

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

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 646-34-95; факс: +7 (495) 646-34-95; почта: info@jrbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Редакционная коллегия:

Председатель редакционной коллегии
Евгений Иванович ГУСЕВ
академик РАН, профессор

Главный редактор
Гагик Норайрович АВАКЯН
заслуженный деятель науки РФ, профессор

Зам. главного редактора
Сергей Георгиевич БУРД, профессор

- Члены редакционной коллегии:**
профессор **С.К. Акшулаков** (Казахстан)
профессор **О.Л. Бадалян**
профессор **Е.Д. Белоусова**
профессор **Э.И. Богданов**
профессор **Н. Вайчене-Магистрис** (Литва)
профессор **П.Н. Власов**
профессор **Т.А. Воронина**
профессор **А.Б. Гехт**
профессор **С.А. Громов**
профессор **С.А. Гроппа** (Молдавия)
профессор **В.И. Гузева**
профессор **Т.В. Докукина** (Белоруссия)
профессор **А.Е. Дубенко** (Украина)
профессор **В.В. Евстигнеев** (Белоруссия)
профессор **Н.Н. Заваденко**
профессор **В.П. Зыков**
профессор **В.В. Калинин**
член-корр. РАН, профессор **В.А. Карлов**
профессор **М.Я. Киссин**
профессор **С.В. Котов**
профессор **А.В. Лебедева**
профессор **М.А. Лобов**
профессор **М.Р. Магистрис** (Швейцария)
профессор **Е.Н. Маджидова** (Узбекистан)
профессор **В.А. Михайлов**
профессор **К.Ю. Мухин**
профессор **М.Ю. Никанорова** (Дания)
член-корр. РАН, профессор **М.М. Одинак**
профессор **А.С. Петрухин**
профессор **Р.А. Рахмонов** (Таджикистан)
академик РАН, профессор **А.А. Скоромец**
профессор **Г.Р. Табеева**
профессор **Н. Татишвили** (Грузия)
профессор **А.И. Федин**

Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК
Включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Российской универсальной научной электронной библиотеки (РУНЭБ) www.elibrary.ru
Реферируется Всероссийским институтом научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»
Специализированное рецензируемое издание для специалистов здравоохранения
Тираж 5000 ISSN 2077-8333

Содержание:

Редакционные статьи

Обращение главного редактора журнала д.м.н., проф. Г.Н. Авакяна 3

Новости 4

Оригинальные статьи

Докукина Т. В., Старцев А. И., Махров М. В., Гайдукевич И. В., Голубева Т. С., Гилеп А. А., Шеремет Е. А., Шамрук И. В., Пинчук А. С., Марчук С. А., Хлебоказов Ф. П., Мисюк Н. Н. *Сравнительная эффективность персонализации терапии антиконвульсантами и антипсихотиками на основании фармакогенетического тестирования* 6

Афзалов Р. А., Коликова Ю. О., Пряжников Е. Г., Топтунов Д. В., Хирург Л. С. *Защита митохондрий головного мозга при микроинсульте: исследование этилметилгидроксипиридина сукцината на экспериментальной модели с использованием двухфотонной лазерной флуоресцентной микроскопии* 14

Научные обзоры

Шнайдер Н. А., Шилкина О. С., Петров К. В., Черных И. А., Дюжакова А. В. *Клинико-генетическая гетерогенность юношеской миоклонической эпилепсии* 20

Белоусова Е. Д., Дорофеева М. Ю., Охалкина Т. Г. *Лечение эпилепсии при туберозном склерозе* 37

Материалы форума

Научно-практическая конференция с международным участием «неврология длиною в жизнь» 43

Коновалов А. Н. *Функциональная нейрохирургия* 46

Лиев П. С., Лиев А. А. *Инновационные технологии в лечении вертеброгенных болевых синдромов* 49

Карлов В. А. *Клиническая неврология и функциональная организация нервной системы* 51

Авакян Г. Н. *В. А. Карлов. Основные вехи развития эпилептологии в России* 56

Яхно Н. Н. *Развитие Владимиром Алексеевичем Карловым школы А. Я. Кожевникова* 60

Жидкова И. А. *Владимир Алексеевич Карлов и его научная школа* 62

Гузева В. И., Гузева О. В., Гузева В. В. *Совершенствование медицинской помощи и образования в детской эпилептологии. Вклад профессора В. А. Карлова.* 66

Шкловский В. М. *Нейропсихиатрия и нейрореабилитация* 71

Гусев Е. И. *В. А. Карлов — вклад в неотложную неврологию* 72

Незнанов Н. Г., Акименко М. А., Михайлов В. А. *История создания Российской противозепилептической лиги* 74

Эпилепсия — не приговор, а жизнь по особым правилам 79

Руководитель проекта – В. В. Дижневская
Шеф-редактор – Е. Н. Стойнова
Выпускающий редактор – Н. А. Рамос
Дизайнер – В. Ю. Андреева
Корректор – Н. И. Кононова
Интернет версия – В. Н. Костров, Т. А. Дорошенко

Издатель: ООО «Ирбис»

Тел. (495) 649-54-95
www.epilepsia.ru; e-mail: info@irbis-1.ru

Зарегистрирован в Государственном Комитете РФ по печати
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-34885
Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов.
Перепечатка материалов номера без письменного разрешения редакции запрещена.

Адрес редакции:

125190, Москва, Ленинградский
проспект, д. 80, корп. 66

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах.
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42340
Информация о подписке — тел.: (495) 680-90-88, (495) 680-89-87; e-mail: public@acc.ru

Данное издание, выполненное и опубликованное ООО «Ирбис», содержит предназначенные для медицинских работников в России. Все права защищены. Ни одна часть данной публикации не может быть воспроизведена, сохранена в поисковой системе или передана любым способом в любой форме (электронным, механическим, путем копирования, записи или иным способом) без предварительного письменного разрешения ООО «Ирбис» относительно преимущественных прав, только если это специально не разрешено законом.

ООО «Ирбис» и редакция издания не имеют никакого отношения к упоминающимся торговым маркам, коммерческим продуктам и организациям, а также к включенной в данное издание рекламе. Использование зарегистрированных названий и торговых марок в данном издании не означает, даже в отсутствие специального положения, что данные названия освобождены от подчинения соответствующим законам и правилам, в связи с чем доступны для всеобщего использования. Ответственность за использование и дозирование препаратов, информация

о которых приводится в данном издании, так же как и за интерпретацию опубликованных материалов, полностью лежит на практикующем враче. ООО «Ирбис» и редакция издания не могут нести какой-либо ответственности по возникающим вследствие этого заявлениям об ущербе или другим последствиям. Пожалуйста, информируйте ООО «Ирбис» и редакцию издания о любых ошибках. Приводящиеся в данном издании статьи суждения принадлежат авторам статей и необязательно отражают мнение издателя.

Данная интернет-версия статьи была сачаче была предназначена для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Editorial Board:

Editorial Board Chairperson

Eugene Ivanovich GUSEV
Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor

Editor-in-Chief

Gagik Norairovich AVAKYAN
The Honoured Scientist
of Russian Federation, Professor

Deputy Editor-in-Chief

Sergey Georgievich BURD
Professor

Editorial Board Members:

Professor **S.K. Akshulakov** (Kazakhstan)

Professor **O.L. Badalyan**

Professor **E.D. Belousova**

Professor **E.I. Bogdanov**

Professor **A.E. Dubenko** (Ukraine)

Professor **T.V. Dokukina** (Belarus)

Professor **A.I. Fedin**

Professor **A.B. Guekht**

Professor **S.A. Gromov**

Professor **S.A. Groppa** (Moldova)

Professor **V.I. Guzeva**

Professor **V.V. Evstigneev** (Belarus)

Professor **V.V. Kalinin**

Associate Member of the Russian Academy
of Sciences, Professor **V.A. Karlov**

Professor **M.Ya. Kissin**

Professor **S.V. Kotov**

Professor **A.V. Lebedeva**

Professor **M.R. Magistris** (Switzerland)

Professor **Y.N. Madjidova** (Uzbekistan)

Professor **V.A. Mikhailov**

Professor **K.Yu. Mukhin**

Professor **M.Yu. Nikanorova** (Denmark)

Associate Member of the Russian Academy
of Sciences, Professor **M.M. Odinak**

Professor **A.S. Petrukhin**

Professor **R.A. Rakhmonov** (Tajikistan)

Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor **A.A. Skoromets**

Professor **G.R. Tabeeva**

Professor **N. Tatishvili** (Georgia)

Professor **N. Vaiciene-Magistris** (Lithuania)

Professor **P.N. Vlasov**

Professor **T.A. Voronina**

Professor **N.N. Zavadenko**

Professor **V.P. Zykov**

The journal is included in Russian Science Citation
Index (RSCI); Journal data are published on website
of Russian General Scientific Electronic Library
www.elibrary.ru

Journal is reviewed by Russian Institute
of Scientific and Technical Information
of Russian Science Academy; Journal data
are annually published in international
information system of periodical and serial
publications «Ulrich's Periodicals Directory»

Specialized title for experts of public
health services

5000 copies

ISSN 2077-8333

Contents:

Editorials

Editorial of Editor-in-Chief prof. G.N. Avakyan

3

News

4

Original articles

Dokukina T. V., Startsev A. I., Makhrov M. V., Haidukevich I. V., Golubeva T. S., Gilep A. A., Sheremet E. A., Shamruk I. V., Pinchuk A. S., Marchuk S. A., Khlebokazov F. P., Misyuk N. N. *The Comparative efficacy of personalizing therapy with anticonvulsants and antipsychotics on the basis of pharmacogenetic testing*

6

Afzalov R. A., Kolikova Yu. O., Pryazhnikov E. G., Toptunov D. V., Khirug L. S. *Protection of brain mitochondria against microstroke-induced injury: a study of ethylmethylhydroxypyridine succinate in experimental model using two photon laser fluorescent microscopy*

14

Scientific reviews

Shnayder N. A., Shilkina O. S., Petrov K. V., Chernykh I. A., Diuzhakova A. V. *Clinical and genetic heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy*

20

Belousova E. D., Dorofeeva M. Y., Ohapkina T. G. *Treatment of epilepsy in tuberous sclerosis*

37

Materials of the International Forum of epileptologists of the CIS countries

Research to practice conference with international engagement "Life long neurology"

43

Konovalov A. N.

Functional neurosurgery

46

Liev P. S., Liev A. A.

Innovation technologies in the treatment of vertebrogenic pain syndrome

49

Karlov V. A.

Clinical neurology and functional organization of the nervous system

51

Avakyan G. N.

V. A. Karlov. Main benchmarks of the epileptology development in Russia

56

Yahno N. N.

Development of A. Y. Kozhevnikov's school by Vladimir Alexeevich Karlov

60

Zhidkova I. A.

Vladimir Alexeevich Karlov and his school of sciences

62

Guzeva V. I., Guzeva O. V., Guzeva V. V.

Modernization of the medical assistance and education in children's epileptology.

Input of professor V. A. Karlov

66

Shklovsky V. M.

Neuropsychiatry and neurorehabilitation

71

Gusev E. I.

V. A. Karlov — input to the urgent neurology

72

Neznanov N. G., Akimenko M. A., Mihailov V. A.

History of creation of the Russian Anti-Epileptic League

74

Epilepsy is not a sentence, but special rules of life

79

Project-manager – E.V. Digevskaya

Designer – V.Yu. Andreeva

Managing editor – E.I. Stoinova

Proofreader – N.I. Kononova

Copy editor – N.A. Ramos

Advertising manager – Yu.D. Volodina

Online version – V.N. Kostrov, T.A. Doroshenko

Issuer: IRBIS LLC

Editors office address:

Tel. +7 (495) 649-54-95

125190 Leningradsky pr., 80 corp 66,
Moscow, Russia

www.epilepsia.ru; e-mail: info@irbis-1.ru

It is registered in the state committee of the Russia
Federation on the press.

Publication of manuscripts is free for post-graduate
students.

The certificate on registration ПИ № ФС77-34885

Editor does not bear the responsibility for reliability
of the information which contains in advertising materials.

The reprint of materials of number without the written
sanction of editors is illegal.

The opinion of edition not necessary coincides with
opinion of the authors.



Дорогие коллеги!

Во втором номере журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» представляем вашему вниманию материалы Научно-практической конференции с международным участием «Неврология длиною в жизнь» (19 января 2016 г., Москва), приуроченной к 90-летию старейшего невролога России, члена-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки РФ, профессора Владимира Алексеевича Карлова.

С докладами выступили ведущие отечественные ученые в области нейронаук и гости из стран ближнего зарубежья.

Владимир Алексеевич в своем блестящем сообщении «Клиническая неврология и функциональная организация нервной системы» представил данные, имеющие важное значение для понимания организации двигательной системы человека, формирующейся на основе базисного моторного паттерна — стабилизации тела под влиянием вектора гравитационного поля. Отметил, что при одном и том же префронтальном очаге конечный результат — тип припадков и форма эпилепсии — зависит от типа эпилептической системы. Освещая проблему невропатической боли на модели невралгии тройничного нерва, он показал, как на фоне мощного ноцицептивного потока с периферии формируется патологическая «аллогенная система» пароксизмального типа с возможностью использования для патогенетической терапии не анальгетиков, а противосудорожных препаратов.

Евгений Иванович Гусев отметил неоценимый вклад В. А. Карлова в неотложную неврологию. Николай Николаевич Яхно подчеркнул роль Владимира Алексеевича в развитии Московской неврологической школы. Выступление Александра Николаевича Коновалова было посвящено современным аспектам функциональной нейрохирургии гиперкинезов, боли и эпилепсии.

В номере представлены также материалы: об истории создания Российской противоэпилептической лиги; о Владимире Алексеевиче и его научной школе; о современном этапе развития детской эпилептологии: достижениях в области диагностики, клинической систематики, методах консервативного и хирургического лечения и большом вкладе В. А. Карлова в эту проблему; о В. А. Карлове и основных вехах развития эпилептологии в России.

Актуальны исследования, посвященные возможностям фармакогенетического тестирования в персонализации терапии антиконвульсантами, антипсихотиками, антидепрессантами и способам интерпретации персональных генетических данных в контексте фармакологической терапии, позволяющим индивидуализировать медикаментозную терапию. В другой статье представлены возможные пути патогенетического лечения эпилепсии при туберозном склерозе.

Интересны данные о клинико-генетической гетерогенности юношеской миоклонической эпилепсии, которая обычно развивается у подростков, и при этом у половины пациентов имеются родственники, страдающие эпилепсией. Авторы отмечают, что генетическая основа юношеской миоклонической эпилепсии является сложной, и вполне возможно, что за механизм наследования синдрома ответственны несколько различных генов.

Уважаемые читатели! Печатная версия журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» распространяется по всей территории Российской Федерации и поддерживается Интернет-сайтом www.epilepsia.ru с полнотекстовыми материалами в HTML- и PDF-форматах в свободном доступе.

С наилучшими пожеланиями,

профессор **Г.Н. Авакян**,
доктор медицинских наук,
Заслуженный деятель науки Российской Федерации,
председатель Российской
Противоэпилептической Лиги.

Прорыв в медицине: растворимые импланты для операций на мозге

Ученые из Пенсильванского университета (США) разработали растворимые импланты для проведения операций на мозге без нанесения повреждений тканям.

Электроника изготовлена из нескольких слоев керамики и молибдена и позволяет измерять показатели организма. Через определенное время, которое зависит от толщины устройства, электроника растворяется.

Импланты были успешно протестированы на крысах. Ученые смогли записать с их помощью мозговые волны животных, находившихся под анестезией, а также зафиксировать электрические колебания между нейронами.

Профессор неврологии Брайан Литт, один из авторов технологии, утверждает, что растворимая силиконовая электроника позволяет имплантировать в мозг

современные системы наблюдения за состоянием органа. При этом риски низкие, дискомфорт минимальный, к тому же извлекать электронику не потребуется.

Импланты позволяют фиксировать параметры, которые помогают в диагностике и лечении эпилепсии, болезни Паркинсона, депрессии, расстройств периферической нервной системы, хронических болей. Кроме того, они имеют исключительное значение при подготовке пациентов к операциям на мозге.

По словам разработчиков, подобные импланты можно установить и в сердечно-сосудистую систему, кости, мышцы. Это улучшит качество послеоперационного наблюдения и позволит отказаться от непрактичных, дорогих и опасных технологий, к примеру, радиологии.

По материалам *Nature Materials*

Боль в спине можно купировать и без медикаментов

В Техасе (США) представлено новое беспроводное устройство, которое способно избавить многих людей от сильных болей в области спины без применения медикаментов. Устройство воздействует на мозг, а точнее — на его вентральную область покрывки (одна из глубинных структур, находящихся в среднем мозге). Как утверждают ученые, устройство в целом помогает переносить боль, но наиболее эффективно при болях в спине. Кроме стимуляции мозга и осуществления переключения болевых сигналов, устройство способствует образованию дофамина, что также помогает облегчить болевые эффекты. Ученые считают, что их изобретение поможет многим людям избавиться от эмоционального дистресса при хронических болях.

По материалам *7mednews.ru*

Хроническую боль будут лечить светом

Канадские исследователи из Университета МакГилла (Канада) предложили новую технологию для лечения хронической боли. Они предлагают отказаться от опиоидных анальгетиков, вызывающих привыкание, и воспользоваться оптогенетикой.

Оптогенетические технологии предполагают воздействие на нейроны с помощью света — это приводит к «выключению» нервных клеток и исчезновению болевых ощущений. Подобная методика не вызывает зависимость и может использоваться в течение длительного времени. Специалист по нейронаукам Филипп Сегуела объясняет, что такая терапия наилучшим образом подходит для пациентов, страдающих хроническими болями.

По материалам *Medportal.ru*

Ученые нашли эффективный способ борьбы с глиобластомой

Ученые обнаружили новый способ борьбы с раком головного мозга, в частности, с агрессивной раковой опухолью — глиобластомой. Специалисты из Международной школы продвинутых исследований заявили, что в лечении опухоли головного мозга можно использовать генную терапию.

Основным элементом лечения станет ген, известный под названием *Emx2*, который отвечает за подавление роста одного из типов глиальных клеток — астроцитов — во время их эмбрионального развития.

Экспериментальным путем удалось доказать, что если акти-

вировать ген *Emx2*, можно добиться уничтожения глиобластомы.

Ученые уверены, что данный способ будет достаточно эффективным, даже если раковая опухоль проявляет устойчивость к лекарственным препаратам.

По материалам *Oncotarget*

В Великобритании робот помог полностью излечить подростка от эпилепсии

Подросток из Великобритании, 15-летний Билли Уитакер, стал первым человеком, который вылечился от эпилепсии при помощи робота, работающего по принципу «спутниковой навигации» внутри мозга.

В течение семи лет мальчик страдал от приступов заболевания. Обычным методом нейрохирургического вмешательства не удалось удалить тот участок мозга, который вызывал эпилептические припадки. Нейрохирурги Королевской больницы Бристоля применили со-

временного робота (Neuromates Robot) для того, чтобы поместить электроды внутрь мозга Билли. Робот стоимостью 350 тысяч евро является практически полным аналогом устройств, используемых на автомобильных заводах.

При помощи устройства специалисты определили эпицентр эпилептических атак, а после при помощи специальных электродов смогли обнаружить и впоследствии удалить крошечный участок мозговой ткани, вызывавший припадки. С момента операции прошло две

недели и подросток не испытал ни одного эпилептического приступа. Медики уверены, что пациент полностью излечился от эпилепсии, однако время покажет, какой эффект дала операция — временный или постоянный.

Специалисты уверены, что данная технология лечения эпилепсии — технология будущего. Она безопасна, позволяет точно определять пораженные участки и отменяет необходимость трепанации черепа.

По материалам *Medicinform.net*

Сахарный диабет 1-го типа увеличивает риск эпилепсии

По данным ученых из Китайского медицинского университета, люди с сахарным диабетом 1-го типа в 2,84 раза больше подвержены риску развития эпилепсии в течение жизни. В исследовании участвовали 2568 пациентов с диабетом 1-го типа. В контрольную группу вошли здоровые добровольцы.

Каждому больному по полу, возрасту и месту проживания соответствовали 10 участников из контрольной группы. Для изучения влияния диабета 1-го типа на вероятность эпилепсии ученые использовали компьютерное моделирование. Исследование показало: связь между диабетом и эпилепсией была обусловлена иммунными нарушениями, поражениями головного мозга, генетическими факторами и метаболическими нарушениями.

Кроме того, избыток глюкозы в крови (гипергликемия) и дефицит глюкозы в крови (гипогликемия) способны нарушать баланс между торможением и возбуждением нейронных сетей. Это может стать причиной фокальных моторных приступов. Сам по себе молодой возраст также был связан с повышенным риском эпилепсии.

По материалам *The Times of India*

Желтый свет против эпилепсии

Эксперимент на мутантной линии мушки дрозофилы показал, что воздействие желтого света на эмбрион предотвращает эпилепсию в будущем. Хотя процедура применялась только на мушках, есть достаточно веские основания полагать, что она сможет остановить болезнь, если лечение начать достаточно рано. Дело в том, что страдающие от эпилепсии люди являются носителями мутантного гена, активация которого запускает эпилептогенный процесс, который, в свою очередь, изменяет нормальную работу мозга. Лечение во время этого процесса, до появления судорожных приступов, может предотвратить болезнь. Если использовать воздействие света на эмбрион, в 80-90% случаев появление приступов можно будет предотвратить.

По материалам *Medicalxpress.com*

Одобен новый препарат для лечения эпилепсии

Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) одобрило к применению новый препарат для лечения эпилепсии. Бривиакт (бриварацетам) рекомендован в качестве дополнительного препарата при лечении парциальных приступов эпилепсии у пациентов старше 16 лет.

Препарат разработан фармацевтической компанией UCB (Бельгия). Его эффективность была подтверждена в трех клинических испытаниях, в которых приняли участие 1550 человек. Прием Бривиакта совместно с другими лекарствами помог существенно снизить частоту приступов.

По материалам *Medportal.ru*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ АНТИКОНВУЛЬСАНТАМИ И АНТИПСИХОТИКАМИ НА ОСНОВАНИИ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Докукина Т. В.¹, Старцев А. И.¹, Махров М. В.¹, Гайдукевич И. В.²,
Голубева Т. С.¹, Гилеп А. А.², Шеремет Е. А.¹, Шамрук И. В.¹, Пинчук А. С.¹,
Марчук С. А.¹, Хлебоказов Ф. П.¹, Мисюк Н. Н.¹

¹ Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Беларусь

² Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Резюме

Цель — разработать фармакогенетический тест, позволяющий предсказать скорость и особенности метаболизма антиконвульсантов, антипсихотиков, антидепрессантов в зависимости от генетически определенной активности ферментных систем и белков-транспортеров лекарственных средств. **Материалы и методы.** В четырехлетнее исследование было включено 260 пациентов с эпилепсией и шизофренией, находившихся на стационарном лечении в РНПЦ психического здоровья (г. Минск). Течение заболеваний характеризовалось фармакорезистентностью и наличием побочных эффектов на фоне лекарственной терапии. **Результаты.** В результате индивидуализации терапии на основании учета генетически детерминированного метаболизма лекарственных средств у 79% пациентов с эпилепсией и у 73% пациентов с шизофренией отмечался значительный клинический эффект. **Заключение.** Результаты свидетельствуют о большой значимости в развитии фармакорезистентности психоневрологических заболеваний фармакокинетических и фармакодинамических особенностей конкретного пациента, вне зависимости от нозологии. Изучение генетически детерминированного метаболизма лекарственного средства позволяет персонализировать терапию, избегать неблагоприятных побочных эффектов, значительно уменьшить время достижения клинического эффекта от лечения.

Ключевые слова

Персонализация терапии, фармакогенетика, ДНК, эпилепсия, шизофрения.

Статья поступила: 14.01.2016 г.; в доработанном виде: 17.03.2016 г.; принята к печати: 06.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Докукина Т. В., Старцев А. И., Махров М. В., Гайдукевич И. В., Голубева Т. С., Гилеп А. А., Шеремет Е. А., Шамрук И. В., Пинчук А. С., Марчук С. А., Хлебкоказов Ф. П., Мисюк Н. Н. Сравнительная эффективность персонализации терапии антиконвульсантами и антипсихотиками на основании фармакогенетического тестирования. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 2: 6-13.

THE COMPARATIVE EFFICACY OF PERSONALIZING THERAPY WITH ANTICONVULSANTS AND ANTIPSYCHOTICS ON THE BASIS OF PHARMACOGENETIC TESTING

Dokukina T.V.¹, Startsev A.I.¹, Makhrov M.V.¹, Haidukevich I.V.², Golubeva T.S.¹, Gilep A.A.², Sheremet E.A.¹, Shamruk I.V.¹, Pinchuk A.S.¹, Marchuk S.A.¹, Khlebokazov F.P.¹, Misyuk N.N.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Minsk, Belarus

² Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Summary

*The purpose of research — to develop a pharmacogenetic test to predict the speed and features of a metabolism of anticonvulsants, antipsychotics, antidepressants, depending on genetically determined activity of enzyme systems and proteins-transporters of drugs. **Materials and Methods.** During 4 years in the study included 260 patients with epilepsy and schizophrenia, located on the hospital treatment in the Centre of Mental Health (Minsk). Patients characterized by the presence of side effects and drug-resistance. **Results.** As a result, taking into account the genetic information in 79% of patients with epilepsy and in 73% of patients with schizophrenia, there was a significant clinical effect. **Conclusion.** The results demonstrated the great significance of pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of the particular patient in the development of pharmacoresistance, regardless of nosology. The genetics of drug metabolism can improve the treatment and reduce the time to achieve clinical benefit from the treatment.*

Key words

Personalization of the therapy, pharmacogenetics, DNA, epilepsy, schizophrenia.

Received: 14.01.2016; in the revised form: 17.03.2016; accepted: 06.06.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Dokukina T.V., Startsev A.I., Makhrov M.V., Haidukevich I.V., Golubeva T.S., Gilep A.A., Sheremet E.A., Shamruk I.V., Pinchuk A.S., Marchuk S.A., Khlebokazov F.P., Misyuk N.N. The comparative efficacy of personalizing therapy with anticonvulsants and antipsychotics on the basis of pharmacogenetic testing. *Epilepsiyaiparoksizmal'nyesostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 2: 6-13 (in Russian).

Corresponding author

Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053.

E-mail address: Michele2001@mail.ru (Makhrov M.V.)

Введение

В последнее десятилетие бурное развитие получила фармакогенетика — раздел молекулярной диагностики и фармакологии, изучающий реакцию организма человека на лекарственные средства в зависимости от генетических факторов [3,5,10].

Известно, что зачастую медикаментозная терапия не оказывает ожидаемого эффекта. Только 30–60% пациентов отвечают на терапию антиконвульсанта-

ми, бета-блокаторами, статинами, антипсихотиками. Фармакогенетика позволила выяснить причину неэффективности лекарственной терапии для отдельных групп людей, не отвечающих на лечение или проявляющих неадекватный ответ на стандартную дозировку лекарственного средства [15]. Неэффективная лекарственная терапия приводит к снижению качества жизни как пациентов, так и их родственников, увеличению сроков нетрудоспособности, хрони-

фикации болезни, а в некоторых случаях к смерти [7,8,11]. Кроме того, продолжительное и неэффективное лечение влечет серьезные финансовые издержки для пациентов, их родственников и экономики государства в целом [1,2,4].

Большинство ученых предвидит, что в течение ближайших 8-10 лет произойдут значительные прорывы в ряде отраслей медицины благодаря совершенствованию теоретической и инструментальной базы генетических исследований.

Изучение генетически запрограммированного метаболизма лекарственного средства у конкретного пациента позволит персонализировать терапию, избежать неблагоприятных побочных эффектов, значительно уменьшить время достижения клинического эффекта от лечения. Закономерности, выявленные фармакогенетическими методами, позволят врачу индивидуально подходить к выбору как самих лекарственных средств, так и их доз у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию [9].

За последние 20 лет проведено большое количество фундаментальных фармакогенетических исследований. Количество знаний увеличилось значительно и на сегодняшний день требуется разработка методов клинической интерпретации полученных генетических данных.

На сегодняшний день известно, что в геноме человека с биотрансформацией ксенобиотиков связано до 1200 различных генов. Поэтому индивидуальные генетические различия между людьми являются серьезным фактором, который становится причиной многих нежелательных лекарственных реакций.

В последние несколько десятилетий проводятся исследования по выявлению ассоциаций между носительством различных аллельных вариантов генов системы биотрансформации печеночных цитохромов, белков-транспортёров лекарственных средств и неблагоприятным фармакологическим ответом. С изменением фармакологического ответа также могут быть ассоциированы гены, кодирующие «молекулы-мишени» лекарственного средства или функционально связанные с данными структурами белки, а также гены, продукты которых участвуют в различных патологических процессах, против которых направлена соответствующая фармакотерапия [6].

Цитохромы P450 — это ферменты, участвующие в метаболизме различных веществ как эндогенного, так и экзогенного характера.

Аннотация генома человека показала наличие около 57 генов, кодирующих цитохромы P450, но из них меньше десятка играют важную роль в метаболизме лекарственных средств.

Генетические факторы, представляющие собой полиморфизмы в генах изоферментов цитохрома P-450, могут существенно влиять на процессы биотрансформации лекарственных средств. Частота по-

лиморфизма может значительно варьировать в различных этнических группах и популяциях, определяя этническую чувствительность к лекарственным средствам. Следует обратить внимание, что все носители медленных аллелей являются группами риска развития нежелательных лекарственных реакций вплоть до смертельных исходов. При быстром типе метаболизма желаемый эффект не достигается вследствие низкой действующей концентрации лекарственного средства. Биотрансформация лекарственных средств в организме находится в зависимости от возраста, пола, окружающей среды, характера питания, заболеваний. Совершенствовать фармакотерапию уже имеющимися лекарственными средствами можно с помощью технологий персонализации выбора лекарственных средств и их доз, и, прежде всего, путем создания методик определения активности у пациентов изоферментов цитохрома P-450 и транспортёров.

Мутации в генах цитохромов P450 приводят к синтезу ферментов с измененной активностью. В результате скорость метаболизма лекарственных средств может повышаться или снижаться. В зависимости от скорости метаболизма лекарственных средств в популяции населения выделяют следующие группы: нормальные метаболизаторы — активность ферментов не изменена — большинство населения — «медленные» метаболизаторы, которым следует назначать лекарственные средства в меньшей дозе, и «сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы, для которых назначаемая доза лекарственного средства должна быть выше среднетерапевтической.

Микросомальные цитохромы P450 (CYP450), в частности семейства CYP1, CYP2, CYP3 осуществляют примерно 70-80% метаболических реакций I фазы биотрансформации клинически используемых лекарственных средств [13]. Наиболее значимыми представителями данных семейств, участвующих в метаболизме антиконвульсантов, антипсихотиков, антидепрессантов, являются CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 [12,15-17,19].

Гликопротеин P, кодирующийся геном MDR1, представляет собой АТФ-зависимый насос, локализующийся на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков. Экспрессию данного гена первоначально изучали в опухолевых клетках с целью выяснения механизма их резистентности к цитостатикам. Однако экспрессия гена гликопротеина P определяется и в нормальных тканях организма человека, в т.ч. энтероцитах, гепатоцитах, клетках проксимальных почечных канальцев и эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного). В желудочно-кишечном тракте гликопротеин P выполняет роль своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клет-

ки в просвет кишечника. В гепатоцитах он способствует выведению ксенобиотиков в желчь. Гликопротеин Р эпителия почечных канальцев участвует в активной секреции ксенобиотиков в мочу. Гликопротеин Р эндотелиоцитов гистогематических барьеров препятствует проникновению ксенобиотиков в ЦНС, яичники, яички, через плаценту. Таким образом, гликопротеин Р обеспечивает защиту организма от ксенобиотиков, препятствуя их всасыванию и ускоряя выведение. Экспрессия MDR1 у мужчин в 2,4 раза выше, чем у женщин. Этот феномен может определять зависимость фармакокинетики некоторых ЛС от пола.

Субстратами гликопротеина Р являются многие широко применяемые ЛС: сердечные гликозиды, антагонисты кальция, статины, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, антиретровирусные препараты, противосудорожные и психотропные ЛС. Следует отметить, что многие лекарства являются субстратами не только гликопротеина-Р, но и изоферментов цитохрома Р-450.

Ген MDR1 локализован на 7-й хромосоме, состоит из 28 экзонов. В гене MDR1 известно более 50 однонуклеотидных замен (SNP) и три инсерционно-делеционных полиморфизма. Одной из наиболее исследованных мутаций является С3435Т, которая располагается в 26-м экзоне и является синонимичной заменой, то есть не приводит к аминокислотной замене. Было показано, что ТТ-генотип ассоциирован с пониженной более чем в 2 раза экспрессией гликопротеина Р по сравнению с СС-генотипом [14]. Наличие высокого уровня экспрессии гликопротеина Р может оказывать сильное влияние на системное распределение ЛС. Распределение генотипов по данной мутации существенно различается в различных этнических группах [18].

Материалы и методы

Объектом проводимого исследования являлись пациенты с эпилепсией (134) и шизофренией (126), находившиеся на стационарном лечении в РНПЦ психического здоровья и получающие терапию лекарственными средствами.

В исследование включались пациенты — белорусы или русские, с наличием фармакорезистентности, отсутствием вторичной резистентности, с отсутствием сопутствующих тяжелых соматических заболеваний, с перспективой стационарного лечения не менее четырех недель, наличием побочных эффектов при приеме лекарственных средств. Участие в исследовании являлось добровольным с подписанием «информированного согласия» на участие.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование первоначально при включении в исследование и через 1-1,5 мес. после коррекции терапии по результатам интерпретации фармакогенетического анализа.

Комплексное клиническое обследование включало объективный осмотр, сбор анамнестических сведений, анализ опыта лечения лекарственными средствами, наличия фармакорезистентности, тщательное клинико-лабораторное, функциональное и инструментальное обследование, консультации узкими специалистами. Пациентам с эпилепсией проводился мониторинг концентрации антиконвульсантов в крови.

Психолого-психиатрическое обследование при эпилепсии было направлено преимущественно на исследование когнитивных функций. В динамике использовали тесты MMSE, «Таблицы Шульте», «Счет по Крепелину», тест запоминания 10 слов, «Шкала реактивной и личностной тревожности». У пациентов с шизофренией использовались шкала оценки экстрапирамидных симптомов (ESRS-A), шкалы для оценки негативных (SANS) и позитивных (SAPS) симптомов, шкала оценки дефекта функционирования в разных социальных сферах, шкала оценки побочного действия (UKU).

Пациентам выполнялась в динамике визуальная и компьютерная электроэнцефалография (регистрация осуществлялась на 19-канальном электроэнцефалографе в монополярном с отдельными ушными электродами отведении, с последующей обработкой данных в режимах периодометрического и спектрального анализа). Всем пациентам проводилась нейровизуализация на МР-томографе с индукцией 1,5 Тл.

Для обработки материалов исследования используются общепринятые методы статистики.

После подписания «информированного согласия» производился забор буккального эпителия или слюны для выделения ДНК на базе клинических отделений РНПЦ психического здоровья. Генетические исследования проводились в лаборатории Института биоорганической химии Национальной академии наук Республики Беларусь.

Генетические исследования: детекция отдельных SNP; секвенирование целевых участков ДНК; NGS-секвенирование на чипах Illumina (Illumina, США). Биохимические исследования: получение индивидуальных рекомбинантных CYP450 и их полиморфных форм; протеомный и метаболомный анализ.

ДНК выделяли из клеток буккального эпителия и слюны с помощью набора для выделения ДНК ДНК-ВК (производства ИБОХ НАН Беларуси). Для определения полиморфизмов целевых генов применяли метод ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (PCR-AFLP). К полиморфным участкам были подобраны олигонуклеотидные праймеры.

Определение полиморфизма CYP2C9*2 / CYP2C9*3

Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1х буфер для амплификации, 2 mM MgCl₂, 200 мкМ дНТФ, 0,6 мкМ каждого праймера, одну единицу Taq-ДНК-полимеразы, 10 нг ДНК. Температурный режим амплификации состоял из следующих этапов:

1) 95°C — 3 мин.; 2) 40 циклов: 945°C — 30 сек., 61°C — 30 сек., 72°C — 45 сек.; 3) 72°C — 5 мин. В результате амплификации получают продукты длиной 454 п.н. для CYP2C9*2 и 104 п.н. для CYP2C9*3.

Продукты амплификации CYP2C9*2 обрабатывали эндонуклеазой Avall (Promega, США) при температуре 37°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: CC-генотип (дикий тип) (397 и 57 п.н.), CT-генотип (454, 397 и 57 п.н.), TT-генотип (454 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле.

Продукты амплификации CYP2C9*3 обрабатывали эндонуклеазой KpnI (ThermoScientific, США) при температуре 37°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: AA-генотип (дикий тип) (104 п.н.), AC-генотип (104, 85 и 19 п.н.), CC-генотип (85 и 19 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 10% акриламидном геле.

Определение полиморфизма CYP2C19*2 / CYP2C19*3

Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1х буфер для амплификации, 2 mM MgCl₂, 200 мкМ дНТФ, 0,6 мкМ каждого праймера, одну единицу Taq-ДНК-полимеразы, 10 нг ДНК. Температурный режим амплификации состоял из следующих этапов: 1) 95°C — 3 мин.; 2) 40 циклов: 945°C — 30 сек., 56,8°C — 30 сек., 72°C — 45 сек.; 3) 72°C — 5 мин. В результате амплификации получают продукты длиной 325 п.н. для CYP2C19*2 и 271 п.н. для CYP2C19*3.

Продукты амплификации CYP2C19*2 обрабатывали эндонуклеазой SmaI (ThermoScientific, США) при температуре 30°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: GG-генотип (дикий тип) (212 и 113 п.н.), GA-генотип (325, 212 и 113 п.н.), AA-генотип (325 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле.

Продукты амплификации CYP2C19*3 обрабатывали эндонуклеазой BamHI (ThermoScientific, США) при температуре 37°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: GG-генотип (дикий тип) (175 и 96 п.н.), GA-генотип (271, 175 и 96 п.н.), AA-генотип (271 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле.

Определение полиморфизма MDR1

Реакционная смесь объемом 30 мкл содержала: 1х буфер для амплификации, 2 mM MgCl₂, 200 мкМ дНТФ, 0,6 мкМ каждого праймера, одну единицу Taq-ДНК-полимеразы, 10 нг ДНК. Температурный режим амплификации состоял из следующих этапов: 1) 95°C — 3 мин.; 2) 40 циклов: 945°C — 30 сек., 60°C — 30 сек., 72°C — 30 сек.; 3) 72°C — 5 мин. В результате амплификации получают продукты длиной 496 п.н.

Продукты амплификации обрабатывали эндонуклеазой MboI (NEB, Англия) при температуре 37°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: CC-генотип (дикий тип) (236, 172, 73 и 15 п.н.), CT-генотип (408, 236, 172, 73 и 15 п.н.), TT-генотип (408, 73 и 15 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле.

Определение полиморфизма CYP2D6*4

Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1х буфер для амплификации, 1 mM MgCl₂, 200 мкМ дНТФ, 0,6 мкМ каждого праймера, одну единицу Taq-ДНК-полимеразы, 10 нг ДНК. Температурный режим амплификации состоял из следующих этапов: 1) 95°C — 3 мин.; 2) 40 циклов: 945°C — 30 сек., 62,6°C — 30 сек., 72°C — 40 сек.; 3) 72°C — 5 мин. В результате амплификации получают продукты длиной 334 п.н.

Продукты амплификации обрабатывали эндонуклеазой MvaI (ThermoScientific, США) при температуре 37°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: GG-генотип (дикий тип) (252 и 82 п.н.), GA-генотип (334, 252 и 82 п.н.), AA-генотип (334 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле.

Определение полиморфизма CYP1A2*1F

Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1х буфер для амплификации, 1,5 mM MgCl₂, 200 мкМ дНТФ, 0,6 мкМ каждого праймера, одну единицу Taq-ДНК-полимеразы, 10 нг ДНК. Температурный режим амплификации состоял из следующих этапов: 1) 95°C — 3 мин.; 2) 40 циклов: 945°C — 30 сек., 65°C — 30 сек., 72°C — 40 сек.; 3) 72°C — 5 мин. В результате амплификации получают продукты длиной 467 п.н.

Продукты амплификации обрабатывали эндонуклеазой ApaI (ThermoScientific, США) при температуре 37°C в течение 6 ч, в результате чего образовывались фрагменты следующих длин: CC-генотип (дикий тип) (340 и 127 п.н.), CA-генотип (467, 340 и 127 п.н.), AA-генотип (467 п.н.). Продукты рестрикции анализировали с помощью гель-электрофореза в 2% агарозном геле.

Данные генотипирования обрабатывались с помощью программного пакета Microsoft Excel 2010. Для выявления статистически значимых различий между выборками использовался многомерный критерий углового преобразования Фишера (φ).

Результаты

На сегодняшний день в рамках исследования обследовано и пролечено 260 пациентов с резистентными формами эпилепсии и расстройствах шизофренического спектра, с наличием выраженных побочных эффектов на фоне терапии.

По результатам генотипирования лечащие врачи получили рекомендации по каждому пациенту. Был

разработан алгоритм персонального подбора дозировки или лекарственного средства для каждого включенного в исследование пациента. Коррекция терапии проводилась в соответствии с клиническими протоколами оказания медицинской помощи пациентам, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

При выявлении «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2D6*4 снижалась дозировка лекарственных средств-субстратов данных цитохромов на 30-50% от среднетерапевтической. Снижение дозировки обусловлено тем, что концентрация лекарственного средства в крови у таких пациентов при стандартной дозировке повышена, лекарство оказывает более пролонгированное действие, что, в свою очередь, часто приводит к возникновению нежелательных побочных эффектов. Эта гипотеза нашла подтверждение в результате обследования пациентов с эпилепсией. Так, среди пациентов, имеющих «медленный» аллельный вариант цитохрома и принимающих антиконвульсант-субстрат данного цитохрома в средней терапевтической дозе при первоначальном исследовании (52 пациента), концентрация антиконвульсанта в крови превышала среднетерапевтическую в 88% (46 случаев). Следует отметить, что у 81% данных пациентов (42 из 52) отмечались побочные эффекты в виде тремора рук, выпадения волос, диплопии, кожной сыпи, нарушения менструального цикла у женщин.

В некоторых случаях производилась замена лекарственного средства на другое, в метаболизме которого данные цитохромы не участвуют. При выявлении «быстрого» аллеля CYP1A2*1F дозировка лекарственного средства-субстрата увеличивалась на 30-50%.

При выявлении генотипа CC и CT по полиморфизму C3435T гена MDR1, характеризующегося повышенной экспрессией P-gp, рекомендовалось использование высоких дозировок лекарственных средств — субстратов гликопротеина P или лечение альтернативными методами.

Литература:

1. Блинов Д. В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 40-45.
2. Гайковая Л. Б., Бурбелло А. Т., Ермаков А. И., Федоренко А. С., Вавилова Т. В., Комок М. В. Клинико-экономический анализ в оценке технологий здравоохранения в лечебно-профилактическом учрежде-

- нии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 9-13.
3. Докукина Т. В., Махров М. В., Гайдукевич И. В., Гилеп А. А., Голубева Т. С., Хлебказов Ф. П., Мисюк Н. Н., Королевич П. П. Возможности оптимизации терапии противозлепептическими средствами с использованием фармакогенетических биомаркеров. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 4: 22-28.
4. Докукина Т. В., Голубева Т. С., Матвейчук И. В., Махров М. В., Лосева В. М., Крупенькина Е. В., Марчук С. А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования эпилепсии в Белоруссии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэ-

кономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (2): 33-37.

5. Кантемирова Б. И., Стародубцев А. К., Сычев Д. А., Белопасов В. В., Цоцонава Ж. М., Григанов В. И. Пути совершенствования фармакотерапии эпилепсии у детей: фокус на индивидуальные особенности биотрансформации лекарственных средств. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 3: 14-18.
6. Кукес В. Г., Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатьев И. В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. Биомедицина. 2007; 6: 29-47.
7. Михайлов В. А. Актуальные вопросы эпилептологии — стигматизация, качество

В результате коррекции терапии при повторном обследовании получено значительное клиническое улучшение у 106 из 134 пациентов с эпилепсией (79%) по показателю снижения частоты приступов и снижения индекса пароксизмальности на ЭЭГ.

Среди пациентов с расстройствами шизофренического спектра улучшение в виде уменьшения или редукции психопатологической продукции, а также положительной динамики по показателям шкал ESRS-A, SANS, SAPS, UKU зарегистрировано у 92 пациентов (73%).

Таким образом, предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности применения фармакогенетических технологий в психоневрологической практике. При этом следует заметить, что динамика редукции патологических симптомов после коррекции лечения на основании индивидуальных генетических особенностей как у пациентов с эпилепсией, так и у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, свидетельствует о большой значимости в развитии фармакорезистентности психоневрологических заболеваний фармакокинетических и фармакодинамических особенностей конкретного пациента вне зависимости от нозологии.

Заключение

Изучение генетически детерминированного метаболизма лекарственного средства позволяет персонализировать терапию, избежать неблагоприятных побочных эффектов, значительно уменьшить время достижения клинического эффекта от лечения.

Разработан фармакогенетический тест, а также способ интерпретации персональных генетических данных в контексте фармакологической терапии. Данный фармакогенетический тест позволяет предсказать скорость и особенности метаболизма антиконвульсантов, антипсихотиков, антидепрессантов в зависимости от активности вовлекаемых в его метаболизм ферментных систем и транспортеров, индивидуализировать медикаментозную терапию в психоневрологической практике.

- жизни и реабилитация больных. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 39-44.
8. Семакина Н. В., Михайлов В. А., Багаев В. И. Социально-психологические особенности качества жизни родителей детей, страдающих эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 1: 31-37.
 9. Сычев Д. А. Фармакогенетические тестирование: клиническая интерпретация результатов. 2011; М. 83 с.
 10. Чуканова А. С., Тушканов М. А., Барский В. И., Граждан И. К., Крикова Е. В., Аксенова М. Г., Бурд С. Г., Гусев Е. И. Анализ связи полиморфизмов генов SERT и TRH2 с побочными эффектами на фоне терапии топираматом с учетом гендерных особенностей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 45-54.
 11. Шалькевич Л. В., Смычек В. Б., Кудлач А. И. Состояние психоэмоционального статуса родителей, воспитывающих детей с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 3: 26-31.
 12. Delozier T. C., Kissling G. E., Coulter S. J., Dai D., Foley J. F., Bradbury J. A., Murphy E., Steenbergen C., Zeldin D. C., Goldstein J. A. Detection of human CYP2C8, CYP2C9 and CYP2J2 in cardiovascular tissues. *Drug Metab Dispos.* 1999; 35: 682-688.
 13. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W. E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006; 57: 119-37.
 14. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O., Arnold H. P., Brockmüller J., Johne A., Cascorbi I., Gerloff T., Roots I., Eichelbaum M., Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Mar 28; 97 (7): 3473-8.
 15. Ingelman-Sundberg M., Sim S. C. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy: Emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 396: 90-4.
 16. Kirchheiner J., Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1770 (3): 489-94.
 17. Klose T. S., Blaisdell J. A., Goldstein J. A. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol.* 1999; 13 (6): 289-95.
 18. Li Y. H., Wang Y. H., Li Y., Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. *Yi Chuan Xue Bao* 2006; 33: 93-104.
 19. Van der Weide J., Hinrichs J. W. The influence of cytochrome P450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. *Clin. Biochem. Rev.* 2006; 27 (1): 17-25.

References:

1. Blinov D. V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology.* 2014; 7 (1): 40-45.
2. Gaikovaya L. B., Burbello A. T., Ermakov A. I., Fedorenko A. S., Vavilova T. V., Komok M. V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology.* 2014; 7 (1): 9-13.
3. Dokukina T. V., Makhrov M. V., Gaidukevich I. V., Gilep A. A., Golubeva T. S., Khlebokazov F. P., Misyuk N. N., Korolevich P. P. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2015; 4: 22-28.
4. Dokukina T. V., Golubeva T. S., Matveichuk I. V., Makhrov M. V., Loseva V. M., Krupen'kina E. V., Marchuk S. A. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology.* 2014; 7 (2): 33-37.
5. Kantemirova B. I., Starodubtsev A. K., Sychev D. A., Belopasov V. V., Tsoisonava Zh. M., Griganov V. I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2012; 3: 14-18.
6. Kukes V. G., Sychev D. A., Ramenskaya G. V., Ignat'ev I. V. *Biomeditsina.* 2007; 6: 29-47.
7. Mikhailov V. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2010; 3: 39-44.
8. Semakina N. V., Mikhailov V. A., Bagaev V. I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2013; 1: 31-37.
9. Sychev D. A. *Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaya interpretatsiya rezul'tatov.* 2011; М. 83 с.
10. Chukanova A. S., Tushkanov M. A., Barskii V. I., Grazhdan I. K., Krikova E. V., Aksenova M. G., Burd S. G., Gusev E. I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2011; 2: 45-54.
11. Shal'kevich L. V., Smychek V. B., Kudlach A. I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2015; 3: 26-31.
12. Delozier T. S., Kissling G. E., Coulter S. J., Dai D., Foley J. F., Bradbury J. A., Murphy E., Steenbergen C., Zeldin D. C., Goldstein J. A. Detection of human CYP2C8, CYP2C9 and CYP2J2 in cardiovascular tissues. *Drug Metab Dispos.* 1999; 35: 682-688.
13. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W. E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006; 57: 119-37.
14. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O., Arnold H. P., Brockmüller J., Johne A., Cascorbi I., Gerloff T., Roots I., Eichelbaum M., Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Mar 28; 97 (7): 3473-8.
15. Ingelman-Sundberg M., Sim S. C. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy: Emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 396: 90-4.
16. Kirchheiner J., Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1770 (3): 489-94.
17. Klose T. S., Blaisdell J. A., Goldstein J. A. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol.* 1999; 13 (6): 289-95.
18. Li Y. H., Wang Y. H., Li Y., Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. *Yi Chuan Xue Bao.* 2006; 33: 93-104.
19. Van der Weide J., Hinrichs J. W. The influence of cytochrome P450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. *Clin. Biochem. Rev.* 2006; 27 (1): 17-25.

Сведения об авторах:

Докукина Татьяна Васильевна — д.м.н., заместитель директора по научной работе, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: Долгиновский тракт, 152, г. Минск, Республика Беларусь, 220053. Тел.: +375(17)2898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

Старцев Александр Иванович — директор Республиканского научно-практического центра психического здоровья. Адрес: Долгиновский тракт, 152, г. Минск, Республика Беларусь, 220053. Тел.: +375(17)3353219. E-mail: aista@mail.ru.

Махров Михаил Валерьевич — научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: michele2001@mail.ru.

Голубева Татьяна Сергеевна — к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898160. E-mail: tatyana.gol2011@yandex.by.

Шеремет Евгений Альбертович — научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: dr.sheremet@gmail.com.

Гайдукевич Ирина Витальевна — научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и биотехнологий, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси. Адрес: 220141, Беларусь, Минск, ул. Академика В. Ф. Купревича, д. 5, корп. 2. Тел.: +375(17)2637274. E-mail: ribano4ka@gmail.com.

Гилеп Андрей Александрович — к.х.н., заведующий лабораторией молекулярной диагностики и биотехнологий, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси. Адрес: 220141, Беларусь, Минск, ул. Академика В. Ф. Купревича, д. 5, корп. 2. Тел.: +375(17)2637274. E-mail: agilep@yahoo.com.

Шамрук Ирина Викторовна — научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: azolina87@tut.by

Пинчук Артем Сергеевич — научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: artpin4uk@gmail.com.

Марчук Сергей Александрович — научный сотрудник отдела психических и поведенческих расстройств, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: mar4ellini@yandex.ru.

Хлебоказов Федор Петрович — к.м.н., заведующий отделением по лечению психических расстройств вследствие эпилепсии, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Тел.: +375(17)2898067. E-mail: fhlebokazov@mail.ru.

Мисюк Николай Николаевич — к.м.н., врач функциональной диагностики, Республиканский научно-практический центр психического здоровья. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 152. Телефон: 8(17)2898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

About the authors:

Dokukina Tat'yana Vasil'evna — MD, PhD, deputy director for scientific work, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

Startsev Alexandr Ivanovich — Director of the Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)3353219. E-mail: aista@mail.ru.

Makhrov Mikhail Valer'evich — Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: michele2001@mail.ru.

Golubeva Tat'yana Sergeevna — PhD, Leading Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898160. E-mail: tatyana.gol2011@yandex.by.

Sheremet Eugenii Albertovich — Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: dr.sheremet@gmail.com.

Haidukevich Irina Vital'evna — Researcher at the Laboratory of Molecular Diagnostics and Biotechnology, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus. Address: V. F. Kuprevicha str., 5/2, Minsk, Belarus, 220141. Tel.: +375(17)2637274. E-mail: ribano4ka@gmail.com.

Gilep Andrey Alexandrovich — PhD, Head of the Laboratory of Molecular Diagnostics and Biotechnology, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus. Address: V. F. Kuprevicha str., 5/2, Minsk, Belarus, 220141. Tel.: +375(17)2637274. E-mail: agilep@yahoo.com.

Shamruk Irina Viktorovna — Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: azolina87@tut.by.

Pinchuk Artem Sergeevich — Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: artpin4uk@gmail.com.

Marchuk Sergei Alexandrovich — Researcher at the Department of Mental and Behavioural Disorders, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: mar4ellini@yandex.ru.

Khlebokazov Fedor Petrovich — PhD, Head of the Department for the treatment of psychiatric disorders due to epilepsy, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898067. E-mail: fhlebokazov@mail.ru.

Misyuk Nikolai Nikolaevich — PhD, Doctor of functional diagnostics, Republican Scientific and Practical Centre for Mental Health. Address: Dolginovskii trakt, 152, Minsk, Belarus, 220053. Tel.: +375(17)2898160. E-mail: polak0208@mail.ru.

ЗАЩИТА МИТОХОНДРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МИКРОИНСУЛЬТЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУХФОТОННОЙ ЛАЗЕРНОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ

Афзалов Р.А., Коликова Ю.О., Пряжников Е.Г., Топтунов Д.В., Хируг Л.С.

Компания «Нейротар», Хельсинки, Финляндия

Резюме

Повреждение митохондрий играет центральную роль в гибели нейронов после ишемического инсульта. Цель работы — исследовать эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината на индуцированное микроинсультом набухание митохондрий, отличительную черту митохондриального повреждения. Материалы и методы. Ишемический микроинсульт был индуцирован излучением импульсного инфракрасного лазера в мышцах Thy1-CFP-MitoS, экспрессирующих цианофлуоресцентный протеин в митохондриях головного мозга. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 25 мг/кг или физ. раствор (контроль) вводили в.б. на 30 мин. после микроинсульта. Период наблюдений составлял 48 ч. Изображения мозга получали методом двухфотонной лазерной флуоресцентной микроскопии и анализировали с использованием программ, разработанных компанией "Нейротар" (Финляндия). Непараметрический тест Манна-Уитни-Вилкоксона использовали для анализа результатов. Результаты. Микроинсульт вызвал набухание митохондрий в окрестностях тромба. Наибольшие изменения морфологии митохондрий наблюдались через 2 ч после микроинсульта. По сравнению с контролем этилметилгидроксипиридина сукцинат достоверно уменьшил индуцированное микроинсультом набухание митохондрий через 1 ч ($p < 0,05$) и 2 ч ($p < 0,05$) после инсульта. Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что этилметилгидроксипиридина сукцинат достоверно защищает митохондрии головного мозга от поражения, вызываемого микроинсультом.

Ключевые слова

Митохондрия, ишемический инсульт, этилметилгидроксипиридина сукцинат, флуоресцентная микроскопия.

Статья поступила: 15.02.2016 г.; в доработанном виде: 23.03.2016 г.; принята к печати: 10.06.2016 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

Афзалов Р. А., Коликова Ю. О., Пряжников Е. Г., Топтунов Д. В., Хируг Л. С. Защита митохондрий головного мозга при микроинсульте: исследование этилметилгидроксипиридина сукцината на экспериментальной модели с использованием двухфотонной лазерной флуоресцентной микроскопии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 2: 14-19.

PROTECTION OF BRAIN MITOCHONDRIA AGAINST MICROSTROKE-INDUCED INJURY: A STUDY OF ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE SUCCINATE IN EXPERIMENTAL MODEL USING TWO PHOTON LASER FLUORESCENT MICROSCOPY

Afzalov R. A., Kolikova Yu. O., Pryazhnikov E. G., Toptunov D. V., Khirug L. S.

“Neurotar” Ltd, Helsinki, Finland.

Summary

Objective. Mitochondrial injury plays a central role in neuronal death following ischemic stroke. In the present study, we investigated effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate on a microstroke-induced mitochondria swelling, a hallmark of mitochondrial injury. **Materials and Methods.** Ischemic microstroke was induced in Thy1-CFP-MitoS mice expressing cyano fluorescent protein (CFP) in brain mitochondria by impulse infrared laser. Ethylmethylhydroxypyridine succinate 25 mg/kg or saline (control) were administered i.p. at 30 min after the stroke onset. A period of observation was 48 h. Brain images were obtained by two photon laser fluorescent microscopy and analyzed using a software developed in Neurotar Ltd (Finland). Nonparametric Mann-Whitney-Wilcoxon test was used for the statistical analysis of results. **Results.** Microstroke resulted in mitochondria swelling, i.e. injury, in the zone surrounding the thrombus. The most profound changes of mitochondrial morphology were observed at 2 h from the stroke onset. Ethylmethylhydroxypyridine succinate significantly reduces the stroke-induced swelling at 1 h ($p < 0.05$) and 2 h ($p < 0.05$), as compared to the control. **Conclusion.** These results suggest that ethylmethylhydroxypyridine succinate significantly protects brain mitochondria against microstroke-induced injury.

Key words

Mitochondria, ischemic stroke, ethylmethylhydroxypyridine succinate, fluorescent microscopy.

Received: 15.02.2016; in the revised form: 23.03.2016; accepted: 10.06.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Afzalov R. A., Kolikova Yu. O., Pryazhnikov E. G., Toptunov D. V., Khirug L. S. Protection of brain mitochondria against microstroke-induced injury: a study of ethylmethylhydroxypyridine succinate in experimental model using two photon laser fluorescent microscopy. Epilepsia i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 2: 14-19 (in Russian).

Corresponding author

Address: Viikinkaari 4, 00790, Helsinki, Finland.

E-mail address: ramil.afzalov@neurotar.com (Afzalov R. A.).

Введение

Патологическая активация митохондрий играет центральную роль в гибели нейронов при ишемическом инсульте [4]. Церебральная ишемия вызывает каскад событий, начинающийся с неконтролируемого высвобождения глутамата из нейронов и активации глутаматом ионотропных NMDA-рецепторов, за которой следует патологическое повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , и далее — неконтролируемый подъем концентрации ионов Ca^{2+} в матриксе митохондрий. Перегрузка матрикса ионами Ca^{2+} вызывает открытие митохондриальных пор,

что приводит к коллапсу градиента pH и мембранного потенциала и прекращению синтеза энергетического субстрата аденозинтрифосфата (АТФ). Визуально открытие митохондриальных пор сопровождается набуханием митохондрий, поэтому наблюдая за изменением морфологии митохондрий при моделировании инсульта можно судить о динамике патологических изменений, связанных со снижением энергетического метаболизма и гибелью нейронов.

Мыши Thy1-CFP-MitoS экспрессируют флуоресцентный протеин в митохондриях головного мозга и могут быть использованы для визуализации дина-

мики изменения морфологии митохондрий при моделировании микроинсульта.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат — это разработанный в России антигипоксикант, широко применяемый при лечении инсульта, механизм антигипоксического действия которого до конца не изучен. Целью настоящего исследования была оценка защитного эффекта этилметилгидроксипиридина сукцината при ишемическом микроинсульте с визуализацией динамики изменений морфологии митохондрий на мышах Thy1-CFP-MitoS.

Материалы и методы

Исследования были выполнены на трансгенных мышах Thy1-CFP-MitoS, возраст — 1 мес., экспрессирующих цианфлуоресцентный протеин в митохондриях головного мозга. Животные содержались в индивидуальных клетках при световом режиме 12:12 ч свет: темнота и имели свободный доступ к воде и лабораторной пище при контролируемых лабораторных условиях. Все исследования выполнялись в лаборатории Neurotar (Хельсинки, Финляндия) в соответствии с Директивой Совета Европейского Сообщества (European Communities Council Directive) по уходу за лабораторными животными и принципами надлежащей лабораторной практики OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997), OECD Environmental Health and Safety Publications (OECD) 1, 1998.

Изображения коры головного мозга были получены с использованием фемтосекундного лазера Mai-Tai Broad Band DeepSee, длина волны облучения — 800 нм. Флуоресценцию цианфлуоресцентного протеина (CFP) детектировали с использованием эмиссионного фильтра с областью пропускания 420–500 нм (канал 1). Флуоресценцию декстрана, меченого цианиновым красителем «техасский красный» (TxRed dextran), детектировали с использованием эмиссионного фильтра с областью пропускания 590–650 нм (канал 2). Изображения получали с вертикальным шагом 1 μm в глубину до 100–150 μm и с визуализацией четырех разных областей. Каждая область имела площадь $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ в XY-координатах.

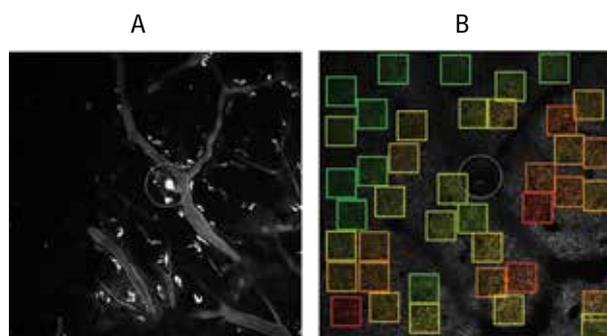


Рисунок 1. Флуоресцентная микроскопия зоны ишемического микроинсульта в коре головного мозга мышей Thy1-CFP-MitoS: А — изображение кровеносных сосудов; В — изображение митохондрий. Локализация тромба отмечена окружностью.

Микроинсульт

Тромб индуцировали импульсным облучением (1–10 мс) сегмента артериолы инфракрасным лазером таким образом, чтобы полностью блокировать кровоток в нижележащих капиллярах. Эффективность микроинсульта оценивалась визуально. Для этого флуоресцентный декстран (TxRed dextran) с молекулярной массой 70 кДа в количестве 120 μl вводили до индукции микроинсульта. Во время опытов мыши были анестезированы внутривентрикулярной инъекцией смеси кетамин/ксилазин. В ходе первой сессии съемка изображений каждой из четырех областей производилась сразу до момента получения тромба и в течение следующих 80–120 мин. После этого животные помещались в клетки. Во время второй сессии, 48 ч спустя, съемка изображений производилась по тем же XY-координатам, что и в первой сессии.

Исследуемое вещество — этилметилгидроксипиридина сукцинат — вводился форме 5% водного раствора субстанции без консервантов или иных добавок (соответствует лекарственной форме препарата Астрокс) в дозе 25 мг/кг внутривентрикулярно через 30 мин. после микроинсульта. Физиораствор вводился в качестве контроля.

Анализ полученных изображений проводился в рамках математической модели, разработанной в Neurotar Ltd. (Финляндия). Трехмерные параметры разграниченных объектов (митохондрий) были вычислены и выражены в виде безразмерного коэффициента K , который характеризует форму митохондрий, причем большее значение K соответствует большему «округлению» митохондрий. Для удобства сопоставления форм митохондрий в разные моменты времени результаты представлены в виде индекса «набухания» митохондрий, вычисленного по формуле

$$IN = (1 - K_0) / (K_t - 1),$$

где IN — индекс набухания (округления) митохондрий; K_0 — значение коэффициента до микроинсульта; K_t — значение коэффициента в момент времени t после микроинсульта. Увеличение IN в курсе ишемии означает набухание митохондрий — процесс, прямо связанный со снижением энергетического метаболизма.

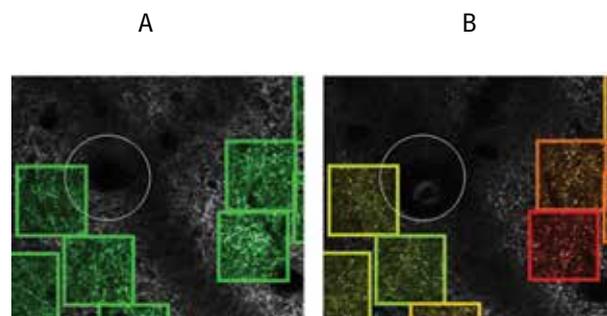


Рисунок 2. Увеличенные изображения митохондрий в коре головного мозга до и после ишемического микроинсульта: локализация тромба отмечена окружностью; А — зона до микроинсульта; В — та же самая зона через 2 ч после микроинсульта.

Полученные результаты сравнивались статистически с использованием непараметрического теста Манна-Уитни-Вилкоксона.

Результаты

Описание экспериментальной модели

Для визуализации изменений морфологии митохондрий при ишемическом микроинсульте были использованы трансгенные мыши Thy1-CFP-MitoS, экспрессирующие флуоресцентный протеин в митохондриях головного мозга. Для получения тромба просвет артериолы или ее сегмент облучали фемтосекундным импульсным инфракрасным лазером. Место локализации тромба выбиралось так, чтобы остановить кровоток в нижележащей ветви капилляров и вызвать ишемию в ограниченной зоне мозга (см. рис. 1А).

Изображения митохондрий в зоне микроинсульта были получены с использованием двухфотонной лазерной флуоресцентной микроскопии. На рисунке 1В видно, что ишемический микроинсульт вызвал детектируемые изменения морфологии митохондрий. Области, в которых наблюдалось округление (набухание) митохондрий, выделены цветом от желтого до красного, в зависимости от степени округления. Красный цвет соответствует зонам, в которых наблюдалась наибольшая степень набухания митохондрий. Области, в которых морфология митохондрий не изменилась после индукции тромба, выделены зеленым цветом.

Увеличенные изображения митохондрий до и после микроинсульта показаны на рисунках 2А и 2В со-

ответственно. При сравнении изображений видно, что морфология митохондрий после микроинсульта претерпела изменения, особенно заметные в зонах, выделенных красным цветом. Митохондрии потеряли исходную удлинненную форму, стали более округлыми и набухли.

Полученные результаты показывают, что данная модель позволяет регистрировать динамические изменения морфологии митохондрий *in vivo* в реальном времени при моделировании микроинсульта и может быть использована для оценки эффективности средств лечения инсульта.

Оценка эффективности Астрокса в защите митохондрий при ишемическом микроинсульте

Для оценки эффективности Астрокс вводили внутривентрикулярно в дозе 25 мг/кг через 30 мин. после индукции микроинсульта. Изменения морфологии митохондрий в зоне микроинсульта детектировались в течение 48 ч с использованием флуоресцентной микроскопии *in vivo*, как указано в разделе «Материалы и методы». Результаты представлены на рисунке 3.

В контроле (физраствор) ишемический микроинсульт вызвал обратимое набухание митохондрий (см. рис. 3А и 3В). Через 1 ч после индукции микроинсульта часть митохондрий в зонах, прилегающих к тромбу, потеряла исходную удлинненную форму и округлилась. Эти зоны выделены желтым и красным цветом на изображениях, полученных микроскопией (см. рис. 3А). Количественно появление фракции набухших митохондрий показано на графике распределения митохондрий по индексу «набухания» (см.

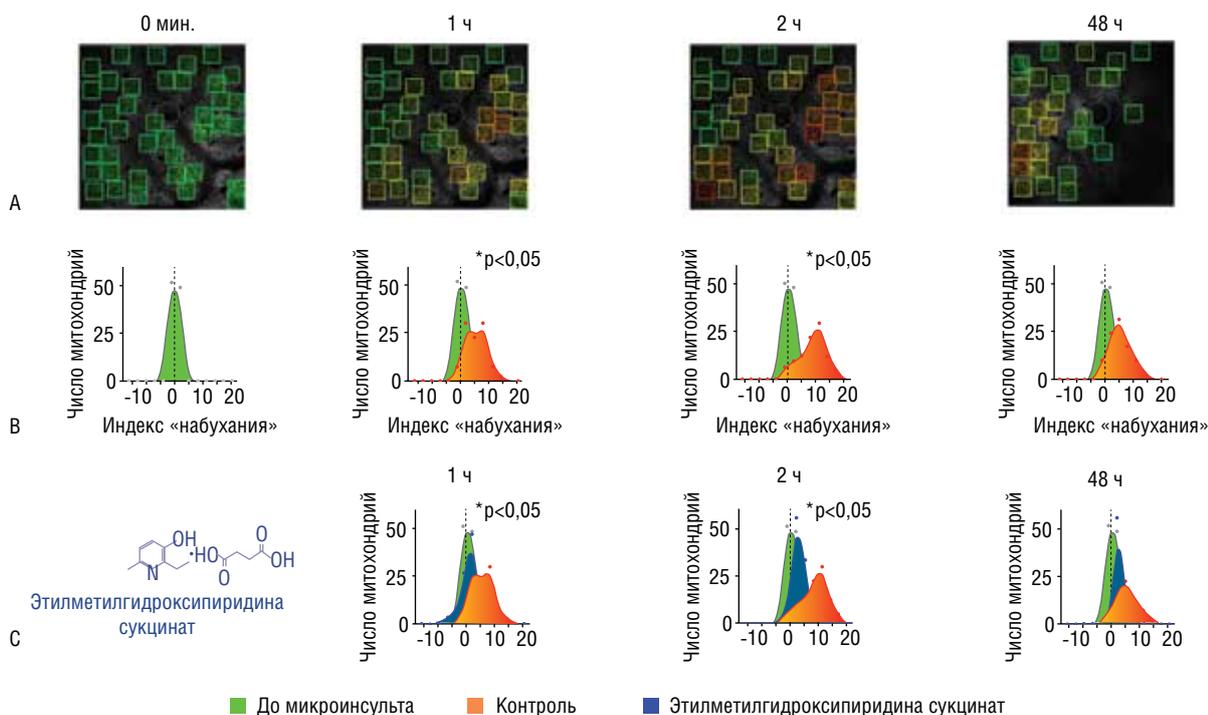


Рисунок 3. Оценка защитного эффекта Астрокса при ишемическом микроинсульте: А – контроль, изображения митохондрий до (0 мин.) и после микроинсульта в течение 48 ч; В – контроль, графики распределения митохондрий по индексу «набухания» до и после микроинсульта в течение 48 ч; С – исследуемый препарат, графики распределения митохондрий по индексу «набухания» до и после микроинсульта в течение 48 ч.

рис. 3В). Индекс «набухания» построен так, что сдвиг в положительную область значений соответствует округлению митохондрий, а в отрицательную область, наоборот, — удлинению митохондрий. На рисунке видно, что исходное однородное распределение митохондрий по морфологии, существовавшее до микроинсульта (0 мин., показано зеленым цветом) изменилось и новое распределение (показано желто-красным цветом) содержит фракцию набухших митохондрий. Об этом свидетельствует сдвиг желто-красной кривой распределения в область положительных значений индекса «набухания». Через 2 ч после микроинсульта фракция набухших митохондрий становится основной. Изменения были статистически достоверными по сравнению с исходным распределением ($p < 0,05$). Через 48 ч большая часть набухших митохондрий восстанавливает свою исходную форму, что указывает на обратимый характер поражения митохондрий в данной модели микроинсульта.

Исследуемый препарат Астрокс, введенный на 30-й мин. после микроинсульта, достоверно уменьшил набухание митохондрий в первые часы после микроинсульта по сравнению с контролем ($p < 0,05$), как показано на рисунке 3С. В течение 48 ч наблюдений распределение митохондрий по индексу «набухания» осталось близким к исходным значениям до инсульта и не произошло появления значительной фракции набухших митохондрий. Таким образом, Астрокс достоверно защищал митохондрии мозга при ишемическом микроинсульте.

Обсуждение результатов

Механизмы, приводящие к набуханию митохондрий, достаточно хорошо изучены. Ишемический инсульт приводит к неконтролируемому высвобождению глутамата из нейронов и избыточной стимуляции глутаматных рецепторов, прежде всего ионотропных NMDA-рецепторов, регулирующих транспорт ионов Ca^{2+} [1,2,6]. Когда внутриклеточная концентрация Ca^{2+} повышается до определенной пороговой величины, происходит патологическое повышение ионов Ca^{2+} в матриксе [6]. Перегрузка ма-

трикса ионами Ca^{2+} , особенно в сочетании с окислительным стрессом и пониженным уровнем адениннуклеотидов, открывает неспецифические поры во внутренней мембране митохондрий [4]. Открытие пор вызывает массовое набухание (swelling) митохондрий, так как белки с массой выше 1,5 кДа не могут проникать через поры и остаются в высокой концентрации внутри матрикса, что создает осмотический градиент при открытых порах, приводящий к движению воды внутрь матрикса и вызывающий его набухание с разворачиванием крист.

Набухание митохондрий напрямую связано с патологическими событиями в клетке, такими как снижение энергетического метаболизма и индукция апоптоза [5]. Митохондрии могут производить АТФ только при наличии градиента рН и потенциала внутренней мембраны митохондрий, поэтому непроницаемость внутренней мембраны митохондрий для свободного переноса протонов и ионов является решающим условием для продукции АТФ митохондриями. Открытие митохондриальных пор нарушает это условие и приводит к потере градиента рН и мембранного потенциала и, соответственно, к потере способности митохондрии производить АТФ. Кроме того, набухание митохондрий индуцирует апоптоз в тот момент, когда набухший матрикс разрушает внешнюю мембрану митохондрий и цитохром С, индуктор апоптоза выходит из межмембранного пространства в цитозоль. В этом контексте визуализация процесса набухания митохондрий позволяет судить о снижении энергетического метаболизма и активации процессов апоптоза в нейронах.

Исследуемый препарат Астрокс, введенный на 30-й мин. после микроинсульта, достоверно уменьшил вызываемое ишемией набухание митохондрий по сравнению с контролем, что свидетельствует о подавлении патологических процессов, связанных с образованием митохондриальных пор и изложенных выше.

Заключение

Настоящее исследование показало, что механизм антигипоксического действия Астрокса связан с защитой митохондрий в условиях церебральной ишемии, вызванной микроинсультом.

Литература:

1. Блинов Д. В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 28-33.
2. Блинов Д. В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение

- с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 40-45.
3. Gunter T. E., Buntinas L., Sparagna G., Eliseev R., Gunter K. Mitochondrial calcium transport: mechanisms and functions. Cell Calcium. 2000; 28 (5-6): 285-96.

4. Halestrap A. P., McStay G. P., Clarke S. J. The permeability transition pore complex: another view. Biochimie. 2002; 84 (2-3): 153-66.
5. Halestrap A. P. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. Biochem Soc Trans. 2006, 34 (2): 232-7.
6. Pivovarova N. B., Andrews S. B. Calcium-dependent mitochondrial function and dysfunction in neurons. FEBS J. 2010, 277 (18): 3622-36.

References:

1. Blinov D. V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2011; 2: 28-33.

2. Blinov D. V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and*

- pharmacoeconomics and*
3. Gunter T. E., Buntinas L., Sparagna G., Eliseev R., Gunter K. Mitochondrial calcium transport: mechanisms and

Оригинальные статьи

- functions. Cell Calcium. 2000; 28 (5-6): 285-96.
4. Halestrap A.P., McStay G.P., Clarke S.J. The permeability transition pore complex: another view. Biochimie. 2002; 84 (2-3): 153-66.
5. Halestrap A.P. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. Biochem Soc Trans. 2006, 34 (2): 232-7.
6. Pivovarova N.B., Andrews S.B. Calcium-dependent mitochondrial function and dysfunction in neurons. FEBS J. 2010, 277 (18): 3622-36.

Сведения об авторах:

Афзалов Рамиль Агмальдинович — к.б.н., компания «Нейротар». Адрес: ул. Виикинкаари, 4, Хельсинки, Финляндия, 00790. E-mail: ramil.afzalov@neurotar.com.

Коликова Юлия Олеговна — к.б.н. компания «Нейротар». Адрес: ул. Виикинкаари, 4, Хельсинки, Финляндия, 00790. E-mail: julia.kolikova@neurotar.com.

Пряжников Евгений Геннадиевич — к.м.н., «Нейротар». Адрес: ул. Виикинкаари, 4, Хельсинки, Финляндия, 00790. E-mail: evgeny.pryazhnikov@neurotar.com.

Топтунов Дмитро Владимирович — исследователь, компания «Нейротар». Адрес: ул. Виикинкаари, 4, Хельсинки, Финляндия, 00790. E-mail: dmytro.toptunov@neurotar.com.

Хирург Леонард Сергеевич — к.м.н., «Нейротар». Адрес: ул. Виикинкаари, 4, Хельсинки, Финляндия, 00790. E-mail: leonard.khirug@neurotar.com.

About the authors:

Afzalov Ramil Agmaldinovich — PhD, "Neurotar" Ltd. Address: Viikinkaari 4, 00790, Helsinki Finland. E-mail: ramil.afzalov@neurotar.com.

Kolikova Yuliya Olegovna — PhD, "Neurotar" Ltd. Address: Viikinkaari 4, 00790, Helsinki Finland. E-mail: julia.kolikova@neurotar.com.

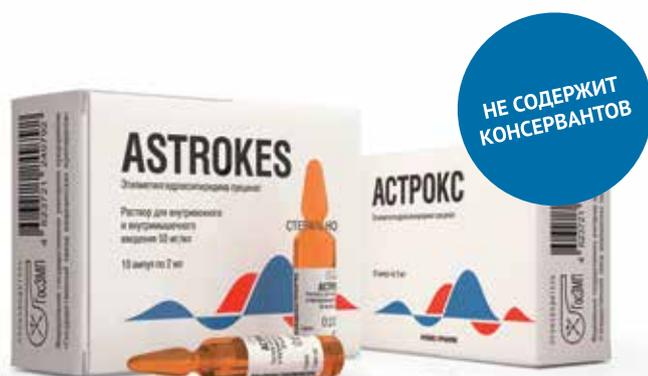
Pryazhnikov Evgenii Gennadievich — PhD, "Neurotar" Ltd. Address: Viikinkaari 4, 00790, Helsinki Finland. E-mail: evgeny.pryazhnikov@neurotar.com.

Toptunov Dmitro Vladimirovich — researcher, "Neurotar" Ltd. Address: Viikinkaari 4, 00790, Helsinki Finland. E-mail: dmytro.toptunov@neurotar.com.

Khirurg Leonard Sergeevich — PhD, "Neurotar" Ltd. Address: Viikinkaari 4, 00790, Helsinki Finland. E-mail: leonard.khirug@neurotar.com.

АСТРОКС®

Этилметилгидроксипиридина сукцинат



ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ БОРЬБЫ С ГИПОКСИЕЙ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ

- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Дисциркуляторная энцефалопатия
- Невротические расстройства с синдромом тревоги
- Вегето-сосудистая дистония
- Интеллектуально-мнестические нарушения различного генеза
- Острая интоксикация антипсихотическими и наркотическими средствами
- Алкогольный абстинентный синдром

ПРОГРАММА ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ

AntiSTROKES

HOMEXPHARM

109044, Москва, Крутицкий вал, 14
Телефон / Факс: +7 (495) 748-56-26
Интернет-сайт: www.homexpharm.ru

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЮНОШЕСКОЙ МИОКЛОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Шнайдер Н. А.^{1,2}, Шилкина О. С.^{1,2}, Петров К. В.¹,
Черных И. А.¹, Дюжакова А. В.¹

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

² Университетская клиника, неврологический центр эпилептологии,
нейрогенетики и исследования мозга, Красноярск

Резюме

Идиопатические генерализованные эпилепсии составляют примерно одну треть всех эпилепсий. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ, синдром Янца) характеризуется миоклониями при пробуждении, генерализованными тонико-клоническими приступами и типичными абсансами, последние встречаются более чем у одной трети пациентов. Тем не менее, типичные абсансы не являются преобладающим типом приступов. Юношеская миоклоническая эпилепсия обычно развивается у подростков в возрасте от 12 до 18 лет. Половина пациентов с этим заболеванием имеют родственников, страдающих эпилепсией. Генетическая основа этого синдрома является сложной, а механизм наследования неясен. Вполне возможно, что за развитие ЮМЭ ответственны несколько различных генов. Авторы представили обзор результатов современных клинических и генетических исследований юношеской миоклонической эпилепсии. Информация, полученная в результате этого обзора, наводит на мысль, что данное наследственное заболевание заслуживает дальнейшего изучения.

Ключевые слова

Идиопатическая генерализованная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, ЮМЭ, синдром Янца, подсиндром, фенотип, генотип, генетика, ген, мутация, полигенное наследование, обзор.

Статья поступила: 25.02.2016 г.; в доработанном виде: 18.03.2016 г.; принята к печати: 03.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Шнайдер Н. А., Шилкина О. С., Петров К. В., Черных И. А., Дюжакова А. В. Клинико-генетическая гетерогенность юношеской миоклонической эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 2: 20-36.

CLINICAL AND GENETIC HETEROGENITY OF JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY

Shnayder N. A.^{1,2}, Shilkina O. S.^{1,2}, Petrov K. V.¹, Chernykh I. A.¹, Diuzhakova A. V.¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky of the Health Ministry of Russia,

² University Clinic, Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, Krasnoyarsk

Summary

The idiopathic generalized epilepsies constitute roughly one-third of all epilepsies. Juvenile myoclonic epilepsy (Janz syndrome) is characterized by myoclonic jerks on awakening, generalized tonic-clonic seizures, and typical absences, with the latter occurring in more than one-third of the patients. However, typical absences are not the predominant seizure type, and are usually very mild and simple (with no automatisms or localized limb jerks). Juvenile myoclonic epilepsy usually appears in adolescents between 12 and 18 years old. Half of patients with this condition have relatives with epilepsy. The genetic basis of this syndrome is complex and the mechanism of transmission is unclear. It is possible that several different genes are responsible. The authors presented the review of results modern clinical and genetic studies of juvenile myoclonic epilepsy. Information obtained from this review strongly suggests a heritable condition that merits further investigation.

Key words

Idiopathic generalized epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, JME, Janz syndrome, subsyndrome, phenotype, genotype, genetics, gene, mutation, polygenic inheritance, review.

Received: 25.02.2016; **in the revised form:** 18.03.2016; **accepted:** 03.06.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Shnayder N. A., Shilkina O. S., Petrov K. V., Chernykh I. A., Diuzhakova A. V. Clinical and genetic heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptologii paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 2: 20-36 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660022.

E-mail address: nataliashnayder@gmail.com (Shnayder N. A.).

Введение

В настоящее время Международная противозлептическая лига выделяет восемь эпилептических синдромов, которые соответствуют базовому определению идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ): доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста, генерализованная эпилепсия плюс фебрильные приступы (*generalized epilepsy with febrile seizures plus — GEFS+*, англ.), эпилепсия с миоклоническими абсансами, эпилепсия с миоклоническими астатическими приступами, детская абсансная эпилепсия, юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия и эпилепсия с изолированными тонико-клоническими приступами. При наличии характерных клинических признаков каждый из перечисленных синдромов может быть легко диагностирован. В некоторых случаях такие признаки отсутствуют или появляются позже по мере прогрессирования заболевания, что затрудняет диагностику. Электроэнцефалография

(ЭЭГ) часто помогает в диагностике ИГЭ, но нужно помнить, что сам по себе этот метод не всегда позволяет провести дифференциальную диагностику между различными видами эпилепсии, имеющими сходную клиническую картину. То же самое касается и молекулярно-генетических тестов, хотя и предполагается, что дальнейшее изучение взаимоотношений «генотип — фенотип» расширит возможности в установлении точного диагноза ИГЭ. В настоящее время клинические признаки ИГЭ все еще остаются краеугольным камнем для точной диагностики вида эпилептического синдрома, а следовательно, и определения его исхода [2,4].

Первый пациент с заболеванием, которое мы сейчас называем юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ), был описан в 1867 г. Т. Н. Herpin (1867) [37], а первое полное описание синдрома сделали 90 лет спустя D. Janz и W. Christian (1957) [39]. Потребовалось некоторое время для международного признания, и в 1985 г. ЮМЭ была включена в междуна-

родную классификацию эпилепсий и эпилептических синдромов (Commission for Classification and Terminology of the ILAE, 1985). На фоне гиподиагностики, в то же время, во многих частях мира отмечалось повышенное внимание к ЮМЭ, которое сохранялось на протяжении следующих 30 лет. Сейчас ЮМЭ широко признана как архетипической синдром ИГЭ. В последние годы ЮМЭ стала объектом генетических исследований, что позволило лучше понять ее клинические и патофизиологические особенности [74].

Дефиниция ЮМЭ

Юношеская миоклоническая эпилепсия — форма идиопатической генерализованной эпилепсии подросткового возраста, характеризующаяся появлением массивных миоклонических приступов, возникающих в период после пробуждения. Дебют ЮМЭ варьирует от 7 лет до 21 года с максимумом в возрастном интервале 11-15 лет. В отдельных случаях заболевание может начаться в более раннем возрасте с абсансов или генерализованных судорожных приступов (ГСП), с последующим присоединением миоклонических приступов в пубертатном периоде. Сознание во время миоклонических приступов сохранено, они возникают или учащаются в первые минуты и часы после пробуждения. В 90% случаев миоклонии сочетаются с ГСП пробуждения. У 40% пациентов присоединяются короткие абсансы ювенильного типа [3,7].

D. Janz (1985) не описал ни одного случая ЮМЭ вследствие органического поражения мозга, хотя отмечал, что изредка в анамнезе могут отмечаться фебрильные судороги или изолированные приступы в детстве [41,49]. В течение последних лет нейрпатология ЮМЭ пересматривается, что обусловлено внедрением новых молекулярно-генетических методов диагностики и методов нейровизуализации. Так, у некоторых пациентов показано фокальное или диффузное повышение числа дистопичных нейронов в сером веществе стриатума и субкортикальном белом веществе больших полушарий головного мозга [56]. Внедрение в клиническую практику высокопольной МРТ позволило верифицировать наличие у ряда пациентов с ЮМЭ малых аномалий развития в виде значительного укрупнения, утолщения и увеличения церебрального кортикального серого вещества в мезиальных отделах лобных долей [47,73].

Метод анализа родословных (клинико-генеалогический анализ) показал, что у 50% пациентов имеются члены семьи первой или второй степени родства с эпилептическими приступами [20]; у 80% сибсов с симптоматикой и 6% бессимптомных сибсов на ЭЭГ регистрируются диффузные комплексы полиспайк-волна 4-6 Гц. У 12% бессимптомных сибсов отмечаются диффузные неспецифические нарушения ЭЭГ. Степень конкордантности у монозиготных близнецов варьирует от 0,7 до 1,0; у дизиготных — такая же, как у сибсов [32]. Имеется связь между ЮМЭ и другими

возраст-зависимыми ИГЭ, такими как детская абсансная эпилепсия, эпилепсия с изолированными тонико-клоническими приступами и ранняя детская миоклоническая эпилепсия, это обусловлено тем, что в одной семье могут наблюдаться несколько фенотипов.

Фенотипы ЮМЭ

В 2001 г. классификационный подкомитет Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE) предложил объединить ЮМЭ, юношескую абсансную эпилепсию (ЮАЭ) и эпилепсию с изолированными тонико-клоническими припадками в группу с варибельным фенотипом. Подразумевается, что ЮМЭ не существует в качестве единственного фенотипа заболевания, даже у членов одной семьи. В 2006 г. I. E. Martínez-Juárez и соавт. выделили четыре фенотипа ЮМЭ: 1-й тип — классический фенотип ЮМЭ (72%); 2-й тип — детская абсансная эпилепсия с трансформацией в ЮМЭ (18%); 3-й тип — ЮМЭ с абсансами (7%), и 4-й тип — ЮМЭ с атоническими приступами (3%). Они исследовали клинические и ЭЭГ-фенотипы ЮМЭ у членов различных семей и оценили клинические проявления на протяжении 11±6 лет (максимально — в течение 52 лет). Было показано, что 40% семей имели ЮМЭ, как единственный клинический фенотип. Среди родственников больных с классическим фенотипом ЮМЭ в 40% случаев эпилепсия протекала как ЮМЭ 1-го типа, реже встречалась эпилепсия с изолированными ГСП (35%). В то же время 66% семей с ЮМЭ, развившейся из ДАЭ (2-й тип), имели различные фенотипы ИГЭ у членов семьи. При этом абсансы были более распространены среди членов семей ЮМЭ 2-го типа, чем в семьях с ЮМЭ 1-го типа ($p < 0,001$). Передача по материнской линии и плохой ответ на противозэпилептические препараты (ПЭП) дополнительно характеризуют ЮМЭ 2-го типа. Только у 7% больных с ЮМЭ 2-го типа достигнута фармакоиндуцированная ремиссия по сравнению с 58% больных ЮМЭ 1-го типа ($p < 0,001$), 56% — с ЮМЭ 3-го типа и 62% — с ЮМЭ 4-го типа. Долгосрочный мониторинг (1-40 лет — для ЮМЭ 1-го типа; 5-52 лет — для ЮМЭ 2-го типа, 5-26 лет — для ЮМЭ 3-го типа и 3-18 лет — для ЮМЭ 4-го типа) показал, что все фенотипы ЮМЭ имеют хроническое и, возможно, пожизненное течение [52].

До настоящего времени вопрос о характере наследования различных фенотипов ЮМЭ остается неточным. Согласно гипотезе D. A. Greenberg и соавт. (1992), наиболее вероятной является 2-локусная модель наследования ЮМЭ, когда один ген наследуется доминантно, другой — рецессивно. Анализ семей больных с ЮМЭ продемонстрировал более высокую заболеваемость среди родственников пробандов женского пола, в сравнении с мужским (6,7 и 3,9% соответственно). Минимальный риск развития эпилепсии наблюдается у родственников мужского пола пробандов мужчин (1,2-2,2%). Отмечено также, что родители пробандов реже страдают эпилепсией, чем

Метод для локализации хромосомного сайта	Линкадный анализ генов эпилепсии с менделевским типом наследования	Метод исследования ассоциаций генов эпилепсии с неменделевским типом наследования
Субъекты	Для эпилепсий с доминантным типом наследования: Большие семьи (>8 больных в трех поколениях) Семьи средних размеров (>2 больных в трех поколениях)	Для исследований ассоциации случаев:* От 1200 до 2000 верифицированных случаев заболевания и сопоставимое количество контрольных случаев
	Для эпилепсий с рецессивным типом наследования: 6 поколений с большим числом кровных родственников	Для метода TLD (Transmission Linkage Disequilibrium): >300 трио (родители и верифицированные случаи заболевания у потомков)
Используемые маркеры	<400 микросателлитов	Универсальный набор сетов из ОНП (>300000 до 500000 ОНП)
Уточнение/уменьшение размера хромосомного сайта путем рекомбинации, анализ гаплотипов и неравновесия по сцеплению	Необходимо	Гаплотип ОНП может напрямую привести к развитию предполагаемого варианта эпилепсии
Репликация (многократное повторение)	Обычная	Трудная

Таблица 1. Идентификация хромосомных локусов и генов эпилепсии.

* Описано более чем 50 ассоциаций с эпилептическими синдромами [72]; ни один случай не был реплицирован, кроме ассоциаций с ОНП генов BRD2 и CX-36 [22].

сисбсы, а сисбсы реже, чем потомство — 3,3, 4,4 и 5,1% соответственно. Результаты генеалогического анализа семей, больных с ЮМЭ, послужили предпосылкой для поиска генов, детерминирующих развитие данного заболевания [6].

В начале XX века один за другим были идентифицированы мутации генов, ответственных за моногенные формы ЮМЭ с менделевским типом наследования, и однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) — аллели, которые увеличивают риски для неменделевского типа наследования ЮМЭ. Считается, что носительство мутации одного из основных менделевских генов достаточно для наследования того или иного фенотипа ЮМЭ [22].

Генотипы ЮМЭ

В настоящее время выделяют пять типов генетических нарушений, которые могут привести к развитию

эпилепсии: 1) менделевский тип наследования, обусловленный наличием мутации одного гена, наследуемой в семьях (передающейся от одного поколения к другому); 2) мультифакторный тип — связан с мутациями в ряде генов, которые реализуются в заболевание в сочетании с воздействием окружающей среды (например, алкоголь, инфекции, черепно-мозговые травмы, и др.); такие мутации можно проследить в семьях, но их, как правило, трудно идентифицировать; 3) митохондриальный тип наследования — является результатом мутаций в ДНК за пределами ядра клетки — в митохондрии; в этом случае заболевание наследуется только от матери; 4) хромосомные нарушения, обусловленные изменением числа или структуры хромосом; возникают, как правило, спонтанно, однако в редких случаях они наследуются; 5) эпигенетические расстройства, связанные с изменениями активности генов, а не с мутациями в струк-

Локусы	Гены	Хромосома	Тип наследования	MIM (номер)
EJM1	EFHC1 ген	6p12-p11	АД	608815
EJM2	CHRNA4 Cx-36	15q14	АР	604827
EJM3	BRD2	6p21	Не уточнен (неполный АД?)	608816
EJM4	Гены-кандидаты	5q12-q14	АД	611364
EJM5	GABRA1 ген	5q34-q35	Не уточнен	611136
EJM6	CACNB4 ген	2q22-q23	АД	607682
EJM7	GABRD ген	1p36	АД	613060
EJM8	CLCN2 ген	3q26	АД	607628
EJM9	Гены-кандидаты	2q33-q36.	АД	614280

Таблица 2. Гены и локусы, ассоциированные с развитием ЮМЭ [58 в модификации авторов].

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования; АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

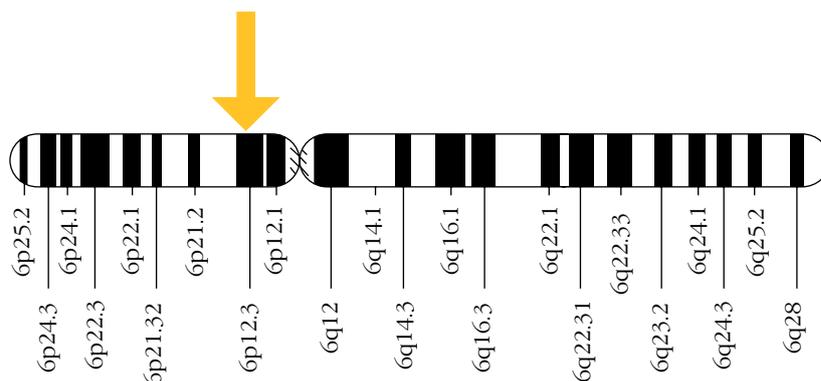


Рисунок 1. Локализация гена EFHC1 на хромосоме бр12-р11.

туре ДНК. Для идентификации хромосомного локуса при изучении генетики эпилепсии используется единый подход, который зависит от типа генетического исследования (см. табл. 1).

К 2013 г. были идентифицированы 5 мутаций генов с менделевским (аутосомно-доминантным) типом наследования, включая гены *CACNB4*, *CASR*, *GABRA1*, *GABRD* и *Myoclonin1/EFHC1*. Кроме того, ОНП в генах *BRD2*, *Cx-36* и *ME2*, а также микроделеции на хромосомах 15q13.3, 15q11.2 и 16p13.11 также признаны факторами риска развития ЮМЭ [21]. В настоящее время идентифицировано 9 хромосомных локусов, ассоциированных с ЮМЭ, которые названы, соответственно, *EJM1*, *EJM2* и так далее, что отражено в базе данных *Mendelian Inheritance in Man* [58]. Из них 4 ло-

куса кодируют ионные каналы нейронов головного мозга: *CACNB4*; *CLCN2*; *GABRA1* и *GABRD*. Геном, не кодирующим ионные каналы, является *Myoclonin1/EFHC1*. Три локуса ассоциированы с повышенным риском развития ЖМЕ при носительстве различных ОНП генов *BRD2*, *Cx-36* и *ME2*. Один локус ассоциирован с микроделециями на хромосоме 15 (см. табл. 2). В ряде публикаций выделяют 11 локусов ЮМЭ (см. табл. 3) [22], но не для всех из них идентифицирован ген и уточнен тип наследования.

Известно, что ген *EFHC1* (*EF Hand Containing 1 protein, англ.*) на хромосоме 6 (см. рис. 1), кодирует протеин, ассоциированный с микротрубочками, участвующими в делении клеток и радиальной миграции во время кортикогенеза. Исследования Т. Grisar

Локус	Название локуса	Ген/Белок	Страна/Этническая группа	Тип наследования
6p12	<i>EJM1a</i>	<i>Myoclonin1/EFHC1</i>	Американцы испанского происхождения (США), латиноамериканцы испанского происхождения (Мексика, Гондурас), японцы (Япония), итальянцы (Италия), австрийцы (Австрия)	АД
6p12	<i>EJM1e</i>	–	Голландцы (Нидерланды)	АД
6p21.3	<i>EJM1b</i>	<i>BRD2</i>	Американцы европейского происхождения (США, Лос Анжелес, Калифорния), немцы (Германия)	АД
6p20	<i>EJM1c</i>	–	Немцы (Германия)	АД
6p21.2	<i>EJM1d</i>	–	Немцы (Германия)	АР
15q14	<i>EJM2</i>	<i>Cx36</i>	Европейцы (Великобритания, Дания, Франция, Греция, Португалия, Швеция)	АР
6q24	<i>EJM3</i>	–	Арабы (Саудовская Аравия)	АР
2q22-2q23	<i>EJM4</i>	<i>CACNB4</i>	Немцы (Германия)	АД
5q34 <i>GABRA1</i>	<i>EJM5</i>	<i>GABRA1</i>	Канадцы французского происхождения (Квебек, Канада), Франция	АД
3q26	<i>EJM6</i>	<i>CLCN2</i>	Немцы (Германия)	АД
18		<i>ME2</i>	Американцы европейского происхождения (Нью-Йорк, США)	АР
10q25-q26	<i>EJM7</i>	–	Индийцы (Нью-Дели, Индия)	АД
7q32	<i>EJM8</i>	–	Голландцы (Нидерланды)	АД
16p13	<i>EJM9</i>	–	Голландцы (Нидерланды)	АР
13q31.3	<i>EJM10</i>	–	Немцы (Германия)	АР
19q13	<i>EJM11</i>	–	Европейцы и австралийцы (Германия, Нидерланды, Великобритания, Франция, Италия, Греция)	–

Таблица 3. Хромосомы, локусы и гены, выявленные при ЮМЭ [22 в модификации авторов].

Локус *EJM1*, ген *EFHC1*

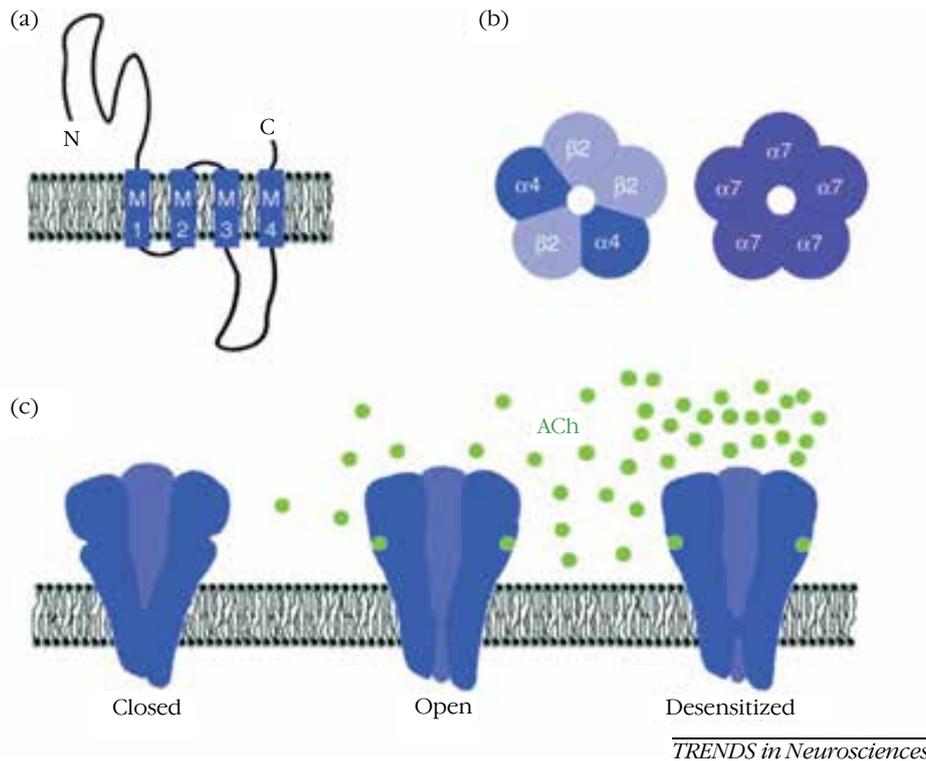


Рисунок 2. Структура никотинового ацетилхолинового рецептора [18].

и соавт. показали, что мутации *EFHC1* нарушают радиальную и тангенциальную миграцию, влияющую на морфологию радиальной глии и миграции нейронов, нарушают развитие головного мозга и формируют структурные аномалии, лежащие в основе эпилептогенеза [34]. Гетерозиготное носительство ряда мутаций в гене *EFHC1* ответственно за возникновение ЮМЭ у пациентов подросткового возраста, а также

является причиной врожденных малых аномалий развития корковой и подкорковой архитектуры, в то время как гомозиготное носительство мутации *F229L* в младенчестве вызывает тяжелую патологию головного мозга и смерть. Тем не менее, основные механизмы патологических механизмов этих изменений остаются неизвестными. Миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции рамки считывания и де-

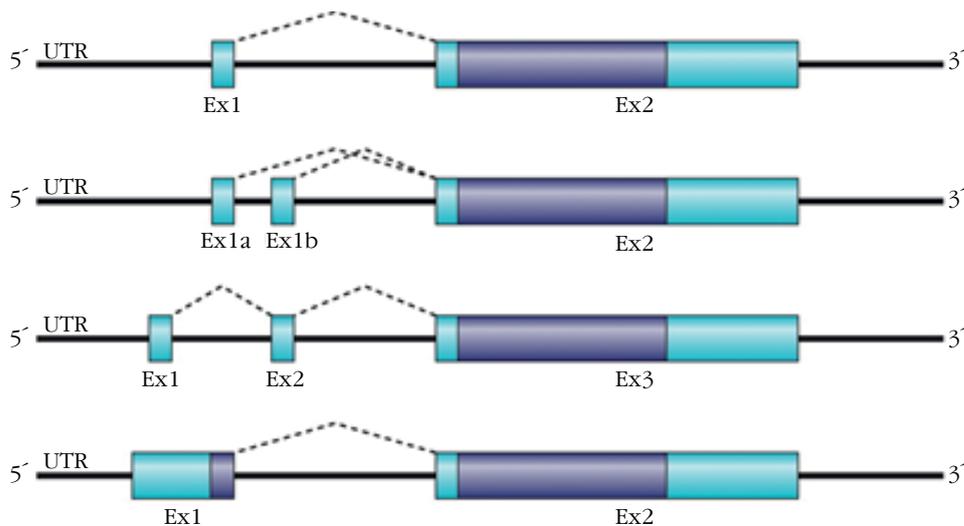


Рисунок 3. Особенности структуры генов коннексинов [11]: гены коннексинов имеют сходную структуру и чаще состоят из 1-2 экзонов; обычно все кодирующие последовательности (показано темно-синим цветом) являются непрерывными в экзоне 2 или 3. Однако некоторые гены коннексинов, например ген *Cx36*, имеет кодирующие последовательности в двух отдельных экзонах (нижняя панель). Некоторые экзоны генов коннексинов транскрибируются в качестве альтернативы разными промоутерами в различных тканях (вторая панель сверху). Другие имеют разные экзоны, обеспечивающие альтернативный сплайсинг, в результате чего образуются разные транскрипты (третья панель сверху).

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@jrbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

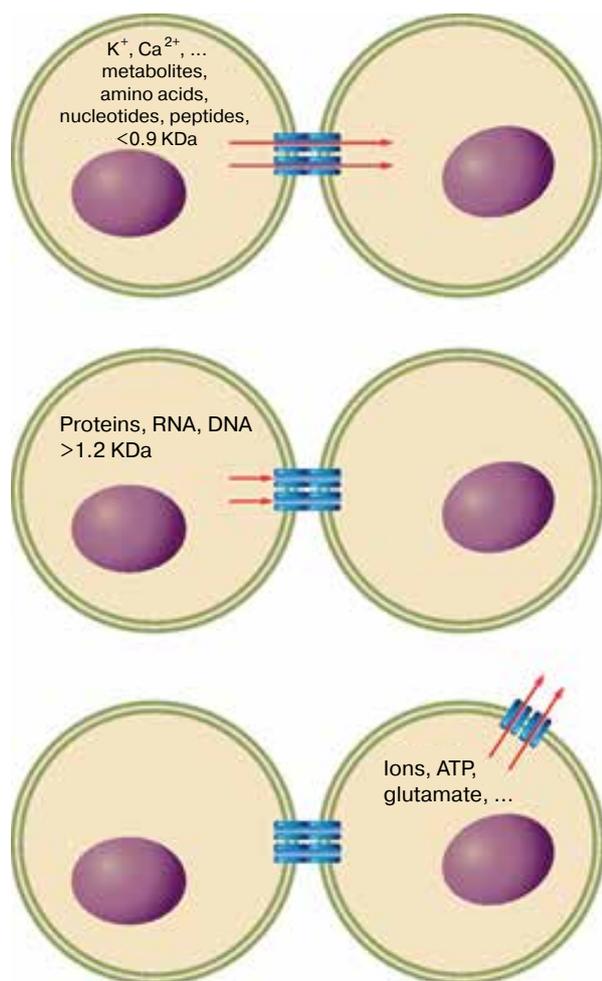


Рисунок 4. Функции коннексинов [11]: Коннексиновые клеточно-клеточные каналы и «геми-каналы» являются проницаемыми для ионов и небольших молекул. Вверху показаны межклеточные каналы, пронизанные множеством токопроводящих ионов и цитозольных молекул размером до 900 дальтон. Посередине: коннексиновые каналы, однако, не позволяют переносить из одной клетки в другую макромолекулы, такие как белки и нуклеиновые кислоты. Внизу: коннексиновые «геми-каналы» позволяют выход цитозольных ионов и сигнальных молекул в межклеточное пространство.

леционные мутации гена *EFHC1* были идентифицированы в шести отдельных когортах, в т.ч.: у 20% больных первой когорты, состоящей 30 испанских семей из Калифорнии и Мексики. У 9% больных второй когорты, представленной 44 случаями из Мексики и Гондураса, мутации были найдены в трех семьях, двух одиночных случаях и одном спорадическом случае с мутацией *de novo*. В третьей когорте из 67 семей с ЮМЭ из Японии, только в 3% случаев идентифицирована миссенс-мутация в транскрипте А и делеция в промоторной области *5'UTR* гена *EFHC1* [54]. В четвертой когорте из 27 семей с ЮМЭ из Италии идентифицированы миссенс-мутации гена *EFHC1* (*R353W*, *F229L*, *545 G>A*) [8]. Пятая когорта состояла из 54 семей с ЮМЭ из Штата Теннесси (США), была

найдена только одна мутация в локусе *R221H* [50]. В шестой когорте ген *EFHC1* был использован в качестве зонда, чтобы определить, как широко распространен его фенотип у 61 пациента из Австрии с различными формами ИГЭ и у 372 пациентов с височной эпилепсией. Обнаружено три новых гетерозиготных миссенс-мутации (*I174V*, *C259Y*, *A394S*) и один, возможно, патогенный, ОНП *2014T>C*. Мутация *I174V* была также выявлена у одного из 372 обследованных больных с височной эпилепсией. Авторы пришли к выводу, что мутации в гене *EFHC1* могут лежать в основе различных эпилептических синдромов [70]. Таким образом, мутации в гене *myoclonin1/EFHC1* относительно более распространены среди испаноязычного населения с ЮМЭ из Калифорнии, Мексики, Гондураса, а также у европейцев из Италии и Австрии. Такие мутации редки в Японии и Теннесси (США). Мутации в гене *myoclonin/EFHC1* также могут лежать в основе развития ЮАЭ и семейной височной эпилепсии.

Локус EJM2

Ген *CHRNA4*

Ген *CHRNA4* обеспечивает функции одной части большого белка, называемого никотиновый рецептор ацетилхолина нейронов, который состоит из комбинации пяти субъединиц, включая две альфа (α) и три бета (β) субъединицы (см. рис. 2). В головном мозге рецептор обычно состоит из двух α -субъединиц и трех β -субъединиц. Ген *CHRNA4* кодирует α -субъединицу. Исследование гена *CHRNA4* продемонстрировало ассоциацию четырех ОНП в гене *CHRNA4* у польских детей и молодых пациентов с ЮМЭ. В исследование были включены 92 пациента с ЮМЭ и 222 здоровых волонтера. В каждой группе частоты ОНП *c.555C>T*, *c.594C>T*, *1674C>T* и *1674A>G* гена *CHRNA4* были определены с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Была засвидетельствована связь между ОНП *1674C>T* и ЮМЭ. Для других ОНП ассоциаций с ЮМЭ не найдено. Полиморфизм *1674C>T* может быть фактором предрасположенности к развитию эпилепсии, поскольку его частота выше у пациентов с ЮМЭ, так и быть одним из генов-кандидатов для этого эпилептического синдрома [65]. В целом, частота встречаемости аллеля Т выше и в локусе *c.594C>T* среди пациентов с ИГЭ (0,085) по сравнению со здоровыми индивидуумами (0,027) [69], однако В. Chioza и соавт. (2000) в исследовании на примере 182 европейцев с ИГЭ (ЮМЭ, ЮАЭ и ДАЭ) и 178 здоровых добровольцев не показали ассоциации полиморфизма *594C>T* с развитием эпилепсии [14].

Ген *Cx-36*

Коннексины являются интегральными мембранными белками, кодируемые семейством, включающим у человека, по крайней мере, 20 генов, которые образуют субъединицы щелевых контактов каналов (см. рис. 3). Щелевые контакты позволяют прохожде-

нию ионов, вторичных мессенджеров и малых метаболитов от клетки к клетке, и служат структурной основой электрического синапса (см. рис. 4). Несколько исследований указывают на актуальность опосредованной связи щелевых контактов в синхронной деятельности нейронных популяций и гамма-колебаний, которые, как считается, лежат в основе ряда когнитивных процессов. В 2004 г. S. Mas и соавт. расшифровали ген *Cx-36* на хромосоме 15q14 (см. рис. 9) у 29 больных с ЮМЭ в семьях из Соединенного Королевства Великобритании и Швеции и не обнаружили мутаций, ассоциированных с развитием эпилепсии. Напротив, исследование случай-контроль обнаружило клинически значимую ассоциацию ОНП *588C>T* в пределах 2 экзона гена *Cx-36* с развитием ЮМЭ ($p=0,03$) [53]. Hempelmann A. и соавт. повторно показали ассоциацию ОНП *588C>T* (*dbSNP: rs3743123, S196S*) в гене *Cx-36*, обследовав 247 немецких пациентов с ЮМЭ и 621 здоровых волонтеров. Авторы наблюдали увеличение удельного веса гомозигот (13,4%) у больных с ЮМЭ по сравнению с контрольной группой (8,7%). Это свидетельствует о том, что рассматриваемый аллель *588T* повышает риск ЮМЭ в гомозиготном состоянии при аутосомно-рецессивном типе наследования. Предполагается, что ряд ОНП (гена *BRD2* на хромосоме 6p21.3, гена *Cx-36* на хромосоме 15q14 и гена *ME2* на chromosome 18) взаимодействуют как малые эпилептические гены в гомозиготном состоянии, но наследование одного из них недостаточно, чтобы стать причиной развития того или иного фенотипа ЮМЭ [36].

Локус EJM3, ген *BRD2*

В 2003 г. D. K. Pal и соавт. показали, что в гене *BRD2* (bromodomain-containing protein 2, англ.; *Ring3*) на хромосоме 6p21.3 могут быть локализованы аллели восприимчивости к развитию ЮМЭ с аутосомно-рецессивным типом наследования в семьях из Нью-Йорка (отношение шансов 6,5), в т.ч. показана роль ОНП в промоторной области гена *BRD2* — сходный вариант гаплотипа выявлен более чем в 50% случаев у пробандов из различных семей [60], в связи с чем с настоящее время можно думать об аутосомно-доминантном типе наследования мутаций гена *BRD2* у больных с ЮМЭ [19]. Роль гена *BRD2* до настоящего времени не уточнена, но на животной модели показано, что гомозиготное носительство мутаций приводит к нарушению формирования невральнй трубки и головного мозга на ранних стадиях эмбриогенеза (см. рис. 5), а гетерозиготное носительство значительно повышает риск эпилептогенеза, что убедительно продемонстрировано на животной модели со стимуляцией пентилентетразолом (см. рис. 6) [33] и флуротилом [59] при нормальном развитии головного мозга, хотя последний тезис в настоящее время подвергается сомнению, поскольку в последние годы в ряде исследований показано, что у гете-

розиготных носителей мутации гена *BRD2* отмечается аномальное развитие фронтальной коры с 50% снижением числа парвальбумин-иммунодепозитных интернейронов [61]. Кроме того, при посмертном исследовании мозга людей с ИГЭ [55] и при прижизненном нейрорадиологическом исследовании с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) мозга людей с ЮМЭ показано, что при рассматриваемом генотипе отмечается и дефицит ГАМК-ергических нейронов [63]. Микроструктурные изменения головного мозга и дефицит ингибиторных нейронов при гетерозиготных мутациях гена

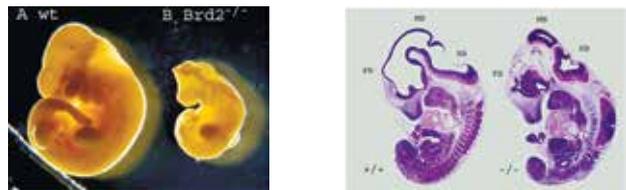


Рисунок 5. Роль гена *BRD2* в развитии головного мозга [68]: а) Фотография эмбриона мыши дикого типа (wild-type, WT, слева) и ноккаутной мыши (*Brd2*^{-/-}, справа) на 9,5-й день эмбрионального развития: мутантный эмбрион уменьшен в размерах, отмечается нарушение формирования невральнй трубки; б) Сагитальный срез эмбрионов дикого типа (+/+) и ноккаутного эмбриона (-/-): отмечается нормальное развитие сердца, легких, желудочно-кишечного тракта, но у мутантного эмбриона обращает на себя внимание абберантное развитие головного мозга: FB – forebrain; MB – midbrain; HB – hindbrain.

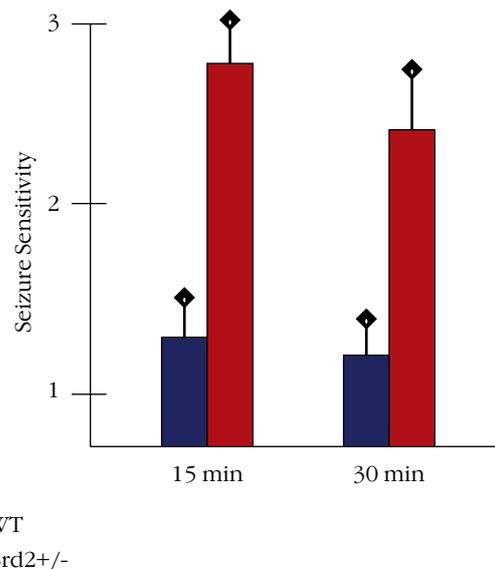


Рисунок 6. Чувствительность к судорогам при стимуляции пентилентетразолом у мышей дикого типа (wild-type – WP) и гетерозиготных (*Brd2*^{+/-}) мышей [33]: шкала выраженности судорог от 0 до 3 баллов, 1 – легкий тремор, 2 – умеренные судороги, 3 – выраженные судороги.

BRD2 могут быть обусловлены аномальной миграцией или ранним апоптозом этих нейронов, что впоследствии приводит к развитию ЮМЭ как единственная причина или при наличии и других мутаций генов, ответственных за развитие данного фенотипа эпилепсии. В частности, в этом качестве рассматриваются мутации гена альфа-1 субъединицы натриевых каналов — *SCN1A* [61].

В 2006 г. S. Lorenz и соавт. исследовали роль ОНП гена *BRD2* в предрасположенности к фотопароксиз-

мальному ответу на ЭЭГ у пробандов с ЮМЭ/ИГЭ в семьях из Германии. В исследовании участвовали 187 больных с ЮМЭ/ИГЭ с фотопароксизмальной реакцией немецкого происхождения и 666 здоровых лиц. В исследовании генотипа каждого участника были оценены 7 ОНП и один динуклеотидный полиморфизм, охватывающий последовательность геномной части *BRD2*. Статистически значимая аллельная и гаплотипическая ассоциации были найдены между фотопароксизмальной реакцией и шестью

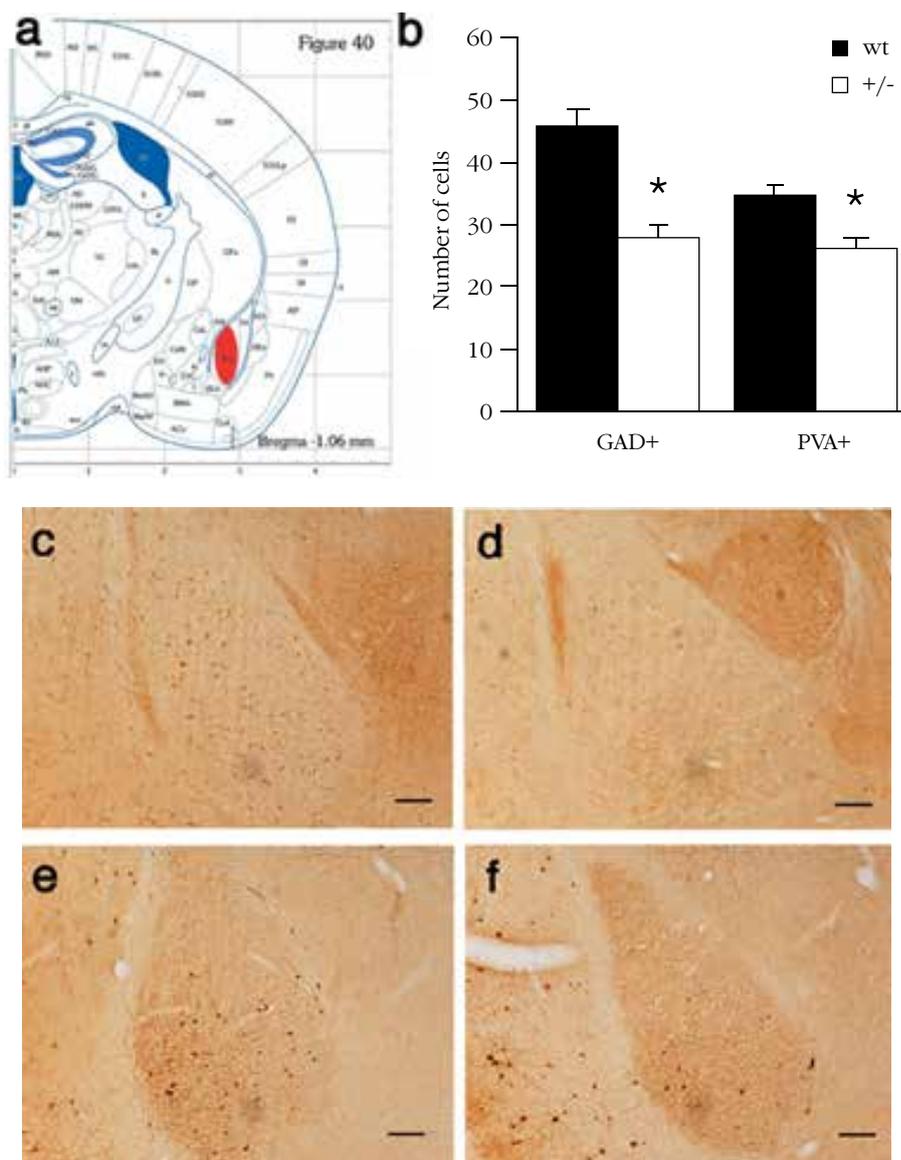


Рисунок 7. Уровень GAD67 и парвальбумин-иммунодепозитных нейронов базолатеральной амигдалы у ноккаутных мышей (*Brd2*^{+/-}) и мышей дикого типа (wild type – wt) из одного помета [13]: а – показана область базолатеральной амигдалы (красный цвет); б – число GAD67-иммунопозитивных клеток и парвальбумин-иммунопозитивных клеток, которое статистически значимо ниже у ноккаутных (**p*<0,05); в – микрофотография базолатеральной амигдалы у дикого типа самок с нормальным количеством GAD67-иммунопозитивных клеток; д – микрофотография базолатеральной амигдалы у ноккаутных (*Brd2*^{+/-}) самок, обратите внимание, что число темно-окрашенных клеток очень низкое по сравнению с таковым у самок дикого типа (снижение числа GAD67-иммунопозитивных клеток); е – микрофотография базолатеральной амигдалы у самок дикого типа с нормальным содержанием парвальбумин-иммунопозитивных клеток; ф – микрофотография базолатеральной амигдалы у ноккаутных самок (*Brd2*^{+/-}), число темно-окрашенных парвальбумин-иммунопозитивных клеток очень низкое по сравнению с таковым у самок дикого типа.

ОНП гена *BRD2*. С учетом сильной нейробиологической ассоциации ЮМЭ и фотопароксизмальной реакции результаты исследования подтверждают то, что они имеют общие epileptогенные пути, для которых *BRD2* мог бы быть основным геном предрасположенности [49].

В 2014 г. Т. Chasua и соавт. (2014) на животной модели ЮМЭ показана роль гетерозиготного носительства мутации гена *BRD2* в развитии тревожности и агрессивности, но статистически значимые различия с группой контроля наблюдались только у самок по сравнению с самцами. По данным иммуногистохимического исследования аутопсийного материала гетерозиготных мышей, показано снижение уровня GAD67 (глутаматдекарбоксилаза) и PVA (парвальбумин)-иммунодепозитных нейронов в базолатеральной амигдале (см. рис. 7). В то же время, когнитивных нарушений у самок и самцов не было выявлено. Авторы считают, что этот феномен может быть полезен для нашего понимания нарушений эмоционально-волевой сферы у пациентов при разных фенотипах ЮМЭ [13].

Локус *EJM4*

В 2007 г. А. Кароог и соавт. сообщили об идентификации нового локуса эпилепсии на хромосоме 5q12-q14 в семье с аутосомно-доминантной формой ЮМЭ из южной Индии. Показана роль микросателлитных маркеров *D5S641* и *D5S459* в локусе 5q14. Центромерная и теломерная хромосомные границы очага были определены как *D5S624* и *D5S428* соот-

ветственно. Локус 5q12-q14 охватывает около 25 мегабаз геномной области и имеет несколько генов-кандидатов. Ведется дальнейшая работа над поиском мутаций в данном локусе и генов, ответственных за формирование эпилепсии [44].

Локус *EJM5*, ген *GABRA1*

GABRA1 — ген, который кодирует альфа1 (α 1) субъединицу рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), основного тормозного нейромедиатора в головном мозге человека, которая действует на ГАМК-А рецепторы, являющиеся «воротами» лигандов хлорных каналов [74]. Впервые мутация гена *GABRA1* была идентифицирована в одной семье из Франции, но в 2002 г. обнаружена у членов большой французской семьи с ЮМЭ из Канады [15,16]. В последние годы роль мутаций гена *GABRA1* убедительно показана при развитии различных клинических форм идиопатических эпилепсий, включая ЮМЭ (см. рис. 8) [21,38,51]. Аутосомно-доминантные мутации *S326fs328X* и *A322D* гена *GABRA1* ассоциированы с абсансными эпилепсиями и ЮМЭ, соответственно [9]. Так, М. J. Gallagher и соавт. (2004) [29] и L. Ding и соавт. (2010) показали ассоциацию мутации *A322D* с развитием аутосомно-доминантной ЮМЭ у европейцев [24], хотя ранее А. Кароог и соавт. (2003) не нашли этой мутации у пациентов с ЮМЭ из Индии [43]. Можно предполагать, что частота встречаемости локуса *EJM5* имеет этнические и географические различия.

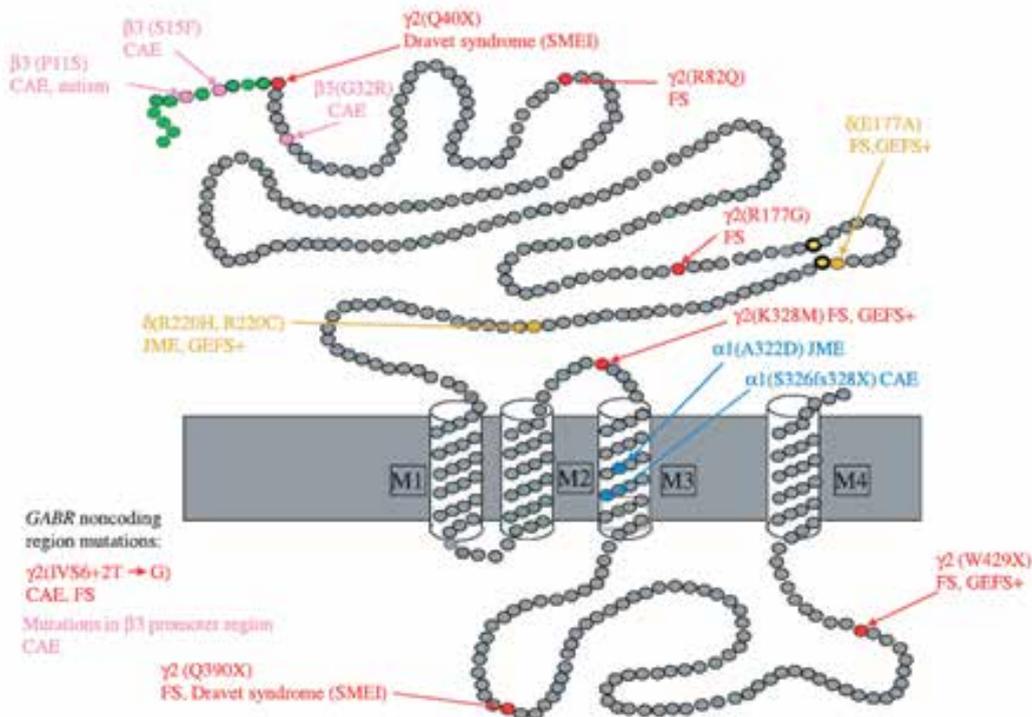


Рисунок 8. Мутации генов, кодирующих субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты, ответственные за различные эпилептические синдромы: на рисунке представлен ГАМК_A рецептор, включая субъединицы α 1 (голубой цвет), β 3 (розовый цвет), γ 2 (красный цвет) и δ (желтый цвет) [51].

Локус *EJM6*, ген *CACNB4*

Ген *CACNB4* принадлежит к семейству генов, которые обеспечивают функции вольтаж-зависимых кальциевых каналов (voltage-gated calcium channels — VGCC, англ.), транспортирующих заряженные ионы кальция в клетки и играющие ключевую роль в способности клеток генерировать и передавать электрические сигналы. Ионы кальция участвуют в различных клеточных функциях, в т.ч. в межклеточной связи, сокращении мышц, и регулировании определенных генов. Каждый кальциевый канал состоит из большой альфа-1 ($\alpha 1$) субъединицы, которая образует отверстие (пору), обеспечивающее интрацеллюлярный транспорт ионов кальция и нескольких меньших субъединиц, которые регулируют активность канала и взаимодействуют с различными белками внутри и вне клетки. Ген *CACNB4* кодирует бета-4 ($\beta 4$) субъединицы кальциевого канала, которые преимущественно экспрессируются в нейронах больших полушарий головного мозга и мозжечке. В головном мозге кальциевые каналы играют важную роль в коммуникации между нервными клетками, помогают контролировать высвобождение возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров, участвуют в выживании нейронов и способности этих клеток меняться и адаптироваться с течением времени (процессы пластичности в онтогенезе). Предполагалось, что мутации в гене *CACNB4* ассоциированы с повышенным риском развития ИГЭ [12,28], но исследование A. Escayg и соавт. (2000) не продемонстрировало такой ассоциации в подавляющем

большинстве больных с ЮМЭ. В то же время у одного пациента с ЮМЭ из Германии выявлена мутация в гене *CACNB4* [25]. В 2012 г. Tadmouri A. и соавт. на клеточной модели нейронов гиппокампальной зубчатой извилины мышей продемонстрировали роль $\beta 4$ — субъединицы кальциевых каналов в развитии эпилепсии и представили схематическую модель новых сигнальных путей, лежащих в основе эпилептогенеза (см. рис. 14) [71]. Однако в 2014 г. S. Etemad и соавт. на животной модели (мыши) и клеточной модели (нейроны гиппокампа и мозжечка) не нашли статистически значимых отличий в функционировании $\beta 4$ — субъединицы кальциевых каналов при мутациях гена *CACNB4* [26]. Таким образом, вопрос о роли гена *CACNB4* в патогенезе ЮМЭ в настоящее время остается открытым.

Локус *EJM7*, ген *GABRD*

Ген *GABRD* кодирует дельта-субъединицы ГАМК-рецептора, являющегося воротами лиганд хлорных каналов. В 2004 г. L. M. Dibbens и соавт. сообщили, что ОНП в гене *GABRD* на хромосоме 1p36.33 могут быть рассмотрены в качестве модели полигенного наследования эпилепсии у людей. Авторы выявили замену аминокислот *Glu177Ala* в протеине белка рецептора ГАМК, обусловленную ОНП в гене *GABRD*. Показано, что гетерозиготное носительство данной минорной замены ассоциировано с развитием ИГЭ с фебрильными приступами, а мажорная замена *Arg220His* широко распространена в популяции. Рецепторы, содержащие замены *Glu177Ala* или

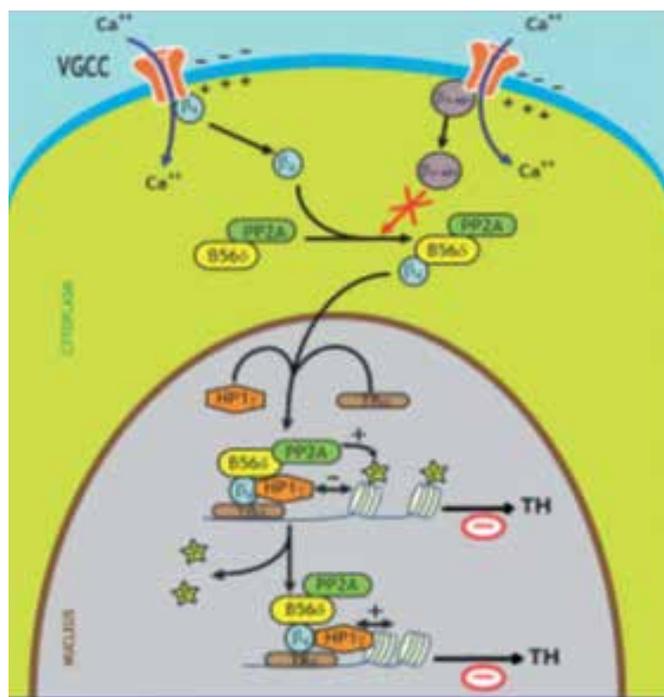


Рисунок 9. Схематическое представление новых сигнальных путей, лежащих в основе эпилептогенеза, обусловленных нарушением функции $\beta 4$ – субъединицы вольтаж-зависимых кальциевых каналов (VGCC) [71].

Arg220His, снижают амплитуду ионного тока ГАМК-рецепторов, что может быть связано с повышенной возбудимостью нейронов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что нарушение тормозных процессов в ЦНС может внести свой вклад в развитие ИГЭ [23]. В то же время К. R. Lenzен и соавт. (2005) не нашли ассоциации между носительством замены *Arg220His* и развитием ЮМЭ среди 562 пациентов из германских семей и 664 здоровых добровольцев [48].

Локус *EJM8*, ген *CLCN2*

Мутации гена *CLCN2*, кодирующего хлорный канал 2-го типа, идентифицированы у больных с ЮМЭ в одной немецкой семье, и у больных с другими формами ИГЭ в двух немецких семьях [35]. Мутации в гене *CLCN2* также были обнаружены в одиночных семьях из Брюсселя (Бельгия) [17].

Локус *EJM9*

При анализе генома у больных членов трех поколений индийской семьи с ЮМЭ R. Ratnapriya и соавт. (2010) определили локус на хромосоме 2q33 протяженностью 24 мегабазы, который был ассоциирован с развитием эпилепсии. В то же время в этих семьях не обнаружены мутации в функциональных генах-кандидатах *SLC4A3*, *SLC23A3*, *SLC11A1* и *KCNE4* [63].

Другие локусы и гены-кандидаты

В настоящее время активно ведутся исследования по выявлению других локусов и генов, принимающих участие в патогенезе ИГЭ и ЮМЭ в частности. Так, в Бразилии исследовали связь полиморфизма *rs211037* гена *GABRG2* (MIM 611277), расположенного на хромосоме 5q34, с развитием ЮМЭ, но не выявили значительных отличий генотипа и частот аллелей для данного полиморфизма гена *GABRG2* между группами пациентов с ЮМЭ и здоровыми добровольцами [30]. В России проведены исследования полиморфных локусов *D5S422* и *D5S402*, сцепленных с геном *GABRG2*, и анализ полиморфизма генов *GABRG2* (*588C>T*), *GRIK1* (*522A>C*, *STR*), кодирующего R5-субъединицу штатного рецептора глутамата, у больных с ИГЭ и здоровых доноров из Башкортостана. Была выявлена ассоциация гомозиготного генотипа *CC* полиморфизма *588C>T* гена *GABRG2*, аллеля 1 (107п.н.) и генотипа 1/4 (107/119 п.н.) *STR*-полиморфизма гена *GRIK1* с развитием ИГЭ [5].

Исследования ОНП *rs1799963* гена *PROTHROMBIN* (MIM 176930) на хромосоме 11p11.2, а также ОНП *rs2304672* гена *PER2* (MIM 603426) на хромосоме 2q37.3, *rs1801260* гена *CLOCK* (MIM 601851) на 4q12 и *rs57875989* гена *PER3* (MIM 603427) не выявили связи с ЮМЭ у бразильских пациентов [10,66]. Изучение пяти ОНП (*rs937039*, *rs2499697*, *rs745501*, *rs2451334*, *rs2029461*) гена *GRM4* (MIM 604100) на хромосоме 6p21.31 не выявило ассоциации с ЮМЭ у пациентов из Индии [62]. Исследование L. Mutili

и соавт. не подтвердило патогенетическую роль мутаций гена *CSTB* (MIM 254800) на хромосоме 21q22.3 у пациентов в семьях с ЮМЭ из Италии [57]. По данным N. Jिंगамі и соавт. (2014), в исследовании ассоциации гена *SCN1A* (MIM 182389) на хромосоме 2q-24 у больных членов семьи с ЮМЭ из Японии была выявлена новая мутация *c.3250A>T (S1084C)*. Авторы полагают, что данная мутация, вероятно, связана с атипичной картиной ЮМЭ, протекающей с фебрильными приступами и фармакорезистентностью, и предрасполагает к возникновению фебрильных приступов при ИГЭ [42].

Кароог А. и соавт. выявили новый локус на хромосоме 3q13.3-Q21 с помощью анализа сцепления у больных с ИГЭ из Индии. В этом участке выделен ген *CASR* (MIM 601199), миссенс-мутации (*Glu354Ala*, *Ile686Val*, *Ala988Val* и *Ala988Gly*) этого гена наблюдались в пяти пациентах с ИГЭ, что указывает на возможность участия гена в патогенезе эпилептических расстройств, включая ЮМЭ [45]. В исследовании гена *CPA6* (MIM 614418), расположенного на хромосоме 8q13.2 у больных с ИГЭ из Швейцарии и Франции, были выявлены новые миссенс-мутации (*Arg36His* и *Asn271Ser*) в гетерозиготном состоянии в сочетании с мутациями в гене *EFHC1*, которые, предположительно, могут быть ответственными за начало заболевания эпилепсией, включая ЮМЭ, и за возникновение судорог в целом [67]. В США, при исследовании пациентов с ИГЭ был выявлен ген *ME2* (MIM 154270) на хромосоме 18q21.2 и 9 ОНП (*rs674351*, *rs584087*, *rs585344*, *rs608781*, *rs642698*, *rs674210*, *rs645088*, *rs649224* и *rs654136*), которые в гомозиготном состоянии увеличивают риск возникновения ИГЭ [31].

Молекулярно-генетические исследования ЮМЭ продолжаются, изучается роль различных генов в различных популяциях и этнических группах, но вопрос о генетике ЮМЭ в настоящее время далек от разрешения.

Заключение

В целом сложные молекулярные исследования показывают, что большинство ИГЭ полигенны и пока нет доказательств того, что один ген определяет значительный или среднезначительный риск развития эпилепсии [1]. Следует признать, что ЮМЭ является генетически и фенотипически гетерогенным синдромом. Высокий риск наследования ЮМЭ — около 50-60% семей имеют членов 1-2-й степени родства, страдающих эпилепсией. Наследование ЮМЭ различно, хотя есть некоторые подтипы, которые имеют менделевский (чаще — аутосомно-доминантный или реже — аутосомно-рецессивный) тип наследования. Для наследования ЮМЭ характерна неполная пенетрантность (степень проявления гена в признаке), то есть некоторые люди, которые наследуют мутацию или мутации генов, ответственных за развитие ЮМЭ, не имеют клинической картины заболевания.

Тем не менее, дети этих людей могут наследовать мутации от своих родителей и иметь клинически очевидное заболевание. Несмотря на сходство клинической картины, фенотип ЮМЭ может отличаться среди родственников, даже в случае однойцевых близнецов (при наследовании одной и той же мутации в одном и том же локусе), среди которых один близнец может иметь миоклонии и ГСП, а другой — только типичные абсансы [46].

В основном ЮМЭ вызывают мутации в генах, которые кодируют ионные каналы или их вспомогательные подразделения. Вовлеченные в этот процесс каналы принадлежат или к классу потенциал-зависимых ионных каналов, важных для генерации действия — потенциала и контроля, или к классу лиганд-зависимых ионных каналов, в основном участвующих в передаче возбуждения по химическим и электрическим синапсам. Кроме того, выявлены мутации в других генах, которые не кодируют ионные каналы, — продемонстрировано, что не все фенотипы ЮМЭ вызываются нарушением функционирования ионных каналов. Принадлежность к той или иной этнической группе играет большую роль в предрасположенности к различным подтипам ЮМЭ (например, мутация гена *GABRA1*, являющаяся причиной ЮМЭ в изолятах у канадцев французского происхождения, не найдена у канадцев смешанного европейского и индейского происхождения в пределах одной страны). Хотя количество данных о важном генетическом влиянии на предрасположенность к развитию ЮМЭ все время увеличивается, для большинства больных специфический генетический риск еще только предстоит выявить и уточнить. Определение генов, влияющих на развитие ЮМЭ, очень перспективно для будущих исследований и клинической

практики — оно может помочь раннему выявлению предрасположенных к рассматриваемому заболеванию людей, раннему началу лечения и, возможно, профилактике этого недуга у некоторых лиц. Это еще и первый шаг в исследовании действия генов предрасположенности к ЮМЭ, ведущий к лучшему пониманию патогенеза и разработке новых стратегий лечения и профилактики.

В настоящее время достигнуто значительное продвижение в изучении генетики эпилепсии, но приоритет молекулярно-генетических исследований принадлежит зарубежным ученым. В последние годы в России на фоне улучшения лабораторной базы крупных лечебных и научно-исследовательских учреждений, занимающихся диагностикой и лечением эпилепсии, отмечается увеличение числа генетических исследований в этой области. В дальнейшем, уточнение генов, которые определяют или увеличивают риск развития эпилепсии, несомненно, будет иметь глобальное практическое и научное значение. С практической точки зрения, обнаружение мутации, вызвавшей развитие заболевания, позволяет избежать дальнейших дорогостоящих диагностических процедур, иногда более точно прогнозировать фенотип и течение эпилепсии, оптимизировать терапию и улучшить качество медико-генетического консультирования при решении вопросов планирования семьи и деторождения. С научной точки зрения, исследование последствий уже известных мутаций (и их влияния на развитие мозга ребенка) позволяет уточнить основные процессы эпилептогенеза. Возможно, эта информация в будущем послужит для разработки новых способов лечения — так называемой таргетной (целевой) терапии эпилепсии, с использованием дефектных протеинов в качестве фармакологических мишеней [1].

Литература:

- Белоусова Е. Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 6 (S1): 4-8.
- Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: рук. для врачей. М. 2010.
- Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М., 2000.
- Нордли Д. Р. Идиопатические генерализованные эпилепсии, официально признанные международной противозепилептической лигой. *Международный неврологический журнал*. 2008; 5: 121-135.
- Фаттахова А. Х., Карунас А. С., Булатова Г. Р. и др. Молекулярно-генетическое исследование идиопатической генерализованной эпилепсии в республике Башкортостан. *Медицинская генетика*. 2005; 4 (11): 528-531.
- Шнайдер Н. А., Павлова О. М., Садыкова А. В., Шаравин Л. К. Роль клинко-генетического анализа и амбулаторного мониторинга ЭЭГ в ранней диагностике абсансных форм эпилепсии. *Вестник Клинической больницы №51*. 2008; 3 (3): 21-28.
- Шнайдер Н. А., Шаповалова Е. А., Дмитренко Д. В. и др. Эпидемиология детской эпилепсии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2012; 74 (2): 44-50.
- Annesi F., Gambardella A., Michelucci R. et al. Mutational analysis of EFHC1 gene in Italian families with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 (9): 1686-1690.
- Arain F. M., Boyd K. L., Gallagher M. J. Decreased viability and absence-like epilepsy in mice lacking or deficient in the GABAA receptor $\alpha 1$ subunit. *Epilepsia*. 2012; 53 (8): 161-165.
- Born J. P., Santos B. P., Secolin R. et al. Lack of association between the prothrombin rs1799963 polymorphism and juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 73 (4): 289-292.
- Bosco D., Haefliger J.-A., Meda P. Connexins: Key Mediators of Endocrine Function. *Physiological Reviews*. 2011; 91 (4): 1393-1445.
- Burgess D. L., Jones J. M., Meisler M. H., Noebels J. L. Mutation of the Ca^{2+} channel beta subunit gene *Cchb4* is associated with ataxia and seizures in the lethargic (lh) mouse. *Cell*. 1997; 88: 385-392.
- Chachua T., Goletiani C., Maglakelidze G. et al. Sex-specific behavioral traits in the *Brd2* mouse model of juvenile myoclonic epilepsy. *Genes Brain Behav*. 2014; 13 (7): 702-712.
- Chioza B., Goodwin H., Blower J. et al. Failure to replicate association between the gene for the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit (*CHRNA4*) and IGE. *Am J Med Genet*. 2000; 96: 814-816.
- Cossette P., Liu L., Brisebois K. et al. Mutation of *GABRA1* in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2002; 31: 184-189.
- Cossette P., Lortie A., Vanasse M. et al. Autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy and *GABRA1*. In: *Advances in Neurology* Vol. 95. Myoclonic Epilepsies. Philadelphia. 2005; 255-264.

17. D'Agostino D., Bertelli M., Gallo S. et al. Mutations and polymorphisms of the *CLCN2* gene in idiopathic epilepsy. *Neurology*. 2004; 63: 1500-1502.
18. Dani J. A., Balfour D. J. K. Historical and current perspective on tobacco use and nicotine addiction. *Trends in Neurosciences*. 2011; 34 (7): 383-392.
19. de Kovel C. G., Pinto D., de Haan G. J. et al. Association analysis of *BRD2* (*RING3*) and epilepsy in a Dutch population. *Epilepsia*. 2007; 48 (11): 2191-2192.
20. Delgado-Escueta A.V., Greenberg D. A. et al. Mapping the gene for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 8-18.
21. Delgado-Escueta A.V., Koeleman B. P., Bailey J. N. et al. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. *Epilepsy Behav.* 2013; 28 (1): 52-57.
22. Delgado-Escueta A. V. Advances in genetics of juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Curr.* 2007; 7 (3): 61-67.
23. Dibbens L. M., Feng H. J., Richards M. C. et al. *GABRD* encoding a protein for extra- or perisynaptic GABA_A receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet.* 2004; 13: 1315-1319.
24. Ding L., Feng H. J., Macdonald R. L. et al. GABA(A) receptor alpha1 subunit mutation A322D associated with autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy reduces the expression and alters the composition of wild type GABA(A) receptors. *J Biol Chem.* 2010; 285 (34): 26390-405.
25. Escayg A., DeWaard M., Lee D. D. et al. Coding and noncoding variation of the human calcium-channelB4-subunit gene *CACNB4* in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet.* 2000; 66: 1531-1539.
26. Etemad S., Campiglio M., Obermair G. J., Flucher B. E. The juvenile myoclonic epilepsy mutant of the calcium channel $\beta(4)$ subunit displays normal nuclear targeting in nerve and muscle cells. *Channels (Austin)*. 2014; 8 (4): 334-343.
27. Fletcher C. F., Lutz C. M., O'Sullivan T.N. et al. Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects. *Cell*. 1996; 87: 607-617.
28. *GABRA1* gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha1 subunit [*Homo sapiens* (human)]. [Internet] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncbi/2554> (Available at: 28.09.2015).
29. Gallagher M. J., Song L., Arain F., Macdonald R. L. The juvenile myoclonic epilepsy GABA(A) receptor alpha1 subunit mutation A322D produces asymmetrical, subunit position-dependent reduction of heterozygous receptor currents and alpha1 subunit protein expression. *J Neurosci.* 2004; 24 (24): 5570-5578.
30. Gitaí L. L., de Almeida D. H., Born J. P. et al. Lack of association between *rs211037* of the *GABRG2* gene and juvenile myoclonic epilepsy in Brazilian population. *Neurol India*. 2012; 60 (6): 585-588.
31. Greenberg D. A., Cayanis E., Strug L. et al. Malic enzyme 2 may underliesusceptibility to adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2005; 76: 139-146.
32. Greenberg D. A., Delgado-Escueta A.V., Maldonado H. M., Widelitz H. Segregation analysis of juvenile myoclonic epilepsy. *Genet Epidemiol.* 1988; 5: 81-94.
33. Greenberg D. A., Shang E., Luo J. et al. Knockout mouse data support *BRD2* as a gene for Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*. 2007.
34. Grisar T., Lakaye B., de Nijs L. et al. Myoclonin1/EFHC1 in cell division, neuroblast migration, synapse/dendrite formation in juvenile myoclonic epilepsy Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2012.
35. Haug K., Warnstedt M., Alekov A. K. et al. Mutations in *CLCN2* encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet.* 2003; 33: 527-532.
36. Hempelmann A., Heils A., Sander T. Confirmatory evidence for an association of the connexin-36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006; 71: 223-228.
37. Herpin T. H. Des ascés incomplets de l'épilepsie. *J Balliere et Fils*. 1867.
38. Hirose S. Mutant GABA(A) receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. *Prog Brain Res.* 2014; 213: 55-85.
39. Janz D., Christian W. Impulsive petit mal. *Deutsche Leitschrift f Nervenheilkunde.* 1957; 176: 346-386.
40. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand.* 1985; 52: 449-459.
41. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. *Cleve Clin J Med.* 1989; 56: 23-33
42. Jingami N., Matsumoto R., Ito H. et al. A novel *SCN1A* mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures. *Epileptic Disord.* 2014; 16 (2): 227-231.
43. Kapoor A., Vijai J., Ravishankar H. M. et al. Absence of *GABRA1 Ala322Asp* mutation in juvenile myoclonic epilepsy families from India. *J Genet.* 2003; 82 (1-2): 17-21.
44. Kapoor A., Ratnapriya R., Kuruttukulam G., Anand A. A novel genetic locus for juvenile myoclonic epilepsy at chromosome 5q12-q14. *Hum. Genet.* 2007; 121: 655-662.
45. Kapoor A., Satishchandra P., Ratnapriya R. et al. An idiopathic epilepsy syndrome linked to 3q13.3-q21 and missense mutations in the extracellular calcium sensing receptor gene. *Ann. Neurol.* 2008; 64: 158-167.
46. Kinirons P., Rabinowitz D., Gravel M. et al. Phenotypic concordance in 70 families with IGE-implications for genetic studies of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008; 82 (1): 21-28.
47. Koeppe M. J., Hamandi K. Systems and Networks in Myoclonic Seizures and Epilepsies in Generalized Seizures: From Clinical Phenomenology to Underlying Systems and Networks. *Montrouge*. 2006; 163-182.
48. Lenzen K. P., Heils A., Lorenz S. et al. Association analysis of the Arg220His variation of the human gene encoding the GABA delta subunit with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2005; 65: 53-57.
49. Lorenz S., Taylor K. P., Gehrmann A. et al. Association of *BRD2* polymorphisms with photoparoxysmal response. *Neurosci Lett.* 2006; 400: 135-139.
50. Ma S., Blair M. A., Abou-Khalil B. et al. Mutations in the *GABRA1* and *EFHC1* genes are rare in familial juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006; 71: 129-134.
51. Macdonald R. L., Kang J. Q., Gallagher M. J. Mutations in GABA_A receptor subunits associated with genetic epilepsies. *J Physiol.* 2010; 588 (11): 1861-1869.
52. Martínez-Juárez I. E., Alonso M. E., Medina M. T. et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain.* 2006; 129 (5): 1269-1280.
53. Mas C., Taske N., Deutsch S. et al. Association of the connexin 36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Med Genet.* 2004; 41. doi:10.1136/jmg.2003.017954.
54. Medina M. T., Suzuki T., Alonso M. E. et al. Novel mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology.* 2008; 70 (22 Pt 2): 2137-2144.
55. Meencke H. J., Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia.* 1984; 25: 8-21.
56. Meencke H. J., Veith G. The relevance of slight migrational disturbances (microdysgenesis) to the etiology of the epilepsies. In: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Advances in Neurology. Philadelphia. 1999; 3 (79): 123-131.
57. Mumoli L., Tarantino P., Michelucci R. et al. Genetic Commission, Italian League Against Epilepsy. No evidence of a role for cystatin B gene in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2015; 56 (4): 40-43.
58. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.omim.org/> (дата обращения: 28.09.2015).
59. Pal D. K., Durner M., Klotz I. et al. Complex inheritance and parent-of-origin effect in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Dev.* 2006; 28: 92-98.
60. Pal D. K., Evgrafov O. V., Tabares P. et al. *BRD2* (*RING3*) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 261-270.
61. Pal D. K., Greenberg D. A. Major susceptibility genes for common idiopathic epilepsies: *ELP4* in rolandic epilepsy and *BRD2* in juvenile myoclonic epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Source. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
62. Parihar R., Mishra R., Singh S. K. et al. Association of the *GRM4* gene variants with juvenile myoclonic epilepsy in an Indian population. *J Genet.* 2014; 93 (1): 193-197.
63. Ratnapriya R., Vijai J., Kadandale J. S. et al. A locus for juvenile myoclonic epilepsy maps to 2q33-q36. *Hum. Genet.* 2010; 128: 123-130.
64. Roebeling R., Scheerer N., Uttner I. et al. Evaluation of cognition, structural, and

- functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50: 2456-2465.
65. Rozycka A., Steinborn B., Trzeciak W.H. The 1674^{delC>T} polymorphism of *CHRNA4* is associated with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2009; 18 (8): 601-603.
 66. Santos B., Marques T., Malta M. et al. *PER2 rs2304672*, *CLOCK rs1801260*, and *PER3 rs57875989* polymorphisms are not associated with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014; 36: 82-85.
 67. Sapio M.R., Vessaz M., Thomas P. et al. Novel carboxypeptidase *A6 (CPA6)* mutations identified in patients with juvenile myoclonic and generalized epilepsy. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0123180.
 68. Shang E., Wang X., Wen D. et al. Double bromodomain-containing gene *Brd2* is essential for embryonic development in mouse. *Dev Dyn*. 2009; 238: 908-917.
 69. Steinlein O., Sander T., Stoodt J. et al. Possible association of a silent polymorphism in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha4 with common idiopathic generalized epilepsies. *Am J Med Genet*. 1997; 74: 445-449.
 70. Stogman E., Lichtner P., Baumgartner C. et al. Idiopathic generalized epilepsy phenotypes associated with different *EFHC1* mutations. *Neurology*. 2006; 67 (11): 2029-2031.
 71. Tadmouri A., Kiyonaka S., Barbado M. et al. *Cacnb4* directly couples electrical activity to

gene expression, a process defective in juvenile epilepsy. *EMBO J*. 2012; 31: 3730-3744.

72. Tan N. C., Mulley J. C., Berkovic S. F. Genetic association studies in epilepsy: The truth is out there. *Epilepsia*. 2004; 45: 1429-1442.
73. Woermann F. G., Free S. L., Koepp M. J. et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain*. 1999; 122: 2101-2109.
74. Wolf P., Yacubian E. M., Avanzini G. et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain. *Epilepsy Res*. 2015; 114: 2-12.

References:

1. Belousova E. D. Genetics of epilepsy: What for and how to examine children with epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014; 6 (1S): 4-8. (In Russian). DOI:10.14412/2074-2711-2014-1S-4-8.
2. Karlov VA. Epilepsy in children and adults, women and men. Moscow. 2010. (In Russian).
3. Mukhin K. Yu. Idiopathic forms of epilepsy: symptoms, diagnosis, treatment. Moscow. 2000; (In Russian).
4. Nordli D. R. Idiopathic generalized epilepsies recognized by the International League Against Epilepsy. *International Neurological J*. 2008; 5: 121-135. (In Russian).
5. Fattakhova A. H., Karunas A. S., Bulatova G. R. et al. Molecular-genetic study of idiopathic generalized epilepsy in Bashkortostan Republic. Medical genetics. 2005; 4 (11): 528-531. (In Russian).
6. Shnayder N. A., Pavlova O. M., Sadykova A. V., Sharavii L. K. Role of clinical-genealogical analysis in early diagnosis of absans forms of epilepsy. *Almanah of Clinical Hospital no. 51*. 2008; 3 (3): 21-28 (In Russian).
7. Shnayder N. A., Shapovalova E. A., Dmitrenko D. V. et al. Epidemiology of childhood epilepsy. *Siberian Medical Review*. 2012; 74 (2): 44-50. (In Russian).
8. Annesi F., Gambardella A., Michelucci R. et al. Mutational analysis of *EFHC1* gene in Italian families with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 (9): 1686-1690.
9. Arain F. M., Boyd K. L., Gallagher M. J. Decreased viability and absence-like epilepsy in mice lacking or deficient in the GABA_A receptor $\alpha 1$ subunit. *Epilepsia*. 2012; 53 (8): 161-165.
10. Born J. P., Santos B. P., Secolin R. et al. Lack of association between the prothrombin rs1799963 polymorphism and juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 73 (4): 289-292.
11. Bosco D., Haefliger J.-A., Meda P. Connexins: Key Mediators of Endocrine Function. *Physiological Reviews*. 2011; 91 (4): 1393-1445.
12. Burgess D. L., Jones J. M., Meisler M. H., Noebels J. L. Mutation of the Ca²⁺ channel beta subunit gene *Cchb4* is associated with ataxia and seizures in the lethargic (lh) mouse. *Cell*. 1997; 88: 385-392.
13. Chachua T., Goletiani C., Maglakelidze G. et al. Sex-specific behavioral traits in the *Brd2* mouse model of juvenile myoclonic epilepsy. *Genes Brain Behav*. 2014; 13 (7): 702-712.
14. Chioza B., Goodwin H., Blower J. et al. Failure to replicate association between the gene for the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit (*CHRNA4*) and IGE. *Am J Med Genet*. 2000; 96: 814-816.
15. Cossette P., Liu L., Brisebois K. et al. Mutation of *GABRA1* in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2002; 31: 184-189.
16. Cossette P., Lortie A., Vanasse M. et al. Autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy and *GABRA1* In: *Advances in Neurology* Vol. 95, Myoclonic Epilepsies. Philadelphia. 2005; 255-264.
17. D'Agostino D., Bertelli M., Gallo S. et al. Mutations and polymorphisms of the *CLCN2* gene in idiopathic epilepsy. *Neurology*. 2004; 63: 1500-1502.
18. Dani J. A., Balfour D. J. K. Historical and current perspective on tobacco use and nicotine addiction. *Trends in Neuroscine*. 2011; 34 (7): 383-392.
19. de Kovel C. G., Pinto D., de Haan G. J. et al. Association analysis of *BRD2* (*RING3*) and epilepsy in a Dutch population. *Epilepsia*. 2007; 48 (11): 2191-2192.
20. Delgado-Escueta A. V., Greenberg D. A. et al. Mapping the gene for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30: 8-18.
21. Delgado-Escueta A. V., Koeleman B. P., Bailey J. N. et al. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. *Epilepsy Behav*. 2013; 28 (1): 52-57.
22. Delgado-Escueta A. V. Advances in genetics of juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Curr*. 2007; 7 (3): 61-67.
23. Dibbens L. M., Feng H. J., Richards M. C. et al. *GABRD* encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABA_A receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet*. 2004; 13: 1315-1319.
24. Ding L., Feng H. J., Macdonald R. L. et al. GABA(A) receptor alpha1 subunit mutation *A322D* associated with autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy reduces the expression and alters the composition of wild type GABA(A) receptors. *J Biol Chem*. 2010; 285 (34): 26390-405.
25. Escayg A., DeWaard M., Lee D. D. et al. Coding and noncoding variation of the human calcium-channel $\beta 4$ -subunit gene *CACNB4* in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet*. 2000; 66: 1531-1539.
26. Etemad S., Campiglio M., Obermair G. J., Flucher B. E. The juvenile myoclonic epilepsy mutant of the calcium channel $\beta 4$ subunit displays normal nuclear targeting in nerve and muscle cells. *Channels (Austin)*. 2014; 8 (4): 334-343.
27. Fletcher C. F., Lutz C. M., O'Sullivan T. N. et al. Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects. *Cell*. 1996; 87: 607-617.
28. *GABRA1* gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha1 subunit (*Homo sapiens* (human)). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2554> (accessed: 28.09.2015).
29. Gallagher M. J., Song L., Arain F., Macdonald R. L. The juvenile myoclonic epilepsy GABA(A) receptor alpha1 subunit mutation *A322D* produces asymmetrical, subunit position-dependent reduction of heterozygous receptor currents and alpha1 subunit protein expression. *J Neurosci*. 2004; 24 (24): 5570-5578.
30. Gitaí L. L., de Almeida D. H., Born J. P., et al. Lack of association between *rs211037* of the *GABRG2* gene and juvenile myoclonic epilepsy in Brazilian population. *Neurol India*. 2012; 60 (6): 585-588.
31. Greenberg D. A., Cayanis E., Strug L. et al. Malic enzyme 2 may underliesusceptibility to adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2005; 76: 139-146.
32. Greenberg D. A., Delgado-Escueta A. V., Maldonado H. M., Wideltz H. Segregation analysis of juvenile myoclonic epilepsy. *Genet Epidemiol*. 1988; 5: 81-94.
33. Greenberg D. A., Shang E., Luo J. et al. Knockout mouse data support *BRD2* as a gene for Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*. 2007;
34. Grisar T., Lakaye B., de Nijs L. et al. Myoclonin1/EFHC1 in cell division, neuroblast migration, synapse/dendrite formation in juvenile myoclonic epilepsy Jasper's Basic Mechanisms of the

- Epilepsies. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
35. Haug K., Warnstedt M., Alekov A. K. et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet.* 2003; 33: 527-532.
 36. Hempelmann A., Heils A., Sander T. Confirmatory evidence for an association of the connexin-36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006; 71: 223-228.
 37. Herpin T. H. Des ascès incomplets de l'épilepsie. *J Balliere et Fils.* 1867.
 38. Hirose S. Mutant GABA(A) receptor subunits in genetic (idiopathic) epilepsy. *Prog Brain Res.* 2014; 213: 55-85.
 39. Janz D., Christian W. Impulsive petit mal. *Deutsche Leitschrift f Nervenheilkunde.* 1957. 176: 346-386.
 40. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand.* 1985; 52: 449-459.
 41. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. *Cleve Clin J Med.* 1989; 56: 23-33.
 42. Jingami N., Matsumoto R., Ito H. et al. A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures. *Epileptic Disord.* 2014; 16 (2): 227-231.
 43. Kapoor A., Vijai J., Ravishankar H. M. et al. Absence of GABRA1 Ala322Asp mutation in juvenile myoclonic epilepsy families from India. *J Genet.* 2003; 82 (1-2): 17-21.
 44. Kapoor A., Ratnapriya R., Kuruttukulam G., Anand A. A novel genetic locus for juvenile myoclonic epilepsy at chromosome 5q12-q14. *Hum. Genet.* 2007; 121: 655-662.
 45. Kapoor A., Satishchandra P., Ratnapriya R. et al. An idiopathic epilepsy syndrome linked to 3q13.3-q21 and missense mutations in the extracellular calcium sensing receptor gene. *Ann. Neurol.* 2008; 64: 158-167.
 46. Kinirons P., Rabinowitz D., Gravel M. et al. Phenotypic concordance in 70 families with IGE-implications for genetic studies of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008; 82 (1): 21-28.
 47. Koepp M. J., Hamandi K. Systems and Networks in Myoclonic Seizures and Epilepsies in Generalized Seizures: From Clinical Phenomenology to Underlying Systems and Networks. *Montrouge.* 2006; 163-182.
 48. Lenzen K. P., Heils A., Lorenz S. et al. Association analysis of the Arg220His variation of the human gene encoding the GABA delta subunit with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2005; 65: 53-57.
 49. Lorenz S., Taylor K. P., Gehrmann A. et al. Association of BRD2 polymorphisms with photoparoxysmal response. *Neurosci Lett.* 2006; 400: 135-139.
 50. Ma S., Blair M. A., Abou-Khalil B. et al. Mutations in the GABRA1 and EFHC1 genes are rare in familial juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006; 71: 129-134.
 51. Macdonald R. L., Kang J. Q., Gallagher M. J. Mutations in GABAA receptor subunits associated with genetic epilepsies. *J Physiol.* 2010; 588 (11): 1861-1869.
 52. Martínez-Juárez I. E., Alonso M. E., Medina M. T. et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain.* 2006; 129 (5): 1269-1280.
 53. Mas C., Taske N., Deutsch S. et al. Association of the connexin 36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Med Genet.* 2004; 41. doi:10.1136/jmg.2003.017954.
 54. Medina M. T., Suzuki T., Alonso M. E. et al. Novel mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology.* 2008; 70 (22 Pt 2): 2137-2144.
 55. Meencke H. J., Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia.* 1984; 25: 8-21.
 56. Meencke H. J., Veith G. The relevance of slight migrational disturbances (microdysgenesis) to the etiology of the epilepsies. In: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies.* Advances in Neurology. 3. Vol. 79. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. pp. 123-131.
 57. Mumoli L., Tarantino P., Michelucci R. et al. Genetic Commission, Italian League Against Epilepsy. No evidence of a role for cystatin B gene in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2015; 56 (4): 40-43.
 58. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.omim.org/> (accessed: 28.09.2015).
 59. Pal D. K., Durner M., Klotz I. et al. Complex inheritance and parent-of-origin effect in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Dev.* 2006; 28: 92-98.
 60. Pal D. K., Evgrafov O. V., Tabares P. et al. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 261-270.
 61. Pal D. K., Greenberg D. A. Major susceptibility genes for common idiopathic epilepsies: ELP4 in rolandic epilepsy and BRD2 in juvenile myoclonic epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Source. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
 62. Parihar R., Mishra R., Singh S. K. et al. Association of the GRM4 gene variants with juvenile myoclonic epilepsy in an Indian population. *J Genet.* 2014; 93 (1): 193-197.
 63. Ratnapriya R., Vijai J., Kadandale J. S. et al. A locus for juvenile myoclonic epilepsy maps to 2q33-q36. *Hum. Genet.* 2010; 128: 123-130.
 64. Roebbling R., Scheerer N., Uttner I. et al. Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2009; 50: 2456-2465.
 65. Rozycka A., Steinborn B., Trzeciak W. H. The 1674^TC>T polymorphism of CHRNA4 is associated with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2009; 18 (8): 601-603.
 66. Santos B., Marques T., Malta M. et al. PER2 rs2304672, CLOCK rs1801260, and PER3 rs57875989 polymorphisms are not associated with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014; 36: 82-85.
 67. Sapio M. R., Vessaz M., Thomas P. et al. Novel carboxypeptidase A6 (CPA6) mutations identified in patients with juvenile myoclonic and generalized epilepsy. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0123180.
 68. Shang E., Wang X., Wen D. et al. Double bromodomain-containing gene Brd2 is essential for embryonic development in mouse. *Dev Dyn.* 2009; 238: 908-917.
 69. Steinlein O., Sander T., Stoodt J. et al. Possible association of a silent polymorphism in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha4 with common idiopathic generalized epilepsies. *Am J Med Genet.* 1997; 74: 445-449.
 70. Stogman E., Lichtner P., Baumgartner C. et al. Idiopathic generalized epilepsy phenotypes associated with different EFHC1 mutations. *Neurology.* 2006; 67 (11): 2029-2031.
 71. Tadmouri A., Kiyonaka S., Barbado M. et al. Cacnb4 directly couples electrical activity to gene expression, a process defective in juvenile epilepsy. *EMBO J.* 2012; 31: 3730-3744.
 72. Tan N. C., Mulley J. C., Berkovic S. F. Genetic association studies in epilepsy: The truth is out there. *Epilepsia.* 2004; 45: 1429-1442.
 73. Woermann F. G., Free S. L., Koepp M. J. et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain.* 1999; 122: 2101-2109.
 74. Wolf P., Yacubian E. M., Avanzini G. et al. Juvenile myoclonic epilepsy of the brain. *Epilepsy Res.* 2015; 114: 2-12.

Сведения об авторах:

Шнайдер Наталья Алексеевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, руководитель неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660022. Тел.: +73912016524. E-mail: nataliashnayder@gmail.com.

Шилкина Ольга Сергеевна — аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, врач невролог неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660022. Тел.: +73912016524. E-mail: olgabbn@mail.ru.

Петров Кирилл Владимирович — студент 3 курса педиатрического факультета, студенческое научное общество кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660022. Тел.: +73912016524. E-mail: kirya23petrov@mail.ru.

Черных Инесса Андреевна — студентка 2 курса педиатрического факультета, студенческое научное общество кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660022. Тел.: +73912016524. E-mail: chkgbcrew@mail.ru.

Дюжакова Анна Владиславовна — студентка 5 курса лечебного факультета, ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, Красноярский край, Сибирский федеральный округ, Россия 660022. Тел.: +73912016524. E-mail: humsterzoa@gmail.com.

About the authors:

Shnayder Natalia Alekseyevna — MD, D. Med. Sci., Prof., head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Postgraduate Education Institute, head of the Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660022. tel.: +7 (391) 201-65-24. E-mail: nataliashnayder@gmail.com.

Shilkina Olga Sergeevna — MD, researcher of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Postgraduate Education Institute, neurologists of the Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660022. tel.: +7 (391) 201-65-24. E-mail: olgabbn@mail.ru.

Petrov Kirill Vladimirovich — medical student of 3rd course of pediatric faculty, student's scientific society, the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660022. tel.: +7 (391) 201-65-24. E-mail: kirya23petrov@mail.ru.

Chernykh Inessa Andreevna — medical student of 2d course of pediatric faculty, student's scientific society, the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660022. tel.: +7 (391) 201-65-24. E-mail: chkgbcrew@mail.ru.

Diuzhakova Anna Vladislavovna — medical student of 5th course of therapeutic faculty, student's scientific society, the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Address: ul. Partizana Zheleznyaka, 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Siberian Federal District, Russia, 660022. tel.: +7 (391) 201-65-24. E-mail: humsterzoa@gmail.com.

ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ

Белоусова Е. Д., Дорофеева М. Ю., Охупкина Т. Г.

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Резюме

Эпилепсия — наиболее частое неврологическое проявление туберозного склероза и, по данным Международного регистра пациентов с туберозным склерозом, встречается в 83,5% всех случаев. У 63% пациентов приступы начинаются на первом году жизни и в 38,8% всех случаев протекают как инфантильные спазмы. Эпилепсия с ранним началом негативно сказывается на когнитивных функциях и поведении пациентов. Существует сложная причинно-следственная взаимосвязь между туберозным склерозом, эпилепсией, лечением эпилепсии и прогнозом психического развития. Чем короче интервал между началом приступов и началом лечения, тем меньше риск развития эпилептической энцефалопатии. Вероятно, что профилактическое лечение вигабатрином может предотвратить и развитие эпилепсии, и ее негативное влияние на интеллектуальные функции и поведение. Накапливаются данные о том, что путь *m-TOR* играет важную роль в эпилептогенезе, который запускается самыми разными факторами. Активация *m-TOR* — одна из перспективных мишеней для воздействия лекарственных средств при фармакорезистентной эпилепсии.

Ключевые слова

Туберозный склероз, эпилепсия, лечение, профилактическое лечение, вигабатрин, *m-TOR*.

Статья поступила: 11.03.2016 г.; в доработанном виде: 21.04.2016 г.; принята к печати: 16.06.2016 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., Дорофеева М. Ю., Охупкина Т. Г. Лечение эпилепсии при туберозном склерозе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 2: 37-42.

TREATMENT OF EPILEPSY IN TUBEROUS SCLEROSIS

Belousova E. D., Dorofeeva M. Y., Oshupkina T. G.

The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

Epilepsy is the most frequent neurological sign of tuberous sclerosis complex (TSC) and it's registered in 83.5% of patients. In majority of cases epilepsy begins during the first year of life (63%) and in 38.8% it's manifesting as infantile spasms. The presence of epilepsy is closely connected with development of mental retardation in TSC. Early treatment of epilepsy is a key to prevention of mental retardation, and preventive treatment with vigabatrin is now advised by some specialists. Possibly high efficacy of vigabatrin in treatment of seizures associated with TSC is partly due to its *m-TOR* inhibiting property. *M-TOR* way is widely discussed now as one of the perspective targets for epilepsy treatment, associated or not associated with TSC.

Key words

Tuberous sclerosis complex, TSC, epilepsy, treatment, preventive treatment, vigabatrin, *m-TOR*.

Received: 11.03.2016; **in the revised form:** 21.04.2016; **accepted:** 16.06.2016.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Belousova E. D., Dorofeeva M. Y., Ohapkina T. G. Treatment of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epileptiyaiparoksizmal'nyesostoya niya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 2: 37-42 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: ebelousova@inbox.ru (Belousova E. D.).

Туберозный склероз (ТС) — непрерывно прогрессирующее генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно образование доброкачественных опухолей во всех органах и тканях человеческого тела. ТС относится к редким (орфанным) заболеваниям и его частота в популяции составляет 1:10 000 (у новорожденных — 1:6000) [1,2]. Приблизительно от 10 до 30% случаев ТС обусловлено мутациями в гене *TSC1* (OMIM 605284) (ТС 1-го типа, OMIM #191100), локализованном на 9-й хромосоме в районе 9q34, который кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене *TSC2* (OMIM 191092) (ТС 2-го типа — OMIM #613254), локализованном на 16-й хромосоме в районе 16p13 и кодирующим белок туберин [1]. Гены *TSC1* и *TSC2* в норме являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста. Белковые продукты генов *TSC1* и *TSC2*, гамартин и туберин, образуют гетеродимер, способный ингибировать опосредованный комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) сигнальный каскад. Механизм патогенеза ТС состоит в мутациях в генах *TSC1* и *TSC2* с потерей их функции и связанной с мутациями патологической активацией киназы mTOR. Киназа является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Поэтому при заболевании развиваются множественные доброкачественные опухоли (гамартомы) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы [1,2].

Эпилепсия является одним из самых ярких симптомов tuberозного склероза и часто доминирует в клинической симптоматике. Эпилептические приступы отмечаются у 73-90% пациентов с tuberозным склерозом [1]. По данным Регистра пациентов с tuberозным склерозом (который ведется в НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева, на момент анализа было включено 334 пациента в возрасте от 4 мес. до 28 лет), эпилепсия отмечалась с высокой частотой

(в 85,3% случаев). По данным Международного регистра по tuberозному склерозу, в который включено более 2000 пациентов в возрасте от 0 до 71 года, были получены аналогичные цифры — частота эпилепсии составила 83,5% [3]. У большинства пациентов (63%) приступы отмечаются на первом году жизни, но даже у взрослых есть риск развития приступов (12%) — [3,4]. Если у пациента с tuberозным склерозом однократно был приступ, то эпилепсия развивается в 96-99% случаев [1,4]. Самый типичный возраст начала приступов при tuberозном склерозе — 3-5 мес, но у 5-6% пациентов приступы начинаются еще в неонатальном периоде [1,4,5]. Самый распространенный тип приступа в начале эпилепсии — инфантильные спазмы (38,8% по данным Международного регистра), но остальные пациенты развивают другие типы приступов — простые и сложные фокальные, вторично-генерализованные и др. [3,5]. Инфантильные спазмы чаще встречаются при мутациях в гене *TSC2*, чем при мутациях в гене *TSC1* — 46,5% против 20,8% [3].

Источником эпилептического возбуждения при tuberозном склерозе часто являются туберы. Они состоят из больших, атипичных, дезорганизованных нейронов и глиальных клеток. Туберы образуются в эмбриогенезе, что приводит к предрасположенности к судорогам и когнитивному дефициту. Число и размер туберов (соотношение объема туберов к объему головного мозга) коррелируют с умственной отсталостью [6]. Те туберы, которые напоминают кисты (снижение плотности на МРТ) считаются наиболее эпилептогенными [7].

У пациентов с tuberозным склерозом наличие эпилептических приступов тесным образом связано с нарушениями психоречевого развития и поведения. Интеллектуальные нарушения ассоциированы с наличием в анамнезе инфантильных спазмов, других рефрактерных приступов и, в меньшей степени, с числом и объемом туберов. По всей видимости, с эпилепсией связаны и агрессивное поведение, ау-

тизм, трудности обучения [8]. В популяционных исследованиях у пациентов с ранним началом эпилепсии рефрактерность эпилепсии отмечалась в 55%, интеллектуальные нарушения — в 80%, а аутизм — в 30% случаев [9]. Предполагается, что уже до начала приступов имеет место эпилептогенез в головном мозге, и это можно обнаружить, увидев эпилептиформные разряды на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [10]. Очевидно, что существует сложная причинно-следственная взаимосвязь между туберозным склерозом, эпилепсией, лечением эпилепсии и прогнозом психического развития.

Раннее лечение эпилептических приступов играет решающую роль в предотвращении эпилептической энцефалопатии. Чем короче интервал между началом приступа и началом лечения, тем меньше риск ее развития [9]. В исследовании Cusmai R. с соавт. (2011) было включено 173 пациента с туберозным склерозом с началом приступов в возрасте до 12 мес., все лечились вигабатрином*, наблюдались в течение трех лет. Если вигабатрин назначался сразу после начала приступов, то 39% имели нормальный интеллект, 65% вышли в ремиссию по приступам, аутизм отмечался у 9%. Если имела место задержка назначения вигабатрина, то детей с нормальным интеллектом не было, ремиссия отмечалась у 24%, а аутизм — у 52% [9]. В открытом исследовании Jóźwiak S. с соавт. (2011) назначение антиэпилептических препаратов младенцам с мультифокальной активностью на ЭЭГ до начала приступов приводило через два года к большому числу пациентов без эпилепсии, меньшему числу пациентов с рефрактерной эпилепсией и нуждающихся в политерапии [11]. Несмотря на отсутствие четкого стандарта, некоторые клиницисты пишут и говорят о целесообразности профилактического лечения приступов — при появлении разрядов на ЭЭГ. Мы в своей клинической практике в настоящий момент так и поступаем: если у ребенка первого года жизни до начала приступов диагностируется туберозный склероз (например, по наличию у него рабдомиома сердца), то каждый месяц мы делаем этому ребенку ЭЭГ. Если на ЭЭГ регистрируются эпилептиформные разряды (чаще это фокальная активность), то мы назначаем антиэпилептический препарат. Целесообразно назначать вигабатрин, но препарат в Российской Федерации не зарегистрирован, поэтому иногда мы прибегаем и к назначению вальпроата.

Почему препаратом выбора в лечении инфантильных спазмов и других типов приступов при туберозном склерозе является вигабатрин? Вигабатрин ингибирует трансминазу гамма-аминомасляной кислоты, и тем самым ее катаболизм. Он обладает прекрасной эффективностью — спазмы прекращаются у 90% пациентов. Возможно, высокая эффектив-

ность вигабатрина обусловлена еще и тем, что он обладает способностью ингибировать m-TOR, то есть оказывать влияние на патогенез заболевания [12]. Эффективность носит дозозависимый характер. Эффективные суточные дозы вигабатрина сугубо индивидуальны и колеблются от 18 до 150 мг на кг веса в сутки. С начала терапии до прекращения спазмов, как правило, проходит от 12 до 35 дней. Если нет улучшения на вигабатрине в течение 12 нед., препарат нужно отменить и приступить к гормональной терапии [13]. К побочным эффектам при применении вигабатрина относятся сонливость, гипотония, прибавка веса, возбуждение и бессонница. Периферическое сужение полей зрения развивается у 34% детей, и необходима оценка полей зрения в динамике [14]. Также вигабатрин вызывает обратимое повышение сигнала (режим T2) в базальных ядрах, таламусе и стволе мозга на МРТ головного мозга [15]. Существуют разночтения по оптимальной продолжительности лечения вигабатрином. Предполагается, что вигабатрин может быть отменен, если приступы отсутствуют в течение 6 мес. [16], но некоторые авторы пишут о том, что такая ранняя отмена приводит к рецидивам спазмов [17]. Мы в нашей практике неоднократно сталкивались с рецидивом приступов (не только спазмов, но и фокальных) при попытке отмены вигабатрина, поэтому, к сожалению, иногда пациенты вынуждены принимать его в течение нескольких лет.

По данным Международного регистра пациентов с туберозным склерозом вигабатрин применялся в 78,3% всех случаев инфантильных спазмов и в 65,1% всех случаев фокальных приступов, ассоциированных с туберозным склерозом. Инфантильные спазмы и фокальные приступы были купированы у 68,7% пациентов с инфантильными спазмами, а фокальные приступы — у 51,1% пациентов [3]. Эффективность вигабатрина была одинаковой при мутациях в генах TSC1 и TSC2 [3]. Наш собственный опыт применения вигабатрина гораздо скромнее — мы применили его у 35/285 пациентов с эпилепсией и туберозным склерозом, что составляет всего 12,6%. Тем не менее, процент фармакорезистентных пациентов в нашей популяции был не таким уж и высоким — 26,6%.

Если эпилепсия возникает не в младенческом возрасте, а позже, то ее лечение проводится по общим правилам лечения. При почечной патологии следует избегать назначения топирамата в связи с побочным эффектом в виде камнеобразования в почках [1,2]. Противосудорожные препараты с седативным эффектом, такие как барбитураты и бензодиазепины, у больных туберозным склерозом с нарушениями обучения и поведения должны применяться ограниченно [1,2]. При неэффективности монотерапии пациентам рекомендуется переводить на комбинированную терапию антиэпилептическими препаратами с потенциально синергичным действием.

* Вигабатрин не зарегистрирован на территории Российской Федерации.

Хирургическое лечение эпилепсии при туберозном склерозе. Более 30% пациентов с туберозным склерозом страдают фармакорезистентной эпилепсией [1,2]. У них возможны радикальное нейрохирургическое вмешательство, калозотомия и имплантация стимулятора блуждающего нерва. Радикальное вмешательство может заключаться в резекции одного или нескольких туберов, резекции доли, резекции нескольких долей и в гемисферэктомии. При удалении эпилептогенного фокуса (тубера) процент пациентов без приступов варьирует от 22 до 69%, при этом, если приступы сохраняются, то 94% родителей согласны на повторную нейрохирургическую операцию [7]. Считается, что факторами благоприятного прогноза нейрохирургического вмешательства является меньшее количество туберов, фокальные приступы и фокальные разряды на ЭЭГ. К факторам неблагоприятного прогноза относятся множественные туберы, разные типы приступов, тонические приступы, мультифокальная эпилептиформная активность, низкий IQ; инфантильные спазмы и ранний дебют эпилепсии [7]. Калозотомия проводится, если нет показаний к радикальной резекции, и есть лобнодолевые приступы или приступы, исходящие сразу из двух полушарий. Результаты лучше при атонических приступах. Прекращение приступов наблюдается у 90% пациентов с полной калозотомией и у 67% с частичной калозотомией [7]. Пациентам может помочь и стимуляция блуждающего нерва — в целом у 72% пациентов отмечается снижение частоты приступов на 50% и более [18]. У многих детей при этом отмечается улучшение внимания, настроения, памяти и поведения [19]. 17 наших пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и туберозным склерозом в возрасте от 1 года до 13 лет были радикально прооперированы в НИИ НХ им. Н. Н. Бурденко. Средний срок наблюдения составил 32 месяца (от 9 до 67 мес.) При этом исход 1-го класса по Энгелу (отсутствие приступов, снижающих трудоспособность) был у 15 пациентов; два пациента полностью отменили противосудорожную терапию, у восьми пациентов было уменьшено число противосудорожных препаратов. Хирургическое лечение эпилепсии при туберозном склерозе приводит к:

- улучшению когнитивных функций, улучшению речи, повышению обучаемости и успеваемости в школе;
- улучшению поведения, уменьшению агрессии; улучшению социального взаимодействия; повышению общительности, развитию навыков самообслуживания, повышению дневной активности;
- повышению качества жизни всей семьи;
- снижению количества визитов к врачу, обращений за экстренной помощью;
- уменьшению числа принимаемых противосудорожных препаратов и их доз.

Возможно применение и кетогенной диеты в фармакорезистентных случаях, но пока к ней прибегает только ограниченное число больных — по данным Международного регистра, она была применена только у 28 из 1783 пациентов [3].

Эпилепсия при туберозном склерозе и ингибиторы mTOR. Путь m-TOR регулирует многие нейрональные функции — пролиферацию, выживание, рост, метаболизм и пластичность. Накапливаются данные о том, что путь m-TOR играет важную роль в эпилептогенезе, который запускается самыми разными факторами. Путь m-TOR нарушен не только при туберозном склерозе, но и при других состояниях и заболеваниях, сцепленных с эпилепсией [20]. Так, описана гиперактивация m-TOR при фокальных дисплазиях коры. Синдром Штурге-Вебера и нейрофиброматоз 1-го типа являются «m-TOR-патиями». Описана активация m-TOR при гипоксически-ишемических эпилепсиях, что в дальнейшем приводило к эпилепсии и чертам аутизма [20]. Экспериментальный эпилептический статус приводил к активации m-TOR, что, в свою очередь, вызывало компенсаторное аксодендритное ветвление [21]. В экспериментальных моделях рапамицин (ингибитор m-TOR) в виде пульсовой терапии подавлял симптоматические инфантильные спазмы и улучшал когнитивные исходы; оказывал антиэпилептогенный эффект при формировании височно-долевой эпилепсии после эпилептического статуса. Если ингибитор m-TOR вводился вскоре после черепно-мозговой травмы, то он уменьшал гибель нейронов и чрезмерный аксодендритный спрутинг. Тот же эффект достигался и при неонатальных судорогах гипоксически-ишемического генеза [20].

В мире проводится более 10 исследований по применению ингибиторов m-TOR при эпилепсии. Большинство из них носит открытый характер, а одно имеет двойной слепой характер и посвящено эффективности зверолимуса при эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом [20]. Исследование завершено, но его результаты пока не опубликованы. В настоящий момент активация m-TOR рассматривается как одна из перспективных мишеней для воздействия лекарственных средств при фармакорезистентной эпилепсии.

Выводы:

1. Эпилепсия — наиболее частое неврологическое проявление туберозного склероза.
2. Эпилепсия может негативно сказываться на когнитивных функциях и поведении пациентов.
3. Возможно, что профилактическое лечение вигабатрином может предотвратить и развитие эпилепсии, и негативное влияние на интеллектуальные функции и поведение.
4. Активация m-TOR — одна из перспективных мишеней для воздействия лекарственных средств в лечении фармакорезистентной эпилепсии.

Литература

1. Белоусова Е. Д., Дорофеева М. Ю., Пивоварова А. М., Катышева О. В. Диагностика tuberозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015; 115 (5): 46-51.
2. Chu-Shore C. J., Major P., Camposano S. et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010; 51 (7): 1236-41.
3. Chu-Shore C. J., Major P., Montenegro M., Thiele E. Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2009; 72 (13): 1165-1169.
4. Curatolo P., Moavero R., de Vries P. J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015; 14 (7): 733-45.
5. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R. et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2011; 22 (4): 735-739.
6. de Vries P. Neurodevelopmental, psychiatric and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. In: Kwiatkowski D. J., Whittemore V. H., Thiele E. A., editors. *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features*. Weinheim: Wiley-Blackwell. 2010; 229-267.
7. Elliott R. E., Carlson C., Kalhorn S. P. et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav*. 2009; 16 (3): 454-460.

References:

1. Belousova E. D. Dorofeeva M. Yu., Pivovarova A. M., Katyshcheva O. V. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2015; 115 (5): 46-51.
2. Chu-Shore C. J., Major P., Camposano S. et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010; 51 (7): 1236-41.
3. Chu-Shore C. J., Major P., Montenegro M., Thiele E. Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2009; 72 (13): 1165-1169.
4. Curatolo P., Moavero R., de Vries P. J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015; 14 (7): 733-45.
5. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R. et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2011; 22 (4): 735-739.
6. de Vries P. Neurodevelopmental, psychiatric and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. In: Kwiatkowski D. J., Whittemore V. H., Thiele E. A., editors. *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features*. Weinheim: Wiley-Blackwell. 2010; 229-267.
7. Elliott R. E., Carlson C., Kalhorn S. P. et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav*. 2009; 16 (3): 454-460.

8. Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. Vigabatrin Paediatric Advisory Group. *BMJ*. 2000; 320 (7246): 1404-1405.
9. Jansen F. E., Vincken K. L., Algra A. et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*. 2008; 70 (12): 916-923.
10. Józwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakieła D. et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011; 15 (5): 424-431.
11. Kröll-Seger J., Kaminska A., Moutard M. L. et al. Severe relapse of epilepsy after vigabatrin withdrawal: for how long should we treat symptomatic infantile spasms? *Epilepsia*. 2007; 48 (3): 612-613.
12. Macias M., Blazejczyk M., Kazmierska P. et al. Spatiotemporal characterization of mTOR kinase activity following kainic acid induced status epilepticus and analysis of rat brain response to chronic rapamycin treatment. *PLoS One*. 2013 May 28; 8 (5): e64455.
13. Mackay M. T., Weiss S. K., Adams-Webber T. et al. American Academy of Neurology; Child Neurology Society. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004; 62 (10): 1668-1681.
14. Nababout R., Hertzberg C., Curatolo P. et al. TOSCA — Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness: first interim data on epilepsy. Poster presented at American Epilepsy Society Annual Meeting in Seattle. USA. 12, 2014.
15. Riikonen R., Renner-Primec Z., Carmant L., Dorofeeva M. et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jan; 57 (1): 60-7.
16. Saxena A., Sampson J. R. Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments. *Semin Neurol*. 2015; 35 (3): 269-76.
17. Vignoli A., La Briola F., Turner K. et al. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia*. 2013; 54 (12): 2134-2142.
18. Wheless J. W., Carmant L., Bebin M. et al. Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50 (2): 195-205.
19. Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia*. 2008; 49 (1): 8-21.
20. Zhang B., McDaniel S. S., Rensing N. R., Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e57445.
21. Zamponi N., Petrelli C., Passamonti C., Moavero R., Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol*. 2010; 43 (1): 29-34.
8. Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. Vigabatrin Paediatric Advisory Group. *BMJ*. 2000; 320 (7246): 1404-1405.
9. Jansen F. E., Vincken K. L., Algra A. et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*. 2008; 70 (12): 916-923.
10. Józwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakieła D. et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011; 15 (5): 424-431.
11. Kröll-Seger J., Kaminska A., Moutard M. L. et al. Severe relapse of epilepsy after vigabatrin withdrawal: for how long should we treat symptomatic infantile spasms? *Epilepsia*. 2007; 48 (3): 612-613.
12. Macias M., Blazejczyk M., Kazmierska P. et al. Spatiotemporal characterization of mTOR kinase activity following kainic acid induced status epilepticus and analysis of rat brain response to chronic rapamycin treatment. *PLoS One*. 2013 May 28; 8 (5): e64455.
13. Mackay M. T., Weiss S. K., Adams-Webber T. et al. American Academy of Neurology; Child Neurology Society. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004; 62 (10): 1668-1681.
14. Nababout R., Hertzberg C., Curatolo P. et al. TOSCA — Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness: first interim data on epilepsy. Poster presented at American Epilepsy Society Annual Meeting in Seattle. USA. 12, 2014.
15. Riikonen R., Renner-Primec Z., Carmant L., Dorofeeva M. et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jan; 57 (1): 60-7.
16. Saxena A., Sampson J. R. Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments. *Semin Neurol*. 2015; 35 (3): 269-76.
17. Vignoli A., La Briola F., Turner K. et al. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia*. 2013; 54 (12): 2134-2142.
18. Wheless J. W., Carmant L., Bebin M. et al. Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50 (2): 195-205.
19. Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia*. 2008; 49 (1): 8-21.
20. Zhang B., McDaniel S. S., Rensing N. R., Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e57445.
21. Zamponi N., Petrelli C., Passamonti C., Moavero R., Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol*. 2010; 43 (1): 29-34.

Сведения об авторах

Белюсова Елена Дмитриевна — д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.Н. Пирогова» Минздрава РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

Дорофеева Марина Юрьевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.Н. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: mdorofeeva@inbox.ru.

Охупкина Татьяна Григорьевна — врач-ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.Н. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: stranger.2688@mail.ru.

About the authors:

Belousova Elena Dmitrievna — MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation. Department psychoneurology Epileptology, Research Clinical Institute of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

Dorofeeva Marina Yurevna — PhD, a leading researcher at the Department psychoneurology and Epileptology, Research Clinical Institute of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: mdorofeeva@inbox.ru.

Ochupkina Tatyana Grigorevna — doctor-intern of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: stranger.2688@mail.ru.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. А.И. ЕВДОКИМОВА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО НЕВРОЛОГОВ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПСИХИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ЛИГА
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКВЫ
ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №29 ДЗМ

Научно-практическая конференция с международным участием «НЕВРОЛОГИЯ ДЛИНОЮ В ЖИЗНЬ»

19 января 2016 г., Москва, Олимпийский пр., д. 18/1,
Отель «Азимут», зал «Москва»

Приурочена к 90-летию старейшего невролога России,
члена-корреспондента РАН,
Заслуженного деятеля науки Российской Федерации
профессора
Владимира Алексеевича Карлова

ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ

14.00 – 17.00. Заседание 1

Председатели: Г. Н. Авакян, А. Б. Гехт, Е. И. Гусев, В. А. Карлов, А. Н. Коновалов, Н. Г. Незнанов, М. А. Пирадов, В. И. Скворцова, О. О. Янушевич, Н. Н. Яхно.

Открытие конференции

Приветственное слово

Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ, Министр здравоохранения РФ

Янушевич Олег Олегович — д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, ректор ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова

- 1. Клиническая неврология и функциональная организация нервной системы**
Карлов Владимир Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Москва
- 2. В. А. Карлов: вклад в неотложную неврологию**
Гусев Евгений Иванович — профессор, академик РАН, председатель правления Всероссийского общества неврологов, Москва
- 3. История создания Российской противозPILEПТИЧЕСКОЙ Лиги**
Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института имени В. М. Бехтерева, президент Российского общества психиатров, Санкт-Петербург
Акименко Марина Алексеевна — д.м.н., профессор, ученый секретарь Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института имени В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург

4. **Функциональная нейрохирургия**
Коновалов Александр Николаевич — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института им. академика Н. Н. Бурденко, Москва
5. **В.А. Карлов и основные вехи развития эпилептологии в России**
Авакян Гагик Норайрович — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, председатель Российской Противозпилептической Лиги, Москва
6. **Развитие В.А. Карловым идей школы Кожевникова**
Яхно Николай Николаевич — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии ЦНИЛ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
7. **В поисках сознания**
Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Сергеев Дмитрий Владимирович — к.м.н., Москва
8. **Инновационные технологии в лечении болевых синдромов вертеброгенного генеза**
Лиев Анатолий Андреевич — д.м.н., профессор, директор ФБУ «Центр медицинской реабилитации «Луч» МЗ РФ, Кисловодск
9. **Сосудистые заболевания мозга: итоги, достижения, перспективы**
Стаховская Людмила Витальевна — д.м.н., профессор, директор НИИ «ЦВЗ и инсульта» РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
10. **Современный этап детской неврологии**
Гузева Валентина Ивановна — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист- детский невролог Министерства Здравоохранения РФ, Санкт-Петербург
11. **Эпилепсия у больных с черепно-мозговой травмой.**
Гехт Алла Борисовна — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-невролог Департамента здравоохранения г. Москвы
Крылов Владимир Викторович — д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, главный специалист-нейрохирург Минздрава России, Москва
12. **Смерть мозга**
Стулин Игорь Дмитриевич — д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой неврологии лечебного факультета МГМСУ имени А. И. Евдокимова, Москва

17.00 – 17.30. Перерыв

17.30 – 20.00. Заседание 2

Председатели: Т. В. Докукина, Ё. Н. Маджидова, И. Д. Стулин, А. И. Федин

1. **В.А. Карлов и его научная школа**
Жидкова Ирина Александровна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней МГМСУ имени А. И. Евдокимова, Москва
2. **Вклад советской / российской школы в изучение эпилептического статуса**
Федин Анатолий Иванович — д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой неврологии ФУВ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
3. **Нейропсихиатрия и нейрореабилитация**
Шкловский Виктор Маркович — д.м.н., профессор, академик РАО, руководитель Центра патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения г. Москвы
4. **Новые возможности терапии эпилепсии с использованием фармакокинетических технологий**
Докукина Татьяна Васильевна — д.м.н., профессор, председатель Общественного объединения «Противозпилептическая Лига» Республики Беларусь, Минск, Беларусь
5. **Джексоновский припадок**
Маджидова Ёкутхон Набиевна — д.м.н., профессор, председатель Противозпилептической Лиги Узбекистана, Ташкент, Узбекистан
6. **Лечение фокальной эпилепсии у детей**
Петрухин Андрей Сергеевич — д.м.н., профессор, президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», Москва
7. **Мишенная терапия туберозного склероза**
Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель отдела психо-

неврологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

8. Криптогенная эпилепсия: генетический вклад

Шнайдер Наталья Алексеевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

9. Болезнь Паркинсона

Голубев Валерий Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

10. Перспективы применения новых противозипелитических препаратов

Власов Павел Николаевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им А. И. Евдокимова, Москва

11. К вопросу приступной гемиплегии

Одинак Мирослав Михайлович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург

Литвиненко Игорь Вячеславович — д.м.н., профессор, Санкт-Петербург

Скиба Ярослав Богданович — к.м.н., Санкт-Петербург

12. Побочные эффекты современных противозипелитических препаратов

Ковалева Ирина Юрьевна — к.м.н., профессор, Москва

13. Биоэтика в неврологии России: истоки и развитие

Михаловска-Карлова Екатерина Петровна — д.ф.н., профессор, академик РАЕН, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н. А. Семашко», Москва

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕЙРОХИРУРГИЯ

Коновалов А.Н.

Научно-исследовательский институт им. академика Н. Н. Бурденко, Москва



**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
НЕЙРОХИРУРГИЯ**

- Гиперкинезы
- Боль
- Эпилепсия

Слайд 1.

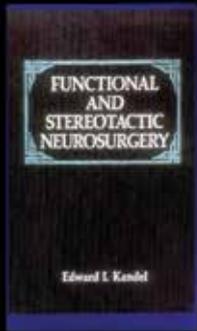
Функциональная нейрохирургия

<u>Деструктивные операции</u>	Лейкотомия; трактотомия; ризотомия и т.д.
<u>Нейромодуляция</u>	Стимуляция подкорковых структур, коры, структур спинного мозга и периферических нервов

Методы

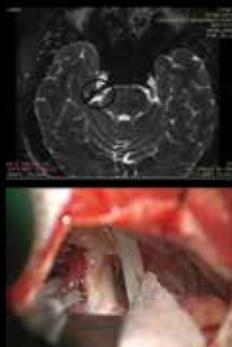
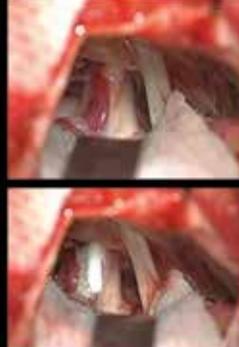
1. Открытые операции
2. Стереотаксические операции

Слайд 2.

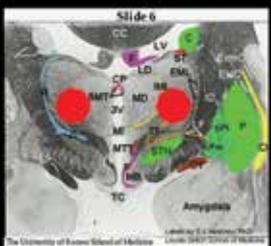
Слайд 3.

НЕВРАЛГИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА
Васкулярная декомпрессия корешка V нерва

Слайд 4.

НЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ
вентрального промежуточного ядра таламуса (VIM) с двух сторон




Слайд 5.

ТОРСИОННАЯ ДИСТОНИЯ





Слайд 6.

АКТУАЛЬНОСТЬ

- 20% взрослого населения страдают от **хронической боли**
- 40% пациентов не достигают адекватного контроля боли на фоне традиционной терапии
- Осложнения лекарственной терапии развиваются в 33% случаев
- До 8% пациентов нуждаются в госпитализации из-за осложнений
- До 3% осложнений заканчиваются летальным исходом

Кукушкин М.Л. Доклад на конференции "Вейнавские Чтения". М. 2012.
 Первоисточник – Brevick et al. European Journal of Pain. 2006 ; 10: 267-333.

Jonson et al., 1995. <http://www.rusmedserv.com/complication/gl7.html>

Слайд 7.

SCS – SPIAL CORD STIMULATION

ТРАДИЦИОННАЯ SCS
 5-500 Гц (медиана – 70-120 Гц)

Высоочастотная SCS (без парестезии)
 10.000 Гц

Слайд 8.

РЕЗУЛЬТАТЫ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА В КАТАМНЕЗЕ (12мес. – 8 лет; медиана – 38 мес.)

SCS – 330 пациентов

Категория	Процент
улучшение	40%
стабильно	38%
ухудшение	11%
неизвестно	11%

Слайд 9.

Idiopathic & benign
 cryptogenic
 symptomatic

A. Geerts, W.Arts, H.Stroink, E.Peeters, O.Brouwer, B.Peters, L.Laan, C.van Doonsel
 Course and outcome of childhood epilepsy; A 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood
 Epilepsia. 2010; 51 (7): 1189-1197.

Слайд 10.

Хирургическое лечение эпилепсии в ИНХ им Н.Н. Бурденко (2006-2014)

Дети < 18 лет (n=279)

Причина	Число пациентов
Врожд пороки мозга	~160
Гл/невр опухоли	~80
Расмуссен	~10
Глиоз и атрофия	~20
Каверномы	~15
Склероз гиппокампа	~10

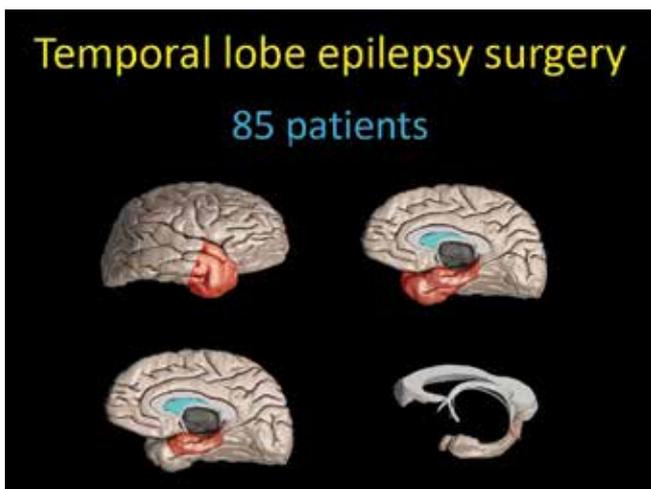
Слайд 11.

Lesionectomy (Subpial Resection)

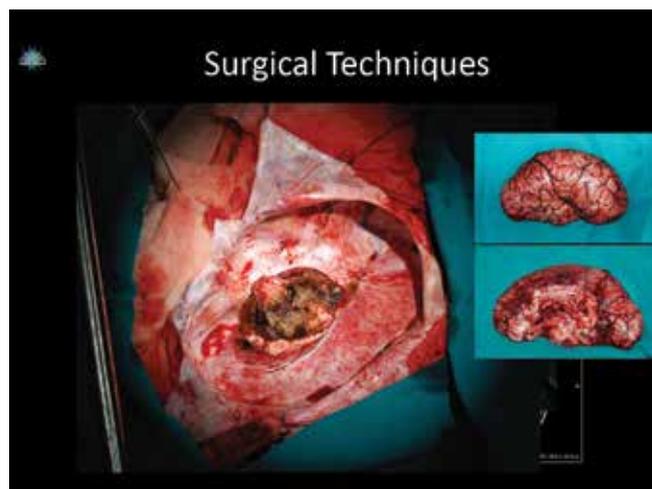
FCD Type I B

H&E x100
 Nissle x200

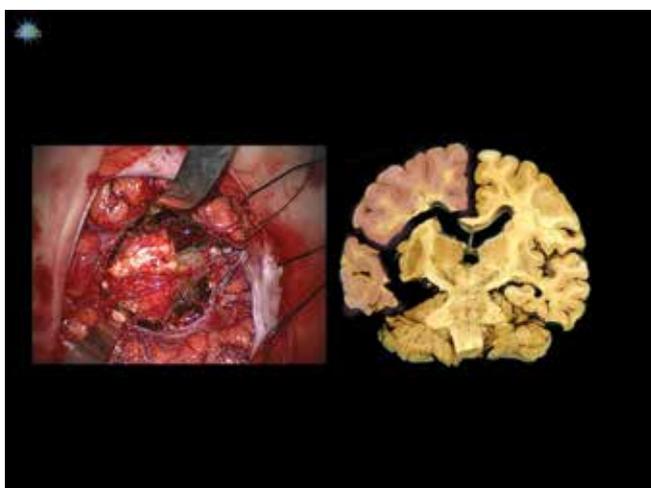
Слайд 12.



Слайд 13.



Слайд 14.



Слайд 15.

Pediatric Epilepsy Surgery
(Burdenko series 2006-2014)
n=283

Morbidity and Complications	N	%
Nonserious (transient new not anticipated neurological deficit, fever, CSF-leak, wound infection)	57	19
Serious (new and stable not anticipated neurological deficit)	16	6
Mortality	2	<1
Other events related to surgery (hydrocephalus, bone flap osteomyelitis, chronic subdural clot)	11	4

Слайд 16.

Исходы лечения у 262 пациентов с известным катамнезом
(продолжительность: 2 мес – 5 лет; медиана катамнеза 11 мес.)

	Исходы ILAE	N	%
1	Полное прекращение приступов, нет аур	200	76
2	Только ауры, нет приступов	20	7,5
3	1-3 дня с приступами в год; с аурами или без аур	14	5
4	От 4 дней с приступами в год до 50% уменьшения числа дней с приступами в год от исходного	9	4
5	Уменьшение числа дней с приступами в год менее, чем на 50% от исходного или их возрастание на 100% с аурами или без аур	15	6
6	Возрастание числа дней с приступами в год более, чем на 100% от исходного	4	1,5

Слайд 17.

- Хирургия – метод выбора в лечении больных с фармакорезистентными формами симптоматической эпилепсии
- Тщательный отбор, корректно составленные показания и адекватно выполненные вмешательства позволяют добиться стойкого прекращения приступов более, чем у половины пациентов
- Обследование до операции, само вмешательство и послеоперационное сопровождение больных требует мультидисциплинарного подхода с участием и ведущей ролью эпилептолога

Слайд 18.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Лиев П. С., Лиев А. А.

ФГБУ «Центр медицинской реабилитации «Луч» Минздрава России, Кисловодск

С середины XIX в. внимание ученых и практических врачей было обращено на все возрастающее количество больных с жалобами на боли в различных отделах позвоночника. Морфологические «находки» хрящевых узлов в телах позвонков получили название грыжи Шморля. Великие ученые Р. Кох и Де Сез описали изменения в межпозвоноковых дисках в середине XIX в.

Естественно, что «учитель всех учителей» Гиппократ не оставил без внимания боли в позвоночнике, обобщив в своих гениальных трудах опыт своих предшественников, и разработал свои методы в лечении вертеброгенной боли.

Один из авторов настоящей статьи имел счастье держать драгоценные фолианты Гиппократовых монографий в библиотеке всемирно известной клиники братьев Мейо в г. Миннесоте (США). Известно, что праотец всех врачей лечил деформации позвоночника лестницей — привязывали несчастного больного к ней и опрокидывали навзничь, чтобы исправить кифоз.

С тех пор продолжается поиск эффективных методов лечения вертеброгенной боли. Огромную нишу в фантастическом наборе способов, методов и методик занимают природные и преформированные факторы, различные тракции, мануальная терапия, (Лиев А. А., 1992) корригирующая гимнастика (Карлов В. А., 1999). Много в литературе сообщений об успешном лечении болевых синдромов вертеброгенного генеза магнитами самых различных модификаций, акупунктурой, йогой и другими методами лечения.

Наш полувековой опыт лечения больных с вертеброгенными заболеваниями нервной системы (ВЗНС) в специализированных центрах позволяет вынести свое суждение о том, что монотерапия данной категории пациентов зачастую является добросовестным заблуждением.

Ее «прекрасный» результат зависит либо от психотерапевтического составляющего (Лиев А. А., 1995) либо от функциональных, быстро нормализующихся

нарушений в локомоторном аппарате (например, фасциальный вариант люмбоишилгии).

Учитывая полиэтиологичность вертеброгенных заболеваний нервной системы (Василевская Л. А., 1992, Попелянский Я. Ю. 2003, Веселовский В. П. 1992), полиморфизм вертебральных и экстравертебральных синдромов, необходимо внедрение новейших инновационных технологий на основе современной концепции интеграционной медицины.

В ФГБУ ЦМР «Луч» на протяжении многих лет проводится комплексная исследовательская работа в данном направлении (Кожитов Л. В., Лиев А. А., Лиев Р. А., 2015, Лиев А. А., 1992). Наряду с известными старинными методами (мануальная терапия, различные тракции позвоночника, бальнеофакторами и т.д.) применяются новейшие аппаратные методы лечения. В их числе:



1. Аппарат «Криофос» немецкого производства — это нейрорефлекторная терапия болей двуокисью углерода (термический «шок»). Спектр заболеваний для лечения на аппарате очень широк: от реабилитации после травм опорно-двигательного аппарата и оперативных вмешательств до заболеваний позвоночника, воспалительных и обменных заболеваний суставов. Криотерапия обладает также сосудорасширяющим эффектом, что ведет к уменьшению опухолей, улучшению кровоснабжения и, как следствие этого, глубокой мышечной релаксации.



2. Аппарат «ALGONIX» немецкого производства — это технологическое достижение биомедицины и инженерии двух десятилетий в области устранения боли, лечения травм и проведения посттравматической реабилитации. Аппарат анализирует биоэлектрическое состояние поврежденной области и проводит лечение боли и травм биокибернетическими процедурами. ALGONIX — не просто наименование прибора, а технология, вышедшая за рамки широкого поля нейрофизиологии. Современная медицина признает, что множество процессов, происходящих в теле человека, — электрические, и каждая клетка рассматривается как «электрический генератор», который генерирует электрические токи, таким образом технология аппарата ALGONIX работает в тесной связи с этими токами. ALGONIX стимулирует выработку АТФ, который накапливает клеточную энергию и запускает естественный биохимический лечебный процесс в организме. Усиливается циркуляция крови и течение лимфы. Таким образом, ALGONIX ускоряет процессы заживления поврежденных мышц, сухожилий и костей, рассасывания отеков в тканях, купирования болей, восстановления поврежденных тканей с антибактериальным эффектом.

3. Лазеротерапия MLS и Hilterapia итальянского производства являются безопасными терапевтическими методами лечения боли, в т.ч. вертеброгенной, а также методами биостимулирования поврежденных периферических нервов путем проникновения в глубокие ткани организма. Импульсы аппарата MLS направлены на определенную пораженную область, что оказывает сбалансированную одновременную стимуляцию всех фоторецепторов. Оба аппарата применяют при вертеброгенных заболеваниях нервной системы и других заболеваниях опорно-двигательной системы, костно-хрящевой и их структур, а также для уменьшения болей и отеков.

Такой комплексный подход к терапии ВЗНС, проведен нами более чем 18000 пациентам, что позволяет сделать определенный вывод; купирование болевого синдрома и восстановление нейроортопедических нарушений достигается в течение 5-7 дней.

Таким образом, патогенетически обоснованное лечение с применением оправдавших себя стандартных методов с инновационными технологиями позволяют значительно сократить сроки реабилитации пациентов с ВЗНС и повысить качество их жизни.

Литература:

1. Василевская Л. А. Патоморфологические проявления длительного мышечного гипертонуса при вертеброгенных заболеваниях периферической нервной системы. Периферическая нервная система. Минск. 1992; 14: 34-36.
2. Веселовский В. П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига. 1992; 341 с.
3. Карлов В. А. Неврология (руководство для врачей). М. 1999; 460 с.
4. Кожитов Л. В., Лиев А. А. Инновационное образование: практико-ориентированный подход в обучении. Материалы 4-й Международной научно-практической конференции. Астрахань. 2012.
5. Лиев А. А. с соавт. Перспективные технологии, оборудование и аналитические системы для материаловедения и наноматериалов. Материалы 9-й Международной научно-практической конференции. Тверь. 2012.
6. Лиев А. А. Варианты и формы вертеброгенных миофасциальных люмбагоишалгий. Дисс. ... докт. мед. наук. Казань. 1995.
7. Лиев А. А. Мануальная терапия. Малая медицинская энциклопедия. 1992; 3: 85-90.
8. Попелянский Я. Ю. Вертеброневрология (нейроортопедия). М. 2003; 670 с.

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Карлов В. А.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

Классическая клиническая неврология концептуальна

Величайшая заслуга классической клинической неврологии не только в описании симптомов, синдромов и самих болезней, но также и в том, что клинические данные послужили основой концептуального подхода к пониманию структурно-функциональной организации базовых функций мозга человека, таких как гнозис, праксис, речь, доминантность полушарий. Я полагаю, что такой подход не исчерпал себя и в наше время и постараюсь показать это при: 1. Онто-филогенетическом анализе спастического гемипареза; 2. Формировании функциональных церебральных систем; 3. Анализе механизма боли на модели компрессионной невропатии и невралгии тройничного нерва (НПН).

Слайд 1.

Первый фрагмент этого сообщения посвящен фило-онтогенетическому анализу спастического гемипареза

Полученные результаты могут быть полезны и в продвижении концепции происхождения человека

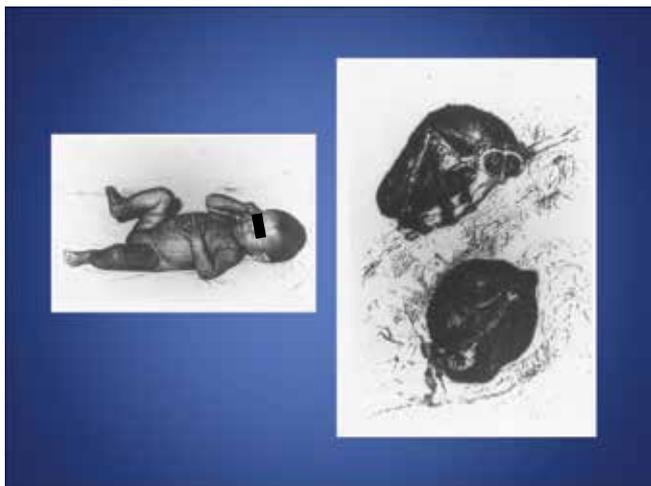
Слайд 2.



Слайд 3.



Слайд 4.



Слайд 5.

АНАЛИЗ ПОЗЫ ПАРЕТИЧНЫХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ОНТО- И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ	БОЛЬНОЙ РЕБЕНОК ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ	ОБЕЗЬЯНА (ФИКСАЦИЯ НА ДЕРЕВЕ)
НОГА: СГИБАНИЕ, НАРУЖНАЯ РОТАЦИЯ, ОТВЕДЕНИЕ	СГИБАНИЕ, ОТВЕДЕНИЕ И НАРУЖНАЯ РОТАЦИЯ	СГИБАНИЕ, ОТВЕДЕНИЕ И НАРУЖНАЯ РОТАЦИЯ
ГОЛЕНЬ: СГИБАНИЕ	СГИБАНИЕ	СГИБАНИЕ
СТОПА: ТЕНДЕНЦИЯ К СУПИНАЦИИ, РАЗГИБАНИЕ БОЛЬШОГО И СГИБАНИЕ ОСТАЛЬНЫХ ПАЛЬЦЕВ	ОТВЕДЕНИЕ БОЛЬШОГО И СГИБАНИЕ ОСТАЛЬНЫХ ПАЛЬЦЕВ	СУПИНАЦИЯ, ОТВЕДЕНИЕ БОЛЬШОГО И ФЛЕКСИЯ ОСТАЛЬНЫХ ПАЛЬЦЕВ
РУКА: ТЕНДЕНЦИЯ К ОТВЕДЕНИЮ ПЛЕЧА; СГИБАНИЮ ПРЕДПЛЕЧЬЯ, КИСТИ И ПАЛЬЦЕВ	ОТВЕДЕНИЕ И ВЫДАЖИВАНИЕ ВПЕРЕД ПЛЕЧА; СГИБАНИЕ ПРЕДПЛЕЧЬЯ, КИСТИ И ПАЛЬЦЕВ	ОТВЕДЕНИЕ ПЛЕЧА, СГИБАНИЕ ПРЕДПЛЕЧЬЯ, КИСТИ И ПАЛЬЦЕВ

Слайд 6.



Слайд 7.

БОЛЬНОЙ РЕБЕНОК ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ	ЧЕЛОВЕКООБРАЗНАЯ ОБЕЗЬЯНА (ПОЗА НА ЗЕМЛЕ)
РЕЗКАЯ СТЕПЕНЬ СГИБАНИЯ И ПРОНАЦИИ ПРЕДПЛЕЧЬЯ, РЕЗКАЯ СГИБАТЕЛЬНАЯ УСТАНОВКА И УЛЬНАРНОЕ ОТВЕДЕНИЕ КИСТИ. НОГА СЛЕГКА СОГНУТА, СТОПА В ПОЛОЖЕНИИ ПОДОШВЕННОГО СГИБАНИЯ, РОТИРОВАНА КНАРУЖИ, НАРУЖНЫЙ КРАЙ РЕЗКО ОПУЩЕН.	ПРЕДПЛЕЧЬЕ СОГНУТО, ПРОНИРОВАНО, КИСТЬ УЛЬНАРНО ОТВЕДЕНА, ПРИ ФОРСИРОВАННОМ ХОЖДЕНИИ – КИСТЬ И ПАЛЬЦЫ СОГНУТЫ. НЕПОЛНОЕ РАЗГИБАНИЕ БЕДРА И ГОЛЕНИ, ОПОРА НА НАРУЖНЫЙ КРАЙ СТОПЫ.

Слайд 8.

Заключение

Приведенные данные имеют важное значение для понимания организации двигательной системы человека, формирующейся на основе базисного моторного паттерна – стабилизации тела под влиянием вектора гравитационного поля.

Слайд 9.

Тормозные и ингибиторные механизмы играют основную роль в организации наших поведенческих реакций в любом возрасте. При этом важнейшей задачей является изучение реализующих эти механизмы систем. В качестве модели изучения этой проблемы был избран спайк-волновый комплекс, в котором, как указали еще в 60-е гг. Gastaut и Williams-Fisher, спайк отражает эпилептическое возбуждение, а послеспайковая медленная волна – ингибирование, и который, как мы ранее показали, имеет лобное происхождение. Но «западом» послужил клинический случай.

Слайд 10.

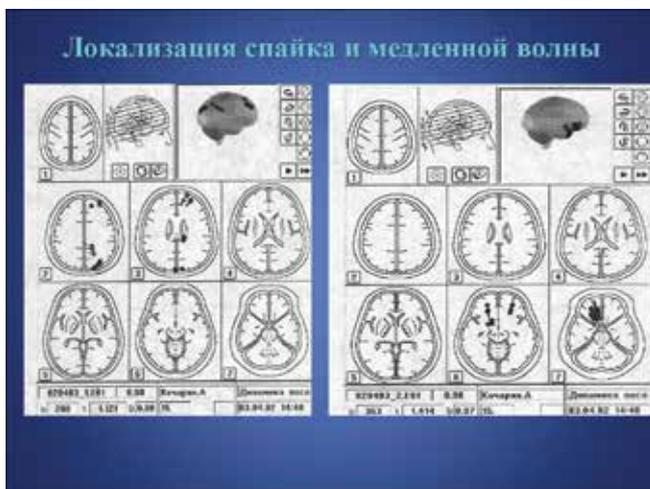
Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@ibis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

• В качестве методологии исследования признана созданная отечественными учеными концепция церебральных систем и антисистем. Антисистемы играют большую защитную роль и достаточно хорошо изучены при неврозах, хронических болях и эпилепсии. Велика роль в указанной концепции великих отечественных физиологов и нейрофизиологов — Н.А. Бернштейна, П.К. Анохина, В.М. Окуджавы, Т.С. Степановой, Г.П. Крыжановского и др. В настоящее время в зарубежных исследованиях ведущая роль в патогенезе эпилепсии придается эпилептическому очагу и нервной сети, в действительности же решающую роль играет эпилептическая и противоэпилептическая системы (ЭС и АЭС).

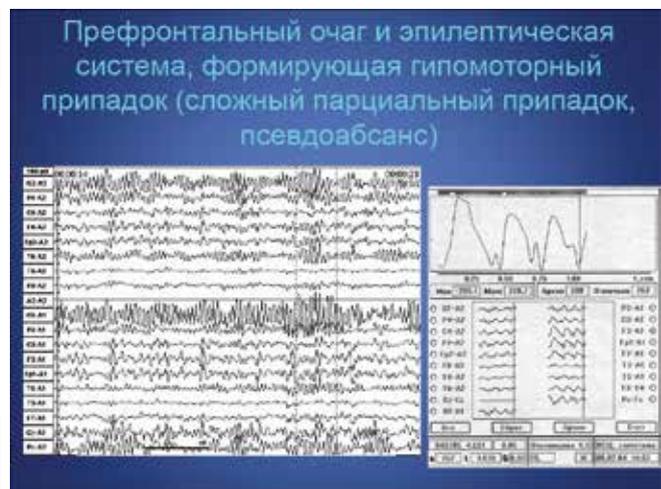
Слайд 11.



Слайд 12.



Слайд 13.

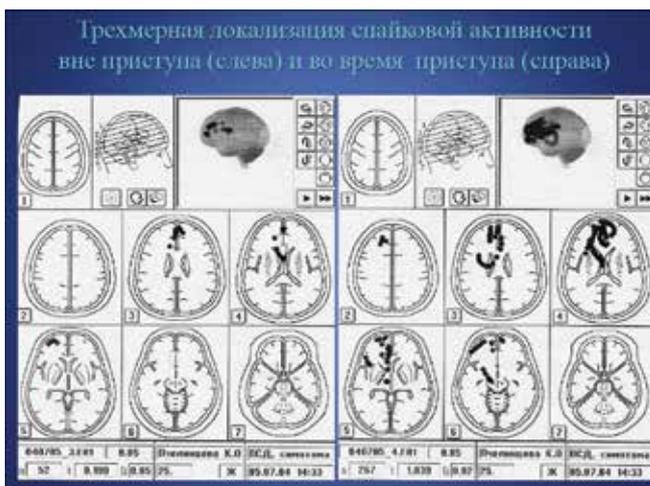


Слайд 14.

Характеристика судорожного приступа в зависимости от функционального состояния орбитофронтальной коры (В.А. Карлов, С.Е.Петренко, 1980)

Тип очага в сенсомоторной коре	Состояние орбитофронтальной коры	Время появления на ЭЭГ пароксизмов после аппликации	Время появления судорог после аппликации	Тип припадка	Степень выраженности клинических проявлений	Состояние животного после развития приступа
Пенициллиновый	Интактна	20 мин.	30 мин.	Джексоновский	Достаточно сильная	Без осложнений
То же	Электрокоагуляция	0,5-1 мин.	1-2 мин.	Генерализованный	Сильная	Параличи
Алюминиевый	Интактна	10-й день	28-30-й день	Джексоновский	Достаточно сильная	Часто с летальным исходом
То же	Стимуляция	То же	32-43-й день	Двигательные автоматизмы	Слабая	Паралич конечностей
То же	Электрокоагуляция	8-10-й день	12-15-й день	Генерализованный	Сильная	Летальный исход

Слайд 15.



Слайд 16.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

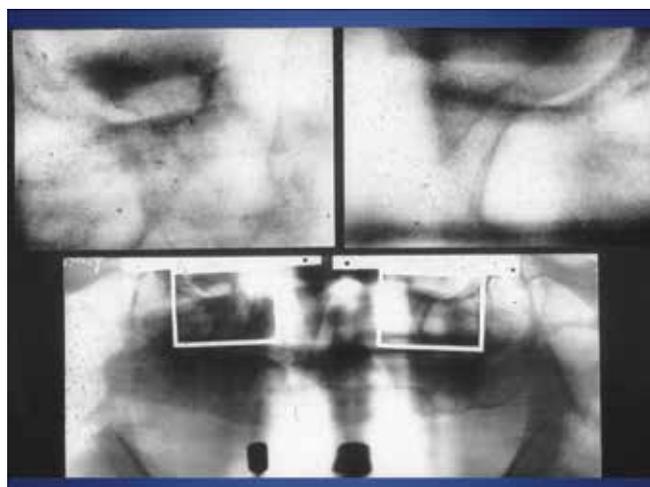
- 1) При одном и том же префронтальном очаге конечный результат – тип припадка и форма эпилепсии – зависит от типа эпилептической системы.
- 2) Результаты наших исследований выявили разобщение маркера возбуждения (спайка) и маркера ингибирования (послеспайковой медленной волны) как по вертикали, так и по горизонтали. Показано, что ключевым элементом системы ингибирования является полушарие, ответственное за абстрактное мышление. В этом смысле оно может быть признано образованием, управляющим деятельностью мозга. Таким образом, системный подход к проблеме эпилепсии выходит за пределы конкретной задачи и уточняет функциональную организацию межполушарных взаимоотношений.

Слайд 17.

Следующая проблема – проблема невропатической боли. Модели – невралгия тройничного нерва (НТН), «паралитический ишиас»

Один из наиболее старых методов лечения НТН – хирургическое вмешательство на его пораженных ветвях – невротомия, нервэкзереэ, а также «химическая перерезка» нерва – спиртовокаиновые блокады. Последствия: обычно хороший непосредственный результат, степень которого падает по мере регенерации нерва и в конечном счете – рецидив. Ясно, что эти методы не устраняют причину невралгии – компрессию на более проксимальном от места вмешательства уровне. Так как же можно объяснить непосредственный эффект?

Слайд 18.



Слайд 19.

Другой «срез» этой проблемы – гипералгический криз

Клиницистам хорошо известны случаи крайнего обострения боли при компрессии корешка на шейно-плечевом и на пояснично-крестцовом уровне с последующим параличом мышц, иннервируемых за счет данного корешка ценою избавления от боли. Частный пример – так называемый паралитический ишиас. Паралич объясняется нарастанием компрессии до полного сдавления корешка. Но куда девается боль, ведь компрессия не только сохраняется, но максимально нарастает.

Слайд 20.

Третий «срез» данного аспекта проблемы представлен одним уникальным, почти 50-летней давности наблюдением

Мужчина 52 лет поступил с затянущейся острой правосторонней люмбаишалгией. Была диагностирована грыжа диска L5-S1, и вскоре наступило улучшение. Однажды «на радостях» он напился, в связи с чем был выписан из больницы. Однако через несколько часов он поступил снова уже в хирургическое отделение в связи с ножевым ранением в области нижней части задней поверхности правого бедра со свисшей стопой, боль была в области раны, но не ноги. Была диагностирована перерезка латеральной части седалищного нерва. Нерв был шит (нейрохирург – Н.И. Чеботарева). В дальнейшем по мере восстановления функций люмбаишалгия вернулась. Таким образом, возникает вопрос: куда девалась корешковая боль, ведь компрессия корешка осталась.

Слайд 21.

Что объединяет эти три «среза»?

- Единный фактор – *острое разобщение* (сдавление, перерезка, экзерез) более периферической части нерва от подвергнутой компрессии более центральной части на уровне соответствующего нерва или корешка. Именно оно устраняет боль. Известно, что принципиальным отличием ноцицептивной афферентации от любой другой является иной ответ на продолжающуюся стимуляцию: не повышение порога ее восприятия, а наоборот, его понижение – сенситизация. Очевидно, что именно разобщение нерва элиминирует первичную (периферическую) сенситизацию и делает невозможным вторичную (центральную) сенситизацию, блокируя боль.

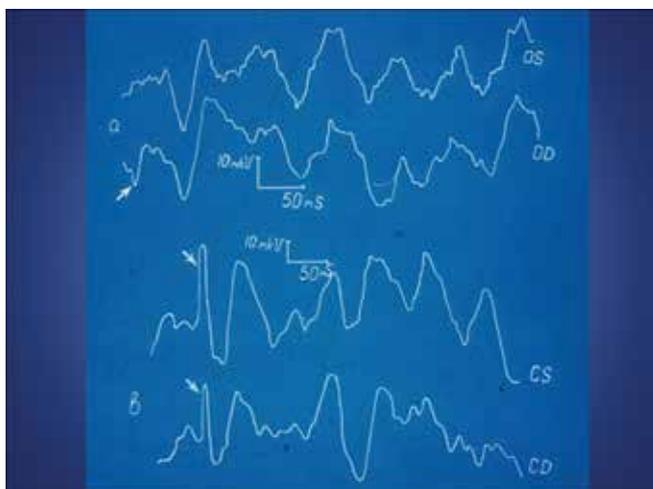
Слайд 22.

Периферический механизм боли при корешковой компрессии



Ангидромная активация ноцицепторов в регионе периферического распределения сдавленных корешковых волокон

Слайд 23.

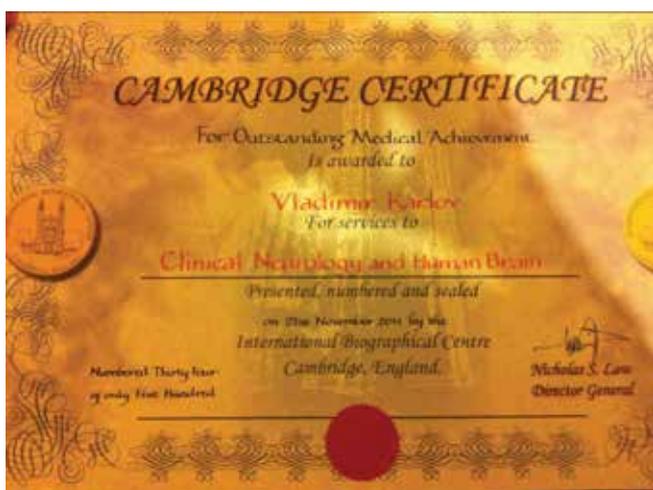


Слайд 24.

РЕЗЮМЕ

Под влиянием мощного ноцицептивного потока с периферии при НТН формируется центральная аллогенная система пароксизмального типа, имеющая характерный для эпилепсии вызванный паттерн спайк-волна с последующим ритмическим послеразрядом, выраженный максимально в сенсомоторной области. Это объясняет: 1) эффективность при НТН не анальгетиков, а ряда противоэпилептических средств; 2) старое название этого заболевания, данное еще Фозергилом – «болевого тик» в связи с подергиваниями мимических мышц на стороне приступа ужасающей лицевой боли.

Слайд 25.



Слайд 26.



«Небо и ветер, щебет птиц и ропот прибора – они не изменились со времен Гиппократов. И человеческий мозг был тогда таким же могучим, как и теперь, а врачи сталкивались в своей работе с теми же трудностями, что и мы в наши дни».
У. Пенфилд «Факел», русский перевод 1994 г.

Слайд 27.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@ibis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

В.А. КАРЛОВ. ОСНОВНЫЕ ВЕХИ РАЗВИТИЯ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ В РОССИИ

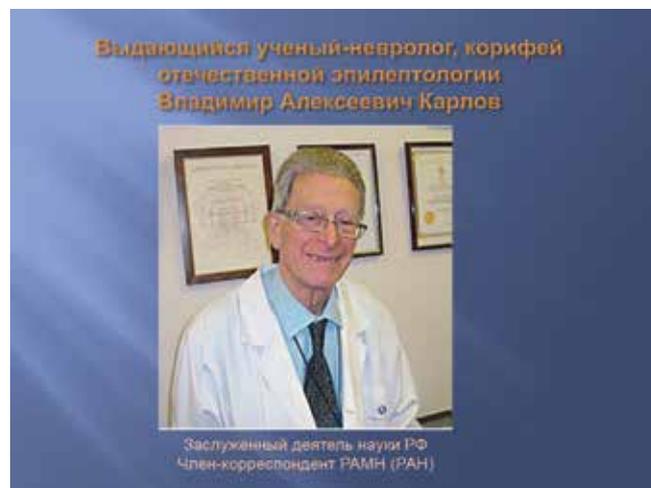
Авакян Г.Н.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.



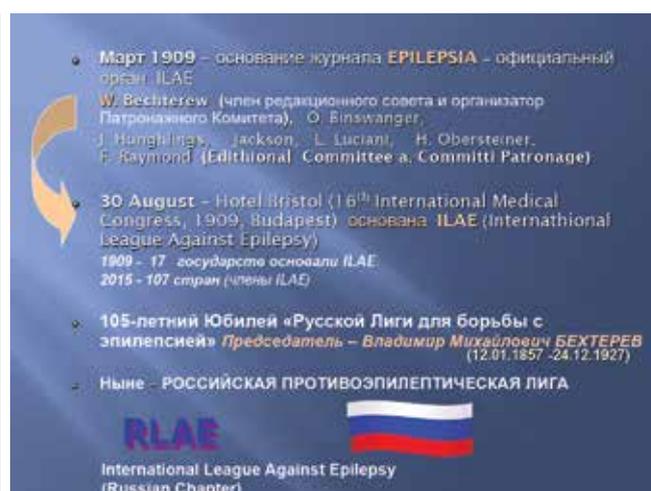
Слайд 1.



Слайд 2.



Слайд 3.



Слайд 4.

1861-1917 гг.

- Кожевников Алексей Яковлевич - русский невропатолог (1835-1902)
 - Доклад «Особая форма кортикальной эпилепсии» («epilepsia corticalis sive partialis confusa»), 21 января 1894 г. на заседании Московского общества невропатологов и психиатров)
 - А.Я. Кожевников фактически подтвердил выдвинутое Джексоном положение о том, что эпилептический припадок отражает события, происходящие в мозговой коре
- С 1861 по 1917 г. в России было опубликовано **2459 работ** отечественных и зарубежных ученых, посвященных различным аспектам эпилептологии
- Х сожалению, события Октябрьской революции 1917 г. приостановили работу «Русской Лиги для борьбы с эпилепсией»

Слайд 5.

Цели и задачи Русской Лиги для борьбы с эпилепсией

- Цели и задачи Русской Лиги для борьбы с эпилепсией в основном соответствовали целям и задачам Международной Противозипилептической Лиги:
 - Накопление материалов по статистике, лечению и признанию больных эпилепсией;
 - Изучение вопросов патогенеза и терапии эпилепсии, а также экспериментально-психологического исследования болезни;
 - Организация пересмотра охраны правового положения больных эпилепсией и др. В начале прошлого века в России насчитывалось около 100 000 больных эпилепсией

Слайд 6.

50-60 гг. прошлого столетия

- Созданы противозипилептические центры в Свердловске, Тбилиси, Омске, Тобольске
 - Во главе стояли выдающиеся ученые и организаторы:
- Шефер Давид Григорьевич (Свердловск, ныне - Екатеринбург)
- Сараджишвили Петр Михайлович (Тбилиси)
 - Создал Институт клинической и экспериментальной эпилептологии,
 - Участвовал в составлении Словаря эпилептологических терминов под редакцией Гасто
 - Инициатор создания и Председатель Всесоюзной Комиссии по эпилепсии
 - Опубликовал первую современную монографию «Эпилепсия» в 1977 г.
- Савченко Юрий Николаевич (Омск)
- Беляев Юрий Иннокентьевич (Тобольск)

Слайд 7.

РПЭЛ+МПЭЛ

- Сотрудничество Российской Противозипилептической Лиги с Международной Противозипилептической Лигой возобновилось лишь только в 1994 г. по инициативе академика РАН, профессора Е.И. Гусева (председателя) и по решению Правления Всероссийского общества неврологов
- С 1994 г. профессор Г.С. Бурд (1933-1998) возглавлял РПЭЛ, он внес неоценимый вклад в укрепление международного авторитета этого общества
- С 1998 г. работу Российской Противозипилептической Лиги возглавили член-корреспондент РАН, профессор В.А. Карпов, заслуженный деятель науки РФ, профессор Г.Н. Авакян и профессор А.Б. Гехт (правление)
- Проблемная комиссия (РАМН, МЗ РФ), Экспертный совет

Слайд 8.

НИУ (НИИ) – исполнители НИР

- Астраханская государственная медицинская академия (АСТРГМУ)
- Научно-исследовательский институт неврологии РАМН (ИН РАМН)
- Иркутский институт усовершенствования врачей (ИРИУВ)
- Казанская государственная медицинская академия (КАЗНГМА)
- Кировская государственная медицинская академия (КГМА)
- Московский НИИ психиатрии (МНИИП)
- Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ)
- Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (ММА)
- Московская областная научно-исследовательская клиническая институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)
- Новосибирская государственная медицинская академия (НГМА)
- Нижегородская государственная медицинская академия (НИЖГОРГМА)
- Пермская государственная медицинская академия (ГМА)
- Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова (РЯЗГМУ)
- Российский государственный медицинский университет (РГМУ)
- Российская военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (ВМА МО РФ)
- Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ)
- Санкт-Петербургская научно-исследовательская психоневрологическая институт им. В.М. Бехтерева (СПбНИПИ)
- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. Павлова (СПбГМУ)
- Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия (СПбГПМА)
- Саратовская государственная медицинская университета (САГМУ)
- Сибирская государственная медицинский университет (СибГМУ)
- Смоленская государственная медицинская академия (СМОЛГМА)
- Тверская государственная медицинская академия (ТВЕРГМА)
- Тюменская государственная медицинская академия (ТЮМГМА)
- Уральская государственная медицинская академия (УРГМА)
- Читинская государственная медицинская академия (ЧИТГМА)
- Якутский государственный медицинский университет им. М.К. Амосова (ЯГМУ)

Итого: 27 НИУ (НИИ)

Слайд 9.

Владимир Алексеевич Карлов



- Неоценим вклад В.А. Карлова в развитие отечественной экспериментальной и клинической эпилептологии
- 60 лет научной деятельности
- Автор более 700 научных работ, в т.ч.
- 16 монографий и руководств для врачей
- Под руководством В.А. Карлова выполнено и защищено 13 докторских и 35 кандидатских диссертаций

Слайд 10.

Докторская диссертация (1969)

- В докторской диссертации «Эпилептический статус» раскрыт патогенез заболевания,
- Предложены новые методы лечения резистентного эпилептического статуса: ИВЛ на мышечных релаксантах,
- «Сверх длительный» наркоз, что привело к снижению летальности в Москве с 25% (умирал каждый 4-5-й больной) до 7% (более, чем в 3 раза)

Слайд 11.

- В 80-е годы В.А. Карлов инициировал одно из важнейших направлений в эпилептологии – эпилепсия у женщин:

- Лечение эпилепсии у женщин во время беременности;
- Обоснование современных принципов стратегии и тактики лечения эпилепсии

Слайд 12.

- В.А. Карлов внес существенный вклад в изучение проблемы «Пароксизмальный мозг»: выявлен определенный нейрофизиологический паттерн, характерный для пациентов с пароксизмальными расстройствами сознания как эпилептического, так и неэпилептического генеза (1991)
- В.А. Карлов сформировал биологическую концепцию припадка, как срыва перенапряженных гомеостатических механизмов, что вызывает мобилизацию витальных резервов и компенсацию состояния пациента

Слайд 13.

1970-1990 гг. прошлого столетия

- В 80-90-е гг. прошлого столетия разработана стереотаксическая нейрохирургия кожевниковской эпилепсии (Л.Н. Нестеров)
- Выдвинута концепция эпилептических и антиэпилептических систем, как решающего фактора эпилептогенеза (Т.С. Степанова, К.В. Грачев, 1970)
- Это было также показано на экспериментальных моделях эпилепсии (Г.Н. Крыжановский, 1970-1990)

Слайд 14.

Огромный вклад В.А. Карлова в развитие отечественной эпилептологии

- Разработана концепция организации противозипилептической системы, в которой ключевую роль играет префронтальная кора, как управляющая система мозга
- В 1987 г. (на 10 лет раньше зарубежных ученых!) обнаружено фокальное происхождение генерализованных припадков – абсансов и разработан системный подход к эпилептогенезу

Слайд 15.

Основные монографии по эпилептологии:

- «Эпилептический статус», 1974
- «Джексоновский припадок», 1988
- «Эпилепсия», 1990
- «Неотложная помощь при судорожных состояниях», 1992
- «Судорожный эпилептический статус», 2003
- «Стимулсенситивная эпилепсия», 2006
- «Височная эпилепсия», 2007
- «Судорожный и бессудорожный эпилептический статус», 2007
- Федеральное руководство для врачей «Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин», 2010
- «Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины», 2012
- и др.

Слайд 16.

Руководство «ЭПИЛЕПСИЯ у детей и взрослых, женщин и мужчин» (2010)

- Представляет собой фундаментальный труд, отражающий 55-летний личный опыт и 35-летний опыт руководимого им коллектива в изучении эпилепсии у детей и взрослых, женщин и мужчин
- Исключительно важными являются представленные в руководстве гендерные аспекты эпилепсии
- Особый интерес представляют подробно описанный бессудорожный эпилептический статус, стимулсенситивные припадки, эпилепсия у женщин, пароксизмальный мозг, внезапная смерть больных эпилепсией и др.
- Для широкого круга специалистов: неврологов, психиатров, педиатров, нейрохирургов, нейрофизиологов, нейрорадиологов, клинических фармакологов, нейропсихологов и др.

Слайд 17.

Рекомендации профессиональных сообществ



- Экспертный Совет Российской Противозепилептической Лиги: «Разработка рекомендаций применения оригинальных и генерических ПЭП для лечения больных эпилепсией»
 - Москва, Нахабино, февраль 2011 г.
 - Журнал Неврологии и Психиатрии. 2011; 5 (2): 23-25
- Проект «Внимание эпилепсия!»
 - РПЭЛ+НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов»
 - Цель - привлечь внимание руководителей органов здравоохранения к проблемам организации службы, диагностики и лечения, возможности улучшения качества жизни пациентов

Слайд 18.

Международное признание

- В.А. Карлов является действующим членом зарубежных научных обществ:
 - Королевского научного медицинского общества Великобритании;
 - Нью-Йоркской академии наук (США)
- За выдающиеся научные достижения он удостоен наград:
 - Международного сертификата «За службу неврологии» (Кембридж, 2000);
 - Ордена «За заслуги» Международного биографического центра (Кембридж, 2003);
 - Золотой медали Американского Биографического Института «За экстраординарные исследования по проблеме «Эпилепсия и функциональная организация головного мозга человека» (2010);
 - Сертификата Международного Биографического Центра «За выдающиеся исследования по медицине в сфере «Клиническая неврология и мозг человека» (Кембридж, 2011)

Слайд 19.

Глубокоуважаемый, дорогой Владимир Алексеевич!

От всей души поздравляем с Юбилеем, желаем большого человеческого счастья, крепкого здоровья и многих лет плодотворной творческой деятельности во благо отечественной эпилептологии и неврологии!



Слайд 20.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@ibis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

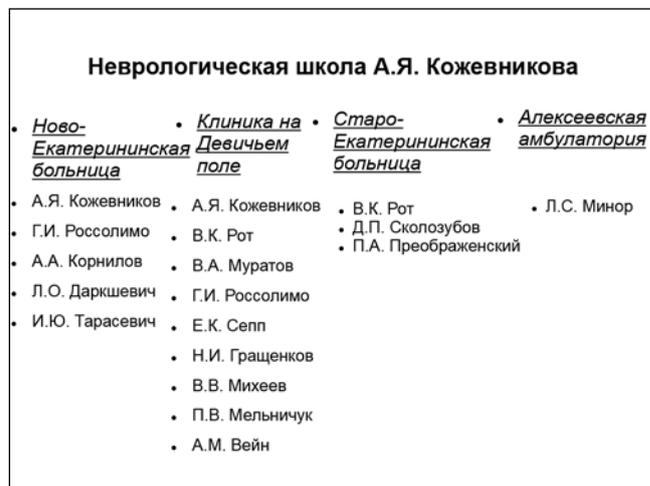
РАЗВИТИЕ ВЛАДИМИРОМ АЛЕКСЕЕВИЧЕМ КАРЛОВЫМ ШКОЛЫ А.Я. КОЖЕВНИКОВА

Яхно Н. Н.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России



Слайд 1.



Слайд 2.



Слайд 3.



Слайд 4.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@ibis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Основные направления научной, образовательной и организационной деятельности школы им А.Я. Кожевникова

- Организация клиник, кафедр
- Подготовка учебников
- Организация общества, журнала
- Нормальная и патологическая нейроморфология
- Фило- и онтогенетические аспекты неврологии
- Симптоматология неврологических расстройств
- Нервно-психические функции в норме и при патологии
- Нервно-соматические и сомато-неврологические нарушения
- Неврологические и психические нарушения у детей
- Нервно-мышечные заболевания
- Патология спинного мозга и периферической нервной системы
- Двигательные расстройства
- Нейроинфекции
- Эпилепсия
- Вегетология
- Лечение нервных болезней
- История Российской неврологии

Слайд 5.

Вклад В.А. Карлова в развитие Московской неврологической школы

- Общие вопросы физиологии и патологии нервной системы
- Эпилептология и клиническая нейрофизиология
- Невропедиатрия
- Неврореаниматология
- Стоматоневрология
- Невроальгология
- Вегетология
- Ангионеврология
- Гемостазиология
- Лечение нервных болезней
- Образование
- Общественная деятельность

Слайд 6.

Выступление В.А. Карлова на праздновании 125-летия клиники имени А.Я. Кожевникова



Слайд 7.

Пароксизмальный мозг Биологический аспект. Основные механизмы припадка.



Слайд 8.

ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ КАРЛОВ И ЕГО НАУЧНАЯ ШКОЛА

Жидкова И. А.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ

Пожалуй, нет ни одного невролога в России и странах ближнего зарубежья, кому было бы незнакомо имя выдающегося отечественного невролога Владимира Алексеевича Карлова.

Владимир Карлов родился 5 января 1926 г. в г. Орле в семье земского врача Карлова Алексея Васильевича и акушерки Фарбер Берты Яковлевны. Мать Берта Яковлевна умерла от сыпного тифа во время эпидемии, когда Володе было всего 7 лет. Отец — Алексей Васильевич, сын крестьянина — прошел путь от аптекарского ученика до фельдшера, а затем и врача (возглавлял больницу). Первыми учителями Владимира Карлова были, конечно, его родители. Влияние родителей, их уроки нравственности и личный пример во многом определили характер Владимира Алексеевича для будущей учебы и работы врачом.



Начало его пути было непростым и пришлось на годы войны. В 1946 г. после демобилизации В. А. Карлов поступил в 1-й Московский ордена Ленина Медицинский институт, который закончил с отличием в 1952 г. С того времени медицина и жизнь, жизнь и медицина стали для В. А. Карлова одним целым.

Начало пути: военные годы, 1 МОЛМИ

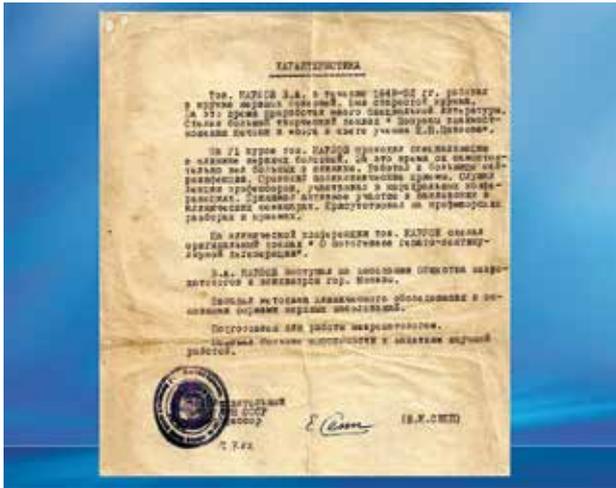


С началом войны после окончания девяти классов 7 ноября 1943 г. был призван в Армию.

После окончания 2-го гвардейского минометного училища в Москве попал в действующую армию, затем госпиталь, увольнение на полгода в запас (в это время сдал экстерном экзамены за 10 классов), затем — снова Армия.

В 1946 г. после демобилизации поступил в 1-й Московский ордена Ленина Медицинский институт, который закончил с отличием в 1952 г. С того времени медицина и жизнь, жизнь и медицина стали для него единым целым.

Первыми учителями в профессии стали профессор Евгений Константинович Сепп, который «привил» филогенетический подход к анализу клинических явлений, что отразилось в ряде работ невролога В. А. Карлова, в частности в кандидатской диссертации «Паралич Тодда», и Мария Борисовна Цукер, которая руководила студенческим кружком и «вдохнула» любовь к детской неврологии. Способности к научной работе проявились уже во время учебы в институте. Сохранилась оригинальная характеристика на студента В. А. Карлова, написанная его учителем профессором Е. К. Сеппом в 1952 г.: «Товарищ Карлов В. А. в течение 1949-1952 гг. работал в кружке нервных болезней, был его старостой. За это время проработал много специальной литературы. Сделал большой творческий доклад «Вопросы взаимоотношения печени и мозга в свете учения И. П. Павлова». На клинической конференции тов. Карлов сделал оригинальный доклад «О патогенезе гепато-лентиккулярной дегенерации». В. А. Карлов выступал на заседании Общества невропатологов и психиатров г. Москвы. Подготовлен для работы невропатологом. Показал большие способности к занятиям научной работой».



После окончания 1 МОЛМИ распределился в городок Малоархангельск Орловской обл. в качестве районного и единственного невропатолога, где проработал пять лет. Именно там, в Российской «глубинке», были написаны его первые работы, опубликованные в центральном «Журнале невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова» в 1955 и в 1956 гг.: «О локализации некоторых внутренних функций в коре головного мозга», «Патофизиологический анализ больного с имитационными синкинезиями».

В аспирантуру Владимир Алексеевич поступал пять раз, о чем он теперь уже с юмором рассказывает студентам и врачам на своих лекциях. И все предметы сдавал на отлично, а поступил благодаря «счастливой случайности». Для него было выделено дополнительное место Минздравом РСФСР. Учеба в аспирантуре проходила в Педиатрическом институте МЗ РСФСР под руководством известного детского невролога профессора Давида Соломоновича Футера. Здесь и началась «эпилептологическая биография» В.А. Карлова. Впервые в кандидатской диссертации «Паралич Тодда» были описаны пароксизмальные параличи не в качестве постприступного явления, а как ингибиторная форма эпилептического припадка, причем на 52 года раньше, чем в зарубежной литературе. Защита состоялась и успешно прошла в институте Неврологии АМН СССР в 1961 г. После окончания аспирантуры он был послан первым и единственным невропатологом в Раменскую ЦРБ, где организовал не только амбулаторный неврологический прием, но и открыл неврологическое отделение на 40 коек.

С 1963 г. (более 50 лет!) В.А. Карлов работает в ММСИ им. Н.А. Семашко (ныне МГМСУ им. А.И. Евдокимова), прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии лечебного факультета (1971-1999 гг.), в настоящее время — профессор кафедры нервных болезней, руководит сертификационным циклом по неврологии и циклом тематического усовершенствования по эпилептологии для врачей.

Научные разработки В.А. Карлова определялись, с одной стороны, тем направлением интересов, кото-

рые были заложены его первыми учителями: профессорами Евгением Константиновичем Сеппом и Марией Борисовной Цукер, а с другой стороны, — обстоятельствами: проблемами здравоохранения советского периода и контингентом больных, которые находились на клинических базах кафедры. И когда сама жизнь подсказала тему докторской диссертации «Эпилептический статус», он добился приказа по Мосгорздраву о госпитализации всех больных с эпилептическим статусом в НИИ им. Склифосовского, где еще не было неврологического и реанимационного отделения, а была только анестезиологическая служба. Владимир Алексеевич практически жил в институте. В его докторской диссертации «Эпилептический статус» (1969) раскрыт патогенез заболевания, предложены новые методы лечения резистентного эпилептического статуса: ИВЛ на мышечных релаксантах, сверхдлительный наркоз, что привело к снижению летальности в Москве в 3,5 раза и явилось большим достижением. В 1981 г. на базе ГКБ № 6 им совместно с главным врачом Б.Я. Шульманом было открыто первое в СССР нейрореанимационное отделение в структуре скорой помощи больницы.

Под руководством В.А. Карлова выполнено и защищено 12 докторских и 36 кандидатских диссертаций. Создана авторитетная неврологическая школа, основными направлениями которой являются: эпилептология, нарушения системы гемостаза в неврологической клинике, проблема боли, неврология лица. Все эти направления объединяют идеи клиницизма и невролизма.

Эпилептология стала доминирующей в научных исследованиях профессора Карлова. Им разработана концепция организации антиэпилептической системы, в которой ключевую роль играет префронтальная кора, как управляющая система мозга. В 1987 г. (на 10 лет раньше зарубежных ученых!) им обнаружено фокальное происхождение генерализованных припадков — абсансов и разработан системный подход к эпилептогенезу. В 80-е годы В.А. Карлов инициировал одно из важнейших направлений в эпилептологии — эпилепсия у женщин, которое продолжили разрабатывать его ученики.

Второе направление, родившееся из первого, но потом приобретшее самостоятельное значение — исследование гемостаза. Эти исследования объяснили, почему некоторые больные после выхода из эписатуса все же умирали. Оказалось, что у всех больных с судорожным эписатусом возникает ДВС-синдром, который может быть причиной смерти и требует проведения специфической терапии. Ответвлением этого направления явилось изучение ДВС-синдрома при рассеянном склерозе. А поводом послужило обнаружение в атласе Крювелье характерных для рассеянного склероза бляшек, в центре которых, как правило, находился тромбированный микрососуд. В.А. Карловым было показано, что при

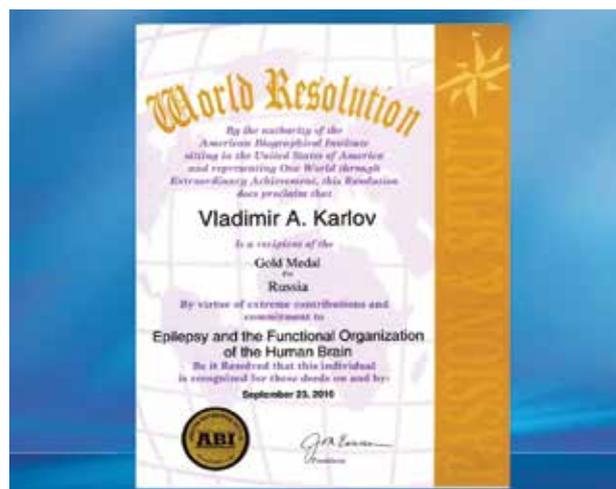
обострении рассеянного склероза возникает латентный ДВС-синдром. Разработаны терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию системы гемостаза, в частности включавшие электрофорез с гепарином, что в 70-е годы явилось новым методом лечения этих пациентов во время обострения. В дальнейшем это направление разрабатывалось учеником В. А. Карлова — ныне известным профессором Савиным Алексеем Алексеевичем.



И, наконец, 3-е направление — боль. Исследование проблемы боли началось с изучения пароксизмальных болевых синдромов лица — прежде всего с невралгии тройничного нерва. В экспериментальных и клинических исследованиях была обнаружена особая пароксизмальная болевая система с центральной сенситизацией Роландической области. Это объяснило эффективность при невралгии тройничного нерва не анальгетиков, а некоторых антиэпилептических препаратов, прежде всего карбамазепина, а также одно из самых старых названий невралгии тройничного нерва как болевой тик — «tic dolorous». При изучении туннельных синдромов был обнаружен истинный механизм развития болей — активация антидромного потока с последующей периферической сенситизацией болевых рецепторов.

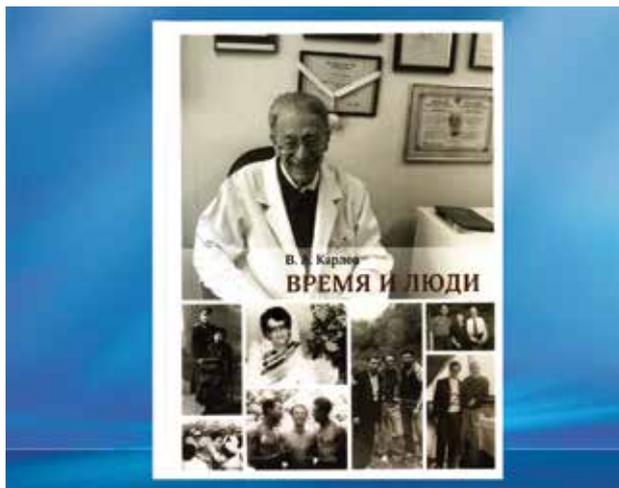


В. А. Карлов — автор более 700 научных работ, в т.ч. 16 монографий и руководств для врачей; ветеран Великой Отечественной Войны; Заслуженный деятель науки РФ; член-корреспондент РАН; доктор медицинских наук; профессор, член Королевского научного медицинского общества Великобритании; почетный доктор Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева. За выдающиеся научные достижения В. А. Карлов удостоен золотой медали Американского биографического Института за экстраординарные исследования по проблеме «Эпилепсия и функциональная организация головного мозга человека» в 2010 г.; Кембриджского Сертификата Международного Биографического Института «За выдающиеся заслуги по проблеме: Клиническая неврология и функциональная организация нервной системы» (Кембридж, 2011).



Нелегкий жизненный путь, потери и завоевания Владимир Алексеевич отразил в книге «Время и люди», которая вышла в свет в 2013 г. В ней он делится воспоминаниями о замечательных людях: родителях, учителях, друзьях, с которыми ему посчастливилось идти по жизни и которых уже нет в живых.

Материалы форума



И, наконец, хочется отметить триумфальное выступление В. А. Карлова на Международном коллоквиуме по эпилептическому статусу в Лондоне на английском языке в апреле 2015 г. с докладом

«Системные механизмы антиэпилептической защиты». После доклада зал аплодировал стоя. Это был триумф и признание не только самого Владимира Карлова, но и всей России на международном уровне.



СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ОБРАЗОВАНИЯ В ДЕТСКОЙ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ. ВКЛАД ПРОФЕССОРА В. А. КАРЛОВА.

Гузева В. И., Гузева О. В., Гузева В. В.

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

Современный этап развития детской эпилептологии в целом характеризуется прогрессом. Это связано, прежде всего, с достижениями в области диагностики, клинической систематики, консервативного и хирургического лечения. Большой вклад в решение этих проблем вносят отечественные неврологи, в частности профессор Карлов Владимир Алексеевич.

По данным ВОЗ, эпилепсия является одним из распространенных неврологических заболеваний, в мире насчитывается более 50 млн человек, больных эпилепсией. Около 500 млн родственников и коллег тем или иным образом участвуют в решении проблем больных эпилепсией, поэтому заболевание имеет важное социальное значение.

Распространенность эпилепсии в популяции достигает 1%. На протяжении всего детства частота новых случаев снижается приблизительно от 150 случаев на 100 000 детей на первом году жизни, до 60 на 100 000 — между 5-9 годами жизни и 45-50 на 100 000 — у детей старшего возраста. Общее количество больных эпилепсией увеличивается с возрастом: до 4-5 лет оно составляет примерно 3,5 случая на 1000, между 5-6 и 9-10 годами жизни — 4,5 на 1000 и между 11 и 15-16 — 5 на 1000. В более развитых странах 4-5 детей из 1000 имеют проявления эпилепсии, в то время как в развивающихся странах этот показатель в 1,5-2 раза выше.

Следует отметить, что важным условием адекватной медикаментозной терапии у детей является ранняя дифференциальная диагностика эпилептических и неэпилептических пароксизмальных расстройств сознания и определение формы эпилепсии.

В обследовании детей с эпилепсией важное диагностическое значение сохраняет электроэнцефалография, позволяющая выявить особенности функционального состояния мозга. В большинстве регионов России выделены кабинеты для приема больных эпилепсией, в т.ч. детей, однако не везде имеется необходимое современное техническое оборудование и возможность проведения видео-ЭЭГ-мониторинга.

В течение четырех лет, с 2005 по 2009 г., комиссия ILAE по Классификации принимала меры по приданию классификации современного характера (Berg A. T. et al., 2010). Эти меры не заменяли существующие модели полностью, а способствовали более удобному их использованию. Предпринята попытка привлечь во внимание постоянно изменяющиеся сферы визуализации и генетики. Удалены неясные термины, касающиеся описания приступа. Подчеркивалось, что термины «фокальный» и «генерализованный» имеют отношение только к приступам. В таблицах 1 и 2 приведены основные изменения касательно классификации эпилепсии.

Карлов Владимир Алексеевич окончил в 1952 г. лечебный факультет 1-го ММИ имени Сеченова и прошел путь от невролога районной больницы до заведующего кафедрой неврологии Московского государственного медико-стоматологического университета.

Вклад Владимира Алексеевича в детскую эпилептологию огромен и неоценим. В. А. Карлов — автор более 700 научных работ. Всего по детской эпилепсии им опубликовано около 75 работ, наиболее значимые из них: 22 статьи в Журнале неврология и пси-

хиатрия им. Корсакова с 1955 г.; более 10 статей в журналах: «Педиатрия», «Вопросы охраны материнства и детства», «Неврология, психиатрия и психосоматика», «Эпилепсия и пароксизмальные состояния», «Неврологический журнал», «Лечащий врач»; монографии: «Эпилепсия»; «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин»; многочисленные тезисы в материалах всероссийских конференций; более 16 статей и тезисов в иностранных изданиях. Во всех этих публикациях отражены актуальные вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения эпилепсии у детей.

Руководство «Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин», опубликованное Владимиром Алексеевичем в 2010 г., представляет собой фундаментальный труд, и отражающий 55-летний опыт изучения эпилепсии, и является настольной книгой практически каждого невролога.

Владимир Алексеевич уже более 50 лет занимается изучением эпилептического статуса у детей. В.А. Карлов и ранее подчеркивал значение типа эпилептической системы в формировании паттерна эпилептического припадка, участвовал в разработке и внедрении системы ургентной этапной терапии эпилептического статуса, что способствовало улучшению качества оказания медицинской помощи детям с эпилепсией. Опубликован ряд его работ, посвященных данной проблеме: «К клинике, патогенезу и лечению эпилептического статуса малого припадка» — материал совместной научной конференции лечебно-профессиональных учреждений Куйбышевского района, больниц городского подчинения и институтов МЗ РСФСР (1965); «Эпилептический статус» (1974); «Судорожный эпилептический статус» — Неврологический журнал. 2000; 3 (5): 7-9; «Судорожный и бессудорожный

Старый термин и концепция	Новый термин и концепция
<i>Этиология</i>	
Идиопатические: предположительно генетические	Генетические: генетический дефект вносит прямой вклад в развитие эпилепсии, в то время как приступы являются основным симптомом заболевания
Симптоматические: вторичные по отношению к известному или предполагаемому нарушению в головном мозге	Структурные: вызванные структурной аномалией, имеющей установленную связь с повышенным риском приступов Метаболические: вызванные метаболическим расстройством, поражающим головной мозг Иммунные: при наличии данных за аутоиммунный воспалительный процесс в ЦНС Инфекционные: эпилепсия как стойкое остаточное явление инфекции
Криптогенные: предположительно симптоматические	«Неизвестная причина»: причина неизвестна и может быть генетической, структурной, метаболической, иммунной или инфекционной

Таблица 1. Новое в классификации и терминологии эпилепсии, основные аспекты.

Старый термин и концепция	Новый термин и концепция
<i>Приступы</i>	
Генерализованные: первое изменение указывает на первоначальную вовлеченность обоих полушарий	Генерализованные: возникающие и быстро распространяющиеся внутри билатерально распределенных нейронных сетей
Фокальные: первые изменения указывают на активацию системы нейронов в ограниченном участке одного из полушарий	Фокальные: возникающие в пределах нейронной сети, ограниченной одной гемисферой
Спазмы не упоминаются	Добавление эпилептических спазмов; отнесение к группе неизвестных в силу малой доказательности для классификации в качестве фокальных, генерализованных либо и тех, и других
Сложные, простые парциальные, вторично-генерализованные	Применявшийся ранее термин отвергнут для поддержки более точного описания фокальных приступов согласно иктальной семиологии
<i>Эпилепсии</i>	
Генерализованные: эпилепсии с генерализованными приступами	Применявшийся ранее термин отвергнут
Фокальные: эпилепсии с фокальными приступами	Применявшийся ранее термин отвергнут
<i>Основные изменения в терминологии и концепциях классификации эпилепсии и приступов: Berg A. T., Berkovic S.E, Brodie M. J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. 2005-2009. Epilepsia. 2010; 51; 676-685.</i>	

Таблица 2. Основные изменения в терминологии и концепции классификации эпилепсии и приступов.

эпилептический статус» (2007); «Абсансный статус бессудорожных припадков как дебют эпилептической энцефалопатии» — Неврологический журнал. 2008; 13: 59-61; «Дебют эпилептической энцефалопатии со статусом абсансов» (Совместно с Румянцевой Т.С.) — Неврологический журнал. 2009; 1: 29-32; «Clinico-electrographic variants of absence status epilepticus» — The Innsbruck Colloquium on Status epilepticus. April 2-4, 2009; 38; «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин» — руководство для врачей (2010) и другие.

В настоящее время тема эпилептического статуса остается достаточно актуальной и до конца не изученной. Предложено новое определение эпилептического статуса: «Эпилептический статус — это состояние, возникшее в результате нарушения механизмов, ответственных за окончание судорог, или инициализации механизмов, которые приводят к продолженным судорогам (после временной точки 1). Это состояние может иметь долгосрочные последствия (после временной точки 2), включающие гибель нейронов, повреждение нейронов и нарушение нейрональных связей, в зависимости от продолжительности судорог» (Eugen Trinka et al. Epilepsia. 2015; 56 (10): 1515-1523).

Это определение концептуальное и основано на двух величинах: первая — продолжительность приступа и временной точки (точка 1) после которой судороги должны быть отнесены к «продолженной судорожной активности». Вторая временная точка (точка 2) это время продолжающейся судорожной активности, после которой есть риск возникновения долгосрочных последствий.

При тонико-клоническом статусе обе временные точки (точка 1 на 5 мин. и точка 2 на 30 мин.) основаны на результатах изучения экспериментальных моделей у животных. Они нуждаются в дальнейшем исследовании и обосновании.

Для классификации эпилептического статуса предложено четыре направления: семиология, этиология, ЭЭГ корреляты и возраст. Классификация эпилептического статуса (ЭС) по семиологии включает следующее разделение:

А — с видимыми моторными симптомами;

A1 — судорожный ЭС (синоним — тонико-клонический):

- A1a — генерализованный судорожный;
- A1б — фокальное начало с вторичной генерализацией;
- A1в — неизвестно фокальный или генерализованный.

A2 — миоклонический ЭС:

- A 2a — с комой;
- A 2б — без комы.

A3 — фокальный моторный ЭС:

- A3a — повторяющиеся фокальные моторные судороги;
- A3б — эпилепсия парциальная продолженная;

- A3в — адверсивный статус;
- A3г — окулоклонический статус;
- A3д — иктальный парез (т.е. фокальное подавление).

A4 — тонический ЭС;

A5 — гиперкинетический ЭС.

В — без видимых моторных симптомов (бессудорожный статус).

V1 — бессудорожный ЭС с комой;

V2 — бессудорожный ЭС без комы:

- V2a — генерализованный:
 - V2аа статус типичных абсансов;
 - V2аб статус атипичных абсансов;
 - V2ав статус абсансов с миоклониями.
- V2б — фокальный:
 - V2ба без нарушения сознания (продолженная аура, с психо-вегето-висцеральными симптомами);
 - V2бб афатический статус;
 - V2бс с нарушением сознания
- V2с — неизвестно генерализованный или фокальный:
 - V2са вегетативный статус.

По этиологии ЭС разделяют по следующим признакам.

С известной причиной (то есть симптоматический):

- острый (то есть инсульт, интоксикация, малярия, энцефалит и др.);
- отдаленный (то есть посттравматический, постэнцефалитический, постинсультный и др.);
- прогрессирующий (то есть опухоль мозга, болезнь Лафора или др. деменции);
- эпилептический статус при определенных электроклинических синдромах.

С неизвестной причиной (то есть криптогенный).

Термины «идиопатический» или «генерализованный» не применяются для обозначения этиологии. Например, у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией эпилептический статус может быть симптоматический (на фоне отмены АЭП).

В настоящее время отсутствует доказательная база по ЭЭГ-критериям эпилептического статуса. На основании описательных исследований и консенсусов предложена следующая классификация.

— *Локализация:* генерализованная (включая билатерально синхронную активность), латерализованная, билатеральная независимая, мультифокальная.

— *Название паттерна:* периодические разряды, ритмичная дельта-активность или спайк-волновая/остро-волновая и подтипы.

— *Морфология:* острота, количество фаз (например, трехфазная морфология), абсолютная и относительная амплитуды, полярность.

— *Временные характеристики:* распространенность, частота, продолжительность, суточная продолжительность паттерна и индекс, начало (внезапное или постепенное), динамика (развивающийся, флуктуирующий или статичный).

Материалы форума

— *Модуляции:* стимул-индуцированный или спонтанный эффект вмешательства (медикаментозного) на ЭЭГ.

Согласно возрасту выделяют:

- неонатальный (0-30 дней);
- ранний детский (1 мес. — 2 года);
- детский (старше 2 лет — до 12 лет)
- подростковый и взрослый (старше 12 лет — до 59 лет);
- пожилой (60 и более лет).

Вклад Владимира Алексеевича Карлова в детскую эпилептологию не ограничивается большим количеством публикаций, он оказывает неоценимую консультативную помощь детям и подросткам со всей России, активно участвует в научно-практических

конференциях, в т.ч. посвященных детской эпилептологии. Владимир Алексеевич неоднократно выступал и был модератором на секциях, посвященных эпилепсии, на ежегодно проводимом в Санкт-Петербурге Балтийском конгрессе по детской неврологии. Владимир Алексеевич принимал активное участие в подготовке клинических рекомендаций, касающихся детской эпилепсии, и особенностям эпилептического статуса у детей.

Владимир Алексеевич Карлов неоднократно принимал участие в экспертных советах по эпилепсии, в т.ч. по лечению у детей.

Благодаря развитию науки и эпилептологии, в частности, появляются новые препараты для лечения эпилепсии. Например, перампанел является пер-

Группы слушателей	Число слушателей (%)	Число оценок до проведения обучения			Число оценок по завершению обучения		
		отлично	хорошо	удовлетворительно	отлично	хорошо	удовлетворительно
Ординаторы второго года обучения	9 (12,86%)	4 (44,44%)	2 (22,22%)	3 (33,33%)	9 (100%)	—	—
Ординаторы первого года обучения	11 (15,71%)	—	6 (54,55%)	5 (45,45%)	2 (18,18%)	9 (81,82%)	—
Интерны	8 (11,43%)	—	4 (50%)	4 (50%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	2 (25%)
Студенты	42 (60%)	1 (2,38%)	14 (33,33%)	27 (64,29%)	5 (11,90%)	20 (47,62%)	17 (40,48%)
Всего	70 (100%)	5 (7,14%)	26 (37,14%)	39 (55,71%)	17 (24,29%)	34 (48,57%)	19 (27,14%)

Таблица 3. Успеваемость групп слушателей до проведения обучения и после его завершения, оцениваемая по пятибалльной шкале.

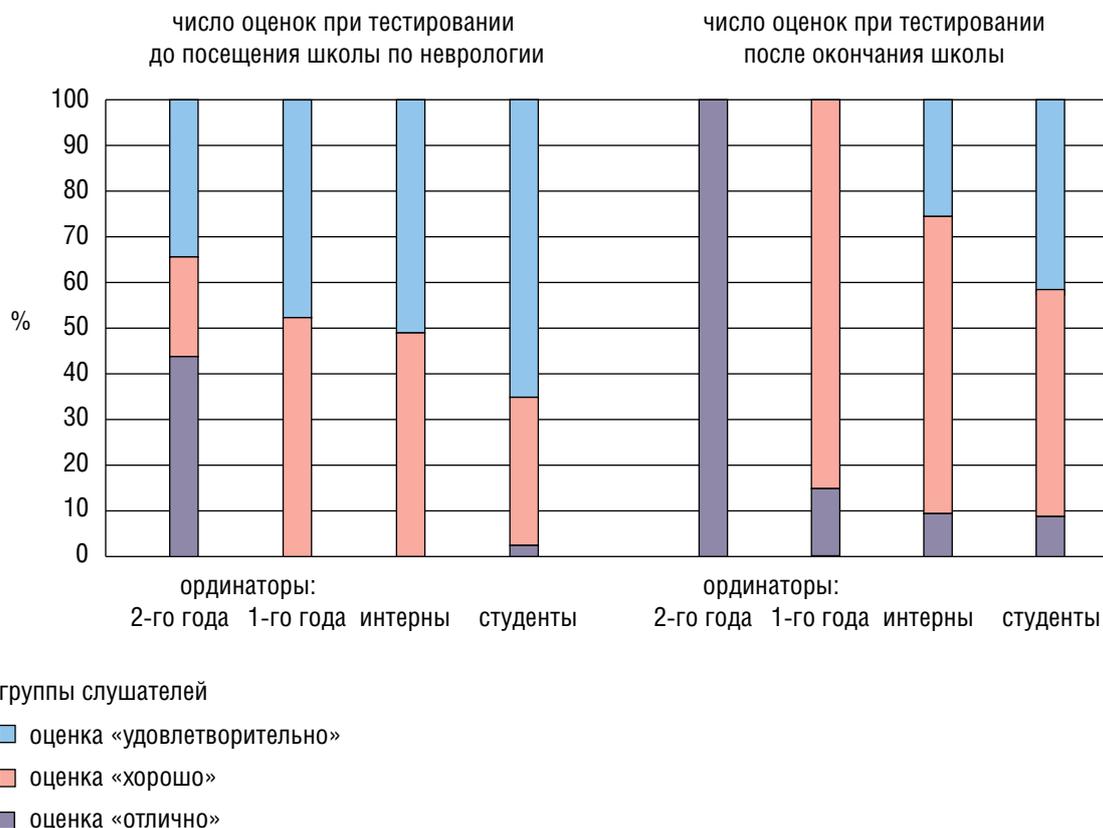


Рисунок 1. Улучшение знания материала по неврологии в группах слушателей в результате обучения.

вым в своем классе селективным неконкурентным антагонистом AMPA глутаматных рецепторов, назначается подросткам с 12 лет; зонисамид блокирует потенциал-чувствительные натриевые и кальциевые каналы, усиливает тормозное влияния ГАМК, используется в составе дополнительной терапии фокальных приступов у детей с 6 лет; руфинамид является производным триазола, его механизм действия до конца не изучен, применяется для лечения синдрома Леннокса-Гасто у детей с 4 лет.

Совершенствуются лекарственные формы широко известных противоэпилептических препаратов для удобства их применения у детей, например, препарат вальпроевой кислоты депакин. Депакин-хроносфера в виде гранул имеет широкий спектр действия, нормотимический эффект. Депакин для инъекций — лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенных инъекций. Появились новые формы леветирацетама (кепра): 10% пероральный раствор, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Владимир Алексеевич Карлов уделяет большое внимание дипломному и последипломному образованию неврологов и врачей других специальностей, в т.ч. ежегодно выступает с докладами на Балтийском конгрессе по детской неврологии, на котором ежегодно присутствуют более 1200 неврологов, студентов, ординаторов, интернов и врачей других специальностей.

Студенты, интерны и ординаторы кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПбГПМУ проходили тестирование в Школе по эпилептологии до и после внедрения в обучение руководства В.А. Карлова «Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин».

Первый опрос состоялся до проведения лекций, занятий и изучения Руководства, второй — после. Каждый тестируемый отвечал на вопросы и получал оценки по 100-бальной шкале, которые округлялись

до значений, кратных 5. На «отлично» оценивался ответ, за который получены 90, 95 или 100 баллов, оценка «хорошо» проставлялась при получении 80 или 85 баллов, «удовлетворительно» — 70 или 75 баллов. Баллы по всем темам суммировались и вычислялось их среднее значение, которое определяло итоговую оценку: «отлично» — при среднем балле не менее 90, «хорошо» — если средний балл составлял от 80 до 90, и «удовлетворительно» — если средний балл оказывался в пределах от 70 до 80.

Анализ данных успеваемости различных групп слушателей показал (см. табл. 3), что уровень знаний по эпилептологии непрерывно снижался в порядке расположения следующих категорий: наивысшие знания оказались у ординаторов второго года обучения, ниже — у ординаторов первого года обучения, еще ниже — у интернов и самые слабые знания — у студентов. Однако во всех категориях слушатели показали значительно лучшее знание материала после завершения обучения.

Итоговые оценки до проведения обучения и после его завершения приведены в таблице 3.

Изменение успеваемости в группах слушателей представлено на рисунке 1.

В образование врачей, включая биомедицинскую этику в эпилептологии, большой вклад вносит также академик Российской академии естественных наук, Заслуженный работник Высшей школы РФ, доктор философских наук, профессор Михаловска-Карлова Екатерина Петровна, супруга В.А. Карлова.

Владимир Алексеевич Карлов пользуется непрекаемым авторитетом как в нашей стране, так и за рубежом. Он заслужил глубокое уважение и признательность за его научные достижения в области неврологии, основанные на трудолюбии и глубине познаний, за его человеческие качества, которые проявляются при общении с коллегами и лечении больных, за его заботу о молодых ученых, стремление передать им свой опыт и знания.

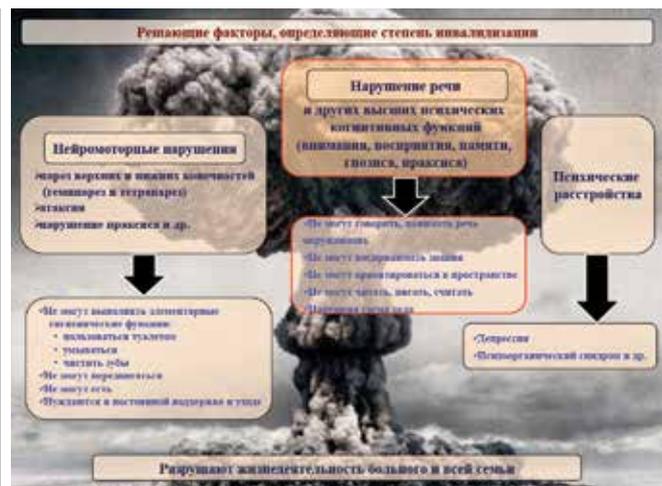
НЕЙРОПСИХИАТРИЯ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

Шкловский В. М.

Центр патологии речи и нейрореабилитации клиническая база Московского НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ



Слайд 1.



Слайд 2.

- В клинике цереброваскулярных заболеваний, в частности, при очаговых поражениях головного мозга в результате инсульта или черепно-мозговой травмы, риск возникновения эпилепсии огромен. К заболеваниям, которые существенно осложняют лечебно-реабилитационный процесс после черепно-мозговой травмы и инсульта относят эпилепсию. Если популяционный риск эпилепсии составляет 0,5%, то вследствие закупорки сосудов – повышается в 20 раз, при субарахноидальном кровоизлиянии может превышать в 50 раз. Наличие острых припадков увеличивает риск развития постинсультной эпилепсии в течение двух лет на 30 % и более.

Слайд 3.

- Вторая группа, составляющая основной контингент стационарного подразделения ЦПРИН – больные с черепно-мозговой травмой. Тяжелая и умеренная ЧМТ повышает риск развития припадков у детей соответственно в 27,26 и 7,09 раза. При поражении одной доли головного мозга риск возникновения припадков составляет 30 %, в то время как при более обширных поражениях возможность развития эпилепсии возрастает до 45%.
- Постоянное участие в клинических разборах и консультациях больных профессора В.А. Карлова в течение многих лет позволяет решить сложнейшие проблемы лечения и нейрореабилитации.

Слайд 4.

В. А. КАРЛОВ – ВКЛАД В НЕОТЛОЖНУЮ НЕВРОЛОГИЮ

Гусев Е. И.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Слайд 1.



Слайд 2.

Е В Р О П А :

ИССЛЕДОВАНИЯ, ВЫПОЛНЕННЫЕ В 28 СТРАНАХ,
ПОКАЗЫВАЮТ, ЧТО **25 %** НАСЕЛЕНИЯ СТРАДАЕТ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

РАСХОДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ ЭТИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СОСТАВЛЯЮТ **35 %** ОТ ВСЕХ РАСХОДОВ НА
ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

P. Andlín-Sobocki et al.,
Eur. J. Neurol., 2005, 12 (suppl. 1)

Слайд 3.

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ИНСУЛЬТ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

≈ 142 млн НАСЕЛЕНИЕ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

≈ 450.000 НОВЫХ СЛУЧАЕВ ЕЖЕГОДНО

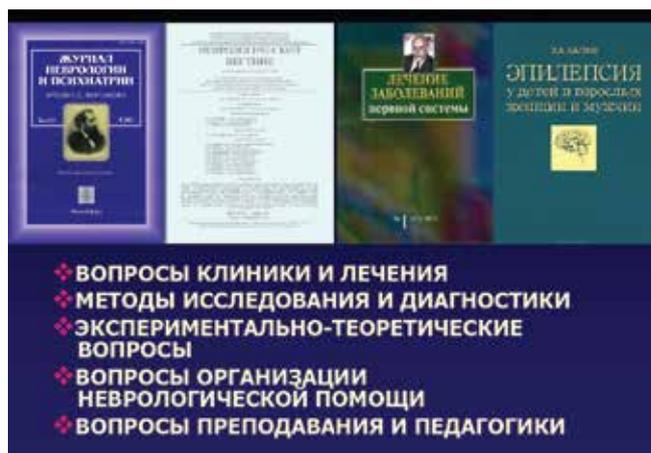
≈ 3,2 СЛУЧАЯ НА 1.000 НАСЕЛЕНИЯ В ГОД

Национальная ассоциация
по борьбе с инсультом, 2012

Слайд 4.



Слайд 5.



Слайд 6.



Слайд 7.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@jibis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

Незнанов Н. Г., Акименко М. А., Михайлов В. А.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева

1909 г. был богат событиями, которые способствовали развитию учения об эпилепсии. 30 августа 1909 г. в отеле «Бристоль» на Международном Медицинском Конгрессе в Будапеште была организована «Интернациональная Лига по борьбе с эпилепсией».

Академик В. М. Бехтерев «принял участие в конструировании Лиги» наравне с такими известными учеными, как K. Alt, W. J. Friedlander, R. Sommer, A. Tamburini. Лига имела Постоянное Бюро, расположенное в Будапеште.

Международная противоэпилептическая лига (МПЭЛ) была основана не как ассоциация национальных организаций, а как главным образом международное общество с индивидуальным членством. Однако с самого начала это явилось поощрением для создания национальных комитетов и эти комитеты стали ядром тех национальных филиалов, которые сегодня вместе составляют членство МПЭЛ. Первые национальные комитеты были основаны уже в 1910 г., и в разных странах это было сделано по-разному.

Одним из первых национальных комитетов была Русская лига для борьбы с эпилепсией, которая была учреждена 5.01.1910 г. на III Съезде российских психиатров в Санкт-Петербурге.



Групповое фото участников съезда во время товарищеского ужина 26 декабря 1909 г.

Это важное событие в развитии нейронаук в России произошло по инициативе выдающегося отечественного невролога и психиатра академика В. М. Бехтерева (1857-1927), Председателя Съезда и Президента Санкт-Петербургского Психо-Неврологического Института.



Организационный комитет III съезда отечественных психиатров. (Слева направо) Л. М. Пуссеп, В. М. Бехтерев, П. Я. Розенбах, Н. Ю. Смелов, П. А. Останков, С. М. Добрагаев, А. Н. Карпинский, О. А. Четотт, А. Э. Бари.

Девятая Резолюция III Съезда отечественных психиатров гласила «Основать Русскую Лигу для борьбы эпилепсией... Центральное Бюро Комитета Русской Лиги имеет постоянное пребывание в С.-Петербурге при Психо-Неврологическом Институте».

В состав Центрального бюро Комитета Лиги вошли академик В. М. Бехтерев (председатель), его ученики и сотрудники — В. Я. Анфимов (1885-1958) — секретарь Русской Лиги и А. С. Грибоедов (1875-1944) (Санкт-Петербург), доктор медицины А. А. Сухов (1872-1929) — Стрекаловская больница (Москва). В дальнейшем в состав «Лиги» были введены:

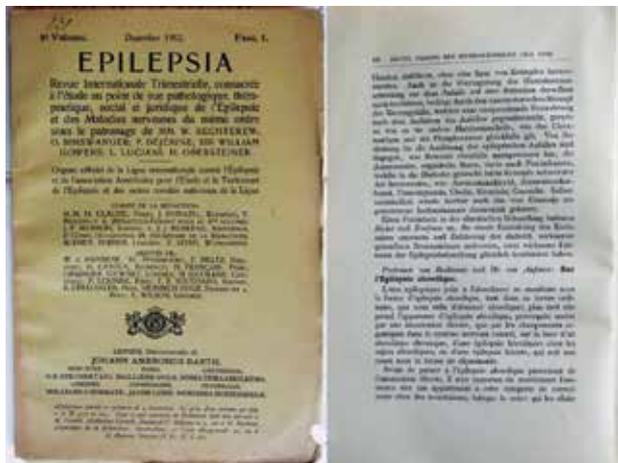
1. Юлий Карлович Белицкий (1872-1961), который совместно с В. Я. Анфимовым разработывал проект устава «Русской Лиги»;

2. Василий Алексеевич Гиляровский (1876-1959) — известный психиатр;
3. Владимир Александрович Муратов (1865-1916) — директор психиатрической лечебницы в Саратове;
4. Борис Савельевич Грейндерберг — известный невропатолог в Харькове;
5. Людвиг Мартинович Пуссеп (1875-1942) — нейрохирург Психо-Неврологического Института;
6. Давид Иосифович Орбели — врач больницы нервных и душевных болезней в Тифлисе;
7. Сергеев Леонид Аггевич — доктор Окружной Лечебницы в Казани;
8. Осокин Николай Евграфович (1877-1949) — в 1907 г. — ординатор клиники при кафедре нервных и душевных болезней Казанского университета, в 1909 — сотрудник Саратовского университета.

Структура и задачи Русской Лиги для борьбы с эпилепсией полностью соответствовали структуре и задачам Международной Лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE), с учетом национальных особенностей и традиций России:

1. Содействие строительству клиник для лечения больных эпилепсией в России и, в частности, первой в Петербурге эпилептологической клиники при Психо-Неврологическом Институте;
2. Накопление материалов по статистике, лечению и признанию больных эпилепсией;
3. Изучение вопросов патогенеза и терапии эпилепсии, а также экспериментально-психологического исследования болезни;
4. Выработка классификации эпилепсии;
5. Организация пересмотра охраны правового положения больных эпилепсией и т.д.

По предложению Дж. Донат (Будапешт) и Л. Дж. Дж. Мускенс (Амстердам) органом «Лиги» было решено сделать журнал «Epilepsia», в создании которого также принял участие В.М. Бехтерев, являвшийся членом его редакционного совета.



Публикация В. М. Бехтерева и В. Я. Анфимова «Алкогольная эпилепсия», 1912 г.

Вскоре в редакционный совет журнала вошли, кроме В. М. Бехтерева, известные российские ученые Ю. К. Белицкий (1872-1961), П. И. Ковалевский (1850-1930) и В. К. Рот (1848-1916).

В 1912 г. в разделе «Оригинальные статьи» журнала «Epilepsia» была опубликована работа В. М. Бехтерева и В. Я. Анфимова «Алкогольная эпилепсия». Эта работа была доложена в Цюрихе на Международном съезде Лиги по борьбе с эпилепсией, и русский доклад стал программным в работе международного съезда. В 1914 г. в журнале «Epilepsia» была опубликована широко известная работа В. М. Бехтерева и Л. М. Пуссеп «Хирургия при душевных болезнях». В 1914 г. Фриц Лёб (Мюнхен) опубликовал библиографию эпилепсии, где имеются указания на работы В. М. Бехтерева, Л. М. Пуссеп, В. Я. Анфимова, А. А. Сухова.



Научные направления международного журнала «Эпилепсия»

В. М. Бехтерев придавал особое значение вопросам, связанным с изучением и лечением больных эпилепсией, учитывая медицинскую, социальную значимость заболевания и его распространенность.

В докладе «Вопросы нервно-психического здоровья в населении России» В. М. Бехтерев сообщил, что из 300 000 душевно-больных в России в начале XX в. 100 000 были больны эпилепсией. При этом во всех психиатрических учреждениях державы (считая земские, городские, правительственные и частные заведения) насчитывалось всего 35 000 кроватей. В 9-й резолюции III Съезда первым пунктом значилось постановление о «содействии скорейшему осуществлению клиник для эпилептиков в России, в частности уже намеченной при Психо-Неврологическом Институте первой эпилептологической клиники в Санкт-Петербурге». В связи с этим В. М. Бехтерев объявил на съезде о строительстве в структуре Психо-Неврологического Института отдельной «Клиники для эпилептиков» на 40 кроватей. Строительство началось на частное пожертвование М. П. Скоропадского (25 тыс. рублей) и затем была выделена субсидия Правительства в размере 70 тыс. рублей. К сожалению, начало Первой мировой войны прервало строительство, но те помещения, которые успели построить, были приспособлены под нейрохирургический госпиталь.



Клиника для лечения больных эпилепсией (арх. Р.Ф. Мельцер).

К 1917 г. (с 1861 по 1917 г.) в России было опубликовано 2459 работ отечественных и зарубежных ученых (они были представлены приблизительно в равных соотношениях), посвященных различным аспектам эпилепсии.

1 марта 1918 г. в структуре Психо-Неврологического Института был создан первый в России Нервно-Хирургический институт на 150 кроватей, директором которого был назначен ученик В. М. Бехтерева, первый нейрохирург России, профессор Л. М. Пуссет.

Этот Институт просуществовал не более полутора лет, однако сумел накопить уникальный клинический опыт, в частности, по поводу эпилепсии было проведено 327 операций, из которых большую часть сделал Л. М. Пуссет.



Л. М. Пуссет и В. М. Бехтерев

События, произошедшие в России в 1917 г., надолго приостановили работу Русской Лиги по борьбе с эпилепсией. Однако медико-социальный и экономический аспекты проблемы эпилепсии, особенно после Великой Отечественной войны 1941-1945 гг., заставили вновь обратиться к этому вопросу. Эпилепсия была выделена в самостоятельную клиническую проблему. Были созданы соответствующая проблемная комиссия и головное учреждение — Институт клинической и экспериментальной неврологии в Тбилиси во главе с академиком П. М. Сараджишвили.

Известно, что 9 сентября 1965 г. на Конгрессе ILAE в Вене Президент ILAE Фрэнсис Л. Макнагтон приветствовал персонально академика П. М. Сараджишвили и специального представителя Всемирной организации здравоохранения профессора Б. А. Лебедева (директор института им. В. М. Бехтерева с 1961 по 1964 г.), предлагая расширение сотрудничества ученых.

Это сотрудничество состоялось, но в силу различных обстоятельств работа Российской противоэпилептической Лиги, входящей в Международную Лигу борьбы с эпилепсией, возобновилась лишь в 1993 г. Возглавил ее работу профессор Г. С. Бурд. С 1998 г. по настоящее время президентом Российской противоэпилептической Лиги является профессор Г. Н. Авакян; профессор А. Б. Гехт — генеральный секретарь Российской Лиги, член Европейской Комиссии ILAE.

Российская Противоэпилептическая Лига вносит весомый вклад в деятельность ILAE. Российские ученые принимают активное участие в работе международных и европейских эпилептологических конгрессов, их работы публикуются в журналах «Epilepsia», «Seizure» и других авторитетных международных изданиях.

В рамках конгресса «Человек и лекарство» под эгидой ILAE и Российской Противоэпилептической Лиги в Москве ежегодно проходят широкомасштабные международные конференции по проблеме эпилепсии с участием ведущих эпилептологов Российской Федерации и мира.



Руководители РПЭЛ

Основные направления работы РПЭЛ:

- эпидемиология эпилепсии;
- совершенствование диагностики эпилепсии;
- экспериментальное и клиническое изучение эпилептогенеза и пароксизмальных состояний;
- изучение эффективности новых антиконвульсантов;
- оценка качества жизни больных эпилепсией;
- постдипломная подготовка специалистов;
- организация помощи больным эпилепсией.

В 2010 г. в Санкт-Петербургском психоневрологическом институте им. В. М. Бехтерева был проведен конгресс, посвященный 100-летию Российской Противо-

Материалы форума

эпилептической Лиги. В Конгрессе приняли участие все ведущие эпилептологи России и зарубежные ученые, в частности, Президент Всемирной противоэпилептической Лиги профессор П. Вольф (Дания).



Открытие Конгресса «Российская эпилептология в современном мире» (17.02.2010).

К открытию Конгресса была издана коллективная монография «Эпилепсия» (СПб, 2010, 960 стр.), объединившая работы 46 ведущих эпилептологов России.



Юбилейный выстрел в честь открытия конгресса произведен патриархом российской эпилептологии — профессором В.А. Карловым

105-я годовщина РПЭЛ также была отмечена всероссийской конференцией с международным участием «Эпилептология в системе нейронаук», в которой приняли участие 298 специалистов из России и зарубежных стран. Президентом ILAE профессором Э. Перукка было написано приветственное слово участникам конференции, Президент Российской противоэпилептической Лиги профессор Г.Н. Авакян принял активное участие в ее организации и сделал доклад на Пленарном заседании, посвященный достижениям отечественных и зарубежных ученых в области диагностики и лечения эпилепсии. Всего на конференции ведущими отечественными и зарубежными учеными было сделано свыше 50 докладов по наиболее актуальным вопросам эпилептологии.



Фотоотчет конференции «Эпилептология в системе нейронаук», посвященной 105-летию Российской Противоэпилептической Лиги

Конференция состоялась в канун юбилея человека, внесшего неоценимый вклад в развитие отечественной неврологии, эпилептологии и деятельность Российской Противоэпилептической Лиги. 5 января 2016 г. исполнилось 90 лет профессору Владимиру Алексеевичу Карлову. Примечательно то, что и «рождение» Российской Противоэпилептической Лиги в 1910 г. произошло именно 5 января! А случайны ли такие совпадения?

«Неврология длиною в жизнь» — так ярко и точно охарактеризовал жизненный путь Владимира Алексеевича его друг, академик Н.В. Верещагин. Более 60 лет профессор В.А. Карлов отдал делу, которому служит, начиная со скромной должности районного врача Орловской области до одного из патриархов отечественной медицины, члена-корреспондента Российской академии наук, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

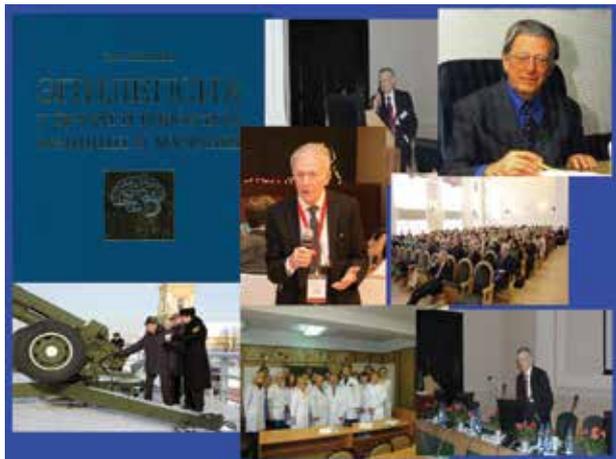
В.А. Карловым за годы его работы создана авторитетная неврологическая школа, основными направлениями которой являются: эпилепсия, неврология лица, нарушения системы гемостаза в неврологической клинике.

Разработанная В.А. Карловым в 1967-1969 гг. и внедренная в нашей стране стратегия ургентной терапии судорожного эпилептического статуса позволила более чем в 3 раза снизить летальность этого самого грозного осложнения эпилепсии.

Концептуальные разработки В.А. Карлова широко известны и признаны во всем мире:

- роль префронтальной коры, как ключевого элемента противоэпилептической защиты;
- очаговое происхождение абсанса;
- патогенез и терапия судорожного и бессудорожного эпилептического статуса;
- эпилепсия у женщин;
- пароксизмальный мозг;

— концепция антидромного механизма боли при корешковой компрессии.



В.А. Карлов является автором более 700 работ, в т.ч. 16 монографий и руководств. В 2010 г. Владимиром Алексеевичем создан уникальный труд «Эпилепсия детей и взрослых, мужчин и женщин» — энциклопедия эпилепсии.

Профессор В. А. Карлов — член Королевского медицинского общества Великобритании, Нью-Йоркской академии наук, Европейской академии эпилептологов, шестикратный номинант биографического справочника «Who is Who in the World», номинант Американского биографического института, Кембриджского биографического центра.

Среди множества заслуженных званий есть еще одно — Владимир Алексеевич — верный и надежный друг Института им. В.М. Бехтерева, Почетный член его Ученого Совета!



Профессор В.А. Карлов в день инаугурации его в качестве Почетного доктора Ученого Совета института им. В.М. Бехтерева

Литература:

1. Акименко М.А. Институт им. В. М. Бехтерева: от истоков до современности (1907-2007). СПб. 2007; 947 с.
2. Вольф П. Эпилепсия в истории. Эпилептология в медицине XXI века. М. 2009; 9-13.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых мужчин и женщин. М. 2010; 718 с.
4. Эпилепсия. Коллективная монография под редакцией Н. Г. Незнанова, В. А. Михайлова. СПб. 2010; 960 с.

В свое время известным немецким анатомом Ф.В. Копшем были сказаны такие слова:

«Анатомию мозга прекрасно знают только двое — бог и Бехтерев».

Вклад профессора В.А. Карлова в сокровищницу отечественной и мировой эпилептологии позволяет нам с уверенностью утверждать: «Тайны эпилепсии наиболее глубоко постигли только двое — Бог и Карлов»!



Дорогой Владимир Алексеевич! Мы любим Вас и гордимся Вами!

Счастья Вам, здоровья и больших успехов во благо отечественной науки!

Эпилепсия – не приговор, а жизнь по особым правилам

В преддверии Всемирного дня больных эпилепсией — «Фиолетового дня» — фармацевтическая компания «Эйсай» организовала мероприятие с участием ведущих экспертов в области эпилептологии.

Ежегодно, 26 марта, отмечается «Фиолетовый день». Его придумала девятилетняя Кессиди Меган, страдающая от этого заболевания. Она сталкивалась с пренебрежением со стороны взрослых и сверстников, которые воспринимали ее состояние неадекватно, считая за легкую степень сумасшествия. Устав от подобного отношения, в 2008 г. Кессиди устроила «Фиолетовый день», чтобы рассказать окружающим о своей болезни, развеять мифы вокруг эпилепсии и оказать поддержку людям с данным диагнозом.

Эпилепсия — одно из самых распространенных хронических неврологических заболеваний. По данным ВОЗ, во всем мире такой диагноз имеют около 65 млн человек. В России зарегистрировано 352 000 пациентов с эпилепсией^{*}. Однако на самом деле людей с данным заболеванием может быть значительно больше^{**}. Несмотря на высокую распространенность эпилепсии, значительная часть населения осведомлена о ней очень плохо.

Владимир Алексеевич Карлов, профессор кафедры нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова (МГМСУ), заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д.м.н.: «*Эпилепсия — социально значимое неврологическое заболевание. Она значительно более распространена, чем болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и детский церебральный паралич вместе взятые. Впрочем, главное отличие эпилепсии от вышеназванных патологий в том, что она потенциально излечима. В последнее время, с появлением на рынке новых препаратов, возможности врача значительно выросли*».

В мировой практике достижение ремиссии (полное исчезновение приступов) при грамотном лечении возможно в 70% случаев^{***}. Однако в России этот показатель значительно ниже⁴, и это может быть обу-

словлено тем, что заболевание трудно диагностировать, пока пациент не обратится с жалобами к врачу, а многие люди скрывают свое состояние и, соответственно, не получают необходимого лечения. Пациенты опасаются стигматизации и дискриминации в обществе, сложностей в трудоустройстве, а также различных запретов, например, на вождение транспортных средств и др. Следует подчеркнуть, что у пациентов с эпилепсией риск внезапной необъяснимой смерти в 24 раза выше в сравнении с общей популяцией^{****}. Именно поэтому так важно своевременно обращаться к врачу и получать грамотное лечение. Большой вклад в образовательную деятельность внесла Российская противоэпилептическая Лига, которая в этом году отметила 105-летний юбилей с момента основания.

Гагик Норайрович Авакян, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, председатель Российской Противоэпилептической Лиги, Заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н.: «*Если пациент жалуется на такие симптомы, как потеря сознания, головокружение, судороги, и др., ему необходимо пройти определенный комплекс обследований, включающий электроэнцефалографию, видеомониторинг и магнитно-резонансную томографию, которые позволят врачу диагностировать эпилепсию и назначить специфическое лечение. Сегодня пациентам доступны препараты с уникальным множественным механизмом действия и удобным режимом приема (один раз в день), что значительно повышает приверженность терапии*».

Кадзухико Масано, директор по планированию и организационным вопросам компании Eisai: «*На российском рынке присутствуют все четыре новейших оригинальных противоэпилептических препарата из нашего портфеля. Мы планируем продолжить работу по обеспечению российских пациентов необходимыми противоэпилептическими препаратами*».

Кроме того, компания проводит ряд благотворительных мероприятий, направленных на повышение осведомленности общества об эпилепсии, а также на социальную адаптацию пациентов.

Кадзухико Масано: «*Очень важно проводить обучающие мероприятия, повышать осведомленность населения о проблемах эпилепсии. Причем необходимо работать как со взрослыми, так и с детьми. Маленьким пациентам особенно трудно бороться с заболеванием, так как на них в гораздо большей степени влияют пред-*

* Статистические материалы Министерства здравоохранения Российской Федерации, департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России.

** Авакян Г. Н. Эпидемиология эпилепсии и оптимизация медикаментозной терапии фокальных эпилепсий. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; Спецвыпуск.

*** De Boer H.M. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2008; 12: 540-546.

**** Alla Guekht et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Research*. 2010; 92: 209-218.

***** Ficker D.M. Sudden Unexplained Death and Injury in Epilepsy. *Epilepsia*. 2000; RII (Suppl. 2): 7-12.

рассудки сверстников и друзей. Из-за этого такие ребята становятся стеснительными, не хотят общаться и заводить новые знакомства. Чтобы помочь им адаптироваться, мы инициировали благотворительные занятия, например, учили группу детей с эпилепсией складывать оригами, организовали классы йоги и т.д. Многие вначале очень стеснялись, однако мы смогли убедить их принять участие в занятиях, и через некоторое время ребята поразили окружающих своими достижениями и широкими улыбками. Мы постараемся приложить все усилия для повышения качества жизни пациентов с эпилепсией в России».

О компании Eisai Co., Ltd.

Компания Eisai Co., Ltd. — одна из ведущих в мире компаний, занимающихся исследованиями и разработкой в области фармацевтики, головной офис которой находится в Японии. Миссия компании Eisai — уделять основное внимание пациентам и их близким, повышать эффективность здравоохранения в соответствии с ориентированным на человека подходом к здравоохранению (human health care, *hhc*). Имея в штате более 10 000 сотрудников по всему миру, работающих в научно-исследовательских отделах, на производственных предприятиях и в маркетинговых дочерних структурах, компания Eisai старается реализовывать подход *hhc* путем создания инновационных продуктов в различных терапевтических

областях с высокой долей нерешенных медицинских проблем, включая онкологию и неврологию.

Миссия компании Eisai, как фармацевтической компании, действующей на мировом уровне, распространяется на пациентов во всех странах и реализуется через инвестиции и участие в партнерских инициативах, ориентированных на повышение доступности лекарственных препаратов в развивающихся странах.

В настоящее время в странах Европы, Ближнего Востока, и Африки компания Eisai реализует четыре противоэпилептических препарата: Файкомпа® (перампанел), Иновелон® (руфинамид), Зонегран® (зонисамид), Эксалиеф® (эсликарбазепина ацетат). Эксалиеф открыт и разработан BIAL. Группа компаний Эйсай вправе регистрировать, продавать и продвигать Эксалиеф в России.

Дополнительная информация о компании Eisai Co., Ltd. представлена на веб-сайте www.eisai.com.

ООО «Эйсай». 121099, РФ, Москва, Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1, Бизнес-центр Лотте Плаза.
Тел.: +7 (495) 580-7026; +7 (495) 580-7027. E-mail: info_russia@eisai.net www.eisai.ru.

EpiGen-RU0048
Март, 2016.