

Актуальные проблемы детской неврологии

Е.Д. Белоусова, Д.Ю. Зиненко, А.И. Крапивкин

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии*, Москва

Topical issues of pediatric neurology

E.D. Belousova, D.Yu. Zinenko, A.I. Krapivkin

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены результаты современных исследований в области генетики эпилепсии; данные о нейромодуляции как одном из перспективных методов коррекции патологических нарушений в неврологии; результаты новых терапевтических подходов с использованием энерготропной терапии в коррекции проявления раннего детского аутизма, нарушений познавательных функций и поведения у детей.

Ключевые слова: дети, генетика, эпилепсия, нейромодуляция, нарушения познавательных функций и поведения, энерготропная терапия.

The paper gives the results of current studies in the genetics of epilepsy; data on neuromodulation as one of the promising methods for correcting neurological abnormalities; the results of new therapeutic approaches using energy therapy in the correction of manifestations of early infantile autism, impaired cognitive function and behavior problems in children.

Key words: children, genetics, epilepsy, neuromodulation, impaired cognitive function and behavior problems, energy therapy.

Детская неврология занимает важное место в системе клинических дисциплин и основывается на достижениях современной нейрофизиологии, нейроморфологии, нейрогенетики, психологии и других наук. Основными задачами на современном этапе является поиск новых методов диагностики и лечения, позволяющих оптимизировать тактику наблюдения и реабилитации пациентов, страдающих такими тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями, как детский церебральный паралич, различные формы эпилепсии, нарушения нервно-психического развития и др.

В педиатрической эпилептологии достигнут значительный прогресс в изучении генетики отдельных эпилептических синдромов. Уточнение генов, которые определяют или увеличивают риск развития эпилепсии, имеет огромное значение как для практической, так и для научной деятельности. С практической точки зрения позитивный результат (обнаружение мутации, ведущей к развитию эпилепсии) позволяет прекратить

* ФГБУ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии с 1 января 2014 г. переименован в Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Пирогова" Минздрава России, "Научно-исследовательский клинический институт"

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:8–14

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф., рук. отделения психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., зам. директора института Зиненко Дмитрий Юрьевич — д.м.н., зав. отделением нейрохирургии того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

дальнейшие дорогостоящие диагностические процедуры, иногда дает возможность более точно прогнозировать течение заболевания и оптимизировать терапию, помогает с прогнозом дальнейшего деторождения. С научной точки зрения исследование последствий уже известных мутаций (и их влияния на развитие мозга ребенка) позволяет понять основные процессы эпилептогенеза. Возможно, что эта информация послужит для разработки новых способов лечения — так называемой «таргетной» терапии эпилепсии. При эпилепсии существуют разные типы наследования: моногенное, или менделевское наследование; мультифакторное наследование; митохондриальный тип наследования (материнский, или цитоплазматический); импринтинг; передача потомству хромосомных аномалий. Существенный прорыв достигнут в изучении моногенных эпилепсий. В ближайшее время в связи с улучшением лабораторной базы крупных учреждений, занимающихся диагностикой и лечением эпилепсии, в России ожидается увеличение числа генетических исследований в этой области. Поэтому важно понимать, каков алгоритм генетического тестирования при эпилепсии. На наш взгляд, он предусматривает несколько клинических ситуаций.

По полученным клиническим и лабораторным данным мы можем предположить наличие определенной моногенно наследуемой эпилепсии у ребенка. На сегодняшний день описано достаточно много моногенных эпилепсий (в таблице приведена только часть из них); иногда, при одном эпилептическом синдроме установлены мутации разных генов.

Таблица. Гены, мутации которых идентифицированы при идиопатических эпилептических синдромах (Ottman R. и соавт., 2010 в модификации) [1, 2]

Синдром	Локус	Ген	Продукт гена
Синдромы с началом в первый год жизни			
Доброкачественные семейные неонатальные судороги	20q13.3. 8q24	<i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i>	Kv7.2 (калиевый канал) Kv7.3 (калиевый канал)
Доброкачественные семейные неонатально-инфантильные судороги	2q23–q24.3	<i>SCN2A</i>	Nav1.2 (натриевый канал)
Отахара синдром	9q34.1 Xp22.13	<i>STXBP1</i> <i>ARX</i>	Синтаксинсвязывающий протеин1 Aristaless-related homebox protein
Спазмы с ранним началом	Xp22	<i>STK9/</i> <i>CDKL5</i>	Циклинзависимый киназоподобный протеин 5
X-сцепленные инфантильные спазмы	Xp22.13	<i>ARX</i>	Aristaless-related homebox protein
Синдромы с частыми фебрильными судорогами			
Синдром Драве (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества)	2q24–31	<i>SCN1A</i>	Nav1.1 (натриевый канал)
Генетическая (генерализованная) эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (GEFS+)	2q24	<i>SCN1A</i>	Nav1.1 (натриевый канал)
	19q13.1	<i>SCN1B</i>	β_1 -Субъединица (натриевый канал)
	5q34 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/getmap.cgi?l604233	<i>GABRG2</i>	γ_2 -Субъединица (ГАМК-А рецептор)
Детская абсансная эпилепсия с фебрильными судорогами	5q34	<i>GABRG2</i>	γ_2 -Субъединица (ГАМК-А рецептор)
Эпилепсия и умственная отсталость, ограниченная лицами женского пола	Xq22	<i>PCDH19</i>	Протокадхерин
Идиопатические генерализованные эпилепсии			
Абсансная эпилепсия с ранним началом	1p35–p31.1	<i>SLC2A1</i>	GLUT1 (транспортер глюкозы тип 1)
Юношеская миоклоническая эпилепсия	5q34–q35	<i>GABRA1</i>	α_1 -Субъединица (ГАМК-А рецептор)
	6p12–p11	<i>EFHC1</i>	EF hand motif protein
Фокальные эпилепсии			
Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия	20q13.2–q13.3 1q21 8p21	<i>CHRNA4</i> <i>CHRN2</i> <i>CHRNA2</i>	α_4 -Субъединица (nACh рецептор)
Аутосомно-доминантная парциальная эпилепсия со слуховыми симптомами	10q24	<i>LG11</i>	Белок с частыми повторами лейцина
Эпилепсии, ассоциированные с другими пароксизмальными нарушениями			
Генерализованная эпилепсия с пароксизмальной дискинезией	10q22	<i>RCNMA1</i>	Kca1.1 (калиевый канал)
Эпилепсия с пароксизмальной дискинезией, провоцируемой физической нагрузкой	1p35–p31.3	<i>SLC2A1</i>	GLUT1 (транспортер глюкозы тип 1)
Абсансная эпилепсия и эпизодическая атаксия	19p13	<i>CACNA1A</i>	Ca2.1 (кальциевый канал)
Фокальная эпилепсия и эпизодическая атаксия	12p13	<i>KCNA1</i>	K1.1 (калиевый канал)
Семейная гемиплегическая мигрень и эпилепсия	1q21–23	<i>ATPIA2</i>	Натриево-калиевая АТФаза

Когда мы четко представляем, с какой именно генетически детерминированной эпилепсией мы столкнулись, можно подтвердить ее наличие поиском наиболее частых, характерных для нее мутаций. Представляет интерес определение мутаций при всех перечисленных в таблице эпилепсиях. Но с практической точки зрения наиболее важна генетическая диагностика синдрома Драве. Синдром Драве (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенцев) может служить примером успешного применения генетических методов для понимания этиологии и патогенеза заболевания. Моногенная природа синдрома Драве была доказана относительно недавно выявлением наиболее частой мутации гена α_1 -субъединицы натриевых каналов — *SCN1A* [3]. Важно отметить, что у тех 10% пациентов, у которых не выявлены частые мутации гена *SCN1A*, характерные для синдрома Драве, обнаруживаются вариации числа копий хромосомных сегментов, включающие делецию или дупликацию экзона, нескольких экзонов и целого гена [3].

Генетическая диагностика привела к уточнению фенотипа заболевания. Японские исследователи наблюдали группу пациентов с «пограничным» синдромом Драве. У пациентов не было миоклоний, генерализованных спайк-волновых разрядов на ЭЭГ, у части больных отсутствовала задержка развития. В 70% случаев были обнаружены характерные мутации [3]. Генетическое подтверждение диагноза не только завершает диагностический поиск, но и позволяет оптимизировать терапию, так как известна эффективность отдельных антиэпилептических препаратов при этом синдроме. К тому же мы можем прогнозировать течение заболевания. В 95% случаев мутации гена *SCN1A* возникают *de novo*, что облегчает прогноз деторождения. Изучение фенотипов, связанных с мутациями гена натриевых каналов, привело к описанию «симптоматической инфантильной мультифокальной эпилепсии» (у 3 из 5 пациентов нашли мутации гена *SCN1A*, характерные для синдрома Драве). У пациентов отмечаются разные типы фокальных приступов, мультифокальные разряды на ЭЭГ и нормальная МРТ-картина головного мозга [3].

Не так значимо с практической точки зрения генетическое тестирование при синдроме генерализованной эпилепсии/фебрильные судороги плюс [1]. Кроме мутаций того же гена *SCN1A*, идентифицированы мутации генов *SCN1B*, *GABRG2*. Спектр фенотипов широк — от простых фебрильных приступов и фебрильных приступов плюс на «мягком» конце спектра до миоклонически-астатической эпилепсии и синдрома Драве на «тяжелом» конце спектра. Также, как при синдроме Драве, в 10% случаев и более отмечаются фокальные приступы — поэтому рекомендуется изменить название синдрома на «генетическую эпилепсию с фебрильными судорогами плюс». Определено, что фенотип не зависит от характера мута-

ций. Несмотря на то что эта эпилепсия была описана в больших семьях с доминантным типом наследования с низкой пенетрантностью, большинство случаев могут быть спорадическими. Скорее всего, имеет место сложное моногенное наследование, при котором разнообразие фенотипов определяют не только доминантные гены, но и другие (пока не известные) факторы [3]. Мутации обнаруживаются достаточно редко — в 1–5% всех случаев. Т.е. с практической точки зрения генетическое тестирование при этом синдроме пока не является необходимым, и риск рождения ребенка с данным синдромом в целом невелик.

Далеко не всегда мы понимаем, с какой именно формой генетически детерминированной эпилепсии имеем дело, и тогда необходимо исключать сразу несколько эпилепсий со схожим фенотипом. Особенно актуален поиск генетической этиологии в ситуации, когда у ребенка имеет место эпилептическая энцефалопатия, т.е. та эпилепсия, при которой приступы и/или эпилептиформная активность вызывают регресс развития ребенка. К генетически детерминированным эпилептическим энцефалопатиям можно отнести такое катастрофическое эпилептическое заболевание, как синдром Отахара (35% случаев которого вызваны мутацией гена *SNXBP1*), инфантильные спазмы с ранним началом (мутации *STK9/CDKL5* выявляются у 10–17% пациентов), X-сцепленные инфантильные спазмы (мутации гена *ARX* — у 5% пациентов) и многие другие. Все эти синдромы протекают тяжело и нечувствительны к антиэпилептической терапии; они достаточно схожи между собой клинически и электроэнцефалографически. Поэтому в мире сейчас используют специальные диагностические панели для определения наиболее частых мутаций, вызывающих эти заболевания. Так, панель, которая используется для диагностики генетических эпилептических энцефалопатий, используемая в центральной эпилептологической клинике в Дании (г. Дианалунд), содержит не только маркеры на мутации генов *STK9*, *CDKL5*, *SNXBP1*, *ARX*, но и многие другие, включая мутации, характерные для развития туберозного склероза и цериоидного липофусциноза. Некоторые панели содержат до 30 маркеров мутаций, свойственных эпилептическим энцефалопатиям у детей первых двух лет жизни, и чуть меньшее количество маркеров для других возрастных групп [4]. Подтверждение характерной мутации объясняет резистентность эпилепсии, позволяет избежать бесполезных диагностических тестов. Обычно эти мутации возникают *de novo*, что важно для медико-генетического прогноза.

Генетические исследования позволяют по-новому взглянуть на еще один катастрофический эпилептический синдром — эпилептическую энцефалопатию с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Известно, что этот синдром является частично обратимой возрастзависимой эпилептической энцефало-

патией, для которой характерна триада симптомов: продолженная спайк-волновая активность во сне (син. электрический эпилептический статус в фазу медленного сна), судороги и нейропсихологические нарушения. Примерно в $1/3$ всех случаев мы не можем установить этиологию этого тяжелого заболевания, кроме того, даже при установленной этиологии неясно, почему у детей в определенном возрасте начинается активация эпилептиформной активности и развивается электрический эпилептический статус сна. Чрезвычайно примечателен тот факт, что у 17,6% детей с этим синдромом обнаружена мутация гена *GRIN2A*, кодирующего α -субъединицу NMDA-рецепторов [5]. Мутация того же гена была обнаружена у 9% детей с синдромом Ландау—Клеффнера, при этом она отсутствовала при других энцефалопатиях [6]. Возможно, что это один из генов, мутации которого обуславливают высокую эпилептогенность мозга ребенка при данных синдромах, вызывая частые приступы и регресс психоречевого развития. Маркеры мутации *GRIN2A* включены в большинство диагностических панелей по эпилепсии. Мы надеемся на то, что в ближайшие годы получим возможность использовать подобные чипы и в Российской Федерации.

В 8% всех эпилептических энцефалопатий (там, где не находят моногенных мутаций) определяются вариации числа копий хромосомных сегментов [7]. Вариации числа копий — это вид генетического полиморфизма, к которому относят различия индивидуальных геномов по числу хромосомных сегментов размером от 1 тыс. до нескольких миллионов пар оснований. Они возникают в результате несбалансированных хромосомных перестроек (делетий и дупликаций). Указанные вариации иногда выявляются при кариотипировании, но подавляющее большинство обнаруживается при сравнительной геномной гибридизации и полногеномном секвенировании [8]. Результатом вариации числа копий может быть как снижение, так и повышение числа копий гена и, следовательно, изменение экспрессии продукта гена — белка. Применение этих методов позволяет уточнить генетическую природу многих эпилепсий, в том числе эпилептических энцефалопатий. Так, в исследовании С. Lund и соавт. (2013) [9] у 38% пациентов с синдромом Леннокса—Гасто были выявлены редкие вариации числа копий, которые, видимо, имели влияние на фенотип, а у 19% больных вариации числа копий без сомнения являлись причиной болезни; у 3 пациентов были выявлены известные хромосомные синдромы (22q13.3; 2q23.1; *MECP2*). Сравнительная геномная гибридизация доступна в России, осуществляется в нашем институте в Лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний (под руководством д-ра мед. наук, проф. С.Г. Ворсановой). В мире ведется поиск вариаций числа копий при самых разных неврологических и психиатрических заболеваниях, включая эпилепсию; их учет и сопостав-

ление клинических и генетических данных в итоге позволит описать новые классы болезней [10].

Если все вышеперечисленные методы не приводят к подтверждению генетической природы заболевания, то выходом является полногеномное секвенирование. В США и Европе разработаны и выполняются проекты по полногеномному секвенированию при резистентных эпилепсиях. Конечно, это дорогое исследование, преследующее в основном научные цели. Кроме того, в его результате у одного пациента определяется большое количество разных мутаций (как правило, сотни) и трудно вычленивать мутации, вызывающие эпилепсию. Для этого полученные мутации сравнивают с имеющимся банком данных. Если схожих мутаций не находят, то приходится проводить полногеномное секвенирование у здоровых родителей пациента и сравнивать генотипы ребенка и родителей в надежде выявить значимые мутации.

Выше обсуждалась диагностика моногенных эпилепсий и очевидно, что она представляет собой довольно сложный процесс. Но самая большая проблема в генетических исследованиях эпилепсии это уточнение генетики идиопатических (генетических) генерализованных эпилепсий. Их основные характеристики — высокая популяционная частота (более 1 на 1000 населения); встречаемость заболевания среди родственников выше, чем в общей популяции; отсутствие соответствия менделевскому наследованию; зависимость риска заболевания от степени родства — подтверждают мультифакториальное наследование. Возможно, необходимо участие нескольких генов в их развитии наряду с факторами внешней среды (до сих пор не определено, какими именно). Число генов, определяющих подобные состояния, также неизвестно. Тем не менее увеличение вариаций числа копий генов и хромосомных сегментов у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями указывает на то, что определенные структурные изменения генома могут составлять значительный риск развития эпилепсии [1, 3].

В целом, сложные молекулярные исследования показывают, что большинство распространенных эпилепсий полигенны (за исключением отдельных моногенных состояний), и мы пока не имеем доказательств того, что какой-то ген определяет значительный или среднезначительный риск развития эпилепсии [1, 3]. Тем не менее идентификация генов, которые увеличивают риск заболевания, в будущем определит влияние мутаций на нейрофизиологию и развитие мозга и объяснит процессы, лежащие в основе предрасположенности к судорогам. С клинической точки зрения это приведет к уточнению диагноза у людей, которые страдают эпилепсией, или к предсказанию манифестации эпилепсии у людей с риском ее развития (например, при семейной отягощенности).

Одним из современных и перспективных методов коррекции патологических нарушений в неврологии

является нейромодуляция, представляющая собой терапевтическое изменение активности центральной, периферической или вегетативной нервной систем посредством электрических или фармакологических воздействий с использованием имплантируемых систем [11]. Рождением педиатрической нейромодуляции в России можно считать 2011 г., когда в перечень дорогостоящих видов медицинской помощи были включены квоты по нейрохирургии, позволяющие федеральным учреждениям покупать и имплантировать нейромодулирующие устройства. В этот же период были зарегистрированы препарат лиорезал (жидкая форма баклофена), устройство для интратекального введения лиорезала — баклофеновая помпа (ITB) для лечения спастического и дистонического синдромов и стимулятор блуждающего нерва (VNS) для лечения фармакорезистентных форм эпилепсии. Таким образом, в сочетании с ранее зарегистрированной системой стимуляции глубинных структур головного мозга (DBS) в нашей стране появилась возможность использовать весь спектр нейромодуляционных технологий, разрешенных для применения в педиатрической практике.

Значение данных событий трудно переоценить, так как по сведениям ВОЗ за 2012 г. (информационный бюллетень № 999) эпилепсия выявляется в 4–6 случаях на 1000 населения и только у 70% пациентов удается достичь положительного эффекта при консервативной терапии. Остальным больным помочь можно только хирургически, и детей, нуждающихся в оперативном лечении, у нас в стране около 20 000. Подобная же ситуация имеет место с лечением спастического и дистонического синдромов. Основной контингент больных — дети с детским церебральным параличом. Ежегодно в стране данный диагноз ставится более чем 6000 детей [12], из них, как минимум, $\frac{1}{3}$ имеет выраженные спастические изменения. Гипертонус мышц является основной причиной как страдания, так и ограничения двигательных возможностей детей. Эффективно купировать выраженные нарушения тонуса можно только хирургическим путем. Таким образом, в Российской Федерации сейчас счет детей, которых можно избавить от страданий и дать совершенно новые возможности для развития и социализации, идет не на сотни и даже не тысячи, а на десятки тысяч. Но в настоящее время в стране осуществляется не более 200 нейромодулирующих операций в год. Еще меньше выполняется резекционных и деструктивных операций при фармакорезистентной эпилепсии и детском церебральном параличе, хотя дорсальная ризотомия и резекционные операции проводятся уже более 50 лет. Такое малое количество резекционных и деструктивных операций объясняется несколькими причинами: функциональная хирургия всегда была уделом «взрослых» нейрохирургов, и проблемы в педиатрии решаются по «остаточному принципу»; операции у детей связаны с травматичностью,

сложностью, большой длительностью, поэтому высоким риском осложнений и (самое главное) необратимостью наносимой травмы головному или спинному мозгу.

Именно простотой, малой травматичностью и возможностью индивидуального подбора дозы препарата или электрического воздействия объясняется тот факт, что меньше чем за два года количество нейромодулирующих операций превзошло число резекционных оперативных вмешательств. Это, несмотря на то что технологии новые, а устройства дорогие.

Главное преимущество нейромодулирующих технологий перед таблетированными препаратами заключается в том, что при использовании баклофеновой помпы препарат поступает непосредственно к спинному мозгу, это позволяет добиться клинического эффекта при дозировке в 5000 раз меньшей, чем при пероральном применении. Также удается избежать нежелательных побочных эффектов (тошноты, рвоты, головокружения, апатии, депрессии и др.) и токсического воздействия препарата на организм. Справедливости ради, необходимо отметить, что нейромодуляция обладает примерно такой же эффективностью, как и открытые операции и, как любое хирургическое вмешательство, сопряжено с осложнениями, но последние менее грозны и легче купируются.

Несмотря на высокую стоимость нейромодулирующих устройств, их применение экономически целесообразно, так как позволяет уменьшить количество поступлений и сроки пребывания больных в стационаре, избежать или значительно снизить количество ортопедических вмешательств (число которых у больных с детским церебральным параличом достигает 10–12 в первые две декады жизни), снизить количество и выраженность осложнений после оперативных вмешательств. Именно поэтому использование баклофеновых помп является «золотым стандартом» в лечении спастического гипертонуса мышц.

Несомненно, что в арсенале функционального хирурга должны быть резекционные, деструктивные и нейромодулирующие методики, так как ни одна из них не гарантирует 100% успеха и у каждой есть свой пациент, но будущее, безусловно, за нейромодулирующими технологиями потому, что они малоинвазивны, высокоуправляемы и обратимы. Сами технологии стремительно развиваются, благодаря чему устройства уменьшаются в размере, увеличивается их срок жизни, появляются возможности их транскутанной подзарядки. Нейромодуляция давно шагнула за границы нейрохирургии, широко используется в кардиологии, ангиологии, гастроэнтерологии, урологии, проктологии, андрологии и других областях медицины. Уже появились работы, доказывающие, что сакральная стимуляция столь же эффективна у детей, как и у взрослых, а спинальную стимуляцию можно с успехом использовать у детей со спастической нижней параплегией. Все

сказанное говорит о том, что у нейромодуляции в России большое будущее, которое позволит радикально изменить качество жизни детей с фармакорезистентной эпилепсией и детским церебральным параличом.

Нарушения нервно-психического развития, которые в значительной степени обуславливают инвалидизацию детей, представляют актуальную проблему для педиатрии, имеющую не только медицинское, но и огромное медико-социальное значение. Распространенность тяжелых форм отставания в нервно-психическом развитии составляет в европейской популяции 1:1000, среднетяжелых и легких ее форм (включая школьную неуспеваемость) — от 2 до 10%. Применение новейших аналитических технологий, таких как хромато-масс-спектрометрия, газожидкостная и высокоэффективная жидкостная хроматография, молекулярно-генетические, цитогенетические методы и молекулярно-цитогенетические исследования, позволило идентифицировать множество новых болезней человека, скрывающихся под маской разного рода синдромов и симптомокомплексов, этиология которых оставалась неясной.

Прогресс педиатрической науки и практического здравоохранения на современном этапе в значительной степени зависит от внедрения методов молекулярной, биохимической и клинической генетики. Стало очевидным, что в происхождении умственной отсталости у детей значительная роль принадлежит наследственным факторам. При этом тяжелые формы умственной отсталости обусловлены, главным образом, хромосомными мутациями и врожденными пороками развития мозга. На долю генных мутаций приходится не более 20% причин тяжелой формы отставания ребенка в развитии, но их удельный вес значительно повышается при среднетяжелых и легких формах.

Нарушения психологического развития и поведения широко распространены и часто входят в симптомокомплексы различных, в том числе наследственных, заболеваний детского возраста. В то же время задачи дифференциальной диагностики и лечения детей с неврологическими заболеваниями, сопровождающимися нарушениями познавательных функций, разрешены далеко не полностью. В настоящее время не определены патогенетические механизмы большинства форм таких нарушений, имеет место недостаток применения соответствующих диагностических маркеров. Большое количество работ определяет актуальность усилий, направленных как на изучение дизэнергетических основ патоневрологических состояний и нарушений высшей нервной деятельности, так и на анализ психопатологических проявлений болезней, связанных с нарушениями клеточного энергообмена [12]. Внимания требуют новые клинические и лабораторные диагностические подходы и, самое главное, новые способы лечения нарушений психологического развития и поведения.

В последнее десятилетие в медицине активно раз-

вивается так называемое «метаболическое направление», формирующее представление о роли митохондриальных нарушений (тканевой гипоксии) в развитии и течении самых разнообразных патологических процессов [13]. В то же время нарастающее число научных работ и эмпирически выявляемая эффективность энерготропной терапии в отношении оптимизации функционирования нервной системы свидетельствуют о том, что большую роль в развитии вышеуказанных патогенетических механизмов играют расстройства энергообмена [14].

Анализ показателей обменных процессов у детей с дефицитом внимания и гиперактивностью, нарушениями темпов психического развития, проведенный на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, выявил признаки гипоксического синдрома, повышения активности перекисных процессов и анаэробного гликолиза, дисфункции фосфатно-кальциевого обмена и биоэнергетики. Результаты психологического тестирования в динамике у детей с нарушениями психологического развития и поведения свидетельствуют о позитивном влиянии энерготропной терапии на интеллектуальные показатели. В частности, после курса метаболической терапии была установлена общая тенденция улучшения показателей памяти и внимания, отмечалось улучшение показателей кратковременной памяти в сравнении с исходным обследованием.

Одним из наиболее сложных заболеваний, как в диагностике, так и терапевтической коррекции, является ранний детский аутизм. Результаты популяционного исследования выявили митохондриальные нарушения у 7,2% пациентов с аутизмом [15]. В то же время результаты другого контролируемого исследования, проведенного Американской медицинской ассоциацией, предполагают наличие митохондриальной дисфункции у 80% детей с ранним детским аутизмом [16]. Очевидно, такая разница в данных литературы может объясняться разными критериями выявления митохондриальных нарушений. Поэтому особого внимания требуют новые клинические и лабораторные диагностические подходы определения нарушений тканевого энергообмена при синдроме раннего детского аутизма.

При проведении цитохимического исследования у детей с клиническими проявлениями раннего детского аутизма (МНИИ педиатрии и детской хирургии) были выявлены гетерогенные признаки нарушений клеточного энергообмена. Полученные данные позволяют предположить патогенетическую роль расстройства энергообмена в развитии проявлений аутизма у детей. У 46,8% пациентов (с повышением активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах) они свидетельствуют о неспецифическом «напряжении» митохондриальных функций, что наиболее вероятно объясняется компенсаторными механизмами. Важно отметить, что эффективность энерготропной терапии у таких детей относительно невысока. У 31% пациентов

с пониженной активностью этого фермента очевидно имеет место энергодефицитное состояние. В то же время примерно у $1/3$ больных с аутизмом, более чувствительных к энерготропной терапии, характер лабораторных показателей (снижение активности сукцинатдегидрогеназы, выраженное снижение активности глицерофосфатдегидрогеназы и глутаматдегидрогеназы, повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов, изменение коэффициента лактат/пируват) свидетельствует о наличии более серьезной полисистемной митохондриальной дисфункции, возможно играющей значительную патогенетическую роль в развитии нарушений высшей нервной деятельности.

Комплексная энерготропная терапия раннего детского аутизма способствует улучшению клинической картины заболевания. У пациентов изменяется поведение в виде уменьшения выраженности стереотипных движений и гиперактивности, улучшаются познавательные функции, концентрация внимания, увеличивается объем активной речи, что в целом способствует повышению качества жизни данных пациентов и их семей.

Таким образом, достижения современной лабораторной диагностики позволяют идентифицировать гены, которые увеличивают риск развития эпилепсии и других неврологических заболеваний, а в будущем определить влияние мутаций на нейрофизиологию и развитие мозга. Достижения в данной области способствуют оптимизации терапевтических подходов к лечению различных форм эпилепсий у детей. Внедрение методов молекулярной, биохимической и клинической генетики определяет актуальность дальнейшего изучения дизэнергетических основ патоневрологических состояний и нарушений высшей нервной деятельности, анализа психопатологических проявлений болезней, связанных с расстройствами клеточного энергообмена. Новые клинические подходы подтверждают эффективность энерготропной терапии в лечении нарушений психологического развития и поведения. Перспективным является расширение в клинической практике методов коррекции патологических нарушений путем использования технологии нейромодуляции, что позволяет радикально изменить качество жизни детей с фармакорезистентной эпилепсией и детским церебральным параличом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ottman R., Hirose S., Jain S. et al.* Genetic testing in the epilepsies. Report of the ILAE Genetics Commission *Epilepsia* 2010; 51: 4: 655—670.
2. OMIM HOME <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
3. *Scheffer I.E., Zhang Y.H., Gecz Z., Dibbens L.* Genetics of the epilepsies: Genetic twists in the channels and other tales. *Epilepsia* 2010; 51: Suppl. 1: 33—36.
4. Gene Dx DNA diagnostic experts (<http://www.genedx.com>)
5. *Lemke J.R., Lal D., Reinthaler E.M. et al.* Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet* 2013; 45: 9: 1067—1072.
6. *Lesca G., Rudolf G., Bruneau N. et al.* GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013; 45: 9: 1061—1066.
7. *Mefford H.C., Yendle S.C., Hsu C. et al.* Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol* 2011; 70: 6: 974—985.
8. *Mulley J.C., Mefford H.C.* Epilepsy and the new cytogenetics. *Epilepsia* 2011; 52: 3: 423—432.
9. *Lund C., Brodtkorb E., Røsbj O. et al.* Copy number variants in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. *Epilepsy Res* 2013; 105: 1-2: 110—117.
10. *Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П. и др.* Современные представления о молекулярной генетике и генетике аутизма. *Фундаментальные исследования* 2013; 4: 356—367. (Vorsanova S.G., YUrov YU.B., Sil'vanovich A.P. et al. Modern ideas about genetics and molecular genetics of autism. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 4: 356—367.)
11. *Шабалов В.А., Исагулян Э.Д.* Нейромодуляция — современные методы хирургии боли. *Тихоокеанский мед журн* 2008; 1: 16—21. (Shabalov V.A., Isagulyan E.D. Neuromodulation — modern methods of surgery pain. *Tikhookeanskij meditsinskij zhurnal* 2008; 1: 16—21.)
12. *Сухоруков В.С.* Очерки митохондриальной патологии. М.: ИД «Медпрактика-М» 2011; 288. (Sukhorukov V.S. *Essays mitochondrial pathology*. Moscow: Publishing House "Medpraktika-M" 2011; 288.)
13. *Gardner A., Boles R.G.* Is a "Mitochondrial Psychiatry" in the Future? A Review. *Current Psychiatry Reviews* 2005; 1: 255—271.
14. *Gardner A., Boles R.G.* Comment on Treatment of Psychiatric Illness in Patients with Mitochondrial Disease. *Psychosomatics* 2011; 52: 5: 497.
15. *Haas R.H.* Autism and mitochondrial disease. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16: 2: 144—153.
16. *Oliveira G., Diogo L., Grazina M. et al.* Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 3: 185—189.

Поступила 28.11.13