически здоровых мужчин. В результате абсолютная норма по всем показателям была зарегистрирована при терапии ВПА (три анализа), в случаях монотерапии терапии КБЗ в трех случаях из пяти – патология головки сперматозоидов, при монотерапии терапии леветирацетамом (ЛТЦ) (три анализа) в одном случае – патология хвоста сперматозоидов, в одном случае – патология головки сперматозоидов. При политерапии ПЭП был зарегистрирован вариант гипоспермии с патологией головки сперматозоидов.

Оценка результатов анализов спермограмм будет продолжена в дальнейшем.

Что касается оценки фертильности женщин с эпилепсией, установлено, что способность к деторождению у них в 3-4 раза меньше, чем в общей популяции [6]. Это обусловлено рядом факторов:

- прямым воздействием приступов на гипоталамус, нарушающим овуляцию и приводящим к подъему уровня пролактина, который отмечается сразу после ГТКП;

- лечением противоэпилептическими препаратами, которые, воздействуя на гипоталамус и другие звенья эндокринной регуляции, могут приводить к менструальным нарушениям, ановуляторным циклам и поликистозу яичников;

- при использовании некоторых ПЭП может иметь значение индукция метаболизма печени и снижение несвязанных фракций половых гормонов [7].

В собственном исследовании мы оценили способность к зачатию и вынашиванию беременности у 80 женщин фертильного возраста, которые 5 лет и более принимают ПЭП. Группы женщин были сопоставимы по возрасту, средний возраст составил $27,3 \pm 3,1$ года (рис. 1).

Рисунок 1. Способность к зачатию и вынашиванию беременности у женщин, страдающих эпилепсией, в зависимости от приема противоэпилептических препаратов разных групп в течение 5 и более лет.

Figure 1. Ability to conceive and carry a pregnancy in women with epilepsy who take different antiepileptic drugs for 5 or more years.

Таким образом, при приеме препаратов ламотриджина у меньшего числа женщин были проблемы с зачатием и реже отмечалось невынашивание беременности, что не противоречит литературным данным [6,8,9,10].

Эпилепсия и аутизм

В последние годы активно обсуждается возможность более частого, чем в общей популяции, рождения детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) у родителей с эпилепсией [11].

РАС – группа заболеваний, которая представляет собой сложное дезинтегративное нарушение психического развития, характеризующееся выраженным и всесторонним дефицитом социального взаимодействия и общения, а также ограниченными интересами и повторяющимися действиями. Однозначного ответа на вопрос об этиологии заболевания нет, генетическая картина его крайне разнообразна и до конца не определена [12]. Стремительное увеличение случаев РАС сегодня позволяет говорить об эпидемии аутизма. Американский Центр по контролю заболеваемости (Center for Disease Control and Prevention (CDC)) приводит катастрофические цифры: в 2010 г. диагноз был поставлен одному из 68 детей [13]. Несомненно, различные варианты расстройств речи, расстройства эмоционально-волевой сферы, поведения и даже детская шизофрения – это те диагнозы, которые по современным стандартам

подходят под диагноз РАС, что, тем не менее, не должно давать такие высокие показатели заболеваемости.

По данным большинства исследований, увеличение показателей распространенности аутизма связано, главным образом, с изменением диагностических методов и паттернов, степени доступности медицинских услуг, более ранней диагностикой дебюта заболевания и информированностью общественности [14].

В России имеются определенные трудности как с ранней диагностикой, так и с дальнейшей социализацией пациентов с РАС. Первые симптомы можно заподозрить уже у 3-месячного малыша, что позволяет начать раннюю реабилитацию. Своевременное выявление и начало лечения сопутствующих эпилептических расстройств также улучшают прогноз течения обоих заболеваний. На более поздних этапах развития ребенка для прескрининга рекомендовано использовать минимальное количество четко определенных признаков: отсутствие гуления до 12 месяцев, отсутствие жестикуляции до 12 месяцев, ребенок до 16 месяцев не произносит ни одного слова, отсутствие осмысленной (не эхолаличной) фразы из двух слов к 24 месяцам, любые нарушения речи или социальных навыков в любом возрасте [12].

Многие родители в нашей стране избегают официального диагноза, так как это препятствует дальнейшей успешной социализации ребенка. Поэтому крайне сложно сравнивать современные данные

Рисунок 2. Родословная пациентки с расстройствами аутистического спектра: пример взаимосвязи в наследовании эпилепсии и аутизма.

Примечание. Э – эпилепсия; Б.А – бронхиальная астма; В.Э – височная эпилепсия; А – аутизм; Ц – целиакия.

Figure 2. Family tree of a patient with autism spectrum disorder: a possible common inheritance of epilepsy and autism.

Note. Э is epilepsy; Б.А – bronchial asthma; В.Э – temporal epilepsy; А – autism; Ц – celiac disease.

и российскую статистику прошлых лет. Специалисты не могут с уверенностью сказать, стал ли аутизм более распространенным заболеванием, чем раньше.

Некоторые причины РАС известны: например, так называемый синдром Мартина-Белла, он же синдром ломкой X-хромосомы, дает примерно 5% всех случаев аутизма. Эта патология возникает из-за мутации в гене FMR1, который важен для нормального развития нервной системы [15]. Когда FMR1 работает неправильно, происходит нарушение связей между нейронами. Практически у всех больных с синдромом Мартина-Белла есть те или иные психиатрические нарушения, например синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) или тревожные расстройства. Примерно у половины пациентов с гиперактивностью есть симптомы РАС, причем они могут быть как слабыми, так и очень ярко выраженными.

Примерно в 10% случаев аутизм возникает, когда довольно крупные участки хромосом многократно копируются и переносятся в другие места генома или, наоборот, вырезаются из ДНК. Но до сих пор в 85-90% случаев невозможно выявить причину аутизма [16].

Возвращаясь к проблемам взаимосвязи РАС и эпилепсии, необходимо отметить, что эпилепсия при аутизме встречается в 5-46% случаев [16,17].

Выявленная общность генетических изменений, например, мутации гена SYN1, вызывающих дисфункцию синапсов, у больных с идиопатической эпилепсией и у пациентов с сочетанием диагнозов говорит о необходимости дальнейших исследований в этой области. По данным зарубежных исследований, риск развития эпилепсии при аутизме значительно увеличивается при сопутствующей умственной отсталости и ДЦП [11,16,17].

Необходимо помнить, что различные виды стереотипного поведения могут быть расценены как приступы эпилепсии. С другой стороны, проявления когнитивной эпилептиформной дезинтеграции клинически схожи с симптомами РАС. В этой группе пациентов можно выделить два отдельных синдрома: «аутистический эпилептический регресс» у детей с эпилепсией в анамнезе и «аутистический регресс с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ» у пациентов без эпилептических приступов. Поэтому проведение суточного видео-ЭЭГ-мониторинга является обязательным для дифференциальной диагностики этих расстройств [15].

На **рисунке 2** приведен пример генеалогического дерева семьи, где прослеживается взаимосвязь в наследовании эпилепсии и аутизма.

Заключение

Таким образом, тщательный сбор анамнеза, в т.ч. и лекарственного, медико-генетическое консультирование обоих родителей дадут возможность прогнозировать риск рождения больного ребенка у пациентов с эпилепсиями.

Выявление симптомов РАС и признаков эпилептиформной дезинтеграции, их дифференциальный диагноз в раннем детском возрасте позволят начать своевременное лечение и реабилитацию, тем самым избежав социальной стигмации этих пациентов.

Литература:

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М. 2010; 720 с.
2. Reid S. Epilepsy, Pregnancy and the child. Berlin, Vienna. 1996; 1-82.
3. Scheffer I. E., Zhang Y. H., Gecz Z., Dibbens L. Genetics of the epilepsies: Genetic twists in the channels and other tales. *Epilepsia*. 2010; 51 Suppl 1: 33-6. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02440.x. 4.
4. Herzog A., Drislane F., Schomer D., и соавт. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004; 45 (7): 764-768.
5. Жидкова И.А. Гендерные аспекты эпилепсии. Вестник эпилептологии. 2013; 1: 8-12.
6. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1(8): 13-18.

7. Klein P., Herzog A. G. Endocrine aspects of partial seizures. In: Schachter S. C., Schomer D. L., eds. The comprehensive evaluation and treatment of epilepsy. San Diego. 1997; 207-232.
8. Авакян Г.Н. Ламотриджин в лечении эпилепсии у женщин. Врач. 2007; 5: 44-46.
9. Алакова М.А., Котов А.С., Власов П.Н. и др. Эпилепсия и беременность. Пособие для женщин с эпилепсией и их родственников. М. 2012; 38 с.
10. Маслова Н.Н., Юрьева Н.В. Эпидемиология симптоматических эпилепсий в Смоленском регионе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (4): 72-76.
11. Gabis L., Pomeroy J., Andriola M. R. Autism and epilepsy: Cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy & Behavior*. 2005; 7: 652-656.
12. Симашкова Н.В. и соавт. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение. Клинические рекомендации. М.; 2015; 50 с.

13. Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA*. 2003; 289 (1): 87-89.
14. Gardener H., Spiegelman D., Buka S. L. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2009; 195 (1): 7-14.
15. Rapin I. Autistic regression and disintegrative disorder: how important the role of epilepsy? *Semin Pediatr Neurol*. 1995; 2 (4): 278-85.
16. Барыльник Н.В., Филиппова, Ю.Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему. Эпилепсия и аутизм. 2013; 5: 24-38.
17. Воронкова К.В., Холин А.А., Пылаева О.А. Эпилепсия и аутизм. Аутизм и нарушения развития. 2012; 2: 1-17.

References:

1. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men: A guide for doctors [*Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei* (in Russian)]. Moscow. 2010; 720 s.
2. Reid S. Epilepsy, Pregnancy and the child. Berlin, Vienna. 1996; 1-82.
3. Scheffer I. E., Zhang Y. H., Gecz Z., Dibbens L. Genetics of the epilepsies: Genetic twists in the channels and other tales. *Epilepsia*. 2010; 51 Suppl 1: 33-6. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02440.x. 4.
4. Herzog A., Drislane F., Schomer D., i soavt. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004; 45 (7): 764-768.
5. Zhidkova I. A. *Vestnik epileptologii* (in Russian). 2013; 1: 8-12.
6. Vlasov P. N. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2009; 1(8): 13-18.

7. Klein P., Herzog A. G. Endocrine aspects of partial seizures. In: Schachter S. C., Schomer D. L., eds. The comprehensive evaluation and treatment of epilepsy. San Diego. 1997; 207-232.
8. Avakyan G. N. *Vrach* (in Russian). 2007; 5: 44-46.
9. Alakova M. A., Kotov A. S., Vlasov P. N. et al. Epilepsy and pregnancy. Benefit for women with epilepsy and their relatives [*Epilepsiya i beremennost'. Posobie dlya zhenshchin s epilepsiei i ikh rodstvennikov* (in Russian)]. Moscow. 2012; 38 s.
10. Maslova N. N., Yur'eva N. V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (4): 72-76.
11. Gabis L., Pomeroy J., Andriola M. R. Autism and epilepsy: Cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy & Behavior*. 2005; 7: 652-656.
12. Simashkova N. V. et al. Autism spectrum disorders: diagnosis, treatment, observation. Clinical recommendations [*Rasstroistva autisticheskogo spektra: diagnostika, lechenie, nablyudenie*.

Klinicheskie rekomendatsii (in Russian)]. Mjscow; 2015; 50 s.

13. Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA*. 2003; 289 (1): 87-89.
14. Gardener H., Spiegelman D., Buka S. L. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2009; 195 (1): 7-14.
15. Rapin I. Autistic regression and disintegrative disorder: how important the role of epilepsy? *Semin Pediatr Neurol*. 1995; 2 (4): 278-85.
16. Baryl'nik N. V., Filippova, Yu. B. *Epilepsiya i autism* (in Russian). 2013; 5: 24-38.
17. Voronkova K. V., Kholin A. A., Pylaeva O. A. *Autizm i narusheniya razvitiya* (in Russian). 2012; 2: 1-17.

Сведения об авторах:

Юрьева Наталья Вячеславовна – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия. Тел.: +79203023557. E-mail: yustra@mail.ru.

Маслова Наталья Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия. Тел.: +79038937593. E-mail: maslovasm@yahoo.com.

Скоробогатова Виктория Анатольевна – студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия 214019. Тел.: +79203102784. E-mail: barabulatina@gmail.com.

Маслов Никита Евгеньевич – студент 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Крупской, 28, г. Смоленск, Россия 214019. Тел.: +79516928787. E-mail: atickinwallsome@gmail.com.

About the authors:

Yurieva Natalia Vjacheslavovna – PhD, Assistant Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, FSBEI HE “Smolensk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 28 Krupskoy st., Smolensk, Russia, 214019. Tel.: +79203023557. E-mail: yustra@mail.ru.

Maslova Natalia Nikolaevna – MD, Professor & Head, Department of Neurology and Neurosurgery, FSBEI HE “Smolensk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 28 Krupskoy st., Smolensk, Russia, 214019. Tel.: +79038937593. E-mail: maslovasm@yahoo.com.

Skorobogatova Victoria Anatol'evna – 5th year Medical student, Faculty of General Medicine, FSBEI HE “Smolensk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 28 Krupskoy st., Smolensk, Russia, 214019. Tel.: +79203102784. E-mail: barabulatina@gmail.com.

Maslov Nikita Evgen'evich – 4th year Medical student, Faculty of General Medicine, FSBEI HE “Smolensk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 28 Krupskoy st., Smolensk, Russia, 214019. Tel.: +79516928787. E-mail: atickinwallsome@gmail.com.

СБОР ГОЛОСОВ ВТОРОГО ЭТАПА ПРОДЛИТСЯ
С 21 ФЕВРАЛЯ 2018 ПО 31 МАРТА 2018

12 АПРЕЛЯ 2018

ПЛАТИНОВАЯ

УНЦИЯ XVIII

НА ЦЕРЕМОНИИ НАГРАЖДЕНИЯ БУДУТ
ОПРЕДЕЛЕННЫ ПОБЕДИТЕЛИ 2017 ГОДА

ПОДРОБНОСТИ НА САЙТЕ
WWW.UNCIA.RU

XVIII

ПЛАТИНОВАЯ
УНЦИЯ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ОТКРЫТЫЙ КОНКУРС
ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

КОНТРОЛЬ СООТВЕТСТВИЯ
ПРОЦЕДУРЫ ПРОВЕДЕНИЯ
ГОЛОСОВАНИЯ РЕГЛАМЕНТУ
КОНКУРСА ОСУЩЕСТВЛЯЕТ

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПАРТНЕР

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

ИСПОЛНИТЕЛЬНАЯ
ДИРЕКЦИЯ
КОНКУРСА

123517, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, 6/2, БАШНЯ «ИМПЕРИЯ»
+7(495)775-73-65 ДОБ. 35645, +7(495)786-25-43 ДОБ. 667
ФАКС: +7(495)334-22-55, E-MAIL: INFO@UNCIA.RU

ОРГАНИЗАТОР
ЦЕРЕМОНИИ
НАГРАЖДЕНИЯ