

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

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №3



**EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS**

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №3

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта [www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su). Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 646-54-05, эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru). Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

# Внезапная смерть и генетические эпилептические энцефалопатии: роль нейрокардиальных генов

Белоусова Е. Д., Школьников М. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

## Резюме

Синдром внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP – сокр. от англ. Sudden unexpected death in epilepsy) является одной из основных причин летальности при этом заболевании. Особенно высок риск SUDEP при генетических эпилептических энцефалопатиях (ЭЭ), что объясняется существованием «нейрокардиальных» генов, одновременно вызывающих и эпилепсию, и жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма. Наиболее вероятно, что жизнеугрожающие аритмии развиваются в критический момент эпилептического приступа. Чаще всего «нейрокардиальные» гены ответственны за функции ионных каналов – натриевых, калиевых и др. Так, при синдроме Драве (патология натриевых каналов), риск SUDEP в 40 раз превышает таковой в общей популяции детей с эпилепсией. В экспериментальных работах у мышей с мутацией SCN1A доказано удлинение интервала QT в момент эпилептического приступа, а также повышенная электрическая возбудимость кардиомиоцитов. Повышенный риск SUDEP характерен для ЭЭ, вызванных мутацией в гене SCN8A. Потенциально биомаркерами SUDEP могут быть мутации и в других генах натриевых каналов (SCN4A, SCN10A, SCN11A). Менее изучен риск SUDEP при ЭЭ, обусловленных мутациями калиевых каналов. Возможно, что при генетических каналопатиях существуют дополнительные мутации в других генах, которые могут увеличивать или уменьшать риск SUDEP. Если действительно пациенты с генетическими эпилептическими энцефалопатиями относятся к группе риска по нарушениям сердечного ритма, как причине SUDEP, то они должны тщательно обследоваться и наблюдаться не только у неврологов, но и у кардиологов. Выявленные у них в межприступном периоде нарушения ритма сердца должны мониторироваться и, при необходимости, лечиться медикаментозно или интервенционно. Вероятно, что такое наблюдение и своевременная терапия могут существенно повлиять на прогноз и выживание пациентов с генетическими эпилептическими энцефалопатиями.

## Ключевые слова

Синдром внезапной смерти при эпилепсии, генетические эпилептические энцефалопатии, нейрокардиальные гены, каналопатии, аритмии, синдром Драве.

Статья поступила: 29.06.2018 г.; в доработанном виде: 02.08.2018 г.; принята к печати: 17.09.2018 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Белоусова Е. Д., Школьников М. А. Внезапная смерть и генетические эпилептические энцефалопатии: роль нейрокардиальных генов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 063-070. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.063-070.

## Sudden unexpected death in genetic epileptic encephalopathies: a role of neurocardiac genes

Belousova E. D., Shkolnikova M. A.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

**Summary**

*It is well known that sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is one of the most significant factors of mortality in epileptic patients. There is an increased risk of SUDEP in genetic epileptic encephalopathies (EE), partly because those syndromes are associated with mutations in the “neurocardiac” genes, which have been implicated in both epilepsy and cardiac arrhythmias. In these clinical conditions, functions of ion selective channels (sodium, potassium and etc.) are affected; for example, in children with Dravet syndrome, the risk of SUDEP is 40 times higher than that in children with common epilepsy syndromes. In a murine model of SCN1A epilepsy, a prolongation of QT interval coincided with a seizure; in addition, an excessive excitability of cultured cardiomyocytes was demonstrated. A high risk of SUDEP is characteristic for EE caused by mutation in the SCN8A gene. Other prognostic biomarkers of SUDEP may include mutations in sodium channel genes, such as SCN4A, SCN10A, and SCN11A. Our knowledge about SUDEP associated with potassium channel dysfunctions is still very limited. There are likely some mutations in other genes, that can modify (increase or decrease) the risk of SUDEP in EE. If patients with genetic EE are indeed at a high risk for SUDEP, they must be followed up by cardiologists alongside with neurologists. Provided this hypothesis is proved, any newly diagnosed arrhythmia should be carefully monitored and treated (with medications and/or interventions), in order to improve the survival rate in genetic EE.*

**Key words**

*Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP, genetic epileptic encephalopathies, “neurocardiac” genes, arrhythmias, Dravet syndrome.*

**Received:** 29.06.2018; **in the revised form:** 02.08.2018; **accepted:** 17.09.2018.

**Conflict of interests**

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

Authors contributed equally to this article.

**For citation**

Belousova E. D., Shkolnikova M. A. Sudden unexpected death in genetic epileptic encephalopathies: a role of neurocardiac genes. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (3): 063-070. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.063-070 (in Russian).

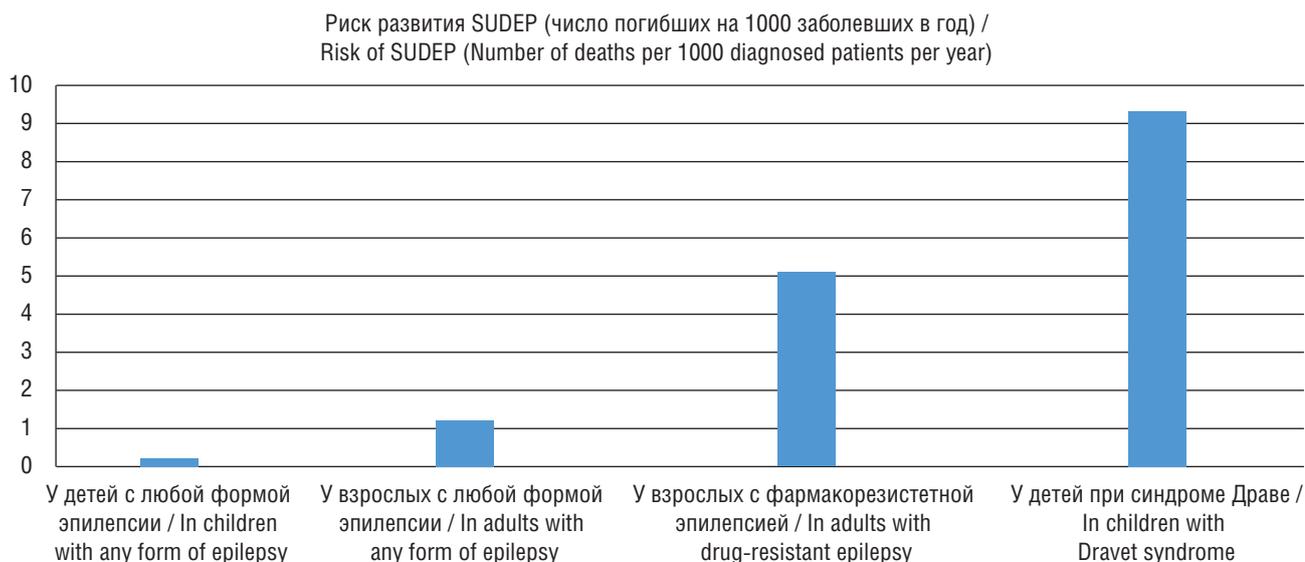
**Corresponding author**

Address: 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia.  
E-mail address: ebelousova@inbox.ru (Belousova E. D.).

Летальность у пациентов с эпилепсией превышает популяционную примерно в 2 раза [1]. Причиной смерти может стать травма, вызванная эпилептическим приступом, осложнение эпилептического статуса, исход прогрессирующего неврологического заболевания с эпилепсией, а также синдром внезапной смерти, патогенез которой при эпилепсии требует исследования (далее SUDEP – сокр. от англ. – Sudden unexpected death in epilepsy). SUDEP в настоящее время определяется как внезапная неожиданная (при свидетелях или без них) не травматическая и не связанная с утоплением смерть пациента с эпилепсией, последовавшая после доказанного приступа или без него, исключая документированный эпилептический статус, если данные посмертного вскрытия не подтверждают токсической этиологии и не находят при вскрытии очевидного объяснения причины смерти [2]. Выделяют случаи «очевидной» SUDEP (definite – англ.), когда ситуация наступления смерти соответствует всем перечисленным критериям, включая обстоятельства смерти и данные вскрытия; «вероятной» SUDEP (probable – англ.), при которой смерть соответствует

критериям, но отсутствуют данные вскрытия; а также случаи «возможной» SUDEP (possible – англ.) – когда нельзя исключить SUDEP, но достаточных доказательств по обстоятельствам смерти и данным вскрытия не получено [3]. По данным ряда авторов, SUDEP является основной причиной летальности при эпилепсии, обуславливая от 10 до 50% всех летальных случаев [1], и ее частота в 2-3 раза превышает частоту синдрома внезапной смерти в общей популяции [3].

К наиболее часто упоминаемым в исследованиях факторам риска развития SUDEP относят: ранний дебют эпилепсии (в возрасте до 3 лет), высокую частоту эпилептических приступов, фармакорезистентность, умственную отсталость [1-3]. Совокупность всех этих факторов риска SUDEP характерна для особой группы тяжелых эпилепсий детства – эпилептических энцефалопатий. По определению Международной Лиги по борьбе с эпилепсией «Эпилептическая энцефалопатия – это состояние, при котором эпилептиформная активность на ЭЭГ вносит существенный вклад в когнитивные и поведенческие нарушения. При этом глобальный или избирательный



**Рисунок 1.** У детей с любой формой эпилепсии риск SUDEP оценивается как 0,22/1000/год [10], у взрослых с любой формой эпилепсии – 1,2/1000/год [10], у взрослых с фармакорезистентной эпилепсией – 5,1/1000/год [6], у детей при синдроме Драве – 9,32/1000/год [6].

**Figure 1.** In children with any form of epilepsy, the risk of SUDEP is estimated at 0.22 / 1000 / year [10]; in adults with any form of epilepsy – 1.2 / 1000 / year [10]; in adults with drug-resistant epilepsy – 5.1 / 1000 / year [6]; in children with Dravet syndrome – 9.32 / 1000 / year [6].

дефекты могут нарастать со временем. Эпилептические энцефалопатии представляют собой спектр состояний, различающихся по степени тяжести, и могут наблюдаться при любой эпилепсии и в любом возрасте» [4]. К классическим эпилептическим энцефалопатиям относят раннюю миоклоническую энцефалопатию, синдром Отахара, синдром Веста, синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клеффнера, эпилептическую энцефалопатию с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Многие случаи, соответствующие критериям диагноза этих клинко-энцефалографических синдромов, генетически детерминированы. Кроме классических электро-клинических синдромов, принято выделять группу моногенных ранних эпилептических энцефалопатий, которых в базе данных OMIM (Online mendelian inheritance of man) в настоящий момент насчитывается более 50 [5]. Известно, что при эпилептических энцефалопатиях существует более высокий риск летального исхода, чем в общей популяции пациентов с эпилепсией. Так, недавнее многоцентровое исследование летальности при синдроме Драве показало, что из 100 детей, находившихся под наблюдением в течение 17 лет, умерло 17 пациентов [6].

Существует обширная литература, посвященная изменениям в сердце на фоне эпилептического приступа и после него. Показано, что у части пациентов с тяжелыми эпилептическими приступами, потребовавшими реанимационных мероприятий, регистрировались жизнеугрожающие аритмии. Среди нару-

шений сердечного ритма, ассоциирующихся с эпилептическими приступами, отмечают остановку сердца – асистолию и фибрилляцию предсердий. Кроме того, во время приступа могут регистрироваться ишемические проявления – депрессия сегмента ST [7,8]. Выраженные нарушения электрической активности миокарда в момент эпилептического приступа могут объяснить более высокую вероятность летальных исходов у пациентов с эпилептическими энцефалопатиями. Тем не менее, значительная доля смертельных исходов наступает внезапно, то есть не приходится на эпилептический статус, и должна расцениваться как вероятная SUDEP. Так, мета-анализ опубликованных данных по летальности при синдроме Драве, проведенный S. Shmueli с соавт. (2016), показал, что 46% всех летальных случаев могут быть отнесены именно к SUDEP, и только 34% – к эпилептическому статусу [9]. Риски развития SUDEP в зависимости от возраста и от разновидности эпилепсии приведены на **рисунке 1**. Установлено, что синдромо-специфичный риск SUDEP превышает таковой в общей популяции детей с эпилепсией в 40 раз. Представляется, что такая разница в частоте SUDEP не может объясняться только более тяжелым течением эпилепсии.

Патофизиологические механизмы развития SUDEP интерпретируются как мультифакториальные, но, по сути, SUDEP представляет собой катастрофическую мультисистемную недостаточность, которая обусловлена сочетанием эпилептического приступа, выраженных изменений вегетативной ре-

гуляции, респираторных нарушений и сердечных аритмий [11]. В последнее время появляется все больше доказательств, свидетельствующих о том, что существует специфическая генетическая предрасположенность к внезапному развитию фатальной

кардиореспираторной недостаточности, характерной для SUDEP.

На наш взгляд, существует две основные генетические причины более высокой частоты SUDEP при генетических эпилептических энцефалопатиях:

Таблица 1. Гены, вовлеченные в развитие SUDEP (Thom M. et al, 2017).

| Вероятный ген SUDEP                                 | Белок/клеточная функция   | Клиническое расстройство   | Место экспрессии              |
|---|---|--|-------------------------------|
| <i>Первичные кардиальные гены</i>                   |   |  |                               |
| KCNQ1   | Калиевый канал KvLQT1/Kv7.1 реполяризация желудочков  | Синдром удлинённого интервала QT   | Головной мозг, сердце, легкие |
| KCNH2   | Калиевый канал hERG1/Kv11.1 Реполяризация кардиального потенциала действия  | Синдром удлинённого интервала QT<br>Эпилепсия  | Головной мозг, сердце, легкие |
| SCN5a   | Натриевый канал Nav1.5 Быстрая деполяризация тока натрия  | Синдром удлинённого интервала QT<br>Синдром Бругада  | Головной мозг, сердце, легкие |
| NOS1AP  | Цитозольный протеин, который связан с нейрональной синтазой оксида азота  | Синдром удлинённого интервала QT   | Головной мозг, сердце, легкие |
| RYR2  | Кардиальный рианодин рецептор 2, действует как канал выделения внутриклеточного кальция, связывая процессы возбуждения и сокращения мышцы                           | Синдром внезапной смерти   | Головной мозг, сердце, легкие |
| HCN4  | Активируемый гиперполяризацией циклический нуклеотид закрытого натриевого канала 4, медленная кинетика активации и дезактивации, роль кардиального пэйсмэйкера      | Синдром Бругада<br>Синдром слабости синусового узла  | Головной мозг, сердце, легкие |
| LBD3  | Вовлечен в процесс передачи сигнала в скелетной мышце, опосредованный протеинкиназой-C  | Дилатационная кардиомиопатия<br>Аритмогенная желудочковая дисплазия                                      | Сердце, головной мозг, легкие |
| DSC2  | Компонент внутриклеточных десмосомных соединений  | Аритмогенная желудочковая дисплазия<br>Кардиомиопатия  | Сердце, головной мозг, легкие |
| KCNE1   | Нет данных  | Синдром удлинённого интервала QT   | Сердце, головной мозг, легкие |
| <i>Первичные «мозговые» гены или гены эпилепсии</i> |   |  |                               |
| SCN1A   | Натриевый канал Nav1.1  | Синдром Драве<br>Эпилептические энцефалопатии<br>Генерализованная эпилепсия/<br>фебрильные судороги плюс | Головной мозг, сердце, легкие |
| SCN2A   | Натриевый канал Nav1.2  | Эпилептические энцефалопатии   | Головной мозг, сердце, легкие |
| SCN8A   | Натриевый канал Nav1.6  | Эпилептические энцефалопатии   | Головной мозг, сердце, легкие |
| PRRT2   | Обогащенный пролином трансмембранный протеин 2  | Доброкачественные семейные судороги младенчества   | Головной мозг, сердце, легкие |
| DEPDC5  | G-протеин сигнального пути<br>Компонент комплекса GATOR1, который ингибирует путь mTORC1  | Фокальная эпилепсия с широким спектром фенотипов   | Головной мозг, сердце, легкие |
| CSTB  | Стерин, который ингибирует внутриклеточную тиоловую протеазу; может предотвращать ее «утечку» из лизосом  | Болезнь Унферрихта-Лундборга   | Головной мозг, сердце, легкие |
| TSC2, TSC1  | Гамартин (TSC1)<br>Туберин (TSC2)<br>Ингибируют путь mTORC1   | Туберозный склероз   | Головной мозг, сердце, легкие |
| HCN2  | Активируемый гиперполяризацией циклический нуклеотид закрытого натриевого канала 2 участвует в поддержании спонтанной ритмичной активности сердца и головного мозга | Генерализованная эпилепсия   | Головной мозг, сердце, легкие |
| RCNT1   | Поверхностная исправляющая субъединица калиевого канала (англ. – outwardly rectifying potassium channel subunit)  | Фокальная эпилепсия<br>Эпилептические энцефалопатии  | Головной мозг, сердце, легкие |

**Table 1.** Genes involved in the development of SUDEP (Thom M. et al, 2017).

| Gene name   | Protein / Cell function  | Clinical syndrome  | Expressed in        |
|---|--|--|---------------------|
| <i>Primary cardiac genes</i>                      |  |  |                     |
| KCNQ1   | Potassium channel KvLQT1/Kv7.1 / Ventricle repolarization  | Prolonged QT interval syndrome   | Brain, heart, lungs |
| KCNH2   | Potassium channel / Cardiac action potential repolarization  | Prolonged QT interval syndrome<br>Epilepsy   | Brain, heart, lungs |
| SCN5a   | Sodium channel Nav1.5<br>Rapid sodium current repolarization   | Prolonged QT interval syndrome<br>Brugada syndrome   | Brain, heart, lungs |
| NOS1AP  | Cytosolic protein associated with neuronal NO synthase   | Prolonged QT interval syndrome   | Brain, heart, lungs |
| RYR2  | Cardiac ryanodine receptor 2 that functions as an excretion channel for intracellular calcium. RYR2 coordinates the acts of muscle excitation and contraction. | SUDEP  | Brain, heart, lungs |
| HCN4  | Hyperpolarization activated cyclic nucleotide of the closed sodium channel 4 with slow activation and inactivation kinetics / Functions as a cardiac pacemaker | Brugada syndrome<br>Sinus node dysfunction   | Brain, heart, lungs |
| LBD3  | Involved in the protein kinase-C mediated signal transmission in the skeletal muscle   | Dilatation cardiomyopathy<br>Arrhythmogenic ventricular dysplasia                                | Brain, heart, lungs |
| DSC2  | Component of intracellular desmosome junctions   | Arrhythmogenic ventricular dysplasia<br>Cardiomyopathy   | Brain, heart, lungs |
| KCNE1   | No data  | Prolonged QT interval syndrome   | Brain, heart, lungs |
| <i>Primary "brain" genes or genes of epilepsy</i> |  |  |                     |
| SCN1A   | Sodium channel Nav1.1  | Dravet syndrome<br>Epileptic encephalopathies<br>Generalized epilepsy /<br>Febrile seizures plus | Brain, heart, lungs |
| SCN2A   | Sodium channel Nav1.2  | Epileptic encephalopathies   | Brain, heart, lungs |
| SCN8A   | Sodium channel Nav1.6  | Epileptic encephalopathies   | Brain, heart, lungs |
| PRRT2   | Proline enriched transmembrane protein 2   | Benign familial infantile seizures   | Brain, heart, lungs |
| DEPDC5  | Signaling pathway G-protein /<br>An element of the GATOR complex that inhibits the mTORC1 pathway  | Wide phenotypic spectrum<br>focal epilepsy   | Brain, heart, lungs |
| CSTB  | Stearin that inhibits the intracellular thiol protease; able to prevent its "leak" from lysosomes  | Unverricht-Lundborg disease  | Brain, heart, lungs |
| TSC2, TSC1  | Hamartin (TSC1)<br>Tuberin (TSC2)<br>Inhibitors of the mTORC1 pathway  | Tuberous sclerosis   | Brain, heart, lungs |
| HCN2  | Hyperpolarization activated cyclic nucleotide of the closed sodium channel 2 that has a role in maintaining the brain and heart rhythmic activities            | Generalized epilepsy   | Brain, heart, lungs |
| RCNT1   | Outwardly rectifying potassium channel subunit   | Focal epilepsy<br>Epileptic encephalopathies   | Brain, heart, lungs |

1) наличие у пациентов с моногенными эпилепсиями дополнительных патогенных мутаций или полиморфизма генов, которые могут приводить к кардинальной недостаточности при эпилептическом приступе и/или эпилептическом статусе. Наиболее вероятны гены-кандидаты, которые отвечают за развитие нарушений ритма сердца;

2) наличие общих «нейрокардиальных» генов, которые одновременно могут вызывать и эпилепсию, и жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма [12].

Пока убедительных подтверждений первой гипотезы не получено, так как систематических исследований кардиальных генов при эпилептических энцефалопатиях не проводились. Косвенным подтверждением этой гипотезы являются два недавно проведенных исследования. Coll M. с соавт. в 2016 г. опубликовали результаты генетического обследования 14 пациентов с эпилепсией, в т.ч. у двоих умерших, а также тех, кто пережил вероятную SUDEP и/или имел семейную отягощенность по этому состоянию

[13]. Обследовались также родственники пробандов. В исследовании методом секвенирования нового поколения были использованы две диагностические панели: одна – для генетических эпилепсий и вторая – для нарушений ритма сердца. Было обнаружено 24 редких генетических варианта (у большинства пациентов отмечалось по два и три редких варианта) – авторы сознательно ушли от терминов «мутация» и «полиморфизм», чтобы избежать путаницы. Четыре из выявленных редких генетических вариантов были ранее описаны как ассоциированные с аритмиями, включая фибрилляцию предсердий, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада [13]. Те же исследователи годом позже провели «зеркальное» исследование в группе из 20 пациентов с личной или семейной историей сердечных аритмий/SUDEP. Авторами были обнаружены редкие генетические варианты, ассоциированные с эпилепсией, в т.ч. с эпилептическими энцефалопатиями (*CDKL5*, *CNTNAP2*, *GRIN2A*) [14].

Вторая гипотеза предполагает, что пациенты с патогенными мутациями в общих «нейрокардиальных» генах теоретически должны быть более склонны к развитию SUDEP. Кроме того, при возможном эпилептическом статусе (а данные случаи по определению исключаются из SUDEP) компенсаторные возможности сердечной мышцы должны исчерпываться быстрее, чем у пациентов без «нейрокардиальных» мутаций, и должна чаще наступать смерть в эпилептическом статусе, увеличивая общую (от SUDEP и статуса) летальность. Среди генов-кандидатов, которые могут быть биомаркерами SUDEP, упоминаются следующие гены, ответственные за развитие эпилепсии: *KCNA1*, *SCN1A*, *HCN2*, *PRRT2* и некоторые другие. В качестве кардиальных генов-потенциальных биомаркеров SUDEP приводятся гены, ответственные за развитие первичных электрических заболеваний сердца: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* и *RYR2* [12]. Более подробная информация по генам, которые могут принимать участие в развитии SUDEP с описанием их функций и сцепленными с ними заболеваниями, приведена в **таблице 1**. Из таблицы следует, что практически все «кардиальные» гены экспрессируются в головном мозге, и, наоборот, все «мозговые» гены имеют экспрессию в сердечной мышце. При этом, несмотря на то, что в перечне клинических расстройств, вызываемых «кардиальными» генами, не всегда фигурирует эпилепсия, проведенный нами дополнительный поиск по литературным источникам позволяет утверждать, что все перечисленные мутации описаны при сочетании нарушений ритма сердца и эпилепсии. Мутации в отдельных генах (например, *RYR2*) вызывают также и развитие эпилептических энцефалопатий [15-17]. Предполагается, что мутации в генах *HCN1-HCN4* также могут вызывать и эпилепсию, и нарушения ритма сердца. Они были описаны как возможные причины SUDEP при анализе 48 клинических случаев [18].

Обращает на себя внимание то, что многие выше упомянутые гены ответственны за функции ионных каналов. Как известно, эпилептические энцефалопатии могут развиваться в результате нарушения функционирования ионных каналов, так как специфические генные мутации вызывают нарушения нейрональной возбудимости [19]. Для поддержания нормального уровня нейрональной возбудимости необходима нормальная работа вольтаж-зависимых натриевых, калиевых, кальциевых и хлоридных каналов. Наиболее изучены эпилептические энцефалопатии, вызванные дефектом функционирования натриевых каналов, и наиболее известным представителем этого класса нарушений является синдром Драве. Этот синдром, ранее называвшийся тяжелой миоклонической эпилепсией раннего детского возраста, в 70% случаев вызывается мутациями в гене *SCN1A*. Реже отмечаются мутации в генах *SCN2A* и *SCN1B*. Драве-подобный фенотип встречается и при мутациях в гене *SCN8A* [20].

Считается, что около 30-40% пациентов и экспериментальных животных с эпилепсией склонны к развитию сердечных аритмий и удлинению интервала QT, и, наоборот, около трети пациентов с синдромом удлиненного интервала QT страдают эпилептическими приступами [21]. В то же время есть исследование Ergul Y. с соавт. (2013), которое не выявило удлинения интервала QT у пациентов с синдромом Драве в межприступном периоде по сравнению с группой контроля [22]. Исследования интервала QT при других эпилептических энцефалопатиях пока не проводились. Мутации в другом (менее изученном) гене *SCN1B*, вызывающем развитие синдрома Драве, а также генерализованную эпилепсию/фебрильные судороги плюс, также ассоциируются не только с эпилепсией, но и с нарушениями сердечного ритма. Мышиная модель с данной мутацией страдала судорогами, удлинением интервала QT и брадикардией (удлинение интервала RR), и подопытные животные рано погибали [18].

Получены интересные экспериментальные данные, которые позволяют пролить свет на высокую летальность, в т.ч. в результате SUDEP у пациентов с синдромом Драве и Драве-подобным фенотипом. Auerbach D. S. с соавт. в 2013 г. предположили, что SUDEP в мышинной модели мутации *SCN1A* вызывается гиперактивностью парасимпатической нервной системы, которая следует немедленно за эпилептическим приступом и сопровождается артиоventрикулярным блоком и критической брадикардией с остановкой сердца [23]. Первоначально было доказано, что в культуре тканей подопытных животных кардиомиоциты отличаются повышенной электрической возбудимостью, создавая условия для возникновения аритмогенного субстрата в миокарде при судорогах. Позже авторы исследования показали с помощью имплантированных кардиальных электродов,

что у мышей с данной мутацией в момент индукции эпилептического приступа все-таки возникает удлинение интервала QT. Трое из 13 подопытных животных погибли после судорог, таким образом демонстрируя риск SUDEP, равный 20%. Двое из них погибли на фоне фибрилляции предсердий, а одно животное – на фоне гипотермии и критической брадикардии [23]. Исследователи делают вывод о том, что мутации в гене *SCN1A* приводят не только к избыточной возбудимости нейронов, но и к электрофизиологическим аномалиям в сердце, создавая условия для развития SUDEP.

Повышенный риск SUDEP отмечается не только при мутациях в гене *SCN1A*, но и при спектре эпилепсий, ассоциированных с мутацией в другом гене, ответственном за функционирование натриевых каналов – *SCN8A*. Значительная часть случаев (их описано более 150) протекает как ранняя эпилептическая энцефалопатия, часть случаев – по фенотипу синдрома Драве. Считается, что частота SUDEP при этой мутации равна 10% [24]. У мышей с мутацией *SCN8A* кардиомиоциты также были гипервозбудимы, как и при мутации *SCN1A*, у них также регистрировалась более низкая частота сердечных сокращений, чем в группе контроля. Авторы предполагают наличие сердечных аритмий у пациентов с эпилептической энцефалопатией, обусловленной данной мутацией и считают, что нарушения парасимпатической иннервации у них способствуют развитию SUDEP [24]. Coll M. с соавт. (2017) упоминают другие гены, ответственные за функцию натриевых каналов, которые потенциально могут быть биомаркерами SUDEP – *SCN4A*, *SCN10A*, *SCN11A* [14].

К сожалению, мы пока мало знаем о частоте и причинах летальных исходов (в том числе SUDEP) при других (не натриевых) каналопатиях, например, генетической патологии калиевых каналов. Возможно, это связано с более низкой частотой вызываемых этими мутациями эпилептических энцефалопатий по сравнению с частотой мутаций в генах натриевых каналов. Известно, что случаи SUDEP были описаны у детей, которые страдали эпилепсией, вызванной мутацией в гене *KCNQ2*. Мутации в гене *KCNA1* также описываются как возможный фактор риска SUDEP [18]. Безусловно, роль патологии калиевых (и каль-

циевых) каналов в патогенезе SUDEP заслуживает дальнейшего изучения.

Исследования генетических причинно-следственных связей являются достаточно сложными. Наиболее вероятно, что генетические факторы SUDEP обусловлены взаимодействиями разных генов. Некоторые мутации могут наоборот снижать вероятность развития SUDEP при эпилептических каналопатиях. Так, Mishra V. с соавт. (2017) у мыши с моделью эпилепсии, обусловленной мутацией в гене *KCNA1* и дополнительной делецией в гене *SCN2A*, описали увеличение выживаемости в 2 раза и снижение продолжительности судорог, причем кардиальные аномалии оставались прежними (то есть не менялись). Авторы предполагают, что делеция *SCN2A* гена может служить генетическим модификатором SUDEP [25]. По всей видимости, для полного анализа необходимо более детальное геномное обследование в связи с тем, что могут быть как сочетания мутаций в разных генах, так и сочетание точечных мутаций и вариаций числа копий ДНК [18].

И, наконец, самый важный вопрос: насколько эти исследовательские и экспериментальные данные важны для клинической практики? На наш взгляд, они чрезвычайно важны как для пациентов с генетическими эпилептическими энцефалопатиями, особенно в раннем детском возрасте, так и для больных с наследственными формами жизнеугрожающих сердечных аритмий, клиническими проявлениями которых часто являются синкопальные состояния с судорожным компонентом.

Если действительно пациенты с генетическими эпилептическими энцефалопатиями относятся к группе риска по нарушениям сердечного ритма, как причине SUDEP, то они должны тщательно обследоваться и наблюдаться не только у неврологов, но и у кардиологов. Выявленные у них в межприступном периоде нарушения ритма сердца должны мониторироваться и, при необходимости, лечиться медикаментозно или интервенционно. Вероятно, что такое наблюдение и своевременная терапия могут существенно повлиять на прогноз и оказаться для выживания пациентов с генетическими эпилептическими энцефалопатиями не менее важным, чем лечение эпилепсии.

### Литература/References:

1. Jones L. A., Thomas R. H. Sudden death in epilepsy: Insights from the last 25 years. *Seizure*. 2017 Jan; 44: 232-236. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.10.002.
2. Nashef L., So E. L., Ryvlin P., Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53 (2): 227-33. DOI: 10.1111/j.528-67.2011.03358.x4.
3. Bagnall R. D., Crompton D. E., Semsarian C. Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol*. 2017 Jul 20; 8: 348. DOI: 10.3389/fneur.2017.00348.
4. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y. H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr; 58 (4): 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
5. OMIM (On-line mendelian inheritance of man). Website: [https://www.omim.org/search/?index=entry&sort=score+desc%2C+prefix\\_sort+desc&start=1&limit=10&search=Early+infantile+epileptic+encephalopathy](https://www.omim.org/search/?index=entry&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&start=1&limit=10&search=Early+infantile+epileptic+encephalopathy). Accessed: 14.06.2018.
6. Cooper M. S., Mcintosh A., Crompton D. E., McMahon J. M., Schneider A., Farrell K., Ganesan V., Gill D., Kivity S., Lerman-Sagie T., McLellan A., Pelekanos J., Ramesh V., Sadleir L., Wirrell E., Scheffer I. E. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2016 Dec; 128: 43-47. DOI: 10.1016/j.

- eplepsyres.2016.10.006.
7. Nei M., Sperling M.R., Mintzer S., Ho R. T. Long-term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53: e137-40.
  8. Schuele S. U. Effects of seizures on cardiac function. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2009; 26: 302-8.
  9. Shmuelly S., Sisodiya S. M., Gunning W. B., Sander J. W., Thijs R. D. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav*. 2016 Nov; 64 (Pt A): 69-74. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.09.007.
  10. Harden C., Tomson T., Gloss D., Buchhalter J., Cross J. H., Donner E., French J. A., Gil-Nagel A., Hesdorffer D. C., Smithson W. H., Spitz M. C., Walczak T. S. Sander J. W., Ryvlin P. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017 Apr 25; 88 (17): 1674-1680. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003685.
  11. Auerbach D. S., Jones J., Clawson B. C., Offord J., Lenk G. M., Ogiwara I., Yamakawa K., Meisler M. H., Parent J. M., Isom L. L. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One*. 2013 Oct 14; 8 (10): e77843. DOI: 10.1371/journal.pone.0077843.
  12. Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav*. 2014 Sep; 38: 172-9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.09.019.
  13. Coll M., Allegue C., Partemi S., Mates J., Del Olmo B., Campuzano O., Pascali V., Iglesias A., Striano P., Oliva A., Brugada R. Genetic investigation of sudden unexpected death in epilepsy cohort by panel target resequencing. *Int J Legal Med*. 2016 Mar; 130 (2): 331-9. DOI: 10.1007/s00414-015-1269-0.
  14. Coll M., Striano P., Ferrer-Costa C., Campuzano O., Matés J., Del Olmo B., Iglesias A., Pérez-Serra A., Mademont I., Picó F., Oliva A., Brugada R. Targeted next generation sequencing provides novel clues for associated epilepsy and cardiac conduction dis-order/SUDEP. *PLoS One*. 2017 Dec 19; 12 (12): e0189618. DOI: 10.1371/journal.pone.0189618.
  15. Parisi P., Oliva A., Coll Vidal M., Partemi S., Campuzano O., Iglesias A., Pisani D., Pascali V.L., Paolino M. C., Villa M. P., Zara F., Tassinari C. A., Striano P., Brugada R. Coexistence of epilepsy and Brugada syndrome in a family with SCN5A mutation. *Epilepsy Res*. 2013 Aug; 105 (3): 415-8. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2013.02.024.
  16. Tiron C., Campuzano O., Pérez-Serra A., Mademont I., Coll M., Allegue C., Iglesias A., Partemi S., Striano P., Oliva A., Brugada R. Further evidence of the association between LQT syndrome and epilepsy in a family with KCNQ1 pathogenic variant. *Seizure*. 2015 Feb; 25: 65-7. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.01.003.
  17. Chanséaume A., Millat G., Roux A. KCNH2 gene new mutation in a patient with prior diagnosis of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. 2014 Apr; 170 (4): 304-5. DOI: 10.1016/j.neurol.2013.12.006.
  18. Goldman A. M., Behr E. R., Semsarian C., Bagnall R. D., Sisodiya S., Cooper P. N. Sudden unexpected death in epilepsy genetics: Molecular diagnostics and prevention. *Epilepsia*. 2016 Jan; 57 Suppl 1: 17-25. DOI: 10.1111/epi.13232.
  19. Dongli Zhang, Xiaoming Liu, Xingqiang Deng. Genetic basis of pediatric epilepsy syndromes (review). *Experimental and therapeutic medicine*. 2017; 13: 2129-2133. DOI: 10.3892/etm.2017.4267.
  20. Shbarou R., Mikati M. A. The Expanding Clinical Spectrum of Genetic Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 May; 23 (2): 134-42. DOI: 10.1016/j.spen.2016.06.002.
  21. Surges R., Taggart P., Sander J. W., Walker M. C. Too long or too short? New insights into abnormal cardiac repolarization in people with chronic epilepsy and its potential role in sudden unexpected death. *Epilepsia*. 2010; 51: 738-744. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02571.x.
  22. Ergul Y., Ekici B., Tatli B., Nisli K., Ozmen M. QT and P wave dispersion and heart rate variability in patients with Dravet syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2013 Jun; 113 (2): 161-6. DOI: 10.1007/s13760-012-0140-z.
  23. Auerbach D. S., Jones J., Clawson B. C., Offord J., Lenk G. M., Ogiwara I., Yamakawa K., Meisler M. H., Parent J. M., Isom L. L. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One*. 2013 Oct 14; 8 (10): e77843. DOI: 10.1371/journal.pone.0077843.
  24. Frasier C. R., Wagnon J. L., Bao Y. O., McVeigh L. G., Lopez-Santiago L. F., Meisler M. H., Isom L. L. Carrhythmia in a mouse model of sodium channel SCN8A epileptic encephalopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Oct 26; PII: 201612746.
  25. Mishra V., Karumuri B. K., Gautier N. M., Liu R., Hutson T. N., Vanhoof-Villalba S. L., Vlachos I., Iasemidis L., Glasscock E. Scn2a deletion improves survival and brain-heart dynamics in the Kcna1null mouse model of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Hum Mol Genet*. 2017 Jun 1; 26 (11): 2091-2103. DOI: 10.1093/hmg/ddx104.

#### Сведения об авторах:

Белуsoва Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова» Минздрава России. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

Школьникова Мария Александровна – д.м.н., профессор, научный руководитель ОСП НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева; руководитель Детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7(495)484-02-92. E-mail: m\_shkolnikova@pedklin.ru.

#### About the authors:

Belousova Elena Dmitrievna – MD, PhD (Med. Sciences), Professor, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

Shkolnikova Mariya Aleksandrovna – MD, PhD (Med. Sciences), Scientific Director of the Pediatric Scientific and Clinical Center of Cardiac Arrhythmias; Head of the Research and Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7(495)484-02-92. E-mail: m\_shkolnikova@pedklin.ru.