

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ VIII ВЫПУСК 3 2013

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ VIII ВЫПУСК 3 2013
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Колонка редактора

Уважаемые коллеги, дорогие друзья и читатели Русского журнала детской неврологии!

Перед Вами третий выпуск нашего журнала за 2013 год. Журнал открывает передовая статья профессора Андрея Сергеевича Петрухина «Будущее детской неврологии в России», посвященная существующим проблемам и перспективам развития одного из главных направлений медицины в нашей стране.

Традиционно, в нашем журнале представлены материалы, посвященные различным аспектам эпилепсии. Статья, представленная коллективом авторов ИДНЭ им. Святителя Луки (Мухин К.Ю., Миронов М.Б.), посвящена редкому и очень важному для диагностики типу приступов – ингибиторным эпилептическим приступам. Подробно рассматривается семиология и диагностика ингибиторных приступов, а также принципы лечения. Подчеркивается, что эти приступы встречаются значительно чаще, чем диагностируются, и они принципиально отличаются от параличей Тодда. Другая статья коллектива авторов ИДНЭ (Глухова Л.Ю. и соавт.) продолжает цикл публикаций, посвященных клинической электроэнцефалографии. Подробно рассматривается роль электроэнцефалографических активирующих методов (гипервентиляция, фотостимуляция и др.) в диагностике и дифференциальной диагностике эпилептических приступов, а также интерпретация и значение этих методов в клинической практике невролога.

М.Ю. Бобылова (ИДНЭ) и Н.Л. Печатникова (РДКБ) представили подробный обзор зарубежной литературы, посвященный генетическим основам аутистического расстройства.

С глубокой грустью и благодарностью мы вспоминаем Александра Юрьевича Ермакова – известного ученого, опытного врача-эпилептолога, талантливого, творческого человека. Александр Ермаков ушел из жизни 14 августа 2013 года. Он прожил короткую, но яркую и насыщенную жизнь ученого, оставив после себя множество научных трудов, память и благодарность коллег и пациентов.

Традиционно для вас подготовлены тестовые задания, с помощью которых вы можете проверить свои знания по разным разделам неврологии.

Уважаемые коллеги! Мы приглашаем вас к сотрудничеству, обсуждению актуальных вопросов детской неврологии, дискуссиям на страницах Русского журнала детской неврологии. Присылайте нам статьи, обзоры, рецензии, критические замечания, наблюдения из практики, очерки по истории медицины. Информацию о нашем журнале вы можете получить на сайте www.epileptologist.ru, а направлять статьи – по адресу RJCN@epileptology.ru.

*С глубоким уважением, руководитель клиники
Института детской неврологии и эпилепсии
им. Святителя Луки, профессор К.Ю. Мухин*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**Андрей Сергеевич Петрухин
Константин Юрьевич Мухин**

Издатель:

**ООО Редакция «Русский журнал детской неврологии»,
117647, г. Москва, ул. Островитянова, д. 32 кв. 284.**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Петрухин А. С. главный редактор	Россия, Москва
Мухин К. Ю. заместитель главного редактора	Россия, Москва
Алиханов А. А.	Россия, Москва
Белопасов В. В.	Россия, Астрахань
Белоусова Е. Д.	Россия, Москва
Гузева В. И.	Россия, Санкт-Петербург
Заваденко Н. Н.	Россия, Москва
Зыков В. П.	Россия, Москва
Карлов В. А.	Россия, Москва
Кравцов Ю. И.	Россия, Пермь
Мальмберг С. А.	Россия, Москва
Миронов М. Б. (ответственный секретарь)	Россия, Москва
Прусаков В. Ф.	Россия, Казань
Шоломов И. И.	Россия, Саратов
Шатенштейн А. А.	Россия, Москва
Dulac O.	Франция, Париж
Holthausen H.	Германия, Фохтеройд
Ohtahara Sh.	Япония, Окаяма
Suzuki Y.	Япония, Токио

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

Карпова В. И.	заведующий редакцией
Пылаева О. А.	выпускающий редактор
Асадчев С. М.	технический директор
Асадчева Е. С.	компьютерная верстка

Журнал зарегистрирован в Федеральном агентстве по печати и массовым коммуникациям
12 января 2006 года № 12-23 345

Редакция не несет ответственности за содержание и достоверность рекламных материалов.

Воспроизведение опубликованных материалов разрешается по согласованию с редакцией

Мнение Редакционной коллегии может не совпадать с мнением авторов

ISSN 2073-8803 10002

Номер подписан к печати 30 сентября 2013 года
Отпечатано: Типография «ПринтСервисГрупп»
Тираж – 2000 экз.

Адрес редакции:

Москва, ул. Борисовские пруды, дом 13, корпус 2.
Телефон/Факс: (495) 394 8252, (495) 983-09-03
E-mail: RJCN@epileptologist.ru, center@epileptologist.ru
web: www.epileptologist.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Колонка редактора	1
<i>А.С. Петрухин</i> Будущее детской неврологии в России	3
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
<i>Мухин К.Ю., Миронов М.Б.</i> Ингибиторные приступы: семиология и терапия	5
<i>Л.Ю. Глухова, К.Ю. Мухин, М.А. Никитина, Е.И. Барлетова, Е.А. Тутикова</i> Значение электроэнцефалографических активирующих методов в клинической практике невролога	15
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ	
<i>Бобылова М.Ю., Печатникова Н.Л.</i> Генетика аутизма (обзор зарубежной литературы)	31
СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ	
Ермаков Александр Юрьевич	46
ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ	
Тесты (проверьте свои знания)	47
Требования для авторов	48

БУДУЩЕЕ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ В РОССИИ

А.С. Петрухин

A FUTURE OF CHILD NEUROLOGY IN RUSSIA

A.S. Petrukhin

*Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва;
Президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», Москва;
Главный редактор Русского журнала детской неврологии*

Если бы я писал бы эту статью 50 лет назад, то начал бы ее словами: ...Благодаря заботам Партии и Правительства... детская неврология в нашей стране получила большое развитие... Однако, несмотря на то, что у нас есть и партия и правительство, сказать о том, что в нашей стране развивается детская неврология, будет большим преувеличением. Более того, следует констатировать, что специализированные отделения для оказания неврологической помощи детям оснащены хуже, чем какие-либо другие отделения в детских больницах, за очень редким исключением. Ситуация осложняется еще и тем, что и сама специальность «детский невролог» исключена из перечня медицинских специальностей! Предметом исследования детского невролога является мозг человека, а мозг человека – это не только орган, управляющий движениями, но и источник психических процессов, т.е. интеллекта и психики! В зависимости от того, какой удельный вес в популяции составляют дети с нарушениями интеллекта и поведения, и определяется интеллектуальный потенциал общества. Для того, чтобы пробелы в оказании систематизированной и специализированной помощи детям с неврологической патологией не стали ощутимыми для общества (а это чревато не только гуманистическими проблемами, но и сугубо материальными, т.к. ребенок с параличом, отставанием в развитии, нарушением поведения требует ухода и больших материальных затрат), необходимо принятие срочных мер для возрождения этой медицинской специальности. Детская неврология, как раздел медицинской науки и как врачебная специальность, стала развиваться в России наравне с другими передовыми в научном отношении странами, что связано с деятельностью таких ученых как В.М. Бехтерев и мн. др. Однако, несмотря на

это, в России до сих пор нет института детской неврологии. Исследование мозга человека требует применения целого ряда высокотехнологичных и дорогостоящих методов (как с научной, так и с практической целью). К ним относятся и методы высокоразрешающей нейровизуализации, биохимические и иммунологические исследования, морфологические методы, включая гистохимические и ультраструктурные исследования и, конечно же, молекулярно-генетические. Оппоненты могут возразить, что все эти методы применяются в нашей стране. Однако, на самом деле, эти исследования проводятся очень фрагментарно, формально и в большинстве случаев некачественно, при их высокой стоимости. Например, можно ли провести биопсию мышц больному с мышечной дистрофией в любом городе Российской Федерации, кроме Москвы и Санкт-Петербурга? А исследовать такую рутинную функцию, как функция внешнего дыхания, или провести такое обязательное исследование как электромиография? А ведь такой опыт был. Еще в 1975 г. академиком Л.О. Бадаляном был организован Всероссийский нервно-мышечный Центр, в котором проводилось изучение этих заболеваний и оказывалась практическая помощь больным. С распадом Советского Союза перестал функционировать и данный центр, и сейчас этой проблемой в Москве занимаются лишь отдельные энтузиасты (д.м.н. С.А. Мальмберг и Дадали Е.Л.).

В последние годы получили большое развитие биохимические и молекулярно-генетические исследования, осуществляемые во Всероссийском медико-генетическом Центре, и Минздравом было принято решение о создании специализированного отделения в Российской детской клинической больнице. Однако это только одно отделение на всю Россию! Между тем, генетические исследова-

ния свидетельствуют о том, что каждый двухсотый человек в популяции является носителем митохондриального гена и совокупная частота метаболических заболеваний незначительно отстает от таких распространенных болезней, как сахарный диабет и бронхиальная астма. Конечно же, среди них есть и т.н. «орфанные» (редко встречающиеся) болезни, но, тем более, для их выявления нужно зачастую провести весь спектр биохимических и молекулярно-генетических исследований, чтобы установить точный диагноз. В соответствии с этическими требованиями XXI века, точный диагноз, каким бы трудным он не был, должен быть установлен при жизни больного. Тем более, это касается наследственных болезней, так как точный диагноз необходим не только для выбора метода лечения (когда это возможно), но и для уточнения риска повторного рождения ребенка с этой патологией в семье и проведения медико-генетического консультирования.

Значительно лучше в последнее десятилетие обстоит дело с диагностикой эпилепсии. Не по указанию свыше, а по собственной инициативе на местах организованы специализированные диагностические Центры. Результат очевиден – вы не увидите больше на улице детей, бьющихся в эпилептическом приступе, потому что сейчас есть все возможности для установления точного диагноза эпилепсии и правильного подбора терапии. Это было достигнуто в результате непрерывной образовательной и организационной работы коллектива ученых в течение полутора десятилетий. Можно назвать и фамилии специалистов-неврологов, развивших в нашей стране эпилептологию до мирового уровня. Их хорошо знают практические врачи в нашей стране и за рубежом, тем не менее, хотелось бы еще раз упомянуть их имена: проф. Мухин К.Ю., Воронкова К.В., Холин А.А. и др. Тем более, что коллектив этот расформирован, и это уже история, к сожалению, типичная для нашей страны. Но и в области эпилептологии сохраняется потенциал для развития: необходимо совершенствовать электрофизиологию, для этого следует ввести отдельную специальность, разрабатывать хирургическую диагностику и хирургию эпилепсии. Необходимо совершенствовать образование врачей и внедрять международный опыт.

Следующая важная и не менее значимая проблема: диагностика и лечение инфекци-

онных и демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Начиная с 30 гг. XX-го столетия были достигнуты значительные успехи в изучении нейроинфекций, связанные с именами таких отечественных ученых, как Л.А. Зильбер, М.С. Маргулис, М.П. Чумаков и многие другие. Однако в последние годы заметны проблемы, как и в области определения возбудителя, так и в сфере иммунологических исследований. Во-первых, эти исследования не всегда возможны и в большинстве случаев недоступны; во-вторых, качество этих исследований не достаточно высоко. Получено очень много ложноположительных результатов, а ведь от идентификации возбудителя зависит жизнь пациента! В области демиелинизирующих заболеваний и хронических инфекционных болезней нервной системы также необходимо совершенствование лабораторной службы, но, и в первую очередь, требуется повышение квалификации медицинского персонала. Это может быть достижимо только при непрерывно продолжающемся образовании врачей. В этой сфере медицины также необходимо создание региональных специализированных центров. Однако не следует забывать, что в первую очередь должна быть осуществлена подготовка квалифицированных кадров, и уже для них – сформирована структура и подобрано оборудование. По принципу: не людей к приборам и зданиям, а к людям – и здания и оборудование!

Так, для чего же нужен научно-исследовательский институт детской неврологии? Прежде всего, для разработки стратегии научных исследований в области изучения мозга ребенка, для координации исследовательских работ, проводимых коллективами кафедр медицинских ВУЗов (с учетом того, что кафедры решают частные задачи), для проведения популяционных исследований по распространенности заболеваний нервной системы. В практическом отношении, именно научно-исследовательский институт должен разрабатывать диагностические шкалы и протоколы лечения и проводить лонгитудинальные исследования эффективности лечения неврологических больных. Меры по реформированию здравоохранения надо принимать сейчас, иначе будет поздно! Необходимо не забывать, что интеллект нации составляет каждый отдельный член общества и народов, населяющих нашу страну!

ИНГИБИТОРНЫЕ ПРИСТУПЫ: СЕМИОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов

INHIBITORY MOTOR SEIZURES: SEMIOLOGY AND THERAPY

K.Yu. Mukhin, M.B. Mironov

Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва

Статья посвящена редкому и уникальному типу эпилептических приступов – «ингибиторным приступам», характеризующимся невозможностью выполнить произвольное движение при сохранности сознания. Точная распространенность приступов этого типа не известна, но многие случаи остаются нераспознанными или неправильно диагностированы, как паралич Тодда. Это подчеркивает актуальность вопроса и необходимость знать клинико-электроэнцефалографические признаки приступов данного типа и учитывать их при проведении дифференциального диагноза. Авторы представили подробный обзор литературы, включая историю изучения, этиологию, патогенез и предполагаемые механизмы формирования ингибиторных приступов, клинические и электроэнцефалографические данные, терапевтические подходы. В лечении ингибиторных приступов в качестве препаратов первого выбора применяют препараты вальпроевой кислоты. Предпочтительнее оригинальный препарат пролонгированного действия в микрогранулах (депакин хроносфера).

Авторы также представили собственные наблюдения пациентов с ингибиторными приступами.

Ключевые слова: эпилепсия, ингибиторные эпилептические приступы, этиология, патогенез, клинические проявления, ЭЭГ, дифференциальный диагноз, лечение.

The article is devoted to rare and unique type of epileptic seizures – inhibitory motor seizures, characterized by the inability to execute a voluntary movement with preserved consciousness. The exact prevalence of this type of seizures is not known, but many cases are unrecognized or non-correctly diagnosed as Todd's paralysis. Therefore practical doctors should know the clinical and electroencephalographic characteristics of this type of seizures and take them into account in the differential diagnoses. The authors presented a detailed review of the literature, including the historical data, etiology, pathogenesis and proposed mechanisms of formation of inhibitory motor seizures, clinical and EEG characteristics, therapeutic approaches. Antiepileptic drugs of choice used in the treatment of inhibitory motor seizures are valproic acid (preferably depakine chronosphere – original prolonged form of valproate).

The authors also presented their observations of patients with inhibitory motor seizures.

Key words: epilepsy, inhibitory motor seizures, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, EEG, differential diagnosis, treatment.

Ингибиторные эпилептические приступы (ИП) характеризуются невозможностью выполнить произвольное движение при сохранности сознания [18]. Другие названия приступов этого типа: акинетические приступы, негативные моторные приступы, гемипаретические приступы, паретические приступы, иктальный парез.

История изучения вопроса. Gowers в 1885 году (цит. по русскому изданию 1896 г.) описал 5 пациентов, у которых во время эпилептических приступов возникала парализация. Так, у одного из пациентов приступ проявлялся внезапным бормотанием в сочетании со слабостью правой руки; судорожные подергивания отсутствовали. Gowers впервые предположил, что «эпилеп-

тическая активация мозга» может вызывать клинически как «положительные», так и «отрицательные» двигательные феномены. Н. Jackson в 1890 году описал приступ, во время которого у пациента «рука падала за мертво» и отмечалось напряжение лицевой мускулатуры на этой же стороне. Н. Nager (1897) описал пациента с продолжительным иктальным гемипарезом, и позже ввел термин «status hemiparaliticus», подчеркивая, что это своеобразный эпилептический приступ, который не проявляется ни клоническими, ни тоническими судорогами.

Вероятно, В. Пенфилд и Т. Эрикссон (1949) были первыми исследователями, продемонстрировавшими, что эпилептические приступы, исходящие из лобной коры, могут проявляться не только судорогами,

но и ингибиторными феноменами – слабостью в конечностях, вплоть до невозможности произвести движение. Также негативными феноменами они считали проявление иктальной афазии и иктального амвроза. В последующем Penfield W. и Jasper H. (1954) описали больного, у которого наблюдались эпилептические приступы с подергиванием лицевой мускулатуры слева, с одновременной парализацией левой руки и слабостью левой ноги. Авторы установили локализацию очага в моторной коре справа.

Lennox W.G., Lennox M.A. (1960) подчеркивали большие сложности дифференциальной диагностики ИП и постприступного пареза Тодда. До применения метода видео-ЭЭГ мониторинга описание большинства случаев ИП базировалось на описаниях собственных ощущений пациентов в момент приступа.

Классификация. Ингибиторные приступы отсутствовали в классификации эпилептических приступов 1981 года, и впервые представлены в Проекте классификации 2001 года в разделе фокальные моторные приступы. Согласно Проекту классификации, фокальные моторные приступы подразделяются на клонические, асимметричные тонические (связанные с раздражением дополнительной моторной зоны), с типичными автоматизмами, с гиперкинетическими автоматизмами, с фокальным негативным миоклонусом и ингибиторные [8]. Таким образом, ингибиторные приступы – термин, официально принятый Международной Противоэпилептической Лигой (ILAE). Вместе с тем, Н.-О. Luders и S. Noachtar (1999, 2000, 2001), одни из пионеров изучения данного типа приступов, используют термин «акинетические приступы». В широко известной классификации эпилептических приступов Luders H.-O. и S. Noachtar (2001) акинетические приступы относятся к рубрике «особые типы приступов». Также в мировой литературе широко применяется термин «негативные моторные приступы» [30].

С нашей точки зрения, предпочтительнее термин «ингибиторные» или «негативные моторные» приступы. Мы считаем, что термин «акинетические приступы», предложенный Н.-О. Luders и S. Noachtar (2001),

вносит большую путаницу в терминологию. На протяжении современной истории эпилептологии термином «акинетические приступы» обозначали совершенно различные понятия. Lennox W.G. и Lennox M.A. (1960) под термином «акинетические приступы» описывали приступы внезапного падения с выключением сознания, продолжительностью более 1 мин. H. Gastaut и соавт. (1961) добавили к описанию этих приступов «общее снижение мышечного тонуса» и считали их характерными для «синдрома Леннокса». Интересно, что в терминологическом словаре по эпилепсии Г. Гасто (1975) указывает, что «припадок ингибиторный эпилептический – термин нерекommendуемый, так как он семиологически не точен. Иногда употребляется для обозначения атонических эпилептических припадков». Luders H.-O. и S. Noachtar (2001) привнесли в понятие «акинетические приступы» совершенно новое значение – приступы, характеризующиеся невозможностью выполнить произвольные движения при сохранном сознании. Таким образом, в терминологии В.Г. Леннокса и Г. Гасто нет упоминания о «внезапном падении с выключением сознания, общем снижении мышечного тонуса, продолжительности более 1 мин». В связи с этим, термин «акинетические приступы» вносит большую путаницу в классификацию, и мы предпочитаем использовать название «ингибиторные приступы».

Согласно проекту классификации эпилептических приступов 2001 года, ИП относятся к фокальным моторным приступам [8]. Вместе с тем, некоторые авторы выделяют среди ингибиторных приступов фокальные и генерализованные ИП [6, 22]. Фокальные ИП всегда имеют фокальный механизм возникновения (генерируются из очага в пределах одной гемисферы). Генез генерализованных ИП сложнее. Вероятно, они могут иметь как фокальный, так и генерализованный механизм возникновения, но в большинстве случаев по механизму являются фокальными [6].

Патогенез. Впервые Н.-О. Luders и соавт. в 1987 году на основании экспериментальных и клинических (во время прехирургической диагностики) исследований продемонстрировали, что ингибиторные

приступы возникают при раздражении, так называемой, негативной моторной зоны коры лобной коры. Негативная моторная зона включает в себя заднюю часть нижней лобной извилины, ближе к первичной моторной зоне лица: поля 44,45 по Бродману и медиальную часть поля 8. В 2008 году Н.-О. Luders конкретизировал локализацию негативной моторной зоны во фронтальной коре, выделив 2 центра: первичная негативная моторная зона и дополнительная негативная моторная зона. К первичной негативной моторной зоне отнесен заднюю часть нижней лобной извилины, расположенную непосредственно впереди от моторного центра лица и примыкающую вплотную к моторному центру речи Брока на доминантной по речи стороне (а иногда и частично его перекрывающую). Дополнительная негативная моторная зона расположена в медиальной части верхней лобной извилины, ближе к дополнительной сенсомоторной зоне, впереди от представительства лица в дополнительной сенсомоторной зоне [19].

Н.-О. Luders и S. Noachtar (2001) предполагают, что внутри негативной моторной зоны существует соматотопическое разделение, как в первичной сенсомоторной коре. Электрическая стимуляция этих отделов коры лобной доли приводит к невозможности выполнить произвольные движения или удержать конечность в определенном положении (против градиента силы тяжести). Принципиально важно, что эти негативные моторные феномены возникают преимущественно, в сегментах тела на контралатеральной очагу раздражения стороне, однако, нередко задействована и ипсилатеральная сторона. После начала стимуляции негативной моторной зоны во время предоперационного мониторинга электромиографическая активность мышц на противоположной стороне снижается, и немедленно восстанавливается после окончания стимуляции [16]. Экспериментальные исследования на приматах продемонстрировали возможность существования в каждом полушарии двустороннего представительства негативной моторной зоны для каждой стороны тела (своей и противоположной), то есть ответ на раздражение может быть двусторонним! [17].

Появление негативных моторных феноменов описано также при раздражении первичной моторной коры и дополнительной сенсомоторной зоны [12, 26]. Однако в этом случае клинический ответ (ингибиторный приступ) возникает исключительно на контралатеральной стороне. Публикации, посвященные механизмам генерации ингибиторных приступов, практически отсутствуют. R. Matsumoto и соавт. (2000) проанализировали результаты иктальной электрокортикограммы, снятой в условиях длительной имплантации субдуральных электродов у 30-летней женщины с симптоматической фокальной эпилепсией, проявляющейся ингибиторными приступами. Авторы установили, что ингибиторные приступы возникают при раздражении первичной моторной коры на контралатеральной стороне и предположили, что в основе ИП лежит механизм блокирования эпилептиформной активностью пула мотонейронов передних рогов спинного мозга через кортикоспинальный путь.

Клинические проявления. Точная частота ИП в популяции больных эпилепсией не установлена. С одной стороны, клиницисты знают, что это весьма редкий тип приступов, с другой – очевидно, что многие случаи остаются нераспознанными или неправильно диагностированы как паралич Тодда.

N.K. So (1995) все приступы с «прекращением движения» (акинетические) разделил на 3 группы:

1-я группа: во время приступа возникает невозможность выполнить произвольное движение в определенной части туловища или конечности («иктальный парез») при сохранном сознании;

2-я группа: короткие атонические приступы («негативный миоклонус») – приступы, во время которых в определенной части туловища или конечности возникает кратковременная атония.

3-я группа: сборная; к этой группе автор отнес все «приступы падений».

S. Noachtar и Н.-О. Luders (2000) к истинным ингибиторным приступам предлагают относить только пациентов первой группы. При коротких приступах атонии авторы используют термин «атонические

приступы» или «негативный миоклонус». Для всех приступов, сопровождающиеся падением, независимо от механизма возникновения и характера мышечного тонуса, авторы предлагают выбрать термин «астатические приступы».

Ингибиторные приступы проявляются невозможностью начать или продолжить движение, а также удержать конечность или туловище против градиента силы тяжести в вертикальном положении. Появляется внезапная невозможность выполнения движений в конечности или ее части при сохранном сознании. Основная жалоба родителей на то, что у ребенка внезапно на короткое время ослабла ножка или «повисла» ручка. ИП могут вовлекать все туловище, контралатеральную половину туловища, отдельные сегменты туловища, конечности или части конечности. Мышечный тонус в конечности, вовлеченной в приступ, как правило, снижен, но может быть и в норме [22]. Степень выраженности паралича может флуктуировать по мере развития и окончания приступа. Продолжительность ИП невелика и обычно составляет от нескольких десятков секунд до нескольких минут. В единичных случаях приступы продолжительные, с формированием статуса ингибиторных приступов [30].

В.А. Карлов (2010) отмечает, что негативные моторные приступы нередко бывают дебютным типом приступов при симптоматической лобной эпилепсии. Вместе с тем, ИП редко бывают единственным типом приступов. Им может предшествовать фокальный сенсорный приступ в вовлеченной части тела или конечности. Пациент испытывает ощущение онемения, покалывания, жжения, давления, например, в руке, с последующим появлением в ней парализации, то есть невозможности выполнить произвольное движение. В исследовании В. Abou-Khalil и соавт. (1995), из 8 пациентов (6 взрослых и 2 ребенка) у всех возникали фокальные сенсорные приступы перед развитием «иктального пареза». Описано появление неспецифической ауры, а также версивных приступов, предшествующих развитию ИП.

Ингибиторные приступы больше вовлекают дистальные отделы конечностей. Как указывалось выше, первичная негативная

моторная зона расположена непосредственно кпереди от моторной зоны лица. В связи с этим, ИП в конечностях нередко сочетается с клоническими подергиваниями языка и мышц лица на той же стороне [21]. Данный признак (сочетание ИП с ипсилатеральными гемифациальными приступами) авторы считают очень важным как с точки зрения диагностики ИП, так и латерализации.

При вовлечении мышц, участвующих в речевой продукции (язык, губы, гортань и т.д.) во время приступа может возникать нарушение речи. Остановка речи («speech arrest») в этом случае не относится к проявлениям моторной афазии, так как не задействована зона Брока. Механизм в этом случае обратный нарушению речи при типичных приступах роландической эпилепсии. В случае роландической эпилепсии возникают судороги речедвигательной мускулатуры, а при раздражении негативной моторной зоны – наоборот, ингибирование (парализация) данной мускулатуры. Н.-О. Luders и S. Noachtar (2000) предполагают, что ИП с вовлечением речедвигательной мускулатуры могут указывать на наличие очага в дополнительной негативной моторной зоне.

Описаны ингибиторные приступы с невозможностью выполнить вертикальное движение глазных яблок [16]. Редким проявлением ИП является парез мышц шеи с невозможностью удержания головы при сохранном сознании [22]. Нередкое возникновение двусторонней клинической симптоматики может значительно затруднить латерализацию очага.

Генерализованные ИП проявляются невозможностью выполнить какое-либо движение при сохранности сознания и позы. Больные описывают свое состояние как общая «скованность», «чувствую как замороженный». R. Toledano и соавт. (2010) описали 10 пациентов (из них 9 мужчин) в возрасте от 5 до 73 лет с генерализованными акINETическими (ингибиторными) приступами. В 4 случаях ИП были единственным типом приступов. Приступы проявлялись внезапным прекращением способности говорить и невозможностью выполнить какое-либо движение. Продолжительность приступов у большинства пациентов не

превышала 30 секунд, однако, у некоторых пациентов приступы возникали в виде серий. В двух случаях приступы провоцировались началом ходьбы и в четырех – внезапным звуковым раздражителем.

S. Noachtar и Н.-О. Luders (2000) представили описание «генерализованных акинетических приступов» у нескольких больных идиопатической генерализованной эпилепсией. Данные приступы проявлялись внезапной невозможностью выполнить какие-либо движения при сохранном сознании. Так, например, пациентка, чувствуя начало приступа, не смогла нажать на сигнальную кнопку во время проведения видео-ЭЭГ мониторинга. Продолжительность таких приступов, по наблюдениям авторов, составляла от 20 до 60 секунд. Во всех случаях при подозрении на генерализованные ИП необходимо тщательно тестировать сознание пациента, и только в случае его сохранности, можно диагностировать ИП. В большинстве случаев невозможность выполнить движение при нарушении уровня сознания свидетельствует о наличии у больного диалептических (сложных парциальных) приступов.

Многие авторы отмечают, что ИП нередко трансформируются в фокальный клонический, тонический или тонико-клонический приступ (нередко – гемиклонический), реже – вторично-генерализованный тонико-клонический приступ. Описано появление ипсилатеральных парезу кистевых автоматизмов без контралатеральной дистонической установки кисти в конце ИП [22]. В. Abou-Khalil и соавт. (2006) констатировали фокальные клонические приступы после иктального пареза у 50% обследованных больных с ингибиторными приступами.

Электроэнцефалографическая характеристика. Исследование ЭЭГ и видео-ЭЭГ мониторинг играют важную роль в диагностике ИП и при проведении дифференциального диагноза с парезом Тодда. Наиболее полное исследование вариантов иктальной активности при ИП проведено и обобщено S. Noachtar и Н.-О. Luders (2000). В большинстве случаев начало ИП характеризовалось появлением на ЭЭГ регионального уплощения и замедления, которое по мере развития приступа трансформировалось в регулярную пик-волновую актив-

ность или быстроволновую активность около 10 Гц. Возможно появление во время приступа регулярных ритмичных медленных волн. Интересно, что лишь у 3 из 11 больных региональное замедление или пик-волновая активность локализовалась в лобных отведениях. В остальных случаях иктальная активность появлялась экстрафронтально (в височных, теменных или центральных отведениях) или диффузно [22].

В других исследованиях у большинства пациентов ЭЭГ во время ИП демонстрировало появление эпилептиформной активности в различных отведениях в пределах лобных долей [29], чаще – мезиофронтальных [O'Donovan и соавт., 2007].

В. Abou-Khalil и соавт. (1995) при проведении стерео-ЭЭГ исследования больным ИП выявили иктальную активность, возникающую в центрально-теменных отведениях, что коррелировало с результатами ПЭТ, показывающей гипометаболизм именно в этой зоне. F. Villani и соавт. (2006) констатировали иктальную активность в перироландовой области у пациента с ИП, возникшими после хирургического дренирования субдуральной гематомы лобно-теменной области. R.F. Smith и соавт. (1997) локализовали иктальную активность в медиобазальных отделах височной коры у ряда больных с ИП. Авторы отметили, что ингибиторные приступы с иктальной активностью в лобно-теменных отведениях были более длительными, чем ИП, исходящие из височной коры.

Этиология и нозологическая принадлежность. В большинстве случаев ингибиторные приступы – проявление симптоматических или криптогенных форм фокальной эпилепсии. R.F. Smith и соавт. (1997) обобщили этиологические факторы и локализацию структурных изменений в мозге у взрослых и детей, страдающих ИП. По данным нейровизуализации, из 22 взрослых больных у 14 (64%) структурные изменения в мозге локализовались в лобно-теменных отделах (в 7 случаях – опухоли и в 7 – причиной эпилепсии был церебральный инсульт). У 5 больных выявлялся мезиальный височный склероз, и в 3 случаях этиология осталась не известной. Интересно отметить, что у всех 4 пациентов детского возраста, результаты МРТ были нормаль-

ными, и эпилепсия была расценена как криптогенная. Высокая частота опухолей головного мозга (в частности – глиом) и сосудистых нарушений (инсульты, гематомы, каверномы) в генезе ИП подчеркивается во многих публикациях [20, 22].

Большинство пациентов с ингибиторными приступами отвечают клинико-электро-нейровизуализационным характеристикам лобной эпилепсии [22]. Вместе с тем, данный тип приступов описан у больных височной и теменной фокальной эпилепсией [27, 29]. Однако, по мнению Н.-О. Luders (2008), во всех случаях ингибиторных приступов вовлекается лобная кора.

Появление ингибиторных приступов у больных идиопатической (генерализованной и фокальной) эпилепсией описано в литературе лишь в единичных случаях, и по нашему мнению, достаточно спорно [22]. Р.А. Hanson и R. Chodos (1978) описали 12-летнего пациента с предположительным диагнозом идиопатической фокальной эпилепсии. У данного больного наблюдались приступы со рвотой, головной болью и длительным гемипарезом, провоцируемые гипертермией.

Дифференциальный диагноз. Интересно, что в половине всех случаев возникновения ингибиторных приступов в наблюдении R. Toledano и соавт. (2010) первоначально был установлен неправильный диагноз, что свидетельствует о значительной сложности распознавания данного типа приступов. Ингибиторные приступы следует отличать от транзиторных ишемических атак, гемиплегической мигрени, психогенных приступов. В рамках эпилепсии ИП дифференцируют с диалептическими, атоническими приступами, и главное – с постприступным парезом Тодда.

Диалептические приступы отличаются от ИП нарушением сознания во время приступа, и вследствие этого – невозможностью выполнения действий. От атонических приступов ИП отличает:

- Отсутствие выраженной атонии в момент приступа.
- Значительно большая длительность приступа. При негативном миоклонусе продолжительность приступа не превышает нескольких секунд, при ИП – десятки секунд и минуты.

По мнению Н.-О. Luders (2008), в случае выраженной атонии во время эпилептического приступа следует говорить об «атоническом приступе», а в случае падения – об «астатическом приступе».

Наибольшие сложности возникают при дифференциальной диагностике ИП с постприступным парезом Тодда. Ниже мы суммировали клинические отличия ингибиторных приступов от пареза Тодда.

- При иктальном парезе (ингибиторных приступах) парез наступает всегда до появления клонических мышечных подергиваний. Постиктальному парезу Тодда всегда предшествует клонический приступ в тех же частях тела, в которых возникает парез. Проблема заключается в том, что едва заметные клонические подергивания могут быть просмотрены врачом, или пациент может не обратить на них внимание.
- При возникновении парализации у пациентов, имевших в анамнезе фокальные клонические или тонико-клонические приступы, следует, в первую очередь, думать о парезе Тодда. Наличие у больных в анамнезе соматосенсорной ауры или асимметричных тонических приступов (характерных для лобной эпилепсии дополнительной моторной зоны) больше свидетельствует в пользу ИП.
- Ингибиторным приступам может предшествовать соматосенсорная аура, а парезу Тодда – фокальный клонический приступ.
- Об ИП следует думать, если парез возникает на одной стороне, а фокальный клонический приступ – на противоположной [22].
- Как правило, ИП имеют более короткую продолжительность, чем парез Тодда. Восстановление движений при ИП происходит обычно мгновенно, а при парезе Тодда – более постепенно.

Терапия. Лечение фокальных ингибиторных приступов осуществляется по общим принципам лечения симптоматических (криптогенных) фокальных форм эпилепсии [4]. Препаратами выбора являются производные вальпроевой кислоты, карбамазепина или окскарбазепина [22]. Старто-

вую терапию мы рекомендуем осуществлять с препаратов вальпроевой кислоты. Рекомендуется применение оригинального пролонгированного препарата в микрогранулах – депакина хроносфера. Дозировки депакина хроносфера варьируют в широком диапазоне и составляют в лечении ингибиторных приступов от 30 до 70 мг/кг/сут (600-2000 мг/сут) в 2 приема. Дискутируется возможность однократного приема препарата.

При недостаточной эффективности депакина хроносфера применяется монотерапия окскарбазепином или комбинация депакина с окскарбазепином. Трилептал назначается в средней дозе 20-40 мг/кг/сут у детей, 900-1800 мг/сут у взрослых в 2 приема. Данных литературы по аггравации ИП при назначении карбамазепина мы не обнаружили. Вместе с тем, у одного из наших пациентов 6 лет с диагнозом симптоматической фокальной эпилепсии, карбамазепин вызвал урежение гемиклонических приступов и аггравацию с возникновением *de novo* ингибиторных приступов.

Резервными препаратами могут быть топирамат (топамакс), леветирацетам (кепра), лакосамид (вимпат). Вимпат применяется у взрослых (с 16 лет), оптимально в комбинации с вальпроатами (депакин хроносфера), в дозе 200-400 мг/сут в два приема.

При наличии резистентных ИП и структурного дефекта мозга, который может быть удален без причинения больному неприемлемых симптомов выпадения, с успехом применяется хирургическое лечение [26].

Целью нашего исследования было изучение частоты встречаемости, клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных особенностей и эффективности АЭП у пациентов с ингибиторными приступами (ИП).

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 1261 пациент с различными формами эпилепсии с дебютом приступов от первых суток жизни до 18 лет. Пациенты наблюдались с 1999 г. по 2013 гг.

Исследование проводилось на клиниче-

ской базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки.

Диагностика эпилептических приступов и эпилептических синдромов осуществлялась согласно критериям международной классификации эпилептических приступов (1981 г); эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989 г), а также на основании доклада комиссии ИАЕ по классификации и терминологии (2001 г) [8].

Все пациенты были обследованы клинически неврологом; проведено рутинное ЭЭГ-исследование; также во всех случаях проводился продолженный видео-ЭЭГ мониторинг с включением сна (аппарат электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН-131-03», модификация 11, Медиком МТД; видео-ЭЭГ мониторинг «Нейроскоп 6.1.508», Биола). Всем больным было проведено МРТ исследование (магнитно-резонансная система Sigma Infinity GE с напряжением магнитного поля 1,5 Тесла).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ингибиторные приступы были выявлены у 6 пациентов, что составило 0,5% от всех случаев эпилепсии с дебютом приступов до 18 лет. Среди обследованных нами 6 больных отмечалось равное распределение пациентов по половому признаку.

Ингибиторные приступы наблюдались в структуре четырех групп эпилептических синдромов (табл. 1). Наиболее часто у пациентов с ИП констатировались симптоматическая фокальная эпилепсия – 3 случая (50%). В остальных случаях выявлены вероятно симптоматическая (криптогенная) фокальная эпилепсия (1 пациент), синдром псевдо-Леннокса (1 пациент), фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ФЭДСИМ-ДЭПД) (1 пациент).

Возраст дебюта эпилепсии с ИП варьировал в широком возрастном интервале – от 10 месяцев жизни до 14 лет и в среднем составил 5,7 лет $\pm$ 5,28 лет. Характерным было раннее начало заболевания в 3 случаях (50%) – эпилепсия, ассоциированная с ИП, дебютировала до 3-х лет: в 10 месяцев жизни – 1 пациент, в 1 год – 1 пациент, в 3 года – 1 пациент.

При изучении анамнестических данных отмечено, что ингибиторные приступы как первый тип приступов в дебюте заболевания не наблюдались ни у одного пациента. Во всех случаях ИП присоединялись к другим типам приступов позднее в процессе развития заболевания. Эпилепсия, ассоциированная с ИП, дебютировала с одинаковой частотой с появления в клинической картине гемиклонических, вторично-генерализованных судорожных и фебрильных приступов – по 2 случая.

Изолированно ингибиторные приступы, как единственный тип приступов, в клинической картине не отмечались. Во всех случаях ИП сочетались с другими видами приступов. Два типа приступов наблюдались у 2 пациентов. Три и более типов приступов за весь период заболевания выявлены у 4 пациентов (66,7% случаев).

У пациентов нашей группы в активном периоде эпилепсии кроме ингибиторных приступов могли встречаться 4 различных типа приступов. Наиболее часто у пациентов с ИП констатировались гемиклоничес-

кие приступы – в 4 случаях (66,7%). С одинаковой частотой – по 3 пациента (50,0%) – наблюдались вторично-генерализованные судорожные пароксизмы и эпилептический негативный миоклонус. В одном случае в ходе видео-ЭЭГ мониторинга были выявлены атипичные абсансы.

Электроэнцефалографическое исследование. Во всех случаях в ходе продолженного видео-ЭЭГ мониторинга у пациентов с ингибиторными приступами выявлялась региональная эпилептиформная активность. Наиболее часто определялась локализация пик-волновой активности в лобно-центрально-теменных отделах (50% случаев). У двух пациентов региональные спайки выявлялись в лобно-центрально-височных отделах. В одном случае эпилептиформная активность отмечалась в теменной области. Наряду с региональными изменениями у 3 пациентов наблюдалось распространение разрядов на все электроды одного полушария с формированием латерализованных разрядов. У двух пациентов электроэнцефалографическое ис-

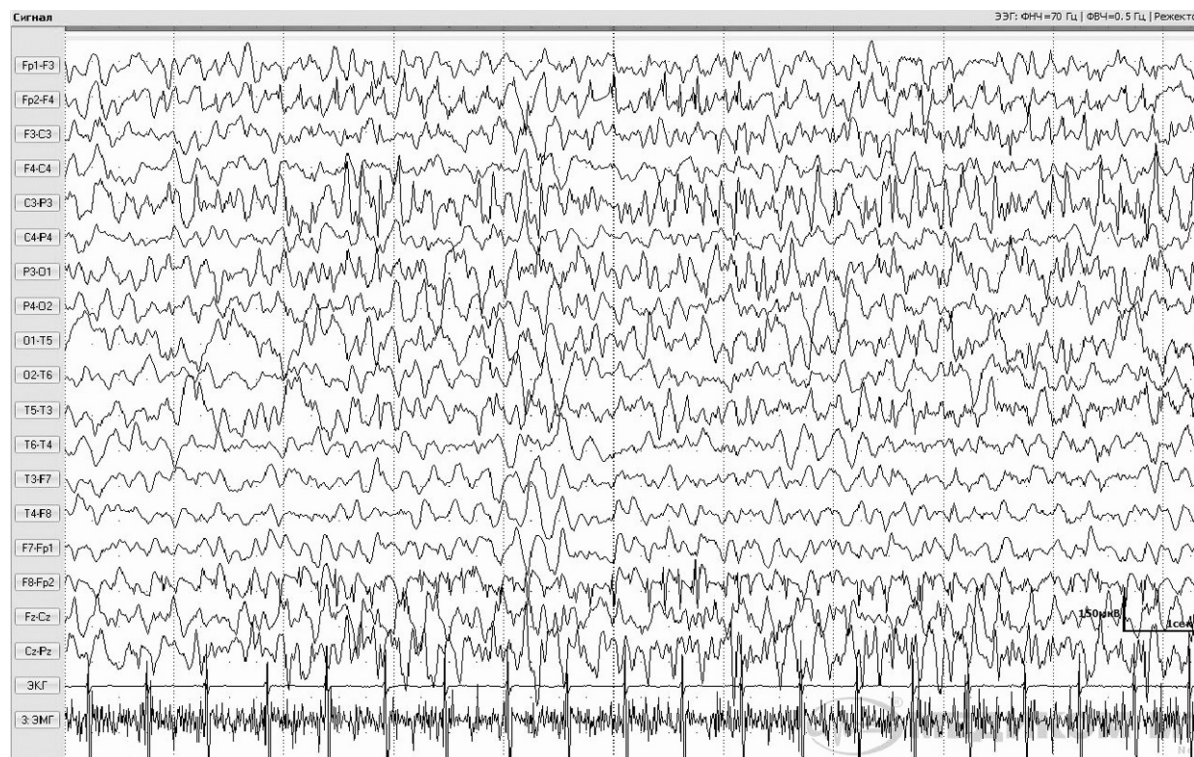


Рис. 1. Пациент К.К., 6 лет. Диагноз: Симптоматическая фокальная эпилепсия. Дебют эпилепсии с 3 лет с появления гемиклонических приступов. После назначения карбамазепина отмечено снижение частоты данного типа пароксизмов, однако, появились другие приступы, возникающие в бодрствовании в первую половину дня: «обмякание» левой половины тела (опускание левого угла рта; рука и нога висят «как плети»), гиперсаливация, дизартрия. Сознание при этом сохранно. Длительность – до 10 минут, частота 2-3 раза в неделю. На фоне введения вторым препаратом депакина хроносферы в дозе: 750 мг/сут – ремиссия более двух лет. На ЭЭГ зарегистрирован паттерн ингибиторного приступа в левой теменно-центрально-височной области.

следование определяло диффузные пик-волновые разряды в рамках феномена вторичной билатеральной синхронизации. В 100% случаев установлено нарастание индекса эпилептиформных изменений во сне. По своим морфологическим особенностям комплексы острая-медленная волна у двух пациентов соответствовали доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (пациенты с синдромом псевдо-Леннокса и ФЭДСИМ-ДЭПД).

В ходе видео-ЭЭГ мониторинга в одном случае был зарегистрирован ингибиторный приступ. На ЭЭГ в начале пароксизма наблюдалось появление ритмичного регионального замедления в левой центрально-теменно-височной области с включением ритмичных спайков, комплексов пик-, даблпик-волна с распространением на все отделы левого полушария, а также бифронтально и на вертексные отделы и далее диффузно (рис. 1). Затем отмечалось замещение ритмичных пик-волновых комплексов ритмичными острыми волнами, спайками с преобладанием в левой центрально-теменно-височной области. Далее вновь отмечается появление ритмичного регионального замедления тета-, дельта-диапазона в левой центрально-теменно-височной области с включением ритмичных спайков, комплексов пик-, даблпик-волна с распространением на все отделы левого полушария, а также бифронтально и на вертексные отделы, с постепенным урежением частоты пик-волновых разрядов к концу приступа.

Методы нейровизуализации. При проведении МРТ исследования отсутствие патологических изменений в головном мозге констатировались у 2 пациентов (синдром псевдо-Леннокса и криптогенная фокальная эпилепсия). В остальных случаях были обнаружены локальные структурные нарушения. Выявлены: порэнцефалическая киста лобной области, локальная атрофия лобно-височной области, асимметричная вен-трикуломегалия, фокальная корковая дисплазия лобно-теменной доли – по 1 пациенту.

Терапия. Назначение антиэпилептической терапии как в монотерапии (в 1 случае), так и в политерапии (в 5 случаях) в

различных комбинациях привело к достижению полной ремиссии лишь в 50,0% случаев эпилепсии, ассоциированной с ИП. Снижение частоты приступов на 50% и более на фоне АЭП наблюдалось также у 50,0% пациентов. Отсутствие эффекта не было отмечено ни в одном случае.

При симптоматической фокальной эпилепсии ремиссия была достигнута в 66,7% случаев, снижение частоты приступов в 33,3%. На фоне АЭП в случае синдрома ФЭДСИМ-ДЭПД достигнута ремиссия. У пациентов с вероятно симптоматической фокальной эпилепсией и синдромом псевдо-Леннокса удалось добиться снижения частоты приступов на 50%.

Наибольший терапевтический эффект в нашем исследовании отмечен при применении вальпроатов. Производные вальпроевой кислоты назначались в 4 случаях. Депакин применялся в форме пролонгированного препарата в микрогранулах (депакин хроносфера) в дозе 600-2000 мг в сутки (30-75 мг/кг/сут). На фоне приема депакина хроносфера в монотерапии и в комбинации с другими препаратами удалось добиться ремиссии в 75% случаев (из числа принимавших данный препарат). Снижение частоты приступов на 50% и более констатировалось в 25%.

Также в 3 случаях в лечении эпилепсии в нашем исследовании применялись препараты группы карбамазепина. Дозы карбамазепина варьировались от 200 до 900 мг в сутки (10-25 мг/кг/сут). Только в одном случае наблюдалась клиническая ремиссия (33,3%). В 2 остальных случаях (66,7%) отмечено снижение частоты приступов на 50% и более. Важно отметить, что у 1 пациента назначение карбамазепина привело к урежению гемиклонических приступов, но вызвало аггравацию с появлением *de novo* ингибиторных приступов.

У 2 пациентов добавление к базовым препаратам топирамата в дозе 100-150 мг в сутки (3-7 мг/кг/сут) в 2 приема привело к ремиссии в 1 случае и снижению частоты приступов у второго пациента. Этосуксимид, назначенный пациенту с синдромом псевдо-Леннокса в качестве дополнительного препарата к депакину хроносфера, в дозе 750 мг в сутки, привел к значительному снижению частоты приступов.

Библиография

1. Гасто А. Терминологический словарь по эпилепсии. Часть I: определения. – М.: Медицина, 1975. – 90 с.
2. Говерс В.Р. Руководство к болезням нервной системы, Т2. – Практическая Медицина, СПб., 1896. – С. 730-768.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. – М.: Медицина, 2010. – С. 356.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей. – М.: Системные решения, 2008. – 224 с.
5. Пенфилд В., Эрикссон Т. Эпилепсия и мозговая локализация. – Медгиз, 1949. – С. 31-128.
6. Abou-Khalil B. Semiology of mesial frontal and parietal lobe epilepsy // In: Eds.: M.Z. Koubeissi & R.J. Maciunas / Extratemporal lobe epilepsy surgery. – UK: John Libbey Eurotext, 2011. – P. 43-63.
7. Beaumanoir A., Andermann F., Avanzini G., Mira L. Falls in epileptic and non-epileptic seizures during childhood. – Milan, 1997. – 223 p.
8. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // *Epilepsia*. – 2001. – V. 42(6). – P. 796-803.
9. Gastaut H., Regis H. On the subject of Lennox's «akinetic» petit mal // *Epilepsia*. – 1961. – V2. – P. 298-305.
10. Hanson P.A., Chodos R. Hemiparetic seizures // *Neurology*. – 1978. – V. 28. – P. 920.
11. Higier H. Paroxysmal ablaufende Lahmungen epileptischer // *Neurol. Zentralbl.* – 1897. – V.4. – P.152.
12. Ikeda A., Ohara S., Matsumoto R. и соавт. Role of primary sensorimotor cortices in generating inhibitory motor response in humans // *Brain*. – 2000. – V.123. – P. 1710-1721.
13. Jackson H. The Lumleian lectures on convulsive seizures // *BMJ*. – 1890. – V.1. – P. 821.
14. Lennox W.G., Lennox M.A. Epilepsy and related disorders // Boston: Little, Brown and Company, 1960. – V. 1.
15. Luders H.-O., Lesser R.P., Morris H.H. et al. Negative motor responses elicited by stimulation of the human cortex // In: Eds: P. Wolf, M. Dam, D. Janz // *Adv. in Epileptology*. – N.Y., Raven Press. – 1987. – P. 229-231.
16. Luders H.-O., Lesser R.P., Dinner O.S. et al. Localization of cortical function: New information from extraoperative monitoring in patients with epilepsy // *Epilepsia*. – 1988. – V. 29. – Suppl. 8. – P. 56-65.
17. Luders H.-O., Dinner O.S., Morris H.H. et al. Cortical electrical stimulation in humans: the negative motor areas // *Adv. Neurol.* – 1995. – V. 67. – P. 115-129.
18. Luders H.-O., Noachtar S. Atlas of epileptic seizures and syndromes. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. – PP.13-15; 23-32.
19. Luders H.-O. Textbook of Epilepsy Surgery. – UK: Informa, 2008. – P. 488-491.
20. Matsumoto R., Ikeda A., Ohara S., Kunieda T., Kimura K., Takahashi J.B., Miyamoto S., Taki W., Hashimoto N., Shibasaki H. Nonconvulsive focal inhibitory seizure: subdural recording from motor cortex // *Neurology*. – 2000. – V. 55(3). – P. 429-431.
21. Noachtar S., Luders H.-O. Focal akinetic seizures as documented by electroencephalography and video recordings // *Neurology*. – 1999. – V. 53. – P. 427-429.
22. Noachtar S., Luders H.-O. Akinetic seizures // In: Eds.: H.-O. Luders, S. Noachtar / *Epileptic seizures. Pathophysiology and clinical semiology*. – N.Y.: Churchill Livingstone, 2000. – P.489-499.
23. O'Donovan C.A., Chan A., Maxwell S. Focal akinetic seizures as the only clinical manifestation of partial epilepsy // *Seizure*. – 2007. – V. 16(6). – P. 542-544.
24. Penfield W., Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. – Boston., Little Brown & Co, 1954.
25. Primavera A., Giberti L., Cocito L. Focal inhibitory seizures as the presenting sign of ischemic cerebrovascular disease // *Ital. J. Neurol. Sci.* – 1993. – V. 14. – P. 381.
26. Shi Y., Zuo H. Surgical treatment of focal inhibitory motor seizures // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2012. – V. 9(3). – P. 301-304.
27. Smith R.F., Devinsky O., Luciano D. Inhibitory motor status: two new cases and a review of inhibitory motor seizures // *Journal of Epilepsy*. – 1997. – V. 10(1). – P. 15-21.
28. So N.K. Atonic phenomena and partial seizures: a reappraisal // In: Eds.: S. Fahn, M. Hallet, H.-O. Luders et al. / *Negative motor phenomena*. – Philadelphia, Lippincott-Raven. – 1995. – P. 29.
29. Toledano R., Garcia-Morales I., Kurtis M.M., Perez-Sempere A., Ciordia R., Gil-Nagel A. Bilateral akinetic seizures: a clinical and electroencephalographic description // *Epilepsia*. – 2010. – V. 51(10). – P. 2108-2115.
30. Villani F., D'Amico D., Pincherle A., Tullo V., Chiapparini L., Bussone G. Prolonged focal negative motor seizures: a video-EEG study // *Epilepsia*. – 2006. – V. 47(11). – P. 1949-1952.

Индексный номер RU.VPA.13.09.06

ЗНАЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ АКТИВИРУЮЩИХ МЕТОДОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НЕВРОЛОГА

Л.Ю. Глухова, К.Ю. Мухин, М.А. Никитина, Е.И. Барлетова, Е.А. Тутикова

THE IMPORTANCE OF ELECTROENCEPHALOGRAPHIC ACTIVATING METHODS IN CLINICAL PRACTICE OF NEUROLOGIST

L.Yu. Glukhova, K.Yu. Mukhin, M.A. Nikitina, E.I. Barletova, E.A. Tupikova

Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки (ИДНЭ), г. Москва

Электроэнцефалографические активирующие методы широко применяются при проведении ЭЭГ с целью определения реактивности нормальной биоэлектрической активности головного мозга и провокации патологической (особенно эпилептиформной) активности. Наиболее распространенными активирующими процедурами являются фотостимуляция, гипервентиляция, открывание-закрывание глаз, депривация сна и сон. Чем больше различных методов активации применяется в процессе исследования, тем выше информативность ЭЭГ в диагностике различных патологических состояний, особенно эпилепсии, так как эпилептиформные изменения, как правило, появляются при определенных условиях. В практической деятельности желательно применять активирующие процедуры, которые легко выполнимы с доступным оборудованием и без возможных нежелательных побочных эффектов для пациентов. Применение активирующих проб в ЭЭГ помогает более точно устанавливать диагноз и способствует правильному назначению терапии. Авторы предоставили подробный обзор, посвященный клиническим аспектам данных процедур, в сочетании с собственными иллюстрациями ЭЭГ-ответов на различные активирующие пробы.

Ключевые слова: ЭЭГ, активирующие пробы, гипервентиляция, фотостимуляция, депривация сна, сон.

The electroencephalographic activating methods are widely used during the EEG investigation to detect the reactivity of normal electric activity of the brain and for provocation of pathological (especially epileptiform) activity. The most common activating procedures are intermittent photic stimulation, hyperventilation, the probe "opening – closing" of the eyes, sleep deprivation and sleep. The more different activation methods are used during EEG investigation the more information EEG-method can propose in diagnostics of various pathological conditions, especially epilepsy, since epileptiform activity typically occur under certain conditions. In practice it is desirable to apply the activating procedures that are easily achievable with the available equipment and without possible adverse effects for the patients. The use of activating methods during EEG helps to establish correct diagnosis and to improve the efficacy of the treatment. The authors proposed a detailed review, devoted to the clinical aspects of these activating methods, combined with their own illustrations of EEG-responses to a variety of activating procedures.

Key words: EEG, activating methods, hyperventilation, intermittent photic stimulation, sleep deprivation, sleep.

Целью метода электроэнцефалографии (ЭЭГ) является констатация нормальной электрической активности и выявления патологических потенциалов головного мозга с определением их значения [24].

Основная область применения ЭЭГ – диагностика эпилепсии, дифференциальная диагностика эпилептических приступов и неэпилептических пароксизмальных состояний. Вместе с этим, электроэнцефалография является немаловажным методом в определении других различных патологических состояний, которые имеют довольно характерную, но не всегда патогномо-

ничную ЭЭГ-картину – энцефалопатии, определение прогноза комы, подтверждение смерти мозга, диагностика расстройств сна и др. [18].

ЭЭГ принадлежит особая роль – этот метод помогает врачу в установлении точного диагноза. Однако большая часть информации, получаемая при записи ЭЭГ – пассивная: регистрация ЭЭГ при отсутствии значимых раздражающих факторов не позволяет определить реактивность тех или иных нормальных ритмов или получить достоверную информацию о наличии патологической активности. Существует ряд методов, применяемых для влияния на био-

электрическую активность головного мозга. Такие методы могут выявить различные изменения, которые отсутствуют на ЭЭГ вне действия данного активатора, что существенно повышает информативность электроэнцефалографического обследования. Врач получает более полную информацию для правильной постановки диагноза, определяет прогноз заболевания и назначает корректное лечение. Поэтому некоторые из активирующих процедур являются обязательными для проведения ЭЭГ в большинстве случаев.

Электроэнцефалографическая активация – это метод вызывания или усиления нормальной или патологической (особенно эпилептиформной) активности на ЭЭГ [19]. Наиболее часто применяемые активирующие процедуры – это гипервентиляция, фотостимуляция, открывание-закрывание глаз, депривация сна и сон.

Гипервентиляционная процедура – это проба, при которой обследуемый производит глубокое форсированное дыхание, с частотой дыхательных движений около 20 в минуту. Гипервентиляция проводится, по крайней мере, в течение 3 минут, однако, длительность может быть сокращена при ухудшении самочувствия пациента во время пробы. Возможно продление теста до 5 минут. После 5 минут гипервентиляции имеется риск развития вялости, слабости и даже обморока. После окончания пробы необходимо продолжить регистрацию ЭЭГ в течение еще нескольких минут [19]. Дети в возрасте 3-4 лет для проведения гипервентиляции могут дуть в трубочки или надувать воздушные шары, а в младенческом возрасте плач ребенка может имитировать гипервентиляцию.

В механизме гипервентиляции участвуют сложные физиологические реакции, которые могут находить отражение на ЭЭГ. Увеличение минутного дыхательного объема истощает запасы CO₂, приводя к гипоксии, в результате развивается дыхательный алкалоз, сужение церебральных сосудов, что в свою очередь приводит к снижению мозгового кровотока. Кроме этого, указывается, что уровень глюкозы в крови играет важную роль в определении степени замедления электрической активности

головного мозга при предъявлении гипервентиляции. Низкий уровень глюкозы крови (<80 мг/100 мл) при гипервентиляции способствует появлению диффузного замедления, в отличие от содержания глюкозы выше 120мг/100 мл [14].

Учитывая физиологические механизмы, запускающиеся при гипервентиляционной пробе, необходимо помнить о возможном риске спазма сосудов головного мозга, что может усугублять имеющиеся сосудистые заболевания. В связи с этим имеются противопоказания к проведению гипервентиляции: острый инсульт, недавно перенесенное субарахноидальное кровоизлияние, тяжелая мигрень, внутричерепная гипертензия, серповидно-клеточная анемия, подтвержденная болезнь мойя-мойя, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сердечная и дыхательная недостаточность, пожилой возраст, беременность, отказ пациентов от проведения гипервентиляции [12, 18].

Выделяют два ответа на ЭЭГ при проведении гипервентиляции – нормальный и патологический [19].

Нормальная реакция на гипервентиляцию может выглядеть на ЭЭГ достаточно драматично, особенно у детей. Часто уже через 30-60 секунд от начала пробы появляется диффузная полиморфная тета-активность, которая может резко возрастать по амплитуде до сотен мкВ и замедляться до дельта-диапазона (рис. 1). Такое индуцированное форсированным дыханием высокоамплитудное диффузное замедление, называется гипервентиляционной гиперсинхронией, что рассматривается в рамках нормы во всех возрастных группах [19, 24]. Необходимое условие констатации физиологической реакции на гипервентиляцию – быстрое восстановление фоновой ритмики, которое у здоровых обследуемых происходит в течение 1 минуты после окончания пробы [1, 19]. Необычно длительное постгипервентиляционное замедление описано у лиц с синкопальными атаками различной этиологии [17].

У взрослых лиц, в рамках гипервентиляционной гиперсинхронии, наиболее часто отмечается доминирование дельта-, тета-активности в передних отделах, тогда как у детей высокоамплитудные волны медленных форм активности дельта-, тета-диапа-

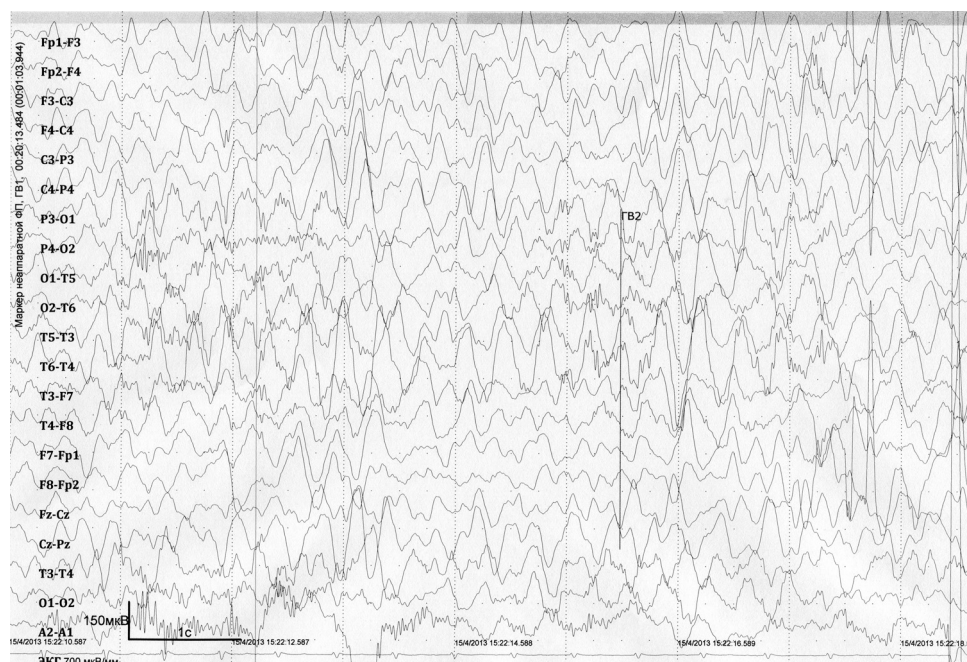


Рис. 1. Пациентка О.М., 4 года, жен. Диагноз: Невротические реакции. ЭЭГ: На 2-й минуте гипервентиляции регистрируется диффузная билатерально-синхронная высокоамплитудная дельта-активность – гипервентиляционная гиперсинхрония (вариант нормы).

зона преобладают как в передних, так и в задних отделах полушарий мозга (рис. 2). Более чем у 70% детей отмечается появление гипервентиляционной гиперсинхронии, тогда как у здоровых взрослых замедление на гипервентиляцию встречается достоверно реже и отмечается менее чем в 10% случаев [22]. Максимально выраженная реакция на гипервентиляцию представле-

на в возрасте 8-12 лет и встречается у 85% детей этого возраста [22]. Особые трудности в правильной интерпретации представляет появление на ЭЭГ диффузной медленной активности, перемежающейся заостренными волнами альфа-, бета-диапазона, которая может быть похожа на генерализованные комплексы пик-медленная волна.

Выраженность гипервентиляционного от-

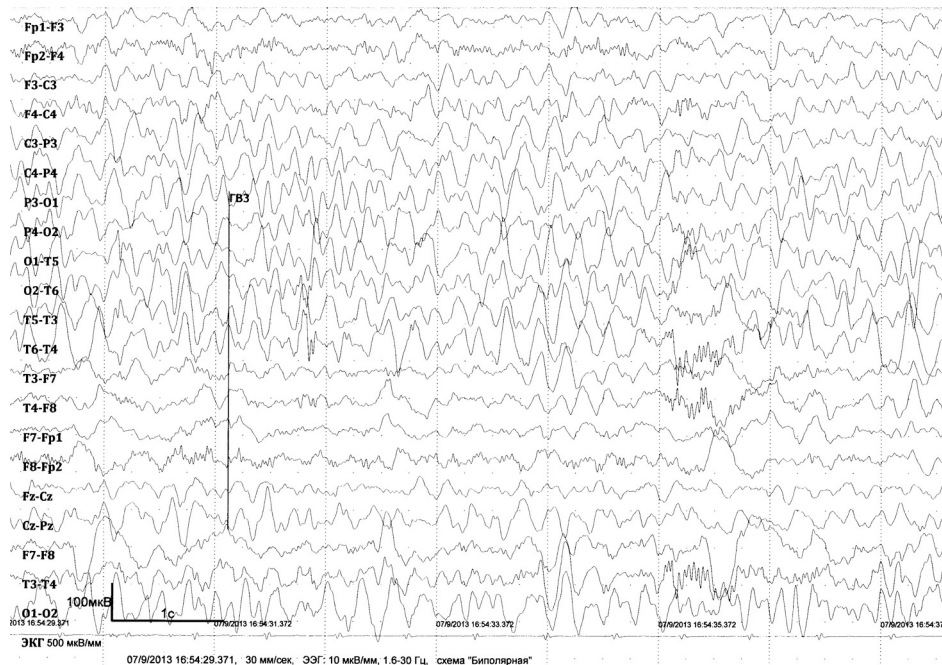


Рис. 2. Пациент А.Л., 4 года, муж. Диагноз: Парасомнии из группы расстройств в фазу быстрого сна (ночные кошмары). ЭЭГ: На 3-й минуте гипервентиляции в затыльно-теменных отделах в структуре альфа-ритма регистрируется билатерально-синхронная высокоамплитудная низкочастотная тета-активность, дельта-колебания – гипервентиляционная гиперсинхрония (вариант нормы).

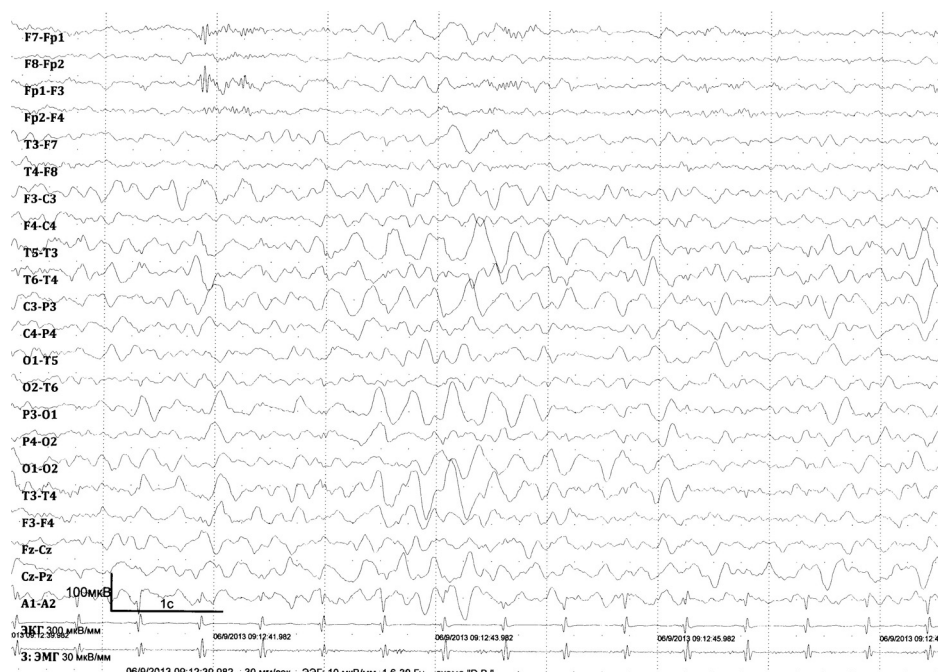


Рис. 3. Пациент Л.Г., 7 лет, муж. Диагноз: Последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Симптоматическая фокальная (височная) эпилепсия слева. ЭЭГ: Предъявление гипервентиляции в конце 1-й минуты пробы вызывает появление преходящего регионального аритмичного замедления в ритме дельта в левом полушарии с акцентом в центрально-височной-теменной области (патологический ответ на гипервентиляцию).

вета зависит от нескольких факторов [9, 19]:

1. Дыхательное усилие – чем больше интенсивность дыхательных движений, тем более выражена реакция на гипервентиляцию;
2. Возраст – диффузное дельта-замедление более выражено в детском возрасте;
3. Уровень глюкозы крови – чем ниже содержание глюкозы в крови, тем более выражено замедление на ЭЭГ;
4. Вертикальное положение способствует усилению гипервентиляционного эффекта на ЭЭГ.

Неизменяющаяся биоэлектрическая активность на ЭЭГ при проведении гипервентиляции также является физиологической реакцией [18].

Кроме изменений на ЭЭГ при проведении гипервентиляции у обследуемых возможны различные субъективные ощущения. Очень важно знание и понимание этих феноменов, что позволяет избежать их ошибочной трактовки. В ряде случаев во время физиологического диффузного замедления на ЭЭГ при гипервентиляции в норме может отмечаться замедление ответа на заданные вопросы, нарушение вербальной памяти. Описано появление таких симптомов, как флюктуация концентрации

внимания и нарушение понимания речи, пальцевая и перибуккальная парестезии, развитие панических атак, головокружения, транзиторного нарушения зрения, звона в ушах, которые могут возникать даже при отсутствии замедления на ЭЭГ. Предполагается, что эти симптомы – результат увеличения вегетативной активности [32].

Патологический ответ на гипервентиляцию. Гипервентиляция вызывает три основных патологических типа ЭЭГ-изменений [19]:

– Усиление или провокация регионального или латерализованного замедления при структурном повреждении коры головного мозга (рис. 3).

– Отсроченное симметричное или латерализованное замедление – унилатеральное или билатеральное замедление, которое возникает через несколько минут после окончания гипервентиляции и имеет особенное диагностическое значение при болезни мойя-мойя [26]. Описано необычно длительное постгипервентиляционное замедление у пациентов с синкопальными атаками различной этиологии [17]. Имеются данные, что выраженные диффузные дельта-волны, индуцированные гипервентиляцией и длительно персистирующие

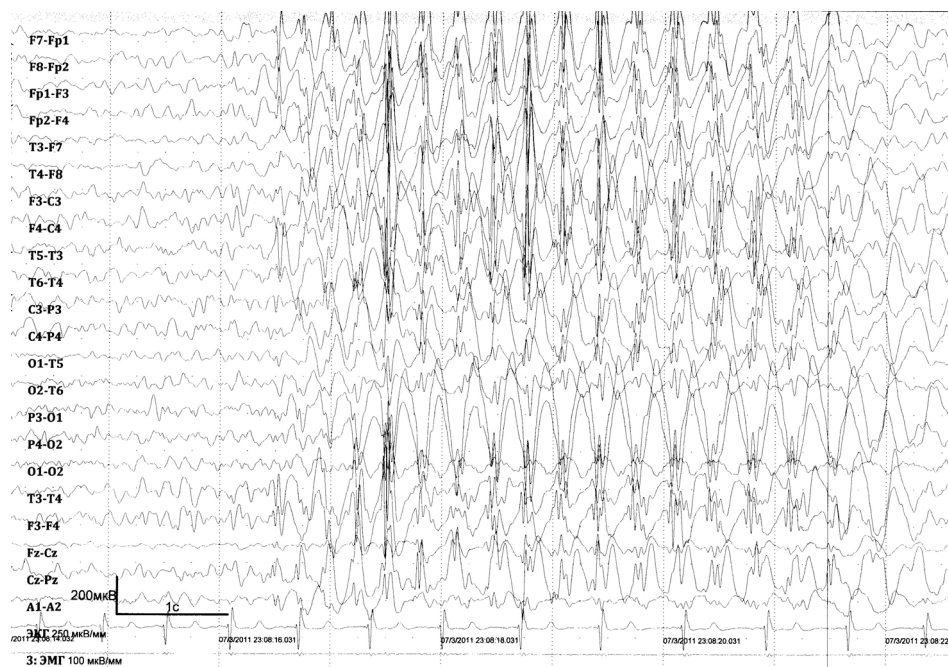


Рис. 4. Пациентка Г.А., 9 лет, жен. Диагноз: Юношеская абсансная эпилепсия. ЭЭГ: Предъявление гипервентиляции в конце 2-й минуты пробы вызывает появление диффузного билатерально-синхронного эпилептиформного разряда в виде комплексов пик-, даблпик-медленная волна, с частотой 3,5 Гц, продолжительностью 5,5 секунд, клинически сопровождающегося остановкой взгляда с отсутствием реактивности – простой типичный абсанс (патологический ответ на гипервентиляцию).

после прекращения пробы, иногда могут быть первым признаком патологической гипогликемии, вследствие опухоли островка поджелудочной железы [7].

– Эпилептиформная активность в виде интериктальных (межприступных) и иктальных (приступных) паттернов. Из интериктальной эпилептиформной активности гипервентиляция наиболее часто вызывает активацию генерализованных комплексов пик-медленная волна, полипик-медленная волна, полипиков. Региональные эпилептиформные изменения активируются гипервентиляцией значительно реже – лишь у 6% пациентов с фокальными эпилепсиями [30]. Из эпилептических приступов гипервентиляция, как активирующая проба, наиболее чувствительна для типичных абсансов: более чем у 80% детей с абсансными формами эпилепсии, не получающих лечения, абсансы провоцируются гипервентиляцией [13] (рис. 4); тогда как фокальные эпилептические приступы у больных эпилепсией гипервентиляцией провоцируются лишь в 4% случаев [30].

Ритмическая фотостимуляция (РФС) – это процедура с предъявлением перед глазами ритмических вспышек света различной частоты, выполняемая при

проведении ЭЭГ с целью обнаружения аномальной чувствительности к световым

Варианты влияния РФС на ЭЭГ:

1. Отсутствие изменений на ЭЭГ;
2. Реакция усвоения ритма;
3. Фотомииоклоническая реакция;
4. Фотопароксизмальная реакция.

стимулам (фоточувствительность), обеспечивая тем самым информацию о патологической восприимчивости головного мозга человека к прерывистой световой стимуляции [37]. РФС – важнейшая проба для выявления патологической активности при фотосенситивных формах эпилепсии. Впервые влияние РФС на ЭЭГ человека изучили E.D. Adrian и B.H.C. Matthews в 1934 году [5].

Наиболее часто варианты 1-3 рассматриваются в структуре физиологических ответов на фотостимуляцию. Лишь 4-й вариант рассматривается как абсолютно патологический.

Реакция усвоения (навязывания) ритма – это физиологический ответ, сопровождающийся появлением ритмичной активности на ЭЭГ в теменно-затылочных отделах соответственно частотам вспышек исключи-

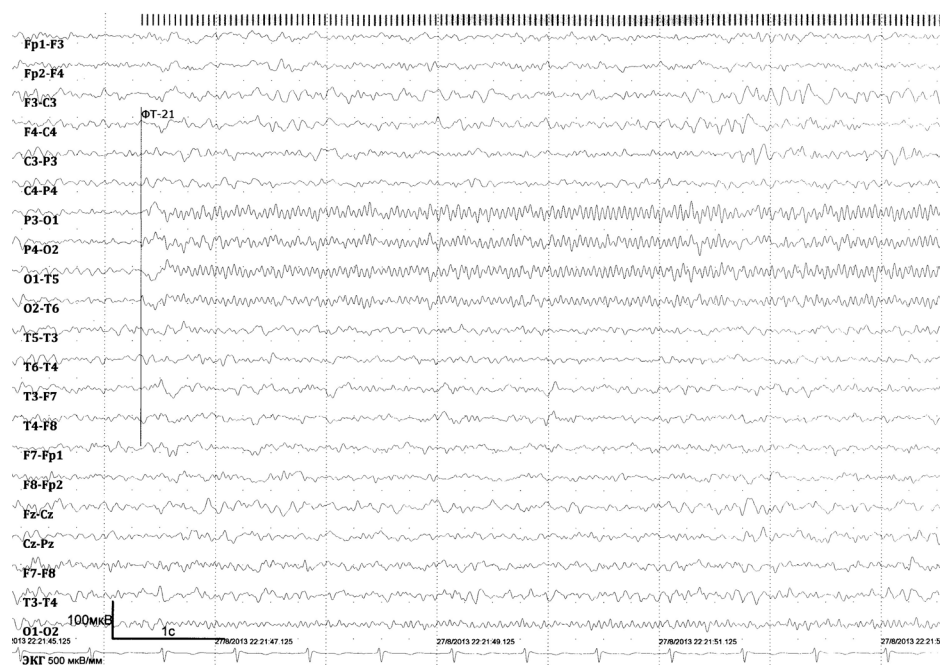


Рис. 5. Пациент В.П., 12 лет, муж. Диагноз: Криптогенная фокальная (затылочная слева?) эпилепсия. ЭЭГ: При предъявлении РФС на частоте 21 Гц регистрируется симметричная реакция усвоения ритма в затылочных отделах обеих гемисфер (вариант нормы).

тельно только при предъявлении РФС (рис. 5,6). Усвоение ритма типично возникает на частотах между 5 и 30 Гц. Распространенность усвоения ритма варьирует от возраста, и может определяться у детей уже через несколько часов после рождения [16]. Но наиболее типично реакция усвоения ритма представлена у детей в возрасте от 6 до 13-14 лет. Частота выявления реакции усвоения уменьшается у взрослых и вновь уве-

личивается у пожилых. Амплитуда реакции усвоения ритма обычно выше у детей, чем у взрослых, и вновь имеет тенденцию к увеличению у пожилых людей. Отсутствие реакции усвоения ритма не имеет диагностического значения [27].

Реакция усвоения ритма в норме преимущественно симметричная. Диагностическую значимость имеет устойчивая односторонняя реакция усвоения ритма, ко-

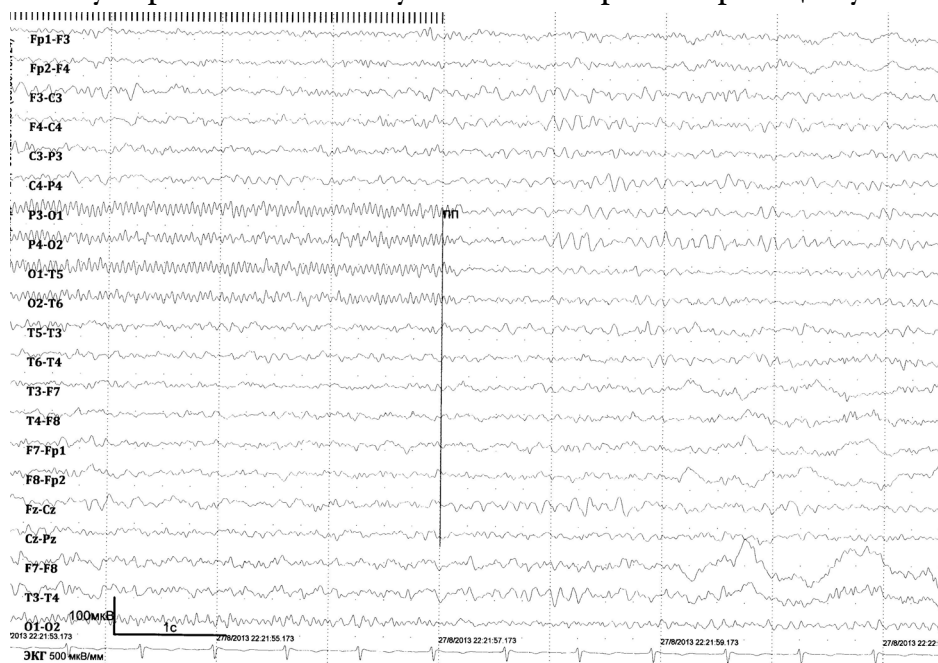


Рис. 6. Пациент В.П., 12 лет, муж. Диагноз: Криптогенная фокальная (затылочная слева?) эпилепсия (см. рис. 5). ЭЭГ: Прекращение фотостимуляции частотой 21 Гц приводит к немедленному прекращению реакции усвоения ритма (вариант нормы).

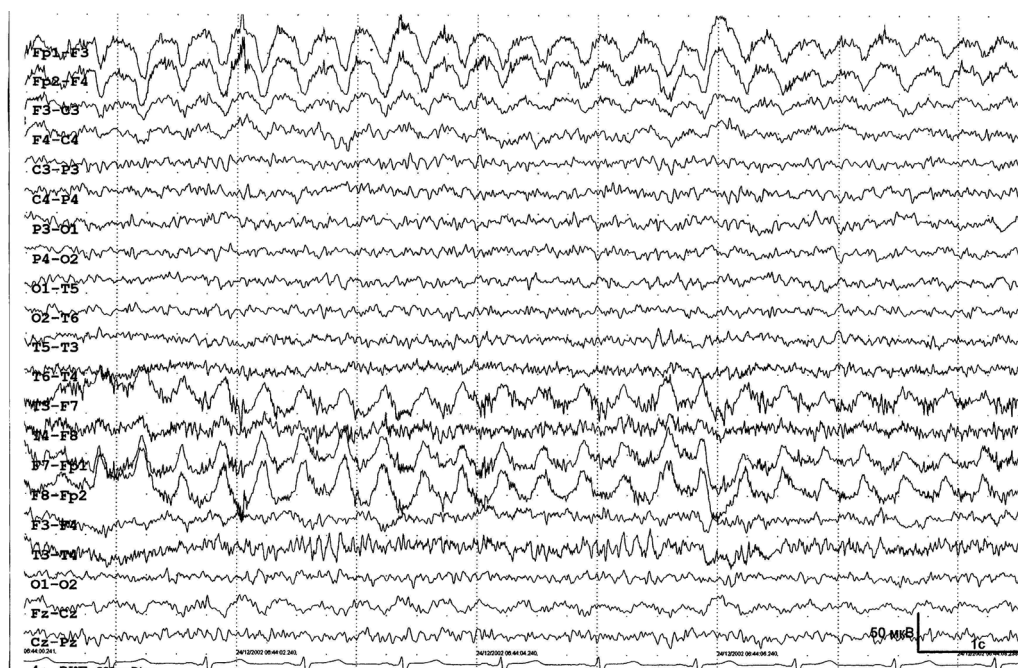


Рис. 7. Пациентка Л.Л., жен., 55 лет. Диагноз: Головные боли напряжения, редкие синкопальные состояния неясного генеза. ЭЭГ: Предъявление РФС 3 Гц. Отмечается появление артефакта моргания и мышечных артефактов в лобных отведениях, визуально отмечается миоклонус век. Эпилептиформная активность не обнаруживается – фотомииоклоническая реакция (вариант нормы).

торая рассматривается как патологическая и, как правило, имеет место у пациентов с повреждением головного мозга или при эпилепсии [12]. Однако интерпретация патологической реакции усвоению ритма должна проводиться с осторожностью, так как лёгкая нестабильная асимметрия имеет место и у здоровых людей. Кроме этого, изолированная, без других патологических ЭЭГ паттернов, амплитудная асимметрия реакции усвоения ритма на ЭЭГ не должна рассматриваться как патологическая [11].

В отдельных случаях на низких частотах потенциалы в ответ на фотостимуляцию могут превышать амплитуду фоновой ритмики, напоминая пики, и их основное отличие от истинной эпилептиформной активности – локализация данных колебаний исключительно в пределах теменно-затылочных отделов в течение всего времени раздражения. Если происходит распространение на передние отделы, по всей вероятности, имеет место эпилептиформная активность [18]. Описана реакция усвоения ритма в области низких частот (0,5-3 Гц) при нейродегенеративных заболеваниях, таких как MELAS-синдром, при поздней инфантильной форме нейронального цероидного липофусциноза [27].

Фотомииоклонический ответ – ритмич-

ные вздрагивания мышц лица, глазной мускулатуры, иногда верхних конечностей и шеи в ответ на ритмичные вспышки стробоскопа, без возникновения эпилептиформной активности на ЭЭГ; регистрируются лишь мышечные артефакты в лобных отведениях [24] (рис. 7). Наиболее часто фотомииоклонический ответ возникает на частотах от 12 до 18 Гц. У больных эпилепсией он имеет место в 1% случаев, у здоровых людей – 0,1-0,3% [21]. Фотомииоклонический ответ описан у больных с повреждением ствола головного мозга, у лиц с психиатрическими расстройствами, у пожилых, у больных хроническим алкоголизмом, а также как реакция на отмену алкоголя, барбитуратов, бензодиазепинов [40]. Однако, несмотря на это, клиническое значение фотомииоклонической реакции четко не определено, и поэтому она часто рассматривается как нормальный вариант [12].

Фотопароксизмальный ответ (фотопароксизмальная реакция) – это патологическая реакция на фотостимуляцию в виде появления эпилептиформной активности по типу комплексов пик, полипик-медленная волна при предъявлении РФС (рис. 8). Применяемый термин фотоконвульсивный ответ неудачен, поскольку он предполагает клинически выраженные судороги, а

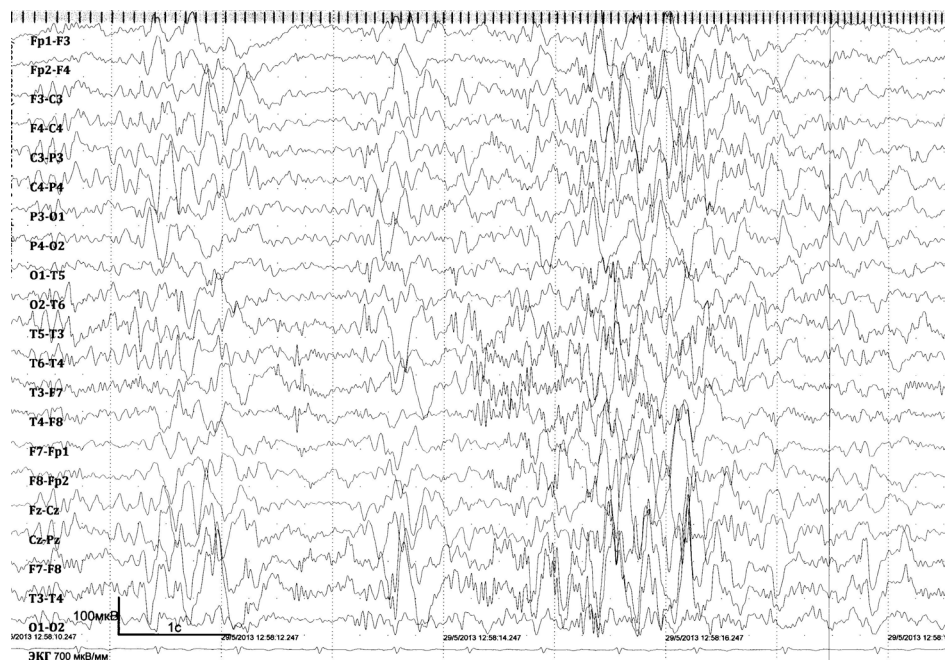


Рис. 8. Пациент З.Е., 14 лет, муж. Диагноз: Идиопатическая генерализованная эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами. ЭЭГ: Предъявление РФС на частотах 10 и 14 Гц вызывает появление сгруппированных диффузных билатеральных разрядов комплексов пик-, полипик-медленная волна, продолжительностью 1-2 секунды – фотопароксизмальная реакция (патологический вариант реакции на РФС).

не изменения на ЭЭГ [18]. Генерализованный фотопароксизмальный ответ наиболее часто возникает на частотах от 15 до 20 Гц. Максимум выраженности фотосенситивности наблюдается в возрасте от 10 до 25 лет. В возрасте старше 30 лет фотопароксизмальная реакция возникает реже.

Частота фотопароксизмальной реакции (ФПР) достигает 1,8% в популяции людей без эпилептических приступов [25]. Около 4% всех больных с эпилепсией имеют фотопароксизмальный ответ. При этом частота фотопароксизмального ответа зависит от эпилептического синдрома. Так, при юношеской миоклонической эпилепсии фотопароксизмальный ответ возникает в 38% случаев, при юношеской абсанс эпилепсии – в 20%, а при детской абсанс эпилепсии – лишь в 10%. Фотопароксизмальный ответ регистрируется у 2,8% больных с фокальными формами эпилепсии [8]. Возникновение региональных эпилептиформных изменений в затылочных отделах часто ассоциируется с повреждениями в коре затылочной, теменной и задневисочной долей. Региональная эпилептиформная активность в затылочных отделах в структуре фотопароксизмального ответа также определяется при идиопатической фотосенситивной затылочной эпилепсии [19].

Наиболее часто фотопароксизмальный ответ возникает при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ). Механизм развития фотопароксизмальной реакции не достаточно ясен, но очевидно является отражением аномально повышенной возбудимости коры затылочных долей [19]. В 41% случаев эпилептиформная активность при РФС сначала появляется в затылочных отделах с последующим диффузным распространением [8] (рис. 9).

Обнаружена связь фотопароксизмальной реакции с хромосомой 6p21.2 в семьях без ИГЭ и с хромосомой 13q31.3 в семьях с ИГЭ [24].

Выделяют 3 основных топографических типа распределения эпилептиформной активности в ответ на РФС [19]:

- генерализованная билатерально-синхронная эпилептиформная активность в виде пиков, комплексов полипик-медленная волна или пик-медленная волна (собственно фотопароксизмальный ответ);
- билатерально-синхронная, преимущественно симметричная эпилептиформная активность в виде пиков, полипиков, комплексов пик-медленная волна в затылочных отделах (фотоэпилептиформный ответ).
- региональная эпилептиформная ак-

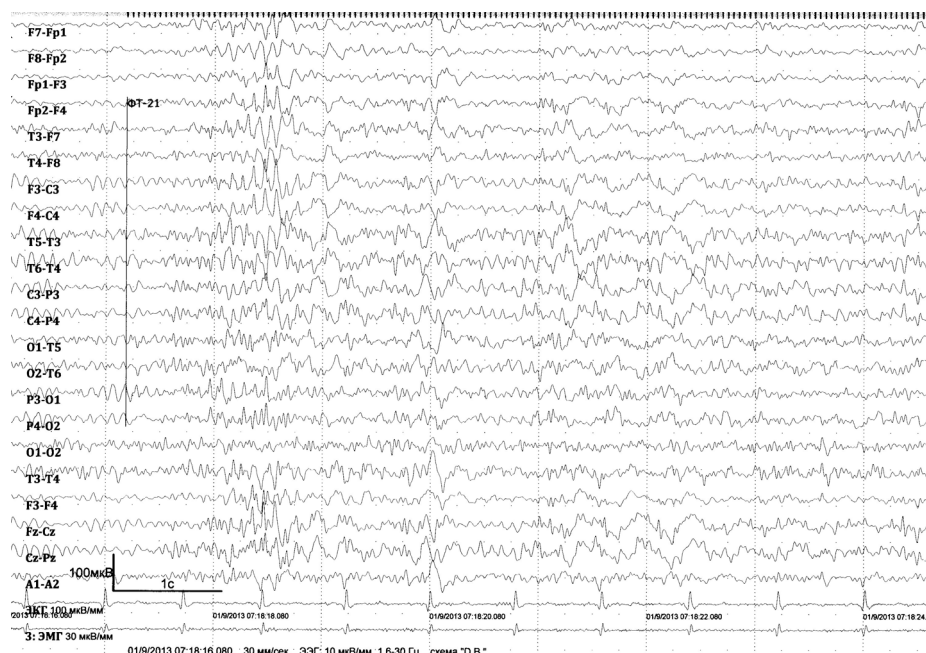


Рис. 9. Пациентка А.М., 18 лет, жен. Диагноз: Юношеская миоклоническая эпилепсия. Клиническая ремиссия более 5 лет. ЭЭГ: Предъявление РФС на частоте 21 Гц вызывает появление группы диффузных острых волн с амплитудным акцентом в затылочно-теменных отделах – фотопароксизмальная реакция (патологический вариант реакции на РФС).

тивность в затылочных отделах или латерализованная эпилептиформная активность с преобладанием в затылочной области (фотоэпилептиформный ответ).

РФС может провоцировать три основных вида эпилептических приступов: генерализованные тонико-клонические приступы, эпилептический миоклонус и абсан-

сы (рис. 10). Значительно реже при проведении РФС развиваются фокальные эпилептические приступы. Следует остановить фотостимуляцию на той частоте, на которой отмечается очевидное нарастание эпилептиформной активности, отмечается появление эпилептического миоклонуса, так как имеется вероятность провокации генерализованного судорожного приступа. Ис-

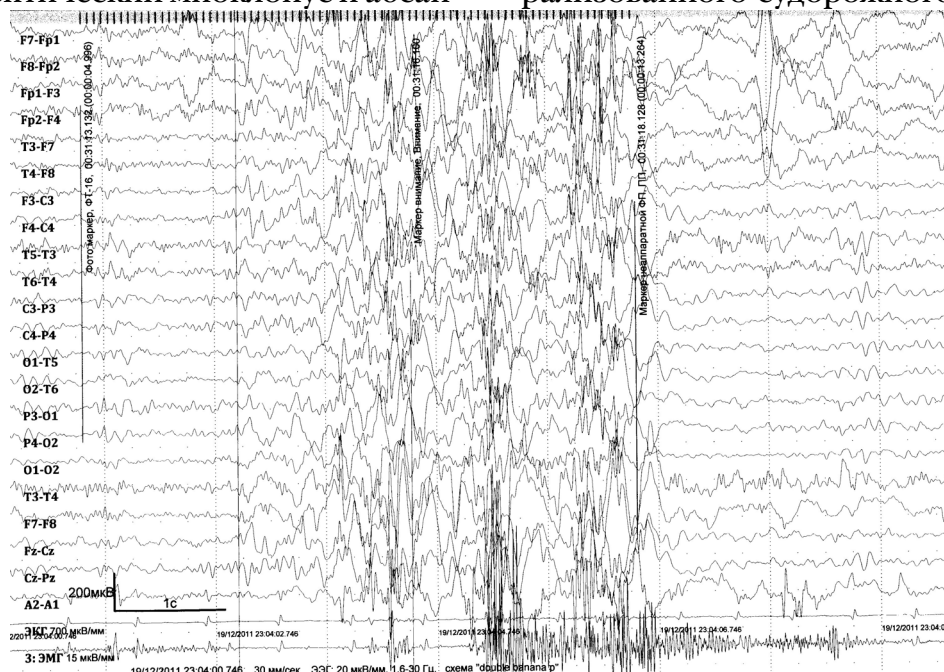


Рис. 10. Пациентка Ш.В., 9 лет, жен. Диагноз: Юношеская миоклоническая эпилепсия. ЭЭГ: Предъявление РФС на частоте 16 Гц вызывает появление диффузных сгруппированных разрядов комплексов полипик-медленная волна, продолжительностью 3,5 секунды, клинически сопровождавшихся эпилептическим миоклонусом в руках – фотопароксизмальная реакция. Проба РФС быстро остановлена.

ключения могут быть сделаны в период интенсивного видео-ЭЭГ мониторинга с целью регистрации эпилептического приступа для большей полноты клинико-электроэнцефалографической картины [18].

Принципиально важно выделять два варианта ФПР: пролонгированная и лимитированная [4, 7]. При *пролонгированной фотопароксизмальной реакции*, называемой также *критерием Бикфорда*, генерализованная эпилептиформная активность продолжается после окончания ритмической фотостимуляции в течение 100 мс и более. Именно критерий Бикфорда служит важнейшим диагностическим симптомом, который в 90-95% случаев ассоциируется с фотосенситивной эпилепсией (ФСЭ). При *лимитированной фотопароксизмальной реакции* разряды пик-, полипик-волновой активности возникают только в момент ФПР и прекращаются сразу после окончания РФС. Обнаружение лимитированной фотопароксизмальной реакции при отсутствии эпилептических приступов в клинической картине не должно быть основанием для диагностики эпилепсии, тогда как обнаружение пролонгированной фотопароксизмальной реакции на ЭЭГ говорит в пользу эпилепсии [12].

Проба «открытие-закрывание» глаз. Еще Ганс Бергер (1929) обнаружил

эффект блокирования альфа-ритма при открывании глаз [6]. И в настоящее время эта проба является очень важной для определения реактивности ритмов, что дает возможность определения их принадлежности к нормальным или патологическим формам активности. Например, у детей ритмичная медленная активность в затылочных отделах, блокирующаяся при открывании глаз, может быть нормальным ритмом для ребенка, тогда как такая же по морфологии активность, но уже не блокирующаяся при открывании глаз, будет рассматриваться как патологическая.

Проба «открытие-закрывание» глаз (ОГ-ЗГ) имеет важное значение в диагностике фотосенситивных эпилепсий. Наиболее эффективный метод провокации эпилептиформной активности – закрывание глаз [40]. В 1994 г. С.Р. Panayiotopoulos описал феномен скотосенситивности (от греч. *skotos* – темнота, т.е. чувствительность к темноте), который представляет собой появление полипик-волновых разрядов сразу после закрывания глаз (или в течение 3 секунд) в хорошо освещенном помещении (в затемненной комнате не возникает). Феномен скотосенситивности связан с потерей зрительной фиксации (*fixation – of photosensitivity*) при переходе из освещенного помещения в темноту и характерен для ря-

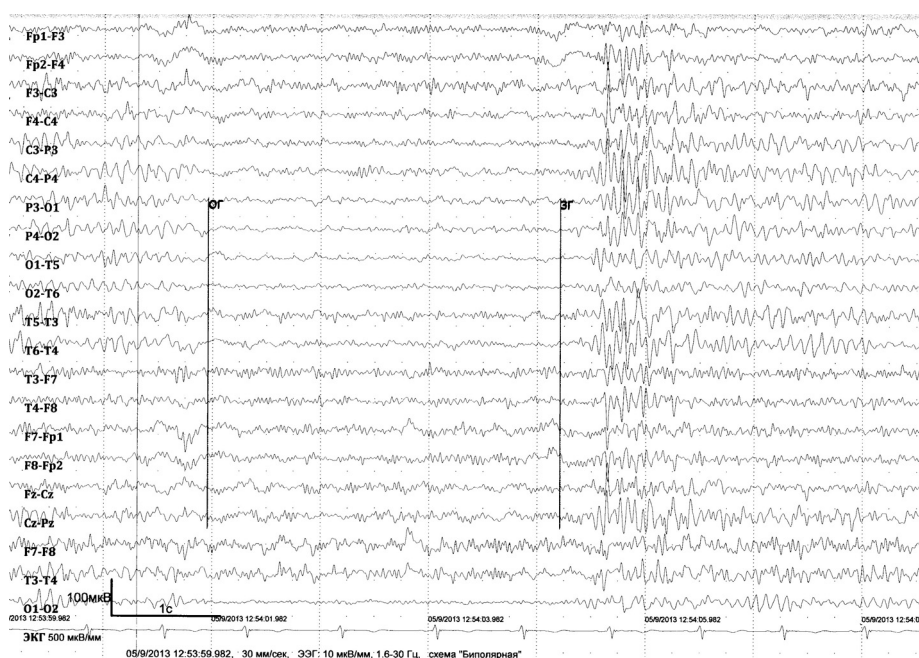


Рис. 11. Пациентка И.И., 12 лет, жен. Диагноз: Идиопатическая генерализованная эпилепсия с эпилептическим миоклонусом век. ЭЭГ: сразу после закрывания глаз регистрируется генерализованный эпилептиформный разряд множественных пиков (частота около 14 Гц), продолжительностью около 1 секунды.

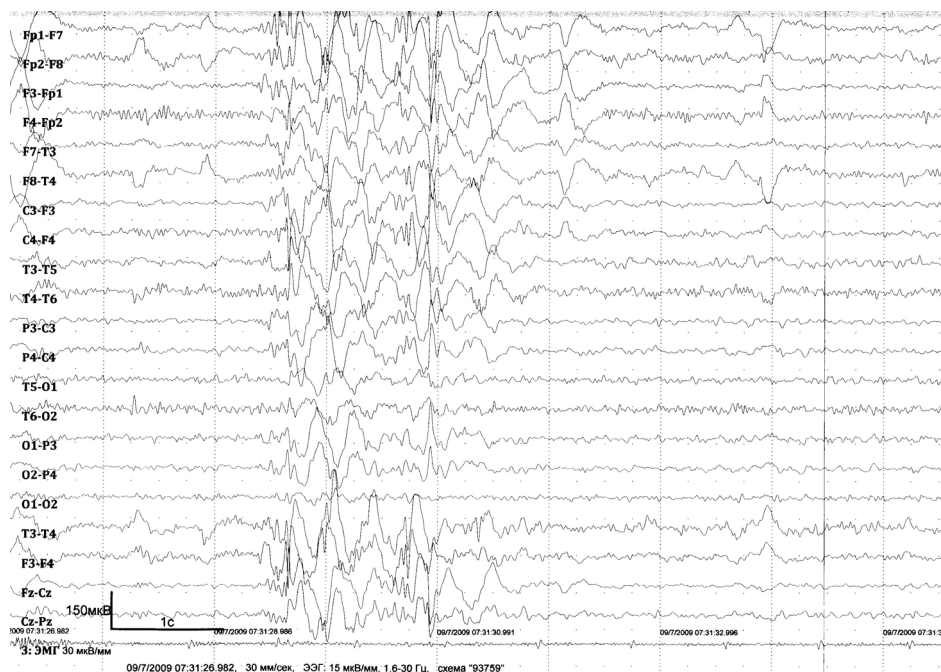


Рис. 12. Пациентка З.Л., 24 года, жен. Диагноз: Идиопатическая генерализованная эпилепсия с редкими изолированными судорожными приступами. Повторная ЭЭГ на фоне депривации сна, после негативных результатов нескольких ЭЭГ вне депривации сна. Зарегистрирован спонтанный эпилептиформный разряд комплексов пик, полипик-медленная волна, продолжительностью около 1,5 секунд.

да фотосенситивных форм эпилепсии [33]. Согласно критериям С.Р. Panayiotopoulos (1994), генерализованный разряд регистрируется не позднее 3 секунд после закрытия глаз и его продолжительность не превышает 3 секунд, затем он должен прекращаться, даже если глаза продолжают оставаться закрытыми (рис. 11). Реакция скотосенситивности особенно заметна в самом начале записи ЭЭГ при команде оператора: «Закрыть глаза».

Открытие глаз также может иметь значение в диагностике эпилепсии. Для идиопатической затылочной эпилепсии характерно подавление эпилептиформной активности при открывании глаз [35].

Депривация сна – один из эффективных методов активации эпилептиформной активности у большинства больных эпилепсией [15, 19]. Депривация сна заключается в уменьшении продолжительности сна по сравнению с физиологической (*deprivation* англ. – лишение). Депривация сна может быть полной (отсутствие сна в течение 24 ч) или частичной (ночной сон сокращается до 2-4 ч перед обследованием) [31]. Для детей и подростков нет необходимости в полном исключении ночного сна перед ЭЭГ исследованием [35]. По нашему

мнению, в большинстве случаев у детей школьного возраста проба является достаточной при отходе ко сну в 1-2 ч ночи и при пробуждении в 5-6 ч утра. Наибольшая эффективность депривации сна достигается, если поздний отход ко сну сочетается с резким насильственным пробуждением в необычно раннее для обследуемого пациента время.

Депривация сна применяется для провокации интериктальной эпилептиформной активности или непосредственно самих эпилептических приступов, которые возникают вследствие увеличения нейрональной возбудимости при недосыпании [39] (рис. 12). N. Fountain и соавт. (1998) показали, что у 52% пациентов с эпилепсией, не имевших на ранних ЭЭГ эпилептиформных изменений, при проведении ЭЭГ на фоне депривации сна отмечалось появление эпилептиформной активности вне зависимости от активирующего эффекта сна.

На фоне предварительно проведенной депривации сна информативность пролонгированного видео-ЭЭГ мониторинга существенно увеличивается [3, 31].

Депривация сна наиболее эффективна для выявления эпилептиформной активности при идиопатических генерализован-

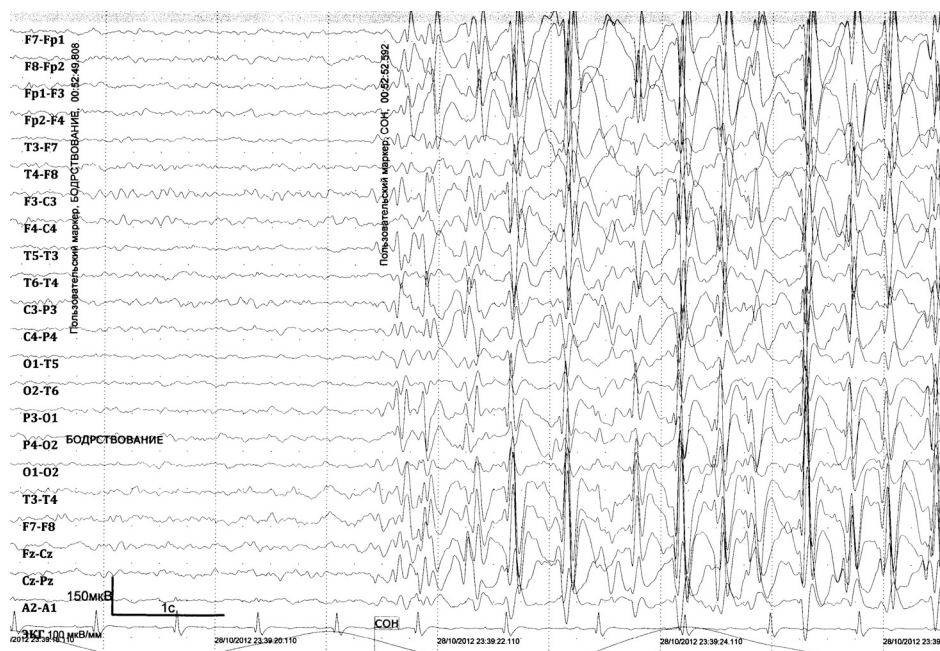


Рис. 13. Пациентка Ц.А., 8 лет, жен. Диагноз: Идиопатическая затылочная эпилепсия с ранним дебютом (тип Панайотопулоса), атипичное течение с паттерном продолженной эпилептиформной активности во сне. ЭЭГ-картина погружения из пассивного бодрствования в I стадию сна. В состоянии пассивного бодрствования регистрируется альфа-ритм частотой 10 Гц; погружение в сон вызывает немедленное появление диффузных высокоамплитудных билатерально-асинхронных комплексов пик-медленная волна (морфология доброкачественных эпилептиформных паттернов детства, ДЭПД) с региональным акцентом в левой центрально-затылочной-теменной области.

ных формах эпилепсии. К депривации сна особо «чувствительны» миоклонические приступы, абсансы и генерализованные судорожные приступы (ГСП). Особо уязвимы к депривации сна пациенты с юношеской миоклонической эпилепсией, у которых приступы могут возникать вскоре после пробуждения, это следует помнить при проведении ЭЭГ-обследования в условиях депривации сна [35].

Сон служит высокоэффективным методом провокации эпилептиформной активности (рис. 13). Уже в 40-х годах XX столетия F.Gibbs и E. Gibbs (1947) сообщили, что эпилептиформные разряды увеличиваются с наступлением сна, и сон имеет большую ценность в диагностике эпилепсии. У большинства пациентов эпилептиформная активность возникает во сне в течение 15-30 минут после начала сна. На сегодняшний день сон является рутинной активирующей процедурой в электроэнцефалографических лабораториях.

Представленность эпилептиформной активности во сне зависит от фаз сна, которые отличаются между собой различными физиологическими механизмами [38].

В фазе медленного сна (ФМС) (особен-

но I-II ст.) происходит появление или нарастание как диффузных, так и региональных эпилептиформных изменений, даже при отсутствии клинической манифестации эпилептических приступов [38] (рис.14). Нарастание эпилептиформной активности в ФМС связывают с чрезмерной диффузной кортикальной синхронизацией, из-за которой и увеличивается корковая возбудимость во сне при эпилептогенезе. Развитие эпилептических приступов зависит от «критической массы» синхронизированных корковых нейронов [39]. W. Penfield и H. Jasper (1954) подчеркивали: «сон влияет на возможность организации нейронов в синхронизированном эпилептическом разряде», когда объединяются аномальное возбуждение синхронизированных нейронов в эпилептогенной зоне с синхронизацией в ФМС, что в последующем может повлиять на появление интериктальной эпилептиформной активности и эпилептических приступов.

В фазе быстрого сна (ФБС) диффузные эпилептиформные разряды наоборот блокируются, а региональные эпилептиформные изменения становятся более локализованными, что связано с уменьшением таламокортикальных синхронизирующих ме-

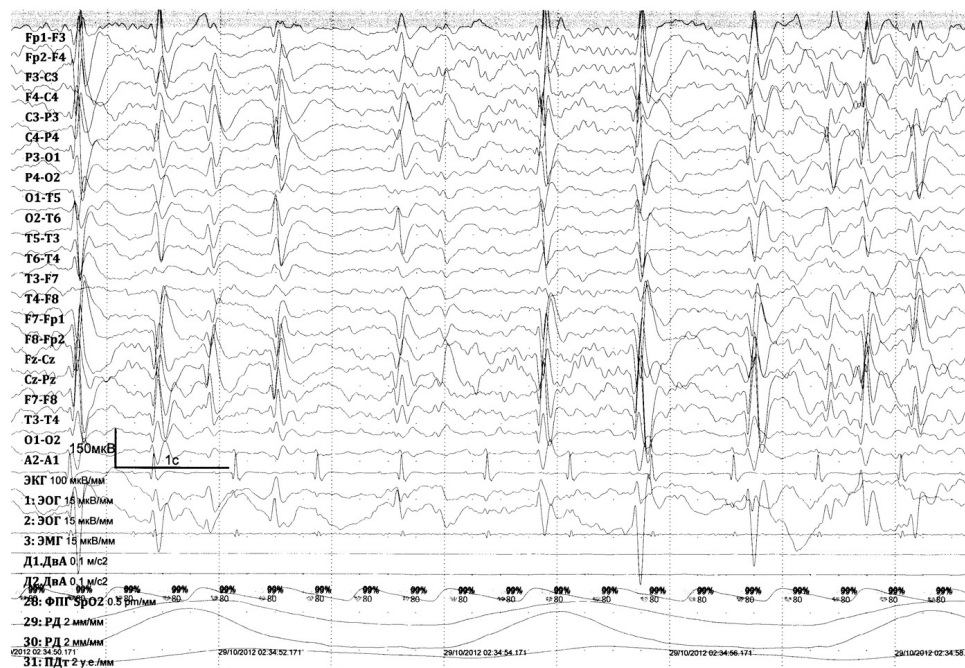


Рис. 14. Пациентка Ц.А., 8 лет, жен. Диагноз: Идиопатическая затылочная эпилепсия с ранним дебютом (тип Панайотопулоса), атипичное течение с паттерном продолженной эпилептиформной активности во сне (см. рис. 13). Видео-ЭЭГ полисомнография (Видео-ЭЭГ-ПСГ). ЭЭГ: II стадия сна, на фоне «сонных веретен» регистрируется диффузная высокоамплитудная билатерально-асинхронная эпилептиформная активность типа ДЭПД с амплитудным акцентом в передних отделах, с региональной акцентуацией комплексов в левой лобно-центрально-височной области, индексом более 85% на эпохе записи.

ханизмов и десинхронизацией корковых нейронов [39] (рис.15). В связи с такой особенностью ФБС, пациентам, которым проводят видео-ЭЭГ мониторинг в качестве

прехирургической подготовки, рекомендуется также и оценка ФБС для определения максимальной локализации эпилептиформных изменений [29, 39].

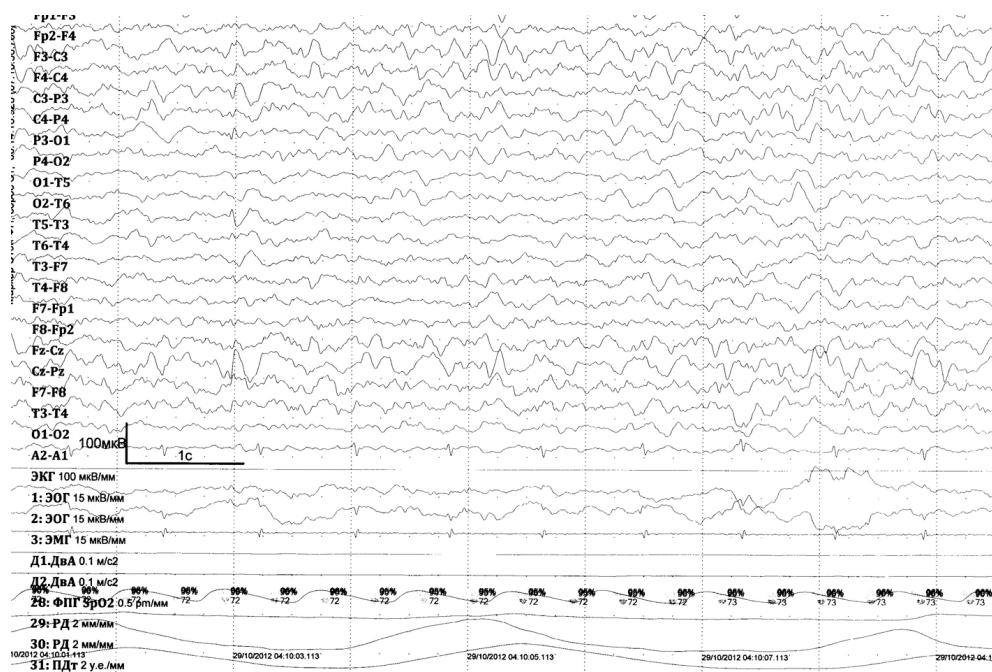


Рис. 15. Пациентка Ц.А., 8 лет, жен. Диагноз: Идиопатическая затылочная эпилепсия с ранним дебютом (тип Панайотопулоса), атипичное течение с паттерном продолженной эпилептиформной активности во сне (см. рис. 13, 14). Видео-ЭЭГ полисомнография (Видео-ЭЭГ-ПСГ). ЭЭГ: ФБС, отмечается полная редукция диффузной эпилептиформной активности с регистрацией единичных региональных эпилептиформных изменений в виде низкоамплитудных комплексов пик-медленная волна в левой задневисочно-теменной области с вовлечением вертексного региона Pz. На каналах ЭОГ прослеживается активность, отражающая быстрые движения глазных яблок.

Сон достигается при проведении ЭЭГ исследования при следующих возможных условиях: естественный сон (ночной или дневной); депривация сна (частичная или полная редукция ночного сна накануне обследования); медикаментозный сон [35].

Предпочтительнее производить запись ЭЭГ во сне в ситуации, как можно более приближенной к естественному состоянию и привычкам пациента, для достижения наилучших результатов, при минимальном риске для пациента и минимальном дискомфорте как для пациента, так и для его семьи. Даже частичная депривация сна способствует засыпанию 90% обследуемых при проведении ЭЭГ [35].

В редких случаях с целью достижения сна рекомендуют применять седативные препараты короткого действия [19]. Отдается предпочтение хлоралгидрату, а в последнее время – мелатонину [18, 19, 35]. Однако назначение этих препаратов может быть сопряжено с развитием медикаментозных побочных эффектов (например, индивидуальная непереносимость) или с возрастными ограничениями. В связи с этим, взвешивая возможные риски, в своей практике с целью достижения сна мы применяем депривацию сна или непосредственно сам естественный сон (оптимально ночной).

Состояние сна является одним из наиболее информативных периодов для определения патологических изменений на ЭЭГ [18]. Но вместе с этим, во сне можно наблюдать различные нормальные ЭЭГ-паттерны, которые способны маскироваться под эпилептиформную активность, такие как гипнагогическая гиперсинхронизация, вертекс-потенциалы, К-комплексы, доброкачественные эпилептиформные транзиты сна, «14-6 Гц» позитивные пики и др., что еще раз показывает значимость знаний и опыта специалиста, расшифровывающего ЭЭГ.

Заключение. Электроэнцефалографические активирующие пробы имеют большое значение в диагностике различных патологических состояний, особенно эпилепсии. Реакция на гипервентиляцию и фотостимуляцию в большинстве случаев определяются как патологическая лишь при появлении эпилептиформной активности или возникновении выраженной частотной асимметрии потенциалов на ЭЭГ. Мощным провоцирующим фактором межприступной эпилептиформной активности является сон, особенно его поверхностные стадии (I-II стадии ФМС). Депривация сна оказывает сильное влияние на возбудимость нейронов коры головного мозга, что способствует появлению не только эпилептиформной активности на ЭЭГ, но и развитию эпилептических приступов у предрасположенных лиц. Проба «ОГ-ЗГ» дает возможность не только выявить эпилептиформную активность у предрасположенных лиц, но также играет важную роль в определении реактивности основных ритмов. Зная известные механизмы той или иной активирующей методики, следует быть внимательными и помнить об имеющихся противопоказаниях. У больных с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями дыхательной системы, при беременности и др. следует отказаться от проведения гипервентиляции. Фотостимуляция обычно безопасна. Однако при очевидном нарастании эпилептиформной активности следует остановить фотостимуляцию на той частоте, на которой отмечается данная реакция, так как имеется вероятность провокации генерализованного судорожного приступа. Применение активирующих проб при проведении ЭЭГ помогает более точно устанавливать диагноз и способствует правильному назначению терапии.

Библиография

1. Благосклонова Н.К. Клиническая электроэнцефалография / в кн.: Эпилептология детского возраста. Руководство для врачей / под ред. А.С. Петрухина. – М.: Медицина, 2000 – 624с.:ил.; С. 309-406.
2. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Электроэнцефалография // Функциональная диагностика нервных болезней. – М.: Медицина, 1991. – С. 7-146.
3. Карлов В.А., Бурд С.Г., Михаловска-Карлова Е.П. Пароксизмальный мозг / в кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей/под ред. В.А. Карлова – М.: ОАО «Издательство Медицина», 2010. – С. 701-706.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики – М.: Альварес Паблишинг, 2004.
5. Adrian E.D., Matthews B.H.C. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man // Brain. – 1934. – V. 57. – P. 355-385.
6. Berger H. Uber das Elektrenkephalogramm des Menschen. 1st report // Arch. Psychiat. Nervenkr. – 1929. – V. 87. – P. 527-570.
7. Bickford R.G. Activation procedures and special electrodes / In: Klass D.W., Daly D.D. (eds.). Current practice of Clinical Electroencephalography. – New York: Raven Press, 1979. – P. 269-305.
8. Binnie C.D., Darly C.E., Kasteleijn-Nolst Trenite D.G.A., et al. Photosensitive epilepsy: clinical features / In: Beamanoir A., Gastaut N. Naquet R., eds. Colloquium on reflex epilepsy. – Geneva: Edition Medicine et Hygiene, 1989. – P. 241-243.
9. Bostem F. Hyperventilation / In: Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, vol. 3D // ed. A. Remond – Amsterdam: Elsevier, 1976. – P. 74 – 88.
10. Brazier M.A.B., Finesinger J.E., Schwab R.S. Characteristics of the normal electroencephalogram. II. The effect of varying blood sugar levels on the occipital cortical potentials in adult during quiet breathing // J. Clin. Invest. – 1944. – V. 23. – P. 319-323.
11. Coull B.M., Pedley T.A. Intermittent photic stimulation: clinical usefulness of non-convulsive responses // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. – 1978. – V. 44. – P. 353-363.
12. Crespel A., Gelisse P. Atlas of electroencephalography. Volume 1: Awake and sleep EEG. Activation procedures and artifacts. – John Libbey Eurotext, Paris, 2005. – P. 89-145.
13. Dalby M.A. Epilepsy and 3 per second and wave rhythms: a clinical, electroencephalographic and prognostic analysis of 346 patients // Acta.Neurol.Scand.Suppl. – 1969. – V. 40. – P. 1-80.
14. Davis H., Wallace W.M. Factors affecting changes produced in electroencephalograms by standardized hyperventilation // Arch. Neurol. Psychiatry. – 1942. – V. 47. – P. 606-625.
15. Degen R. A study of the diagnostic value of waking and sleep EEGs after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsant therapy // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. – 1980. – V. 49. – P. 577-584.
16. Ellingson R.J. Cortical electrical responses to visual stimulation in the human infant // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. – 1960. – V. 12. – P. 633-677.
17. Engel J.Jr. A practical guide for routine EEG studies in epilepsy // J.Clinical Neurophysiol. – 1984. – V. 1. – P. 109-142.
18. Fisher R.S., Cordova S. / In: The Johns Hopkins Atlas of digital EEG // ed. Krauss G.L. Fisher R.S., Kaplan P.W. – 2nd ed. – The Johns Hopkins University Press, 2011. – P.11-76.
19. Fish B.J., Elson L. So, Activation methods / In: Current practice of clinical electroencephalography. Third edition // eds. Ebersole J.S., Pedley T.A. – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003. – P. 246-270.
20. Fountain N., Kim, Lee S. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep // J. Clin. Neurophysiol. – 1998. – V. 15. – P. 69-75.
21. Gastaut H., Trevisan C., Naquet R. Diagnostic value of electroencephalographic abnormalities provoked by intermittent photic stimulation // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. – 1958. – V. 10. – P. 194-195.
22. Gibbs F.A., Gibbs E.L., Lennox W.G. Electroencephalographic response to overventilation and its relation to age // J. Pediatr. – 1943. – V. 23. – P. 497-505.
23. Gibbs F.A., Gibbs E.L. Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep // Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. – 1949. – V. 26. – P. 366-377.
24. Greenfield L.J., Geyer J.D., Carney P.R. Reading EEGs. A practical approach. – Lippincot Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia, 2010.
25. Kasteleijn-Nolst Trenite D.G., Binnie C.D., Harding G.F., Photic stimulation: standardization of screening methods // Epilepsia. – 1999. – V. 40. – Suppl. 4. – P. 75-79.
26. Kodama N., Aoki Y., Hiraga H., et al. 1979. Electroencephalographic findings in children with moyamoya disease // Arch. Neurol. – 1979. – V. 36. – P. 16-19.

27. Kooi K.A., Tucker P.R., Marshall R.E. Fundamentals of Electroencephalography. – Hagerstown, MD: Harper & Row, 1978.
28. Lieb J., Joseph J., Engel J., Walker J., Crandall P. Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy // EEG Clin Neurophysiol. – 1980. – V. 49. – P. 538-557.
29. Malow B.A., Aldrich M.S. Localizing value of rapid eye movement sleep in temporal lobe epilepsy // Sleep Med. – 2000. – V. 1. – P. 57-60.
30. Miley C.E., Forster F.M. Activation of partial complex seizures by hyperventilation // Arch. Neurol. – 1977. – V. 34. – P. 371-373.
31. Mizrahi E., Lesser R. Video-electroencephalographic monitoring. In: Current practice of clinical electroencephalography / Eds.: Ebersole J.S., Pedley T.A. – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003. – P. 610-638.
32. Niedermeyer E. Nonepileptic attacks / In: Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields, 3rd ed. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. – Ch. 29.
33. Panayiotopoulos C.P. With comments and contributions from Binnie, C.D., and Takahashi, T. Fixation-off-sensitive epilepsies: clinical and EEG characteristics / In: Epileptic Seizures and Syndromes / ed. P. Wolf. – London: John Libbey, 1994. – P. 55-66.
34. Panayiotopoulos C.P. Fixation-off sensitive epilepsies: clinical and EEG characteristics / In: Reflex Epilepsies and Reflex Seizures: Advances in Neurology, Vol. 75 / Eds. B.G. Zifkin, F. Andermann, A. Beaumanoir, et al., – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. – P. 139-157.
35. Panayiotopoulos C.P. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. – Oxfordshire, UK: Bladon Medical Publishing, 2005.
36. Penfield W., Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. – Little, Brown and Company, Boston, 1954.
37. Rubboli G., Parra P., Seri S., Takahashi T., Thomas P. EEG Diagnostic Procedures and Special Investigations in the Assessment of Photosensitivity // Epilepsia. – 2004. – V. 45(Suppl. 1). – P. 35-39.
38. Sammaritano M., Malow B. Effects of sleep and sleep deprivation on interictal epileptiform discharges / In: C.W. Bazil, B.A. Malow and M.R. Sammaritano, Sleep and epilepsy: the clinical spectrum. – Elsevier Science B.V., 2002. – P. 157-164.
39. Sammaritano M., Gigli G., Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy // Neurology. – 1991. – V. 4. – P. 290-297.
40. Takahashi T. Activation methods / In: Electroencephalography, 5th Edition, eds. Niedermeyer E, da Silva Fernando Lopes. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – V. 14.

ГЕНЕТИКА АУТИЗМА (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

М.Ю. Бобылова¹, Н.Л. Печатникова²

GENETICS OF AUTISTIC DISORDER (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

M.Yu. Bobylova¹, N.L. Petchatnikova²

¹ — Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва;

² — Российская детская клиническая больница; кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ, Москва

Аутизм может встречаться при хромосомных и генетических синдромах, пороках развития головного мозга, болезнях обмена и др. В связи с этим в настоящее время принят термин «атипичный» или «синдромальный» аутизм – аутизм, являющийся одним из симптомов другого заболевания. Генетические и хромосомные причины составляют 25-50% случаев аутизма. Авторы представили подробный обзор литературы, посвященный генетическим аспектам аутизма. В статье рассматриваются известные наследственные заболевания, проявляющиеся аутизмом, классификации генов-кандидатов аутизма, теории патогенеза аутизма, подходы к диагностике, а также проблемы, связанные с генетическим консультированием при диагностике аутизма.

Ключевые слова: аутистическое расстройство, этиология, патогенез, наследственные заболевания, генетическое консультирование.

Autism can occur in combination with chromosomal and genetic syndromes, malformations of the brain, metabolic diseases, etc. In this regard, currently adopted the term «atypical» or «syndromic» autism – autism, which is a symptom of another disease. Genetic and chromosomal causes account for 25-50% of cases of autism. The authors presented a detailed review of the literature devoted to the genetic aspects of autism. The article discusses known hereditary diseases, manifested as autistic disorder, classification of genes-candidates of autism, the theory of autism pathogenesis, approaches to the diagnosis, as well as the problems associated with genetic counseling for patients with autism.

Key words: autistic disorder, etiology, pathogenesis, genetic diseases, genetic counseling.

Концепция аутизма сформирована с точки зрения психического дизонтогенеза, то есть нарушения становления психологических функций – общения, эмоций, восприятия, мышления. В настоящее время выделяют аутизм процессуального и непроцессуального генеза. При аутизме процессуального генеза ребенок развивается нормально до 6-36 мес. (средний возраст дебюта – 16-18 мес.), когда происходит психотический эпизод, сопровождающийся регрессом навыков общения и речи, после чего развитие происходит на фоне сформировавшегося дефекта. Непроцессуальный аутизм – это врожденное нарушение характера, связанное с недоразвитием первичной сферы.

За прошедшие десятилетия изучения аутизма накопились факты, свидетельствующие о том, что аутизм – это не только психологическое расстройство. У некото-

рых детей кроме аутизма выявляют хромосомные и генетические синдромы, аномалии головного мозга, симптомы соединительно-тканной дисплазии, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, болезни обмена. Долгое время сочетанию аутизма с другими клиническими симптомами не придавали особого значения, но высокая частота подобных случаев заставила задуматься об их «неслучайности». В результате возник термин «атипичный» или «синдромальный» аутизм – аутизм, являющийся одним из симптомов другого заболевания.

Этиология, патогенез и распространенность аутизма. Этиологию аутизма удастся установить в 40% случаев, причина остальных 60% – неизвестна [79]. По данным многих авторов, риск аутизма у ребенка повышается с увеличением возраста отца на момент зачатия [20, 25, 58,

64, 78]. Выделяют экзогенные и эндогенные факторы возникновения аутизма. К экзогенным факторам относят тератогенные воздействия (вирусы, радиация, травма, острая асфиксия, интоксикация) на плод во время внутриутробного развития [22]. К эндогенным факторам относятся наследственные причины и влияние ближайшего окружения (например, характер воспитания ребенка, степень его депривации).

Генетические и хромосомные причины составляют 25-50% случаев аутизма, причем, чем тяжелее аутизм, тем более вероятна его генетическая природа [51, 79]. Так, аутизмом страдают 25-47% больных синдромом Х-фрагильной хромосомы, 5-10% больных синдромом Дауна, 16-48% больных туберозным склерозом. Также аутизм характерен для синдромов Ангельмана, Жубера, Козна, эпилептических энцефалопатий, особенно, синдрома Веста [89].

У однояйцовых близнецов аутизм повторяется в 70-95% случаев, а у дизиготных – в 10-24%. Черты аутизма присутствуют у родственников больного в 90% [5, 19]. По данным разных исследовательских групп, проводивших крупные популяционные исследования, распространенность аутизма составляет 1 на 100 детей [8, 53]. У мальчиков аутизм развивается в 4 раза чаще (м : ж = 4 : 1) [95].

Фенотипические особенности. При осмотре множественные стигмы дизэмбриогенеза, указывающие на нарушение внутриутробного развития и синдромальный характер аутизма, отмечают у 15-20% пациентов [66]. Как правило, оценивается 12 критериев: вес, характер роста волос, форма и размер уха, размер носа и лба, размер и форма лица, носогубный фильтр, рот и губы, зубы, размер руки, пальцев, ногтей и стоп. Показатель окружности головы также часто выходит за границы нормы. Микроцефалия встречается у 5 -15% детей с аутизмом и коррелирует с неблагоприятным прогнозом [67]. Макроцефалия встречается у 30% детей с аутизмом [65].

Нейровизуализация и морфологические исследования при аутизме. На мак-

роуровне отмечается увеличение объема мозга [77], увеличение веса мозга [6], гипотрофия мозжечка [9]. Микроскопически выявляют уменьшение дендритического ветвления в структурах лимбической системы – миндалевидном теле и гиппокампах [80], там же – уменьшение объема нейронов, высокую плотность дендритических шипиков, фокальные кортикальные дисплазии, нарушение кортикальной организации [48], снижение числа клеток Пуркинью в мозжечке [9], нередко в сочетании с глиозом (пролиферация астроцитов).

Исследование большой выборки пациентов с аутизмом с применением МРТ выявило высокую степень аномалий головного мозга (48%), в том числе нарушение серо-белой демаркации, расширение пространств Вирхова-Робина, аномалии височной доли [14], аномалии мозолистого тела, полимикрогирию [87]. Однако до сих пор МРТ не включена в стандарты исследования при аутизме.

Итак, аутизм явно имеет наследственную предрасположенность. На первый взгляд все столь очевидно, что возникает вопрос: *почему до сих пор не найден ген аутизма?*

Известные мутации, сопровождающиеся развитием аутизма

Синдром фрагильной Х-хромосомы, впервые описан Lubs (1969).

Этиология. Гиперметилирование или увеличение тринуклеотидных повторов (CGG) в локусе FMR1 (Xq27.3). В норме число CGG повторов – 5-45, стабильно передающихся следующему поколению. В случае премутации количество повторов увеличивается до 55-200, а для клинического проявления Х-фрагильной хромосомы необходимо более 200 повторов. Продукт гена – белок, участвующий в синапсообразовании. Мутации в локусе FMR1 находят в 7-8% случаев идиопатического аутизма [70].

Патогенез. Нарушение формирования дендритов и синапсов [33, 60].

Распространенность. Встречается у 1 на 4000 новорожденных мальчиков.

Клинические проявления. Для больных мужского пола характерна различная степень задержки развития, нарушения поведения и лицевой дизморфизм (узкое длинное лицо, большие уши). Другие симптомы X-fra включают задержку двигательного развития, тревогу, обсессивно-компульсивное поведение, гиперактивность, агрессивность. Выявляются нарушения внимания, памяти, функции планирования, снижены математические способности. С большой частотой встречается эпилепсия. Основным симптомом заболевания является аутизм, который проявляется страхом общения, стереотипиями, персеверациями, высокой чувствительностью к раздражителям, нестойким зрительным контактом [34, 42]. Степень интеллектуальной недостаточности и тяжесть аутизма зависит от длины повторов. У носительниц полной мутации (>200 повторов) женского пола интеллект не страдает, однако типичны лабильность настроения, тревожные и шизофренические расстройства [34]. У мальчиков с премутацией (50-200 повторов) отмечается ассоциированный с X-fra синдром тремора-атаксии (FXTAS). Он характеризуется поздним дебютом и прогрессирующим течением: интенционный тремор, шаткая походка, паркинсонизм, когнитивные нарушения [16, 91].

Нейровизуализация. КТ/МРТ выявляет различные структурные аномалии в области гиппокампа, миндалевидного тела, хвостатого ядра, таламуса; нередкая находка – гипогенезия червя мозжечка [45]. Эти аномалии являются следствием неправильного дендритического ветвления и нарушения нейрональных связей, являющихся основой обучения и памяти.

Синдром Ретта. Заболевание описал A. Rett в 1966 году.

Этиология. Мутация в гене строительного белка (MECP2), (Xq28). Наследование, сцепленное с полом. Мутации MECP2 без клиники синдрома Ретта ассоциированы с аутизмом [21].

Патогенез. Ген участвует в нейрональном созревании: экспрессирует гены, кодирующие нейротрофический фактор, который влияет на созревание и пластич-

ность мозга, а также на синаптогенез [12, 61].

Распространенность. Встречается преимущественно у лиц женского пола с частотой 1/10.000-1/20.000. При мужском генотипе нарушения летальны, иногда у больных мужского пола выявляют мозаицизм или мутацию, расположенную не на X-хромосоме. В 80-90% случаев мутация возникает *de novo*.

Клиническая картина. Раннее развитие в норме до 6-8 мес., в этом возрасте начинают утрачиваться навыки, замедляется прирост головы. Симптомы полиорганной, но в основном затрагивают когнитивную и двигательную сферы. Характерны моющие движения руками. Часто развивается эпилепсия.

Туберозный склероз. Заболевание описал Bourneville в 1880 году.

Этиология. Полисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Описаны две мутации: в гене TSC1 (9q34.3), кодирующем гамартин, и в гене TSC2 (16p13.3), кодирующем туберин.

Патогенез. Гамартин и туберин модулируют функцию клеток и играют роль в нейрональной миграции, дифференциации и развитии [4]. Мутации приводят к патологическому росту и нарушению дифференциации клеток в различных органах. Формируются кортикальные туберсы, субкортикальные гамартомы в мозге, поликистоз почек, ангиофибромы на лице, рабдомиома сердца.

Распространенность. Встречается с частотой 1 на 6.000-10.000 новорожденных.

Клиническая картина. Характерно развитие эпилепсии (различные формы заболевания и типы приступов), когнитивные нарушения и аутизм. Выражена клиническая неоднородность степени нарушений, даже у пациентов из одной семьи. Аутизм встречается у 25-60% больных с туберозным склерозом. Особенности аутизма при туберозном склерозе: дети доступны контакту, неярко выраженные стереотипии, симптомы одинаковы у мальчиков и девочек [100].

Синдром делеции 22q11, велокардио-фациальный синдром, описан Shprintzen (1978).

Этиология и патогенез. Делеция 22q11 затрагивает несколько генов, в том числе, T-box1 (TBX1). Этот ген кодирует белок, участвующий в формировании мозга, сердца, лица и конечностей [75].

Распространенность делеции 22q11 составляет 1:4.000. Соотношение по полу – м:ж=1:1.

Клиническая картина. Врожденный порок сердца, высокое небо, гипопаратиреоз, лицевой дизморфизм. Психические нарушения включают психозы [94], тревожность, расстройства настроения, обсессивно-компульсивные расстройства [86]. У 15-30% пациентов имеются черты аутизма – аутоагрессия, нарушение общения, бедная мимика, персеверации, возбудимость [3, 72, 96]. Отличительной особенностью является непонимание фонем языка и эмоций [86].

Врожденные дефекты метаболизма, сопровождающиеся аутизмом [99]. Первыми из заболеваний этой группы были открыты нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия, синдром Леша-Нихана), позже – синдром Смита-Лемли-Опитца (нарушение синтеза холестерина), расстройства цикла мочевины и митохондриальные болезни [59, 101].

Синдром дефицита креатинина – наследственный дефект синтеза и транспорта креатинина. Описано 2 варианта ферментопатий: дефицит L-аргинин-глицинамидинотрансферазы (AGAT) и дефицит гуанидиноацетат метилтрансферазы (GAMT). Третий вариант – нарушение транспорта креатинина – X-сцепленный синдром, который впервые описан в 2001 [84].

Этиология. Мутация гена транспорта креатинина SLC6A8 (Xq28).

Патогенез. Ген SLC6A8 экспрессирован во многих тканях (кости, мышцы, почки, головной мозг, сердце), поэтому заболевание носит полисистемный характер. В наибольшей степени поражается ЦНС: грубая задержка развития в раннем детстве сменяется глубокой умственной отсталостью, эпилепсией, моторной

и сенсорной алалией, аутизмом, аутоагрессией [10, 84].

Распространенность. Составляет 2% случаев X-сцепленной умственной отсталости. У пациентов с дефицитом GAMT или AGAT раннее назначение креатинина может стать эффективным методом лечения неврологических осложнений. У пациентов с мутацией SLC6A8 назначение L-аргинина не эффективно [71].

Хромосомные аномалии выявляются у 3-7% пациентов с аутизмом и задержкой развития. Наиболее частые варианты – *дупликация локуса (15q11-q13)* на материнской хромосоме [33, 46]. *Мутации локуса 16p11.2* при аутизме составляют 0,76%, причем делеция встречается вдвое чаще, чем дупликации [33], делеция длинного плеча хромосомы 2 (q37) [30], хромосомы 7 (q22 и q31) [1] и хромосомы 22 (q11) [72] и (q13) [54]. *Увеличение числа повторов* у пациентов с аутизмом выявляется в регионах, связанных с другими делециями или дупликациями: 1q21.1, 22q11.21, 22q13.33, 2p16.3, 3p26.3, 6q26, 7q11.22, 15q13.3. Некоторые из этих «горячих точек» кодируют такие известные в патогенезе аутизма белки, как NRXN1 (2p16.3), PARK2 (6q26), и AUTS2 (7q11.22). Увеличение числа повторов может возникать *de novo* или наследоваться от матери или отца. Предполагается, что риск аутизма выше при мутациях *de novo*, что объясняет появление детей с аутизмом в здоровых семьях [85]. А. Bremer et al. (2011) установили, что уровень наследуемых повторов выше при семейных случаях, чем при спорадических [18]. Это значит, что мутации *de novo* отвечают за развитие спорадических случаев, которые клинически протекают тяжелее, а наследуемые мутации отвечают за семейные случаи, клинически более легкие. Важное значение имеет расположение мутации. Так, аутизм достоверно развивается при дупликации материнского локуса 15q13.3 [64] и делеции 16p11.2 [33]. Мутации в локусах 1q21.1, 2p16.3 и 22q11.21. не всегда ассоциируются с аутизмом.

Генные синдромы. Ген *Engrailed 2 (EN2)* регулирует морфогенез среднего

мозга и мозжечка. Мутации EN2 приводят к аномалиям мозжечка, которые часто выявляются при аутизме [23]. Онкоген *MET* участвует в образовании синапсов кортикальных нейронов [28]. *NRXN1* и *UBE3A* [39]: при аутизме выявлены мутации четырех основных генов убиквитиновой семьи (*UBE3A*, *PARK2*, *RFWD2*, *FBXO40*). Убиквитиновая группа присоединяется к дефектному белку после трансляции, такой белок разрушает мишени, образует связи с протеасомами. Убиквитин-протеасомы функционируют в пре- и постсинаптических мембранах, участки которых отвечают за регуляцию высвобождения нейромедиаторов, их обратного захвата, а также модуляцию в дендритических шипиках.

Гены *NRXN1*, *CNTN4*, *NLGN1*, *ASTN2* отвечают за процессы нейрональной клеточной адгезии, рост аксонов, формирование синапсов и нейроглиальных связей. *NRXN1* ассоциируется с нестабильностью хромосомы 2p16.3 [76].

X-сцепленные мутации нейролигинов *NLGN3*, *NLGN4* и *SHANK3* – редкие генетические синдромы, проявляющиеся задержкой умственного развития и эпилепсией. Однако в сумме они составляют >40% [15] и ~40% [26] криптогенных форм аутизма с эпилепсией [68]. При туберозном склерозе, нейрофиброматозе и убиквитиновой недостаточности также нарушен синтез нейролигинов. Функция гена *SHANK3*, участвующего в процессах синаптогенеза, нарушена при синдроме делеции 22q13.3. Данный синдром характеризуется неонатальной гипотонией, умственной отсталостью, грубой задержкой развития речи и аутизмом. При этом физическое развитие детей не отличается от нормы. [27, 69].

Мутации в гене неопептидного окситоцина (OXT) [55]. Окситоцин влияет на поведение и общение через социальную память, включая ответ и понимание эмоций [40, 50]. Согласно гипотезе окситоцин эпигенетически регулирует развитие эмоциональной сферы [41].

Выявлено 6 генетических маркеров в локусе 5p14.1. хромосомы 5, где расположено два гена *CDH9* и *CDH10*, кодирующих кадгерин – трансмембранные белки, отвечающие за клеточную адгезию

кальций-зависимых клеток [97] и формирование синаптических связей развивающегося мозга [81].

Мутации гена CNTNAP2 коррелируют с расстройствами речи. Продуктом гена *CNTNAP2* (7q35) является белок семейства нейрексина, осуществляющих синаптогенез [2, 93].

Мутации гена NRXN1 ведут к редким формам аутизма и шизофрении [52, 83], но отмечены и при других болезнях [102], например, *ARX* при X-сцепленной лиссэнцефалии, агенезии мозолистого тела в сочетании с пороками развития гениталий, умственной отсталостью, с эпилепсией или без нее, дистонией; ген *LMNA*, который приводит к нескольким заболеваниям, в частности мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса 2 типа, аксональной невропатии Шарко-Мари-Тута 1В типа, синдрому прогерии Хатчинсона и других.

Исследования большой выборки выявили мутации в локусах 6q27 и 20p13 [98], продукт этих генов пока не установлен.

Таким образом, патологические гены найдены в различных локусах, что подтверждает неоднородность аутизма. Нейроанатомические и физиологические нарушения при мутациях генов зависят от влияния генетических модификаторов, роли этих генов в мозге человека и влияния внешних факторов на их экспрессию. Различия в типах мутаций (например, точечная мутация по сравнению с большими нарушениями), безусловно, также влияют на фенотипическую изменчивость.

Однако нетрудно заметить, что все кандидатные гены в какой-либо степени влияют на процессы синаптической передачи.

Генетика аутизма

Кандидатные гены аутизма можно разделить на 4 вида:

1. *Редкие*: при моногенных формах, когда мутации одного гена вызывают аутизм (например, *NRXN1*, *SHANK3*).

2. *Синдромальные*: гены при синдромах с аутистическими симптомами (например, *FMR1* (фрагильной X-хромосомы), *MECP2* (синдром Ретта)).

3. *Ассоциированные*: гены с полимор-

физмом и малым риском развития аутизма, «идиопатические» формы аутизма (например, MET, GABRB1).

4. *Функциональные*: гены аутизма у животных, не встречающиеся при других нарушениях. Примеры: CADSP2 вызывает аутизм у мышей; у людей ре-

зультат мутации не известен.

Из этих категорий, редкие и синдромальные кандидатные гены, очевидно, соответствуют аутизму. В научной литературе известно более 200 генов-кандидатов для аутизма (табл. 1).

Таблица 1 [29, 39].

Генетическая классификация генов-кандидатов

Редкие (81)	Синдромальные (21)	Ассоциированные (84)	Функциональные (23)
● ANKRD11, A2BP1, APC, ASTN2, AUTS2, ● BZRAP1, ● <i>C3orf58</i>, <i>CA6</i>, ● <i>CACNA1H</i>, <i>CADM1</i>, ● <i>CENTG2</i>, <i>CNTN4</i>, ● <i>CNTNAP2</i>, <i>CNTNAP5</i>, ● <i>CXCR3</i>, ● DIAPH3, DLGAP2, ● DPP10, DPP6, DPYD, ● <i>EIF4E</i>, ● <i>FABP5</i>, <i>FABP7</i>, ● <i>FBXO40</i>, <i>FHIT</i>, ● <i>FRMPD4</i>, ● GALNT13, GLRA2, ● GRPR, ● <i>HNRNP2</i>, ● IL1RAPL1, IMMP2L, ● <i>JMJD1C</i>, ● KCNMA1, KIAA1586, ● <i>MBD1</i>, <i>MBD3</i>, <i>MBD4</i>, ● <i>MCPH1</i>, <i>MDGA2</i>, ● <i>MEF2C</i>, ● NBEA, NLGN1, ● NLGN3, NLGN4X, ● NOS1AP, NRXN1, ● <i>ODF3L2</i>, <i>OPHN1</i>, ● <i>OR1C1</i>, ● PARK2, PCDH9, ● PCDH10, PCDH19, ● PDZD4, PLN, PPP1R3F, ● PSMD10, PTCHD1, ● <i>RAB39B</i>, <i>RAPGEF4</i>, ● <i>RB1CC1</i>, <i>REEP3</i>, ● <i>RFWD2</i>, <i>RIMS3</i>, <i>RPL10</i>, ● <i>RPS6KA2</i>, ● SCN1A, SCN2A, ● SEZ6L2, SH3KBP1, ● SHANK2, SHANK3, ● SLC4A10, SLC9A9, ● ST7, SUCLG2, ● TMEM195, TSPAN7, ● <i>UBE3A</i>, ● WNK3	● <i>ADSL</i>, <i>AGTR2</i>, <i>AHI1</i>, ● <i>ALDH5A1</i>, <i>ARX</i>, ● CACNA1C, CACNA1F, ● CDKL5, ● <i>DHCR7</i>, <i>DMD</i>, <i>DMPK</i>, ● FMR1, ● <i>MECP2</i>, ● NF1, NTNG1, ● <i>PTEN</i>, ● SLC6A8, SLC9A6, ● <i>TSC1</i>, <i>TSC2</i>, ● XPC	● <i>ABAT</i>, <i>ADA</i>, <i>ADORA2A</i>, ● <i>ADRB2</i>, <i>AR</i>, <i>ARNT2</i>, ● <i>ASMT</i>, <i>ATP10A</i>, ● <i>AVPR1A</i>, ● C4B, CACNA1G, ● CCDC64, CDH10, ● CDH22, CDH9, ● CTNNA3, CYP11B1, ● <i>DISC1</i>, <i>DLX1</i>, <i>DLX2</i>, ● <i>DRD3</i>, ● EN2, ESR1, ESRRB, ● <i>FBXO33</i>, <i>FEZF2</i>, ● <i>FOXP2</i>, <i>FRK</i>, ● GABRA4, GABRB1, ● GABRB3, GLO1, ● GPX1, GRIK2, ● GRIN2A, GRM8, ● GSTM1, ● <i>HLA-A</i>, <i>HLA-DRB1</i>, ● <i>HOXA1</i>, <i>HRAS</i>, <i>HS3ST5</i>, ● <i>HSD11B1</i>, <i>HTR1B</i>, ● <i>HTR3A</i>, <i>HTR3C</i>, INPP1, ● ITGA4, ITGB3, ● <i>LAMB1</i>, <i>LRFN5</i>, <i>LRRC1</i>, ● <i>LZTS2</i>, ● MACROD2, MARK1, ● MET, MTF1, MYO16, ● <i>NOS2A</i>, <i>NPAS2</i>, <i>NRCAM</i>, ● <i>NRP2</i>, <i>NTRK1</i>, <i>NTRK3</i>, ● OXTR, ● <i>PER1</i>, <i>PIK3CG</i>, <i>PITX1</i>, ● <i>PON1</i>, <i>PRKCB1</i>, ● <i>PTGS2</i>, RELN, ● RHOXF1, ● <i>SLC1A1</i>, <i>SLC25A12</i>, ● <i>SLC6A4</i>, <i>STK39</i>, <i>SYT17</i>, ● TDO2, TPH2, ● <i>UBE2H</i>, ● VASH1, ● WNT2	● <i>ALOX5AP</i>, <i>ASS</i>, ● CACNA1D, CADPS2, ● CBS, CD44, CNR1, ● <i>DAB1</i>, <i>DAPK1</i>, ● <i>DCUN1D1</i>, <i>DDX11</i>, ● EGR2, ● <i>F13A1</i>, <i>FLT1</i>, ● ITGB7, ● <i>MAOA</i>, <i>MAP2</i>, OPRM1, ● <i>RAI1</i>, <i>ROBO1</i>, ● SDC2, SEMA5A, ● TSN

Кандидатные гены аутизма

2p16.3 NRXN1 – формирование синапсов
 2q12.3-q14.2 DPP10 рецептор дофамина
 3p24-26 OXTr рецептор окситоцина
 3p26-p25 CNTN4 формирование синапсов
 4p14-q21.1 GABRG/GABRA рецептор ГАМК
 6q26 PARK2
 7q11.22 AUTS2
 7q31.1 ST7 подавление роста опухолевых клеток
 7q35-q36 CNTNAP2 формирование синапсов
 8p23 DLGAP2 рецептор NMDA-глутамата
 15q11-q13 UBE3A, GABRB3, GABRA5, GABRG3
 15q11-q14 GABRA/GABRB/GABRG рецептор ГАМК
 15q13.3 CHRNA7
 15q13 APBA2 нейромедиация
 16p11.2 DOC2A нейромедиация
 22q11 PRODH нейромодуляция
 22q13 SHANK3 формирование синапсов
 Xp22.3 NLGN4 формирование синапсов
 Xp11.4 TSPAN7 рост и созревание нейронов
 Xp22.1-p21.3 IL1RAPL1 рецептор интерлейкина

Молекулярная функция генов-кандидатов аутизма:

1. Клеточная адгезия: молекулы клеточной адгезии, направленного роста аксона, внеклеточного матрикса, секреция внеклеточных белков;
2. Образование аксональных связей: направление роста аксона, миграция клеток, гликопротеин клеточной поверхности, ремоделирование цитоскелета, морфология ветвления дендритов;
3. Нейромедиация: адаптер белка, G-белок-спаренные рецепторы, лиганды ионных каналов, рецепторы нейромодуляторов, нейромодуляторный рецептор-ассоциированный белок, синтез нейромодуляторов, рецептор нейромедиатора, синтез медиатора, пресинаптическое высвобождение, строительные белки, сенсорные рецепторы, переносчик, вольтаж-зависимые ионные каналы, модулятор вольтаж-зависимых ионных каналов;
4. Сигнальные белки: гликозилирование, киназы, субстраты киназы, фосфатаза, протеоглики, G-белок или модулятор, тирозиновый рецептор киназы, другие сигнальные молекулы;
5. Деградация: протеасом-связанный белок, убиквитин-лигаза;
6. Транскрипция: циркадные белки, кофакторы, связывание ДНК, белки ответа на повреждение ДНК, метилирование ДНК, рецептор эстрогена, белки деметилирования гистонов, гомеодоменные белки, пуриновый обмен, фактор транскрипции;
7. Трансляция: рибосомные белки, связывание РНК, метаболизм РНК, структура РНК;
8. Другие: антиоксиданты, регулятор ядрышка, АТФ, ферменты жирных кислот, белки иммунной системы, биосинтез мембраны, белок-переносчик митохондрий, белок мишень митохондрий, окисление, простагландины, неизвестная функция.

Таким образом, большинство мутаций при аутизме касается генов нейрексинов и нейролигинов, которые кодируют

структуры синапсов, нейромедиаторы, регуляторы миграции и дифференциации клеток [35, 62].

Гипотезы патогенеза аутизма

До 2006 года, когда было открыто большинство генов, считали, что аутизм – расстройство нейромедиаторного обмена, в частности, нарушения обмена серотонина. Сейчас для объяснения аутизма предложено две основные гипотезы:

(1) повышение возбудимости головного мозга из-за нарушения процессов возбуждения/торможения в синапсе [82],

(2) вторая гипотеза на первое место ставит аномальное развитие нейрона и особенно – аномальное формирование синапса [17].

Обе гипотезы объединяет господствующая в настоящее время *кортикально-дисконнективная модель аутизма* [37], в соответствии с которой аутизм возникает из-за снижения или повышения активности функциональных связей и нейрональной синхронизации нервных путей. Эта активность коррелирует с социальными, коммуникативными, когнитивными и сенсомоторными нарушениями.

Генетическая основа кортикально-дисконнективной модели аутизма. В периоде пролиферации активно функционирует комплекс генов mTOR, который регулирует рост клетки при митозе и синаптогенез [17], что позволяет избежать избыточного роста нейронов и новообразований. Активность mTOR повышена при нейрофиброматозе и туберозном склерозе (делеции в NF1, TSC1 и TSC2). Мутации в гене PTEN, который является инактиватором mTOR, приводят к синдрому гамартом-опухоли. Указанные мутации также обнаруживают у здоровых пробандов с аутизмом. Следовательно, ген PTEN обладает разной пенетрантностью [63].

Гены SHANK (SHANK2, SHANK3) кодируют белки, представленные на постсинаптической мембране и дендритах. Они формируют ионные каналы, рецепторы нейромедиаторов и другие элементы мембраны [44]. На постси-

наптической мембране также расположены продукты генов, мутации которых обнаруживаются при аутизме: SYNGAP1, SHANK2, SHANK3, NLGN4, NLGN3, NRXN1, и IL1RAPL1.

С аутизмом и умственной отсталостью связаны мутации в генах рецептора ГАМК – главного тормозного нейромедиатора в мозге человека. Так, локус 15q11.2-q13 содержит гены GABR α 5, GABR β 3, GABR γ 3; локус 4p14 – гены GABR α 2, GABR β 1, GABR γ 1, GABR α 4.

Глутаматергические синапсы содержат NMDA, AMPA и каинатные рецепторы.

SYNGAP1 – ген, мутации которого нередко при доминантной умственной отсталости [43] и ненаследственном аутизме [76]. Продукт SYNGAP1 – белок, активирующий ГТФ-азу, которая является частью рецептора NMDA. NMDA осуществляет глутамат-опосредованное возбуждение постсинаптических нейронов, формирует память и пластичность синапсов. SynGAP – негативный регулятор NMDA. Повышенная экспрессия SynGAP уменьшает активность GLuR1, субъединицы AMPA-рецептора (AMPA), возбуждающего ионотропного рецептора глутамата.

На функцию NMDA-рецептора также влияет ген IL1RAPL1. Мутации в этом гене приводят к нарушению локализации MAGUK-белков, производных гена PSD-95 (DLG4), составляющих рецептор NMDA, ионных каналов и других сигнальных белков в постсинаптической мембране [36, 74]. Белок IL1RAPL1 блокирует PSD-95, снижая активность постсинаптической мембраны в возбуждающих синапсах. PSD-95 взаимодействует с несколькими известными белками: CASK, SynGAP, GLuR6 и нейролигины.

Мутации GRIK2 выявляют при умственной отсталости и аутизме. Ген GRIK2 кодирует белок GLuR6 – субъединицу каинатного рецептора (KAR). KAR – ионотропный рецептор глутамата, возбуждающего нейромедиатора, сходный с рецепторами NMDA и AMPA. Он расположен в мшистых волокнах гиппокампа

и участвует в механизмах памяти и обучения [32].

Белок FMRP, кодируемый геном FMR1, который поврежден при синдроме Х-фрагильной хромосомы и участвует в трансляции белка [42]. Он строит, а затем транспортирует мРНК из ядра к мишеням в цитоплазме. Эти мишени являются белками, повреждение которых типично для аутизма и умственной отсталости – PSD-95, DLG1, SHANK1, DLGAP1-4, Grin1, Grin2b, GluR1, и GluR2 [7]. Этот белок также участвует в синтезе других белков, функция которых нарушена при аутизме – SEMA3F, CamKII, GABRD, ARC, MAP1B, APP.

Субъединица ГАМК кодируется локусами 4p и 15q, которые часто повреждены при аутизме. Дупликация длинного плеча 15 хромосомы (15q11-q13) встречается у 0,5-3,0% больных аутизмом [46]. Делеция и дупликация одного из локусов в этом регионе отвечает за развитие синдромов Ангельмана и Прадера-Вилли – оба синдрома клинически проявляются аутизмом и умственной отсталостью. Этот участок содержит гены трех ГАМК-рецепторов: GABR α 5, GABR β 3, GABR γ 3. Также при аутизме найдены мутации в рецепторах GABR α 2, GABR β 1, GABR γ 1, GABR α 4 в локусе 4p14. В целом, по данным S.H. Fatemi и соавт., концентрация мРНК ГАМК-рецепторов (GABR α 4, GABR α 5 and GABR β 1) в головном мозге больных аутизмом была значительно ниже, чем в контрольной группе [31].

Нейролигин NLGN4 и нейрексин NRXN1 – белки постсинаптической мембраны, которые осуществляют синаптогенез и клеточную адгезию [38]. Генами клеточной адгезии являются NLGN3 и CNTNAP2 [2], кадгерины и протокадгерины CDH9 и CDH10 [97]. Мутация последних выявлялась при синдроме умственной отсталости и эпилепсии у женщин (EFMR) [49]. Ген CDH15 кодирует белок кадгерин, расположенный в головном мозге и скелетных мышцах. У пациентов с мутацией этого гена клинически отмечается умственная отсталость, при этом адгезия в головном мозге нарушена более чем на 80% [13].

Нарушение контроля транскрипции

происходит, например, при синдроме Ретта. Ген MECP2 кодирует белок, который является модулятором транскрипции, подавляя или активируя гены ДНК. Аналогичной функцией обладают белок JARID1C, ген которого расположен на Х-хромосоме, и AUTS2, ген которого расположен на 7 хромосоме. Выделение генов транскрипции – еще одно научное направление изучения патогенеза аутизма. Особое значение такие гены приобретают в период созревания коры большого мозга и мозжечка [11]. В случаях мутаций данных генов аутизм сочетается с эпилепсией и умственной отсталостью.

Мутация гена PTCHD1 является причиной заболевания у 1% пациентов с аутизмом. Этот ген кодирует рецептор для сигнальных молекул [73].

Согласно кортикально-дисконнективной гипотезе, при аутизме нарушение интеграция и распространение электрических сигналов из-за неправильной функции следующих структур:

1. пресинаптические нервные окончания – специализированные в отношении нейромедиатора;
2. пресинаптическая мембрана – содержит быстрые вольтаж-зависимые ионные каналы и нейромедиаторные рецепторы, транспортеры и G-белковые рецепторы, модулирующие нейромедиацию;
3. синаптическая щель – образуется глиальными клетками и содержит адгезивные молекулы;
4. адгезивные молекулы – поддерживают специализацию пресинаптических окончаний в соответствии со специализацией постсинаптических окончаний;
5. синапсы – формируются у эмбриона в результате генетически детерминированных механизмов; в постнатальном периоде происходит закрепление синаптических связей, их уточнение и стабилизация;
6. постсинаптическая мембрана – состоит из структурных белков и сигнальных молекул (тирозинкиназы и фосфатазы).

Дальнейшее изучение этих белков очень важно с точки зрения фармакологии: взаимодействуя с наружной мембраной клетки, они могут стать отличными мишенями для действия лекарственных препаратов.

Следствием нарушения интеграции нейронов и распространения импульсов является высокая возбудимость нейронов. В результате нарушается обработка сложной информации, страдает поведение (развивается тревога, нарушено социальное взаимодействие).

Аутизм и эпилепсия

Повышение возбудимости нейронов головного мозга является своеобразным патогенетическим перекрестком между аутизмом и эпилепсией. Частота эпилепсии у больных аутизмом в среднем достигает 30% [24, 88]. При этом по мере взросления больных риск эпилепсии достигает 46% [47]. Существует и обратная взаимосвязь – психологическое состояние у 32% больных с эпилепсией соответствует диагностическим критериям аутизма [24]. Эпилепсия чаще встречается у пациентов со средней или тяжелой формой аутизма и двигательными нарушениями [90]. Сочетание аутизма и эпилепсии очень неблагоприятно влияет на интеллектуальное развитие и эмоциональное состояние.

Рекомендации по генетической диагностике

При аутизме целесообразно проводить *скрининг на наследственные болезни обмена (НБО)*, причем, проводить это исследование рекомендуется несколько раз по мере взросления пациента, потому что отрицательный результат не всегда исключает заболевание [92].

Генетический анализ показан пациентам с аутизмом, особенно в случае его сочетания с эпилепсией [56].

Линкирование позволяет обнаружить измененные участки хромосомы у

больных членов семьи по сравнению со здоровыми родственниками, у которых таких изменений нет.

Метод FISH (флюоресцентная гибридизация in situ) используется для поиска определенных микроделеций. Из-за трудоемкости методики можно исследовать только одну хромосому или ее часть. Поэтому большую популярность сейчас приобретает техника анализа всего генома, при которой можно диагностировать микроделеции и дупликации с высоким разрешением и выявить изменения числа копий [57]. Секвенирование целого генома по-прежнему остается довольно дорогой процедурой, поэтому многие группы секвенируют «Exome» (т. е. различные белок-кодирующие области генома) человека, составляющие менее 3% от всего генома. Применяют методы гибридизации олигонуклеотидов, которые позволяют выделить и усилить практически все человеческие экзоны сразу («Exome»).

Кариотипирование – исследование хромосом под микроскопом – постепенно уступает место более точным методикам, т.к. выявляет лишь небольшое число заболеваний. Даже при высоком разрешении мутации менее 5 Mb нельзя обнаружить при кариотипировании.

Результаты кариотипирования и FISH не исключают другие типы генетических изменений.

Проблемы диагностики аутизма

Генетически диагностировать аутизм на практике сложно, несмотря на то, что уже известны гены, которые его вызывают, и широко доступны методы генетической диагностики. Существует несколько причин:

1. Множество генетических синдромов,
2. Полигенный тип наследования,
3. Взаимодействие генов и влияния окружающей среды на развитие мозга.

Иными словами, развитие аутистического фенотипа зависит от многих

генов, экспрессированных в центральной нервной системе. Следовательно, чтобы подтвердить генетическую природу аутизма у пациента необходимо два условия: 1) врач должен быть знаком с вариантами генетических мутаций при аутизме, 2) генетическая диагностика для выявления этих генов должна быть материально доступной для семьи пациента.

Для того, чтобы врач ориентировался в генетике аутизма, необходимо создать диагностический алгоритм, при котором определенные особенности фенотипа коррелировали бы со специфическими генами. Такого алгоритма пока не существует.

В связи с этим интересно направление в современных исследованиях – соотношение генотипа и фенотипа аутизма, создание фенотипических групп за-

болевания. Очень сложно определить эндофенотипы аутизма, потому что для этого нужна четкая классификация поведения и мышления, а также учет внешних факторов, например, модель воспитания. Пока не разработаны качественные биологические маркеры, которые могут надежно классифицировать генетически однородные типы аутизма.

Также, в настоящее время не существует генетического анализа, который достоверно мог бы диагностировать аутизм.

Таким образом, генетическая природа аутизма является доказанным фактом. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволят соединить наши богатые теоретические знания по генетике аутизма с клинической практикой и оптимизируют диагностику.

Библиография

1. Alarcon M., Cantor R.M., Liu C. et al. The Autism Genetic Resource Exchange Consortium & Geschwind, D.H. Evidence for a language quantitative trait locus on chromosome 7q in multiplex autism families // *American Journal of Human Genetics*. – 2002. – V. 70. – P. 60-71.
2. Alarcon M., Abrahams B., Stone S. et al. Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene // *Am J Hum Genet*. – 2008. – V. 82(1). – P. 150-159.
3. Antshel M., Aneja A., Strunge L. et al. Autistic spectrum disorders in velo-cardio facial syndrome (22q11.2 deletion) // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2007. – V. 37. – P. 1776-1786.
4. Asato M.R., Hardan A.Y. Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis complex // *Journal of Child Neurology*. – 2004. – V. 19. – P. 241-249.
5. Bailey A., Le Couteur A., Gottesman I. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study // *Psychol Med*. – 1995. – V. 25(1). – P. 63-77.
6. Bailey A., Luthert P., Dean A. et al. A clinicopathological study of autism // *Brain*. – 1998. – V. 121 (5). – P. 889-905.
7. Bassell G.J. and Warren S.T. Fragile X Syndrome: Loss of Local mRNA Regulation Alters Synaptic Development and Function // *Neuron*. – 2008. – V. 60. – P. 201-214.
8. Baron-Cohen S., Scott F.J., Allison C. Prevalence of Autism-Spectrum Conditions: UK School-Based Population Study // *Br J Psychiatry*. – 2009. – V. 194. – P. 500-509.
9. Bauman, M. Kemper T. L. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism // *Neurology*. – 1985. – V. 35(6). – P. 866-74.
10. Beard E. & Braissant O. Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions // *Journal of Neurochemistry*. – 2010. – V. 115. – P. 297-313.
11. Bedogni F., Hodge R.D., Nelson B.R. Autism susceptibility candidate 2 (Auts2) encodes a nuclear protein expressed in developing brain regions implicated in autism neuropathology // *Gene Expr Patterns*. – 2010. – V. 10. – P. 9-15.
12. Ben Zeev B., Bebbington A., Ho G. et al. The common BDNF polymorphism may be a modifier of disease severity in Rett syndrome // *American Academy of Neurology*. – 2009. – V. 72. – P. 1242-1247.

13. Bhalla K., Luo Y., Buchan T. et al. Alterations in CDH15 and KIRREL3 in Patients with Mild to Severe Intellectual Disability // *Am J Hum Genet.* – 2008. – V. 83. – P. 703-713.
14. Boddaert N., Zilbovicius M., Philipe A., et al. MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder // *PLoS One.* – 2009. – V. 4. – e4415.
15. Bolte S., Dziobek I., & Poustka F. Brief report: The level and nature of autistic intelligence revisited // *J Autism Dev Disord.* – 2009. – V. 39(4). – P. 678-682.
16. Bourgeois J.A., Coffey S.M., Rivera S.M. et al. A review of fragile X premutation disorders: expanding the psychiatric perspective // *Journal of Clinical Psychiatry.* – 2009. – 70. – P. 852-862.
17. Bourgeron T. A synaptic trek to autism // *Curr Opin Neurobiol.* – 2009. – V. 19. – P. 231-234.
18. Bremer A. Copy number variation characteristics in subpopulations of patients with autism spectrum disorders // *American Journal of Human Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics.* – 2011. – V. 156 (2). – P. 115-124.
19. Brkanac Z., Raskind W.H., Kin B.H. Pharmacology and genetics of autism: implications for diagnosis and treatment // *NIH Public Access.* – 2008. – V. 5. – P. 599-607.
20. Cantor R.M., Yoon J.L., Furr J., Lajonchere C.M. Paternal age and autism are associated in a family-based sample // *Mol Psychiatry.* – 2007. – V. 12(5). – P. 419-21.
21. Carney R.M., Wolpert C.M., Ravan S.A et al. Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder // *Pediatr Neurol.* – 2003. – V. 28(3). – P. 205-211.
22. Chelly J., Khelifaoui M., Francis F. et al. Genetics and Pathophysiology of Mental Retardation // *Eur J Hum Genet.* – 2006. – V. 14. – P. 701-713.
23. Cheng Y., Sudarov A., Szulc et al. The Engrailed homeobox genes determine the different foliation patterns in the vermis and hemispheres of the mammalian cerebellum // *Development.* – 2010. – V. 137(3). – P. 519-529.
24. Clarke D.F., Roberts W., Daraksan M. The Prevalence of Autistic Spectrum Disorder in Children Surveyed in a Tertiary Care Epilepsy Clinic // *Epilepsia.* – 2005. – V. 46. – P. 1970-1977.
25. Croen L.A., Najjar D.V., Fireman B., Grether J.K. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2007. – V. 161(4). – P. 334-40.
26. Danielsson S., Gillberg I.C., Billstedt E. et al. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood // *Epilepsia.* – 2005. – V. 46(6). – P. 918-923.
27. Durand C.M., Betancur C., Boeckers T.M., Bockmann J. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders // *Nat Genet.* – 2007. – V. 39(1). – P. 25-27.
28. Eagleson K.L., Campbell D.B., Thompson B.L. et al. The autism risk genes MET and PLAUR differentially impact cortical development // *Autism Res.* – 2011. – V. 4(1). – P. 68-83.
29. El-Fishawy P., State M.W. The genetics of autism: key issues, recent findings and clinical implications // *The Psychiatric Clinics of North America.* – 2010. – V. 33. – P. 83-105.
30. Falk R.E., Casas K.A. Chromosome 2q37 deletion: clinical and molecular aspects // *American Journal of Medical Genetics.* – 2007. – V. 145. – P. 357-371.
31. Fatemi S.H., Reutiman T.J., Folsom T.D. mRNA and Protein Levels for GABA Aalpha4, alpha5, beta1 and GABABR1 Receptors are Altered in Brains from Subjects with Autism // *J Autism Dev Disord.* – 2010. – V. 40. – P. 743-750.
32. Fedulov V., Rex C.S., Simmons D.A. et al. Evidence that Long-Term Potentiation Occurs within Individual Hippocampal Synapses during Learning // *J Neurosci.* – 2007. – V. 27. – P. 8031-8039.
33. Fernandez B.A., Roberts W., Chung B. et al. Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder // *Journal of Medical Genetics.* – 2010. – V. 47. – P. 195-203.
34. Franke P., Leboyer M., Gansicke M. et al. Genotype-phenotype relationship in female carriers of the permutation and full mutation of FMR-1 // *Psychiatry Research.* – 1998. – V. 80. – P. 113-127.
35. Freitag C.M., Staal W., Klauck S.M. et al. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications // *European Child & Adolescent Psychiatry.* – 2010. – V. 19. – P. 169-178.
36. Gardoni F. MAGUK Proteins: New Targets for Pharmacological Intervention in the Glutamatergic Synapse // *Eur J Pharmacol.* – 2008. – V. 585. – P. 147-152.
37. Gepner B., Feron F. Autism: a world changing too fast for a mis-wired brain? // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2009. – V. 33(8). – P. 1227-1242.
38. Graf E.R., Daniels R.W., Burgess R.W. Rab3 Dynamically Controls Protein Composition at Active Zones // *Neuron.* – 2009. – V. 64. – P. 663-677.
39. Guilmatre A., Dubourg C., Mosca et al. Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopment genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation // *Archives of General Psychiatry.* – 2009. – V. 66. – P. 947-956.

40. Green, J.J., Hollander E. Autism and oxytocin: new developments in translational approaches to therapeutics // *Neurotherapeutics*. – 2010. – V. 7. – P. 250-257.
41. Gregory S.G., Connelly J.J., Towers A.J. et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism // *BMC Med*. – 2009. – V. 22. – P. 62.
42. Hagerman R.J. Fragile X syndrome. In S.B. Cassidy & J.E. Allanson (eds.) *Management of Genetic Syndromes*, 2005. – pp. 251-263.
43. Hamdan F.F., Gauthier J., Araki Y., et al Excess of De Novo Deleterious Mutations in Genes Associated with Glutamatergic Systems in Nonsyndromic Intellectual Disability // *Am J Hum Genet*. – 2011. – V. 88. – P. 306-316.
44. Hayashi M.K., Tang C., Verpelli C., Narayanan R., The Postsynaptic Density Proteins Homer and Shank Form a Polymeric Network Structure // *Cell*. – 2009. – V. 137. – P. 159-171.
45. Hessel D., Rivera S.M., Reiss, A.L. The neuroanatomy and neuroendocrinology of fragile X syndrome // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. – 2004. – V. 10. – P. 17-24.
46. Hogart A., Wu D., LaSalle J.M., Schanen M.C. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13 // *Neurobiology of Disease*. – 2010. – V. 38. – P. 181-191.
47. Hughes J.R., Melyn M. EEG and Seizures in Autistic Children and Adolescents: Further Findings with Therapeutic Implications // *Clin EEG Neurosci*. – 2005. – V. 36. – P. 15-20.
48. Hutsler, J.J., Zhang H. Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders // *Brain Res*. – 2009. – V. 1309. – P. 83-94.
49. Hynes K., Tarpey P., Dibbens L.M., et al. Epilepsy and Mental Retardation Limited to Females with PCDH19 Mutations can Present De Novo Or in Single Generation Families // *J Med Genet*. – 2010. – V. 47(3). – P. 211-6.
50. Insel T.R. The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin and affiliative behavior // *Neuron*. – 2010. – V. 65. – P. 768-779.
51. Kaufman L., Ayub M., Vincent J.B. The Genetic Basis of Non-Syndromic Intellectual Disability: A Review // *J Neurodev Disord*. – 2010. – V. 2. – P. 182-209.
52. Kim H.G., S. Kishikawa A.W. Higgins et al. Disruption of neuroligin 1 associated with autism spectrum disorder // *Am J Hum Genet*. – 2008. – V. 82(1). – P. 199-207.
53. Kogan M.D., Blumberg S.J., Schieve L.A. Prevalence of Parent-Reported Diagnosis of Autism Spectrum Disorder among Children in the US, 2007 // *Pediatrics*. – 2009. – V. 124. – P. 1395-1403.
54. Kumar R.A., Christian S.L. Genetics of autism spectrum disorders // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2009. – V. 9. – P. 188-197.
55. Lee H.J., Macbeth A.H., Pagani J.H. et al. Oxytocin: The great facilitator of life // *Progress in Neurobiology*. – 2009. – V. 88. – P. 127-151.
56. Lichtenstein P., Carlstrom E., Rastam M. et al. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood // *American Journal of Psychiatry*. – 2010. – V. 167. – P. 1357-1363.
57. Lintas C., Persico A.M. Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticist // *Journal of Medical Genetics*. – 2009. – V. 46. – P. 1-8.
58. Malaspina D., Reichenberg A., Weiser M., et al. Paternal age and intelligence: implications for age-related genomic changes in male germ cells // *Psychiatr Genet*. – 2005. – V. 15(2). – P. 117-125.
59. Manzi B., Loizzo A.L., Giana G., Curatolo, P. Autism and metabolic diseases // *Journal of Child Neurology*. – 2008. – V. 23. – P. 307-314.
60. Marco E.L., Skuse D.H. Autism-lessons from the X chromosome // *Scan*. – 2006. – V. 1. – P. 183-193.
61. Matijevic T., Knezevic J., Slavica M., Pavelic J. Rett Syndrome: from the gene to the disease // *European Neurology*. – 2009. – V. 61. – P. 3-10.
62. Matuszek G., Talebizadeh Z. Autism genetic database (AGD): a comprehensive database including autism susceptibility gene-CNV's integrated with known noncoding RNAs and fragile sites // *BMC Medical Genetics*. – 2009. – V. 10. – P. 102.
63. McBride K.L., Varga E.A., Pastore M.T., Confirmation Study of PTEN Mutations among Individuals with Autism Or Developmental delays/mental Retardation and Macrocephaly // *Autism Res*. – 2010. – V. 3. – P. 137-141.
64. Miller D.T. Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders // *Journal of Medical Genetics*. – 2009. – V. 46. – N. 4. – P. 242-248.
65. Miles J.H., Hadden L.L., Takahashi T.N., Hillman R.E. Head Circumference is an Independent Clinical Finding Associated with Autism // *Am J Med Genet*. – 2000. – V. 95. – P. 339-350.
66. Miles J.H., Hillman R.E. Value of a Clinical Morphology Examination in Autism // *Am J Med Genet*. – 2000. – V. 91. – P. 245-253.
67. Miles J.H., Takahashi T.N., Bagby S., Essential Versus Complex Autism: Definition of Fundamental Prognostic Subtypes // *Am J Med Genet*. – 2005. – V. 135. – P. 171-180.

68. Morrow E.M., Yoo S.Y., Flavell S.W. et al. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry // *Science*. – 2008. – V. 321(5886). – P. 218-223.
69. Moessner R., Marshall C.R., Sutcliffe J.S. et al. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder // *Am J Hum Genet*. – 2007. – V. 81(6). – P. 1289-97.
70. Muhle R., Trentacoste S.V., Rapin I. The genetics of autism // *Pediatrics*. – 2004. – V. 113(5). – P. 472-486.
71. Nasrallah F., Feki M., Kaabachi N. Creatine and creatine deficiency syndromes: biochemical and clinical aspects // *Pediatric Neurology*. – 2010. – V. 42. – P. 163-171.
72. Niklasson L., Rasmussen P., Oskarsdottir S., Gillberg C. Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome // *Research in Developmental Disabilities*. – 2009. – V. 30. – P. 763-773.
73. Noor A., Whibley A., Marshall C.R. et al. Disruption at the PTCHD1 Locus on Xp22.11 in Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability // *Sci Transl Med*. – 2010. – V. 2(49). – P. 49-68.
74. Pavlowsky A., Gianfelice A., Pallotto M., et al. A Postsynaptic Signaling Pathway that may Account for the Cognitive Defect due to IL1RAPL1 Mutation // *Curr Biol*. – 2010. – V. 20. – P. 103-115.
75. Paylor R., Glaser B., Mupo A. et al. Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2006. – V. 103. – P. 7729-7734.
76. Pinto D., Pagnamenta A.T., Klei L., et al. Functional Impact of Global Rare Copy Number Variation in Autism Spectrum Disorders // *Nature*. – 2010. – V. 466(7304). – P. 368-72.
77. Piven J., Arndt S., Bailey J., Andreasen N. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 1996. – V. 35(4). – P. 530-6.
78. Puleo C.M., Reichenberg A., Smith C.J. et al. Do autism related personality traits explain higher paternal age in autism? // *Mol Psychiatry*. – 2008. – V. 13(3). – P. 243-4.
79. Rauch A., Hoyer J., Guth S. et al. Diagnostic Yield of various Genetic Approaches in Patients with Unexplained Developmental Delay Or Mental Retardation // *Am J Med Genet A*. – 2006. – V. 140. – P. 2063-2074.
80. Raymond G.V., Bauman M.L., Kemper T.L. Hippocampus in autism: a Golgi analysis // *Acta Neuropathol*. – 1996. – V. 91(1). – P. 117-9.
81. Redies C. Cadherins in the central nervous system // *Prog Neurobiol*. – 2000. – V. 61(6). – P. 611-648.
82. Rubenstein J.L., Merzenich M.M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems // *Genes, Brain & Behavior*. – 2003. – V. 2(5). – P. 255-267.
83. Rujescu D., Ingason A., Cichon S. et al. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia // *Hum Mol Genet*. – 2009. – V. 18(5). – P. 988-96.
84. Salomons G.S., van Dooren S.J.M., Verhoeven N.M., et al. X-linked creatine transporter defect: an overview // *Journal of Inherited Metabolic Disorders*. – 2003. – V. 26. – P. 309-318.
85. Sebat J. Strong association of de novo copy number mutations with autism // *Science*. – 2007. – V. 316(5823). – P. 445-449.
86. Shprintzen R.J. Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioural phenotype // *Mental Retardation and Developmental Disabilities*. – 2000. – V. 6. – P. 142-147.
87. Steiner C.E., Guerreiro M.M., Marques-de-Faria A.P. Brief Report: Acrocallosal Syndrome and Autism // *J Autism Dev Disord*. – 2004. – V. 34. – P. 723-726.
88. Spence S.J., Schneider M.T. The Role of Epilepsy and Epileptiform EEGs in Autism Spectrum Disorders // *Pediatr Res*. – 2009. – V. 65. – P. 599-606.
89. Stromme P., Mangelsdorf M.E., Scheffer I.E., Gecz J. Infantile Spasms, Dystonia, and other X-Linked Phenotypes Caused by Mutations in Aristaless Related Homeobox Gene, ARX // *Brain Dev*. – 2002. – V. 24. – P. 266-268.
90. Tuchman R. and Rapin I. Epilepsy in Autism // *Lancet Neurol*. – 2002. – V. 1. – P. 352-358.
91. Verhoeven W.M.A., Tuinier S., van der Burgt I. Top-down or bottom-up: contrasting perspectives on psychiatric diagnoses // *Biologics: Targets & Therapy*. – 2008. – V. 2. – P. 409-417.
92. Verhoeven W.M.A., Csepan R., Marcelis C. et al. Sanfilippo B in an elderly female psychiatric patient: a rare but relevant diagnosis in presenile dementia // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2010. – V. 122. – P. 162-165.
93. Vernes S.C., Newbury D.F., Abrahams B.S. et al. A functional genetic link between distinct developmental language disorders // *N Engl J Med*. – 2008. – V. 359(22). – P. 2337-2345.
94. Vogels A., Verhoeven W.M.A., Tuinier S. et al. The psychopathological phenotype of velo-cardio-facial syndrome // *Annales de Genetique*. – 2002. – V. 45. – P. 89-95.
95. Volkmar F.R., Szatmari P., Sparrow S.S. Sex Differences in Pervasive Developmental Disorders // *J Autism Dev Disord*. – 1993. – V. 23. – P. 579-591.

96. Vorstman J.A.S., Morcus M.E.J., Duijff S.N et al. The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms // Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2006. – V. 45. – P. 1104-1113.
97. Wang K., Zhang H., Ma D. et al. Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders // Nature. – 2009. – V. 459(7246). – P. 528-533.
98. Weiss L.A., Arking D.E., The Gene discovery Project of Johns Hopkins & The Autism Consortium. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism // Nature. – 2009. – V. 461. – P. 802-808.
99. Weissman J.R., Kelley R.I., Bauman M.L. et al. Mitochondrial disease in autism spectrum disorder patients: a cohort analysis // Plos One. – 2008. – V 3. – e3815.
100. Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis // Journal of Child Neurology. – 2004. – V. 19. – P. 675-679.
101. Zecavati N., Spence S.J. Neurometabolic disorders and dysfunction in autism spectrum disorders // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2009. – V. 9. – P. 129-136.
102. Zoghbi H.Y., Warren S.T. Neurogenetics: advancing the "next-generation" of brain research // Neuron. – 2010. – V. 68(2). – P. 165-73.

Базы данных по аутизму:

www.mindspec.org/autdb.html

<http://projects.tcag.ca/ASD/>

<http://wren.bcf.ku.edu/>

Александр Юрьевич Ермаков



14 августа 2013 года ушел из жизни Александр Юрьевич Ермаков – известный детский невролог, epileptолог, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и epileptологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, сотрудник медицинского центра «Невро-мед».

Александр Ермаков окончил II Московский ордена Ленина государственный медицинский институт имени Н.И. Пирогова в 1987 году. Прошел ординатуру по неврологии в ДКБ № 1 г. Москвы (Морозовской больнице). Работал врачом-неврологом в районной поликлинике в течение 3 лет, затем стал научным сотрудником в МНИИ педиатрии и детской хирургии. Защитил кандидатскую диссертацию по проблеме дифференциальной диагностики синдрома Веста (инфантильных спазмов). А.Ю. Ермаков – автор более 60 печатных работ, руководитель 5 защищенных кандидатских диссертаций в области epileptологии. Лектор и активный участник многих крупных российских и международных симпозиумов, конференций, конгрессов и съездов, участник международных исследований в сотрудничестве с ведущими европейскими клиниками по различным аспектам epileptии.

Более 25 лет А.Ю. Ермаков посвятил врачебной, научной и педагогической работе, и основным направлением его научной и практической работы было лечение epileptии у детей. Он стал одним из лучших специ-

алистов в области детской epileptологии.

Коллег всегда поражали его глубокие знания не только в своей специальности, но в различных областях истории, литературы. Он обладал прекрасной, редкой памятью, разнообразными знаниями, был интересным собеседником. Александр Юрьевич был великолепным, блистательным врачом, всегда умеющим подобрать добрые слова для своих маленьких пациентов и их родителей; никогда и никому не отказывающим в помощи.

В течение многих лет Александр Юрьевич был научным редактором и постоянным автором журнала «Вестник epileptологии». Как научного редактора его отличали энциклопедические знания, точность и пунктуальность.

Он всегда подходил к работе ответственно, неформально; во всем стремился достичь ясности, совершенства, найти единственно верное решение – это касалось как научной, так и практической деятельности.

Александр Ермаков не дожил до 49 лет. Он прожил короткую, но яркую и насыщенную жизнь ученого, оставив после себя множество научных трудов, память и благодарность коллег и пациентов.

Все детские неврологи знали Александра Юрьевича. Трудно представить себе, что уже не увидишь коллегу и друга на конференциях, клинических разборах, в командировках. Светлая ему память!

*Редколлегия Русского журнала
детской неврологии*

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Мы благодарим всех, кто прислал ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в предыдущем номере нашего журнала. Те, кто ответил правильно на большую часть вопросов, смогут регулярно получать наш журнал бесплатно.

Правильные ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в прошлом номере журнала (Русский журнал детской неврологии: т. VIII, вып. 2, 2013, стр. 47):

1ый вопрос — ответ 4; **2ой вопрос** — ответ 1; **3ий вопрос** — ответ 5; **4ый вопрос** — ответ 5;

5ый вопрос — ответ 1; **6ой вопрос** — ответ 1; **7ой вопрос** — ответ 4; **8ой вопрос** — ответ 3.

Сегодня мы вновь предлагаем вам проверить свои знания и ответить на предложенные вопросы. Ответы присылайте в редакцию по почте или E-mail: RJC�@epileptologist.ru, center@epileptologist.ru.

Первые пять врачей, приславших правильные ответы, получают возможность оформить бесплатную подписку на «Русский журнал детской неврологии».

Правильные ответы будут опубликованы в следующем номере журнала.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Выберите один правильный ответ

1. При генетическом анализе выявлена трисомия 21 хромосомы. Укажите характерные изменения головного мозга пациентов с этим синдромом:

1. Микроцефалия
2. Макроцефалия
3. Скафоцефалия
4. Гидроцефалия
5. Уменьшение количества извилин
6. Уменьшение размера лобных долей
7. Увеличение количества извилин (полимикририя)
8. Возможно уплощение затылочных долей
9. Верно: 1,5,6,8
10. Верно: 2,3,4,7

2. Какие изменения головного мозга не характерны для пациентов с трисомией 21 хромосомы:

1. Микроцефалия
2. Макроцефалия
3. Уменьшение количества извилин
4. Уменьшение размера лобных долей
5. Увеличение количества извилин (полимикририя)
6. Возможно уплощение затылочных долей
7. Верно: 2,5
8. Верно: 1,3

3. Назовите синдром, в основе которого – трисомия 21 хромосомы:

1. Синдром Тернера.
2. Синдром Клайнфельтера
3. Синдром Дауна
4. Синдром ломкой Х-хромосомы
5. Синдром Рейе
6. Туберозный склероз

4. Как называется вариант краниостеноза, при котором происходит раннее закрытие сагиттального шва:

1. Скафоцефалия
2. Брахицефалия
3. Плаггиоцефалия
4. Тригоноцефалия

5. Какой вариант краниостеноза встречается наиболее часто?

1. Скафоцефалия
2. Брахицефалия
3. Плаггиоцефалия
4. Тригоноцефалия

6. Как называется вариант краниостеноза, при котором происходит преждевременное закрытие метопического (лобного) шва. Данный тип краниостеноза встречается примерно в 10% случаев из всех вариантов краниостеноза. В переводе с греческого, буквально «треугольная голова» (голова в форме капли или кия)?

1. Скафоцефалия
2. Брахицефалия
3. Плаггиоцефалия
4. Тригоноцефалия

7. Как называется синостоз коронарного шва? Это второй по частоте тип краниостеноза:

1. Скафоцефалия
2. Брахицефалия
3. Лобная плаггиоцефалия
4. Затылочная плаггиоцефалия
5. Тригоноцефалия

8. Как называется разновидность краниостеноза, отличающаяся высоким отношением показателя наибольшей ширины головы к наибольшей длине:

1. Скафоцефалия
2. Брахицефалия
3. Лобная плаггиоцефалия
4. Затылочная плаггиоцефалия
5. Тригоноцефалия

ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи должны иметь визу научного руководителя и сопроводительное письмо руководства учреждения в редакцию журнала.
2. Статья должна быть распечатана на одной стороне листа бумаги шрифтом типа Times кеглем 14 через 1,5 интервала, ширина поля слева — 4 см, справа — 1 см, сверху — 1,5 см, снизу — 1 см.
Обязательно присылать электронную версию статьи, подготовленную в редакторе WinWord (формат файла — *.doc, *.rtf), носитель — см. п. 12. Распечатка должна быть идентична электронному варианту. Электронная версия может быть передана на носителе — компакт-диски CD-R, CD-RW, а также выслана по E-mail:epineuro@ya.ru; neurokafedra@mtu-net.ru; center@epileptologist.ru.
3. Объем оригинальных статей и лекций, включая таблицы, рисунки, библиографический список и резюме, не должен превышать 15 стр., обзорных статей — 20 стр. Все статьи и рисунки должны быть представлены в двух экземплярах. Объем отдельных сообщений и заметок не должен превышать 7 стр.
4. В начале 1-й страницы последовательно указывают инициалы и фамилии авторов, название статьи, учреждение, город.
5. Оригинальная статья должна состоять из краткого введения, характеристики собственного материала и методик исследования, результатов, их обсуждения, выводов, библиографического списка. Библиографические ссылки в тексте статьи приводят в квадратных скобках с номерами в соответствии с библиографическим списком.
6. Библиографический список приводится в конце статьи, он должен быть представлен в соответствии с действующим ГОСТом и распечатан на отдельном листе. Источники приводят с указанием в алфавитном порядке фамилий и инициалов всех авторов, сначала отечественных, затем иностранных, полного названия статьи, названия источника, где напечатана статья, том, номер, страницы (от и до) или полное название книги, место, год издания и число страниц. Фамилии иностранных авторов, название и выходные данные их работ приводят в оригинальной транскрипции. Описание каждого источника должно начинаться с новой строки.
7. К каждой статье прилагают резюме объемом до 1/2 страницы (15 строк), напечатанное на отдельном листе, в котором достаточно полно должна быть отражена суть излагаемого вопроса, методика исследования, материал работы и ее результаты с указанием названия работы, фамилии и инициалов авторов. После резюме указываются ключевые слова (до 10 слов и словосочетаний).
8. Статья должна быть подписана всеми авторами с указанием фамилии, имени и отчества, номера телефона, почтового адреса и, в обязательном порядке, адреса электронной почты каждого автора.
9. Статья должна быть тщательно выверена автором. Сокращение слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений обозначений физических, химических и математических величин и терминов) не допускается. В статьях следует использовать единицы Международной системы (СИ). Специальные термины следует приводить в русской транскрипции.
10. Графики, рисунки и диаграммы должны быть четкими, фотографии — контрастными. Размер рисунков — не менее 9 x 12 см и не более 13 x 18 см.
Подрисуночные подписи необходимо предоставлять обязательно на отдельном листе. В них указывают номер рисунка, объяснение значения всех осей, кривых, букв, цифр и других условных обозначений. В подписях к микрофотографиям указывают увеличение окуляра и объектива, метод окраски (или импрегнации) срезов.
Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить прямоугольником в левом поле; в нем ставят номер рисунка или таблицы. В электронной версии также необходимо указать место, куда в тексте должен быть помещен рисунок или таблица (выделением ссылки на соответствующий рисунок или таблицу жирным шрифтом).
11. Требования к рисункам, предоставленным на магнитных носителях.
Формат файла рисунка — TIFF (*.tif). Разрешение — не менее 300 dpi. Использование сжатия JPEG допустимо в отдельных случаях (по согласованию с редакцией). Рисунок должен быть обрезан по краям изображения и не иметь пустых полей. Название файла должно соответствовать номеру и названию рисунка.
Включение рисунка в файл документа Word допустимо в отдельных случаях, только при условии приложения отдельного файла этого рисунка или его оригинала.
12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи и иллюстративный материал. Статьи не возвращаются.
13. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Депакин® Хроносфера

вальпроат натрия/вальпроовая кислота

Длительная
стабильная ремиссия
на всех этапах жизни¹

Эффективность при всех формах эпилепсии
у взрослых, подростков и детей^{2,3}

Уникальная форма в гранулах⁴

Удобный прием – 1 раз в день⁴

Депакин® Хроносфера™ 1000 мг
вальпроовая кислота
гранулы пролонгированного действия
для приема внутрь

Депакин® Хроносфера™ 750 мг
вальпроовая кислота
гранулы пролонгированного действия
для приема внутрь

Депакин® Хроносфера™ 500 мг
вальпроовая кислота
гранулы пролонгированного действия
для приема внутрь

Депакин® Хроносфера™
250 мг
вальпроовая кислота
гранулы пролонгированного
действия
для приема внутрь

Депакин® Хроносфера™
100 мг
вальпроовая кислота
гранулы пролонгированного
действия
для приема внутрь

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™. Краткая инструкция по применению

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вальпроовая кислота. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО:** вальпроат натрия, вальпроовая кислота. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** гранулы пролонгированного действия **100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг.** **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** противоэпилептический препарат. Проявляет противоэпилептическую активность при различных типах эпилепсий. Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроовой кислоты на ГАМК-эргическую систему: повышается содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) и активируется ГАМК-эргическая передача. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** У взрослых: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами для лечения генерализованных и парциальных эпилептических приступов. Лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств. У грудных детей (начиная с 6-го месяца жизни) и детей: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами для лечения генерализованных и парциальных эпилептических приступов. Профилактика судорог при высокой температуре в случае необходимости. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к вальпроату или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата; детский возраст до 6 месяцев; острый гепатит; хронический гепатит; случаи тяжелого гепатита у пациента или в его семейном анамнезе, особенно вызванные лекарственными препаратами, а также тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы; порфирия; геморрагический диатез, тромбоцитопения; комбинация с мефлохином, комбинация со зверобоем; не рекомендуется применять в комбинации с ламотриджином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Начальная суточная доза составляет обычно 10–15 мг/кг массы тела, затем ее повышают на 5–10 мг/кг в неделю до достижения оптимальной дозы. Средняя суточная доза составляет 20–30 мг/кг массы тела. Средняя суточная доза: для грудных детей (начиная с 6-го месяца жизни) и детей — 30 мг/кг массы тела в сутки; для подростков — 25 мг/кг массы тела; для взрослых — 20 мг/кг массы тела. Суточную дозу рекомендуется принимать в 1 или 2 приема, предпочтительно во время приема пищи. Препарат Депакин® Хроносфера™ нельзя применять с горячей пищей или напитками (такими как супы, кофе, чай и т.д.). Препарат Депакин® Хроносфера™ нельзя насыпать в бутылочку с соской, так как гранулы могут забить отверстие соски. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** атаксия; состояния спутанности сознания или конвульсий; изолированные случаи обратимого паркинсонизма; головная боль, легкий постуральный тремор и сонливость; случаи панкреатита; нарушение функции печени, дозозависимая тромбоцитопения; кожная сыпь, крапивница; тератогенный риск; выпадение волос, редкие сообщения о потере слуха. У некоторых пациентов в начале лечения часто развиваются желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, гастралгия, диарея), но они обычно проходят без отмены терапии препаратом в течение нескольких дней. В отдельных случаях (< 0.01%) были описаны токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема. **ФОРМА ВЫПУСКА:** гранулы пролонгированного действия по 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг и 1000 мг в пакетиках из трехслойного комплекса в количестве 30 или 50 штук. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C, не охлаждать и не замораживать. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.** ¹A. G. Marson et al. The SANAD study. Lancet 2007;369:1016–26. ²Лечение фокальных эпилепсий, роль вальпроовой кислоты (Депакина®). Заключение экспертного совета. Педиатрия, 2010 / Том 89/№2. ³NICE (National Institute of Clinical Excellence) Clinical guideline 20, 2004. ⁴Депакин® Хроносфера™. Инструкция по применению. Рег.номер ЛСР-005197/08-030708.