

МУТАЦИИ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРЕДИКТОР ФЕБРИЛЬНЫХ ПРИСТУПОВ У ДЕТЕЙ

Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Мартынова Г. П., Строганова М. А., Замай А. С., Газенкамф К. А., Говорина Ю. Б., Дюжакова А. В., Шилкина О. С.

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия, e-mail: mart2802@yandex.ru

В обзоре рассмотрены современные литературные данные о возможной зависимости мутации гена натриевых каналов центральной нервной системы (Nav1.1, SCN1A) и предрасположенности к развитию эпилепсии вследствие перенесенных фебрильных приступов у детей в возрасте до 5 лет. Цель: изучение доступных публикаций зарубежной и отечественной литературы, посвященных изучению роли полиморфизма гена SCN1A (Nav1.1) в развитии ФП у детей и его аддитивного вклада в развитие эпилепсии. Материалы и методы: проведен литературный поиск доступных публикаций в зарубежных (PubMed/MedLine, ClinicalKey, Springer) и российских базах данных (eLIBRARY.RU). Результаты: Фебрильные приступы широко распространены в детском возрасте, однако причины их возникновения, несмотря на разнообразие, изучены недостаточно. Исследования последних лет все больше указывают, что генетические факторы играют важную роль в предрасположенности к фебрильным приступам и развитию эпилепсии. Полигенный тип наследования связывают с наличием фебрильных приступов, которые могут играть существенную роль в предрасположенности к развитию симптоматической эпилепсии. Моногенный тип наследования рассматривают при идиопатических формах эпилепсий, связанных с мутациями генов ионных каналов напряжения. Данный тип наследования можно рассматривать и как фактор предрасположенности к развитию фебрильных приступов с последующей трансформацией в афебрильные приступы и эпилепсию. Геном, наиболее часто ассоциированный с эпилепсией, является SCN1A, который кодирует α -субъединицы натриевого канала Nav1.1. Заключение: анализ литературы свидетельствует о необходимости подробного изучения генетических причин развития ФП у детей и проведения генетического скрининга у пациентов с семейными формами эпилепсии.

Ключевые слова: фебрильные приступы, дети, гены, эпилепсия, каналопатия, SCN1A, Nav1.1.

SODIUM CHANNEL MUTATIONS AS GENETICS PREDICTORS OF FEBRILE SEIZURES IN CHILDREN

Dmitrenko D. V., Shnayder N. A., Martynova G. P., Stroganova M. A., Zamay A. S., Gasenkamph K. A., Govorina Y. B., Diuzhakova A. V., Shilkina O. S.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: mart2802@yandex.ru

This review presents modern literary data about the possible dependence of sodium channel gene mutations of the central nervous system (Nav1.1, SCN1A) and predisposition to the development of epilepsy after febrile seizures in children under the age of 5 years. Objective: to study the available publications of foreign and domestic literature devoted to studying the role of gene polymorphism SCN1A (Nav1.1) in the development of FS in children and its additive contribution to the development of epilepsy. Materials and Methods: The literature search of publications available in foreign (PubMed/MedLine, ClinicalKey, Springer) and Russian databases (eLIBRARY.RU). Results: Febrile seizures are common in children, but their causes are not well understood. Recent studies have shown that genetic factors play a role in susceptibility to febrile seizures and epilepsy. Febrile seizures are polygenic disease. It can play a significant role in the predisposition to the development of symptomatic epilepsy in the future. Monogenic inheritance is possible with idiopathic epilepsy, associated with mutations of genes of voltage-dependent ion channels. This type of inheritance can be considered as a factor predisposing to the development of febrile seizures followed by transformation in afebrile seizures and epilepsy. SCN1A is most commonly associated with epilepsy gene, which encodes the α -subunit of the sodium channel Nav1.1. Conclusion: The analysis of the literature shows the need to continue studying genetic causes of FS in children, and genetic screening of patients with familial forms of epilepsy.

Keywords: febrile seizures, children, genes, epilepsy, channelopathies, SCN1A, Nav1.1.

Идентификация молекулярных дефектов, имеющих отношение к патологии ионных каналов – важный шаг в понимании эпилептогенеза и чувствительности к специфическим провоцирующим факторам. Фебрильные приступы (ФП) – наиболее распространенная судорожная патология у детей, которая связана с быстрым повышением температуры тела выше 38,0 °С [14]. Они рассматриваются не как эпилепсия, а скорее как особый синдром, характеризующийся наличием провоцирующего фактора (триггера) – лихорадки, и типичным возрастом развития – от 6 мес. до 5 лет [19]. Согласно проекту классификации эпилепсии и эпилептических синдромов 2001 года, ФП отнесены в группу состояний, не требующие диагноза эпилепсии [33].

В целом, ФП наиболее распространены в возрасте от 6 мес. до 5 лет с частотой встречаемости от 2 % до 5 % в детской популяции [10]. Общепринятой классификации ФП нет, но современные авторы разделяют ФП на простые, сложные и фебрильно-провоцируемые приступы (так называемый фебрильный эпилептический статус) [9]. Большинство ФП представлены простым типом, которые составляет около 85 % всех пароксизмов в детском возрасте [6].

Сложные ФП (СФП) – более длительные (до 15–20 мин), повторные в течение суток судороги, часто с фокальным компонентом, которые могут возникать уже на фоне субфебрильной температуры и сопровождаться транзиторными неврологическими нарушениями. Вероятность трансформации СФП в эпилепсию составляет до 93 % [14, 15, 13]. Именно с этого типа ФП чаще дебютируют резистентные формы эпилепсии, что вызывает трудности в диагностике на начальном этапе заболевания [11]. В большинстве случаев определить риск развития эпилепсии у пациентов с ФП остается затруднительным [33, 11].

Фебрильный эпилептический статус имеет более продолжительное течение (> 30 мин) и рассматривается как предрасполагающий фактор к развитию симптоматической эпилепсии [7, 9].

ФП проходят спонтанно до 5 лет и обычно не требуют назначения противоэпилептических препаратов (ПЭП), но генетические исследования семейных форм ФП, включая исследования близнецов и отягощенных по ФП семей, указывают на большое значение наследственного компонента в их этиологии [25]. Наличие ФП позже обычного возраста, ограниченного 5 годами – другой фактор, указывающий на повышенную склонность к развитию приступов. Эти особенные формы ФП идентифицированы недавно и носят название «ФП плюс» (ФП+). Данный вид приступов тяготеет к наследственной передаче и несет высокий риск развития эпилепсии [30, 31].

Несмотря на широкое распространение в детском возрасте конкретные причины развития ФП до настоящего времени остаются предметом дискуссий. Многие авторы полагают, что развитие ФП происходит в результате нестабильности и незрелости мембраны нейронов центральной нервной системы (ЦНС) ребенка, когда она легко восприимчива к патологическому воздействию повышенной температуры и тем самым реагирует нарушением структуры и функциональных свойств [34]. Как известно, многие из патофизиологических и патологических изменений в ЦНС способствуют повышенной судорожной готовности нейронов головного мозга [14]. С другой стороны, развитие ФП может быть генетически детерминировано [20, 33]. Полигенный тип наследования связывают с наличием ФП, которые могут играть существенную роль в определении чувствительности к развитию симптоматической эпилепсии, особенно после дополнительного влияния ряда триггерных факторов (черепно-мозговая травма, ФП, нейроинфекции). Моногенный тип наследования рассматривают при идиопатических эпилепсиях, ассоциированных с мутациями генов, кодирующих вольтаж-зависимые ионные каналы нейронов ЦНС [16]. Оба типа наследования (полигенный и моногенный) можно рассматривать с точки зрения предрасположенности к развитию ФП, в том числе с последующей трансформацией в афебрильные приступы и эпилепсию. Есть весомое эпидемиологическое подтверждение того, что ФП связаны с последующими афебрильными или непровоцированными приступами, при повторении которых диагностируют эпилепсию. Проспективные исследования в динамике больших когорт детей с ФП показывают, что афебрильные приступы развиваются в дальнейшем у 2–7 % детей, то есть в 2–10 раз чаще, чем в общей популяции. Показатели зависят от продолжительности наблюдения. Средний риск составляет около 3 % к 7 годам, а в одном исследовании с более длительным наблюдением в динамике риск составил 7 % к 25 годам жизни пациента [44,48].

ФП в прошлом встречались у 11 % пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией, но с существенными вариациями. Для фокальных эпилепсий самый высокий процент ФП в анамнезе (25 %) наблюдался при височной эпилепсии, в то время как ФП в детстве описаны у 5–6 % других фокальных эпилепсий. На вершине спектра тяжести тяжелая миоклоническая эпилепсия у детей (синдром Драве) – редкий, но инвалидизирующий эпилептический синдром, который в большинстве случаев начинается с ФП [48].

В контексте хорошего общего прогноза предпринимаются попытки идентифицировать характеристики ФП, которые могли бы предсказывать неблагоприятный исход. Различные факторы, определенные как предикторы последующей эпилепсии, включают отклонения в развитии, семейный анамнез эпилепсии, повторные ФП, короткая продолжительность лихорадки до ФП и сложные ФП. Наибольший интерес как генетический

предиктор развития ФП и эпилепсии в последующем вызывает ген *SCN1A*, который кодирует α -субъединицу натриевого канала Nav1.1 [44, 48].

Цель настоящего обзора – изучение доступных публикаций зарубежной и отечественной литературы, посвященных роли полиморфизма гена *SCN1A* в развитии ФП у детей и его аддитивного вклада в риск развития эпилепсии.

Материалы и методы

Литературный поиск.

Литература по изучению роли полиморфизма гена *SCN1A* в патогенезе ФП была приобретена посредством поиска данных в международных электронных базах данных, включая PubMed/MedLine, ClinicalKey, Springer, а также научной электронной библиотеке России – eLIBRARY.RU. Поиск литературы был ограничен русским и/или английским языками, рассматривались работы, опубликованные с 2004 по 2014 год включительно. В результате, были изучены все медицинские публикации, в названиях или тексте которых использовались ключевые слова – фебрильные приступы (febrile seizures), *SCN1A*. Этот вид поиска по ключевым словам был самым практическим выбором.

Выбор и качественная оценка публикаций.

В обзор были включены исследования в упомянутых выше базах данных, с полным текстом, а также описания в виде тезисов (abstract), учитывая язык оригинального текста. Все найденные публикации подробно изучались. В список включались только те материалы, которые удовлетворяли критериям поиска.

Результаты

Ионные каналы представляют собой трансмембранные белковые комплексы, предназначенные для переноса ионов с одной стороны мембраны на другую. Этот перенос носит пассивный характер и осуществляется по градиенту концентрации соответствующего иона. Ионные каналы экспрессируются во всех клетках организма (как электро-возбудимых, так и электро-невозбудимых тканей) и являются важными компонентами клеточных сигнальных систем, активируемых при действии гуморальных регуляторов, межклеточном контакте, взаимодействии с внеклеточным матриксом, а также при действии внешних факторов. Ионные каналы располагаются не только на плазматической мембране клеток, но экспрессируются на всех остальных внутриклеточных мембранах. Каналы, открывающиеся при изменении потенциала мембраны, относятся к группе потенциал-зависимых ионных каналов, к ним относятся натриевые, калиевые и кальциевые каналы нейрональной сети [2, 16, 23].

Потенциал-зависимые Na^+ -каналы нейронов головного мозга представляют собой связанный комплекс α -субъединиц с молекулярной массой 260 кДа и β -субъединиц ($\beta 1$ - $\beta 4$) с

молекулярной массой от 33-36 кДа. В α -субъединице содержатся сенсоры напряжения с ионной проводимостью пор в четырех повторных доменах (I-IV), каждый из которых состоит из шести α -спиральных трансмембранных сегментов (S1-S6) и петель пор, соединяющей сегменты S5 и S6 [23, 28]. В β -субъединице изменяется кинетика, напряжение, и это служит молекулой клеточной адгезии взаимодействия с внеклеточным матриксом для других молекул и цитоскелета. В состоянии покоя каналы закрыты. Мембранный потенциал составляет 70–80 мВ. Воздействие раздражителя изменяет мембранный потенциал и активирует потенциал-зависимый натриевый канал. Он активируется при смещении потенциала мембраны от уровня потенциала покоя в направлении критического уровня деполяризации. Быстрый натриевый ток обеспечивает смещение потенциала мембраны до критического уровня деполяризации (-50–40 мВ), что вызывает открытие других потенциал-зависимых Na^+ -каналов, через которые осуществляется входящий натриевый ток, формирующий «пик» потенциала действия. Ионы натрия по градиенту концентрации и химическому градиенту по каналу перемещаются в клетку, формируя так называемый входящий натриевый ток, что приводит к дальнейшему быстрому развитию процесса деполяризации. Мембранный потенциал изменяет знак на противоположный +10-20 мВ. Положительный мембранный потенциал вызывает закрытие натриевых каналов, их инактивацию. Потенциал-зависимые Na^+ -каналы играют ведущую роль в формировании потенциала действия, т.е. процесса возбуждения в клетке [20,23].

Закрытые ионные каналы напряжения кодируются одним из наиболее древних и консервативных семейств генов. В геноме млекопитающих содержится девять α -субъединиц функциональных потенциал-зависимых натриевых каналов, которые отличаются по форме, передаче импульса и биофизическим свойствам [26,27]. Подтипы каналов $\text{Nav}1.1$, $\text{Nav}1.2$, $\text{Nav}1.3$ и $\text{Nav}1.6$, кодируемые генами *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A* и *SCN8A*, соответственно, являются основными натриевыми каналами в ЦНС [28]. $\text{Nav}1.1$ и $\text{Nav}1.3$ каналы в основном локализованы в мембране сомы (тела) нейрона, $\text{Nav}1.2$ каналы – в мембране немиелинизированных или слабомиелинизированных аксонов и дендритов, а $\text{Nav}1.6$ канал – в мембране миелинизированных аксонов и дендритов. Эти каналы участвуют в генерации потенциалов действия как в мембране сомы нейронов, так его отростков (дендритов и аксонов). $\text{Nav}1.3$ каналы экспрессируются на высоком уровне в головном мозге в течение эмбрионального развития, экспрессия каналов $\text{Nav}1.1$ и $\text{Nav}1.2$ снижается после рождения [26,38].

Высказано предположение, что умеренное нарушение проницаемости натриевых каналов $\text{Nav}1.1$ в результате мутации гена *SCN1A* или его однонуклеотидных

полиморфизмов (ОНП) могут предопределять развитие ФП, особенно при семейных случаях заболевания [35,39].

Verkovic S.F. и соавт. (2006) в результате исследования ДНК у 14 детей с ФП выявили мутации гена *SCN1A* у 11 детей. Наблюдения авторов свидетельствовали о том, что лихорадка, связанная с вакцинацией, может вызвать первый судорожный эпизод, лежащий в основе таких генетических заболеваний как генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс (ГЭФП+) или синдром Драве, которые часто дебютируют с развития ФП [19].

Существуют различные типы наследования мутаций гена *SCN1A*: аутосомно-доминантный (АД) с неполной пенетрантностью, аутосомно-рецессивный и мультифакторный. Для АД типа наследования ФП описано четыре генетических локуса. Три локуса выявлены с помощью анализа параметрической взаимосвязи большой семьи: FEB1 на хромосоме 8q13-q21, FEB2 на хромосоме 19p13.3 и FEB3 на хромосоме 2q23-q24. Внутри большой семьи французского происхождения, в которой в пяти поколениях ФП выделялись как аутосомно-доминантный признак, наблюдалась связь с пятым локусом (FEB5) на хромосоме 6q22-24, исключая FEB-локусы. Ни один из этих четырех локусов не давал возможности идентификации гена ФП. Четвертый локус, FEB4, был обнаружен на хромосоме 5q14-q15 при непараметрическом анализе серий из 47 небольших семей. В то время как большинство детей, перенесших ФП, больше никогда не страдали афебрильными, или эпилептическими, приступами в дальнейшем, чистый фенотип ФП редко наблюдался в семьях с большим количеством больных членов. Действительно, только в семье с достоверной связью ФП с локусом FEB5 имел место гомогенный фенотип, соответствующий простым ФП. Пораженные члены семьи имели ФП короткой продолжительности, которые повторялись несколько раз. Обычно дебют заболевания был в возрасте около одного года, и приступы прекратились до 5 лет. Ни у кого из членов семьи не развились афебрильные приступы, эпилепсия или задержка психического развития вне зависимости от того, были ли у них ФП или нет. Так как 80 % членов семей были в возрасте от 40 лет, появление афебрильных приступов или эпилепсии во взрослом возрасте могло быть исключено [18, 26, 48].

Исследования других авторов, посвященные изучению генома человека, также показали ассоциацию генетически детерминированных изменений в *Nav1.1* каналах у детей с ФП [19]. При нормальном развитии головного мозга РНК, кодирующие *Nav1.1*, *Nav1.2* и *Nav1.3* каналы, проходят регулируемое изменение альтернативного сплайсинга экзона 5, что имеет поразительный эффект на активацию потенциал-зависимого натриевого канала [22]. Регулирование этого альтернативного сплайсинга прерывается вследствие носительства

одного из ОНП (*IVS5N +5G>A*). Носительство этого ОНП ассоциировано с изменением ответа на противоэпилептические препараты и с риском развития ФП в большой когорте больных эпилепсией в Германии и Австрии. С другой стороны, ассоциация этого ОНП с ФП не показано в австралийском исследовании с аналогичным дизайном [35].

В свою очередь, Vonanni P. и соавт. проведено исследование 7 итальянских семей с ГЭФП+, у которых мутации генов *SCN1A*, *SCN1B* не были установлены [3]. Наблюдение китайскими учеными 728 пациентов с фокальной эпилепсией и ФП в анамнезе также показало, что связи между повышенным риском развития ФП и мутациями гена *SCN1A* у пациентов монголоидной расы, в отличие от европеоидов, не установлено [19].

Однако даже с учетом этих негативных данных проведенные исследования в немецкой и австрийской когорте пациентов указывают на ключевую роль Nav1.1-каналов в предрасположенности к развитию ФП. В данном случае, можно рассматривать Nav1.1-каналы и как молекулярные детерминанты риска развития эпилепсии в общей популяции. Вероятно, что значительная часть ФП у детей вызвана легкой потерей функции потенциал-зависимых натриевых каналов нейронов ЦНС вследствие носительства ОНП гена, кодирующего Nav1.1, в сочетании с влиянием триггерных факторов окружающей среды, включая лихорадку (гипертермию) [21].

Мутации генов, кодирующих потенциал-зависимые натриевые каналы, могут вызвать развитие различных эпилептических синдромов у человека, при этом в большом числе случаев это мутации гена *SCN1A*, передающиеся по наследству аутосомно-доминантно и приводящие либо к потере функции (чаще при синдроме Драве) или изменению функции (например, при ГЭФП+) каналов [21]. На основе проведенных исследований этих двух синдромов на животной модели (лабораторные мыши) показано, что снижение активности ингибирующей цепи является одним из основных факторов, способствующих развитию генерализованных судорог у мышей и, соответственно, у больных с ГЭФП+ и синдромом Драве [49]. Нарушение ингибирования вольтаж-зависимых натриевых каналов может быть общим следствием мутаций *SCN1A*, вызывающих эпилепсию, но необходимо определить, является ли этот процесс последовательным механизмом [27].

Несмотря на идентичность последовательности аминокислот (> 70 % случаев), отсутствие любой из трех α -субъединиц натриевого канала, экспрессируемых в основном в ЦНС (*SCN1A*, *SCN2A* и *SCN8A*), смертельно, поскольку каждый канал выполняет некую резервную функцию [30]. Мутации гена Nav1.1 канала отличаются от многочисленных мутаций генов, которые вызывают наследственную эпилепсию. Скрининг больных с семейными формами эпилепсии позволил идентифицировать эти мутации в двух больших семьях с ГЭФП+. Более 20 различных мутаций были выявлены впоследствии у больных с

ГЭФП+, что составляет примерно 10 % случаев. Более того, мутации гена, кодирующего α -субъединицу Nav1.1, также приводят к развитию ГЭФП+, весьма вероятно, ослабляя экспрессию и функцию вольтаж-зависимых натриевых каналов [41].

После выявления носительства мутаций гена *SCN1A* при ГЭФП+ последовало исследование роли мутации этого гена у детей с тяжелой миоклонической эпилепсией младенчества или синдромом Драве (SMEI-Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy, англ.). Было показано, что эти дети несут мутации *denovo* в одной аллели гена *SCN1A*, что приводит к гаплонедостаточности в Nav1.1 каналах [34].

К настоящему времени показано, что более 600 кодирующих последовательностей и мутаций гена *SCN1A* ассоциированы с наследственными формами эпилепсии, на которые приходится более 70 % случаев [43]. Поскольку только кодирующие области гена являются последовательными, не исключено, что многие из оставшихся 30 % пациентов с синдромом Драве находятся за пределами мутации в регуляторных областях гена, которые препятствуют или мешают экспрессии канала. Кроме того, дублирование (дубликации) и потеря (делеции) сегментов гена *SCN1A* также могут ухудшить экспрессию и/или функции канала. Мутации промотора этого гена [32], в том числе нескольких участков дезаминирования, в 25 % случаев возникают *denovo*. Миссенс-мутации у пациентов с синдромом Драве и другими формами эпилепсии обуславливают замены аминокислот, сосредоточенных в трансмембранных сегментах белка, что может предотвратить экспрессию канала или серьезно ухудшить его функцию [32, 36].

Влияние на воротную систему α -субъединицы зависит и от структуры экстраклеточного домена β 1-субъединицы. Отвечающий за β 1-субъединицу ген *SCN1B* был обоснованно выбран для исследований, поскольку действие некоторых ПЭП (например, фенитоина и карбамазепина) заключается в инактивации натриевых каналов [46]. В последние годы показано, что гомозиготное носительство мутации гена, кодирующего β -субъединицу вольтаж-зависимого натриевого канала, приводит к потере функции Nav1 β 1 также может вызвать развитие синдрома Драве, вероятно, за счет относительного нарушения функции Nav1.1 каналов на поверхности мембраны нейрона. Одним из практических результатов этого открытия, является то, что гаплонедостаточность в Nav1.1 каналах приводит к развитию синдрома Драве у детей. Лечение с помощью противоэпилептических препаратов путем блокировки натриевых каналов может усугубить симптомы у пациентов с пониженной экспрессией *SCN1A* [37].

ГЭФП+, как правило, является благоприятным эпилептическим синдромом по сравнению с тяжелой миоклонической эпилепсией младенчества (синдромом Драве). Приступы обычно хорошо контролируются с помощью противоэпилептических препаратов,

и не наблюдается каких-либо когнитивных нарушений [45]. ГЭФП+ наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью (70–80 %). Первый локус был картирован на хромосоме 19 (19q13.1), мутация (C121W) в гене *SCN1B*, кодирующая b1-субъединицу нейрональных натриевых каналов, была идентифицирована в австралийской семье. Три другие мутации были идентифицированы в семьях с фенотипически латентной ГЭФП+, этот ген был исключен из огромного множества семей с ГЭФП+, иллюстрируя генетическую гетерогенность заболевания. Вторым локусом был картирован на хромосоме 2q21-q33 (ГЭФП+2). В двух исследованных французских семьях были идентифицированы точечные мутации (*R1648H* и *T875M*) в гене *SCN1A*. Эти две мутации локализованы в трансмембранном сегменте S4 доменов II и IV субъединиц, отвечающих за потенциалзависимую активацию канала. В последующем в семьях с ГЭФП+ были выявлены отдельные миссенс-мутации гена *SCN1A* [28]. Миссенс-мутации, ассоциированные с ГЭФП+, как правило, приводят к одиночным аминокислотным заменам. При изучении роли мутации гена *SCN9A* в развитии синдрома Драве было показано, что в случаях без мутации *SCN1A* отмечается более высокий риск наследования данного синдрома [28,46].

По данным российских авторов, точкой приложения современных антиэпилептических препаратов, являются мутации натриевых каналов. В том числе, полученные в исследованиях результаты позволяют говорить и о возможном вкладе полиморфизма *SCN1 IVS5N+5 G→A* в патогенез эпилепсии, что выражается в достоверно более высокой распространенности данной мутации среди больных эпилепсией европейской этнической группы [46, 48].

Стоит отметить, что в настоящее время точка зрения в плане противопоставления натриевых каналов «мозга» относительно натриевых каналов «сердца» перестала существовать. Показано, что по меньшей мере четыре из девяти известных α -субъединиц экспрессируются как в ЦНС, так и в миокарде, так же, как и известные три β -субъединицы (*SCN1B-SCN4B*). В связи с чем можно предположить, что мутации не всегда будут ограничивать свое проявление одним органом. Диагноз эпилепсии или констатация повышенной судорожной готовности при верифицированных первичных аритмиях нередко интерпретируется как неточность в первичной диагностике заболевания или как результат вторичного ишемического поражения ЦНС [19, 46, 49].

Однако неврологические проявления могут быть и независимым проявлением мутаций. Так в исследовании, проводимом Заклязьминской Е.В. и соавт. (2006), у троих из 13 пациентов (23 %) с установленными мутациями в гене *SCN5A*, наблюдались судороги или повышенная судорожная активность на электроэнцефалограммах. Вероятно, выявление этого признака у пациентов является неслучайным, а возможность неврологических

проявлений у больных с наследственными формами нарушения сердечного ритма должны учитываться при клиническом наблюдении [4].

Заключение

Молекулярно-генетические исследования обеспечили новый взгляд на этиологию ФП, также, как и на развитие ГЭФП+. Фенотипы ФП, предположительно более связанные с генетикой, проявляют тенденцию к частичному совпадению с фенотипами, указывающими на более высокий риск развития афебрильных приступов и эпилепсии. Идентифицированные мутации генов *SCN1A* и *SCN1B* влияют на чувствительность нейронов ЦНС к триггерным агентам. Они формируют сильную связь между ФП и эпилепсией, так как 75–80 % членов семьи с ранее не провоцируемыми приступами перенесли ФП, в противоположность 10–15 % в общей популяции пациентов с эпилепсией. Более того, около 80 % пациентов с эпилепсией страдают генерализованными приступами, по крайней мере, в два раза чаще, чем в общей популяции больных с эпилепсией. Генетически детерминированные дефекты в натриевых каналах могут представлять собой важный ключ к пониманию механизмов эпилептогенеза.

Принимая во внимание вышеизложенное, можно отметить, что проведенный анализ показал важность изучения ассоциаций между носительством мутаций гена *SCN1A* и развитием эпилепсии, особенно семейных форм, дебютирующих в раннем детском возрасте с ФП. Тем не менее не могут быть исключены и ложноположительные результаты. Более глубокое изучение роли гена *SCN1A* в развитии ФП и эпилепсии требует продолжения исследований с большими объемами выборки, в том числе с учетом этнических и климато-географических особенностей популяции.

Грант № 03/15 ККФПНиНТД г. Красноярск, от 12.05.2015 г. «Роль полиморфизма генов IL-1β и 1α-субъединицы натриевых каналов нейронов ЦНС, в развитии фебрильных приступов у детей». Руководитель проекта д.м.н., доц. кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Дмитренко Д.В.

Список литературы

1. Бобылова М.Ю., Некрасова И.В., Ильина Е.С., Кваскова Н.В. Миоклонус у детей: дефиниции и классификации, дифференциальный диагноз, принципы терапии (лекция) // Русский журнал детской неврологии. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 32-41.
2. Булак М. Международный обучающий курс по эпилепсии. Эпилепсия, ионные каналы, генетические аспекты. // Международный неврологический журнал. – 2005. – Т.2, № 2 [Электр. ресурс]. – Режим доступа: URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2754>.

3. Ермаков А.Ю., Кордонская И.С. Эпилептический и неэпилептический миоклонус у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53, № 3. – С. 92-99.
4. Залязьминская Е.В., Кунгурова Т.И., Проничева И.В. и соавт. Аллельная серия заболеваний, развивающихся в результате наследственных нарушений α -субъединицы натриевого канала Nav1.5 // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5, № 9. – С. 31-37.
5. Крикова Е.В., Вальдман Е.В., Авакян Г.Н., Андреев Я.А., Денисов Е.В., Ридер Ф.К., Биктимеров Р.Р., Чуканова А.С., Бурд С.Г. Изучение ассоциации полиморфизма гена SCN1 с эффективной дозой ламотриджина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 10. – С.57-62.
6. Миронов М.Б., Мухин К.Ю. Исходы и трансформация фебрильных приступов у детей по данным института детской неврологии и эпилепсии имени святителя Луки // Русский журнал детской неврологии. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 3-16.
7. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.В. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. – М.: Системные решения, 2008. – 223 с.
8. Салмина А.Б., Шнайдер Н.А., Михуткина С.В. Современные представления об ионных каналах и каналопатиях (обзор литературы) // Сибирское медицинское обозрение. – 2005. – Т. 34, № 1. – С.75-78.
9. Стенина О.И., Углицких А.К., Паунова С.С. Этиология и структура судорожного синдрома у детей первых двух лет жизни // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 1. – С. 77-83.
10. Строганова М.А., Шнайдер Н.А., Мартынова Г.П., Дюжакова А.В. Эпидемиология фебрильных приступов (обзор) // В мире научных открытий. – 2014. – Т. 56, № 8. – С. 216–231
11. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И., Пак Л.А. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т.5, № 2. – С. 66-74.
12. Трепилец В.М., Голосная Г.С., Щедеркина И.О., Трепилец С.В., Колтунов И.Е. Простые фебрильные судороги в практике педиатра и детского невролога: особенности течения и риск развития эпилепсии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 1. – С. 65-67.
13. Шамансуров Ш.Ш., Мирсаидова Н.А., Абдукадырова Н.М. Наследственный фактор у детей с фебрильными конвульсиями // Врач-аспирант. – 2010. – Т.39, № 2.1. – С. 189-194.
14. Шелковский В.И., Студеникин В.М., Маслова О.И., Мазурина Е.М., Каркашадзе Г.А. Проблема фебрильных судорог у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т.4, № 4. – С. 50-53.

15. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Дмитренко Д.В., Садыкова А.В., Шаповалова Л.П. Эпидемиология детской эпилепсии // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т.74, №2. – С. 44-50.
16. Abe T., Seo T., Ishitsu T., Nakagawa T., Hori M., Nakagawa K. Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy // British journal of clinical pharmacology. – 2008. – Vol. 66, № 2. – P. 304-307.
17. Alekov A.K., Rahman M.M., Mitrovic N., Lehmann Horn F., Lerche H. A sodium channel mutation causing epilepsy in man exhibits subtle defects in fast inactivation and activation in vitro // The Journal of physiology. – 2000. – Vol. 529, № 3. – P. 533-540.
18. Audenaert D., Van Broeckhoven C., De Jonghe P. Genes and loci involved in febrile seizures and related epilepsy syndromes // Human mutation. – 2006. – Vol. 27, № 5. – P. 391-401.
19. Baum L., Haerian B.S., Ng H.K., Wong V.C., Ng P.W., Lui C.H., Sin N.C., Zhang C., Tomlinson B., Wong G.W., Tan H.J., Raymond A.A., Mohamed Z., Kwan P. Case-control association study of polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN1B, and SCN2B and epilepsy // Human genetics. – 2014. – Vol. 133, № 5. – P. 651-659.
20. Berkovic S.F., Harkin L., McMahon J.M., Pelekanos J.T., Zuberi S.M., Wirrell E.C., Gill D.S., Iona X., Mulley J.C., Scheffer I.E. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study // The Lancet Neurology. – 2006. – Vol. 5, № 6. – P. 488-492.
21. Blaesse P., Airaksinen M.S., Rivera C., Kaila K. Cation-chloride cotransporters and neuronal function. Neuron – 2009 – Т. 61, № 6. – С. 820-838..
22. Bonanni P., Malcarne M., Moro F. Veggiotti P., Buti D., Ferrari A.R., Parrini E., Mei D., Volzone A., Zara F., Heron S.E., Bordo L., Marini C., Guerrini R. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutations // Epilepsia – 2004. – Vol. 45, № 2. – P. 149-158.
23. Depienne C., Trouillard O., Saint-Martin C., Gourfinkel-An I., Bouteiller D., Carpentier W., Keren B., Abert B., Gautier A., Baulac S., Arzimanoglou A., Cazeneuve C., Nabbout R., LeGuern E. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients // Journal of medical genetics. – 2009. – Vol.46, № 3. – P. 183–191.
24. Escayg A., Goldin A.L. Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51, № 9. – P. 1650-1658.
25. Fallah R., Akhavan Karbasi S., Golestan M. Afebrile seizure subsequent to initial febrile seizure // Singapore medical journal. – 2012. – Vol.53, № 5. – P. 349-352.

26. Gazina E.V., Richards K.L., Mokhtar M.B., Thomas E.A, Reid C.A., Petrou S. Differential expression of exon 5 splice variants of sodium channel α subunit mRNAs in the developing mouse brain // *Neuroscience*. – 2009 – Vol. 166, № 1. – C. 195-200.
27. Haerian B.S., Baum L., Kwan P., Tan, H. J., Raymond A. A., Mohamed, Z. SCN1A, SCN2A and SCN3A gene polymorphisms and responsiveness to antiepileptic drugs: a multicenter cohort study and meta-analysis // *Pharmacogenomics*. – 2013. – Vol. 14, № 10. – P. 1153-1166.
28. Harkin L.A., McMahon J.M., Iona X., Dibbens, L., Pelekanos, J. T., Zuberi, S. M., Sadleir L.G., Andermann E., Gill D., Farrell K., Connolly M., Stanley T., Harbord M., Andermann F., Wang J., Batish S.D., Jones J.G., Seltzer W.K., Gardner A., Infantile Epileptic Encephalopathy Referral Consortium, Sutherland G., Berkovic S.F., Mulley J.C., Scheffer I.E. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies // *Brain*. – 2007. – Vol. 130, № 3. – P. 843-852.
29. Heron S.E., Scheffer I.E., Berkovic S.F., Dibbens L.M., Mulley J.C. Channelopathies in idiopathic epilepsy // *Neurotherapeutics* – 2007. – T. 4., № 2. – C. 295-304.
30. Hirose S., Mohny R.P., Okada M., Kaneko S., Mitsudome A. The genetics of febrile seizures and related epilepsy syndromes // *Brain and Development*. – 2003. – Vol. 25, № 5. – P. 304-312
31. Hoecker C.C., Kaneyage J.T. Recurrent febrile seizures: an unusual presentation of nutritional rickets // *The Journal of emergency medicine*. – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 367-370.
32. KaputuKalalaMalu C., MafutaMusalu E., Dubru J.M., Leroy P., Tomat A.M., Misson J.P. Epidemiology and characteristics of febrile seizures in children // *Revue Medicale de Liege*. – 2013. – Vol. 68, № 4. – P. 180-185.
33. Long Y.S., Zhao Q.H., Su T. Cai, Y. L., Zeng, Y., Shi, Y. W., Yi Y.H., Chang H.H., Liao W.P. Identification of the promoter region and the 5'-untranslated exons of the human voltage-gated sodium channel Nav1.1 gene (SCN1A) and enhancement of gene expression by the 5'-untranslated exons // *Journal of neuroscience research*. – 2008. – Vol. 86, № 15. – P. 3375-3381.
34. Hickman-Davis J.M., Davis I.C. Transgenic mice // *Paediatric respiratory reviews*. – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 49-53.
35. Ito M., Yamakawa K., Sugawara T., Hirose S., Fukuma G., Kaneko S. Phenotypes and genotypes in epilepsy with febrile seizures plus. // *Epilepsy research*. – 2006. – Vol. 70, № 1. – P. 199-205.
36. Kahlig K.M., Misra S.N., George A.L. Impaired inactivation gate stabilization predicts increased persistent current for an epilepsy-associated SCN1A mutation // *The Journal of neuroscience*. – 2006. – Vol. 26, № 43. – P. 10958-10966.
37. Lossin C. A catalog of SCN1A variants // *Brain and Development*. – 2009. – Vol. 31, № 2. – P. 114-130.

38. Mulley J.C., Hodgson .B, McMahon J.M., Iona X., Bellows S., Mullen S. A., Farrell K., Mackay M., Sadleir L., Bleasel A., Gill D., Webster R., Wirrell E.C., Harbord M., Sisodiya S., Andermann E., Kivity S., Berkovic S.F., Scheffer I.E., Dibbens L.M. Role of the sodium channel SCN9A in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, № 9. – P. 122-126.
39. Oakley J.C., Kalume F., Yu F.H., Scheuer T., Catterall W.A. Temperature- and age-dependent seizures in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2009. – Vol. 106, № 10. – P. 3994-3999.
40. Patino G.A., Claes L.R., Lopez-Santiago L.F., Slat E.A., Dondeti R.S. Chen C., O'Malley H.A., Gray C.B., Miyazaki H., Nukina N., Oyama F., De Jonghe P., Isom L.L. A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome // *The Journal of Neuroscience*. – 2009. – Vol. 29, № 34. – P. 10764-10778.
41. Patterson J.L., Carapetian S.A., Hageman J.R., Kelley K.R. Febrile seizures // *Pediatric Annals*. – 2013. – Vol. 42, № 12. – P. 249-254.
42. Saghazadeh A., Mastrangelo M., Rezaei N. Genetic background of febrile seizures // *Reviews in the neurosciences*. – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 129-161.
43. Scantlebury M.H., Ouellet P.L., Psarropoulou C., Carmant L. Freeze lesion-induced focal cortical dysplasia predisposes to atypical hyperthermic seizures in the immature rat // *Epilepsia*. – 2004. – Vol. 45, № 6. – C. 592-600.
44. Scantlebury M.H., Gibbs S.A., Foadjo B., Lema P., Psarropoulou C., Carmant L. Febrile seizures in the predisposed brain: a new model of temporal lobe epilepsy // *Annals of neurology*. – 2005. – Vol. 58, № 1. – P. 41-49.
45. Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Sadykova A.V. Sharavii L.K., Shulmin A.V., Shapovalova E.A., Pilyugina M.S., Darsavelidze O.K.. Epidemiological studies on epilepsy in Siberia // *Medical and health science journal*. – 2011. – Vol. 6. – P.35-42.
46. Singh N.A., Pappas C., Dahle E.J., Claes L.R., Pruess T.H., De Jonghe P., Thompson J., Dixon M., Gurnett C., Peiffer A., White H.S., Filloux F., Leppert M.F. A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome // *PLoS genetics*. – 2009. – Vol. 5, № 9. – C. 1000649.
47. Steinlein O.K. Mechanisms underlying epilepsies associated with sodium channel mutations // *Progress in Brain Research*. – 2014. – Vol. 213. – P. 97-111.
48. Vadlamudi L., Milne R.L., Lawrence K., Heron S.E., Eckhaus J., Keay D., Connellan M., Torn-Broers Y., Howell R.A., Mulley J.C., Scheffer I.E., Dibbens L.M., Hopper J.L., Berkovic S.F. Genetics of epilepsy: The testimony of twins in the molecular era // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83, № 12. – P. 1042-1048.

49. Waruiru C., Appleton R. Febrile seizures: an update // Archives of Disease in childhood. – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 751-756.
50. Zhang, C., Wong, V., Ng P. W., Lui C.H.T., Sin N. C., Wong K. S., Baum L.,Kwan P. Failure to detect association between polymorphisms of the sodium channel gene SCN1A and febrile seizures in Chinese patients with epilepsy // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51, № 9. – P. 1878-1881.

Рецензенты:

Ильенкова Н.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск;

Можейко Е.Ю., д.м.н., доцент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.