

# Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия

Куликова С.Л.<sup>1</sup>, Лихачев С.А.<sup>1</sup>, Кузнецова А.В.<sup>2</sup>, Голец Ю.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями, Беларусь

Kulikova S.L.<sup>1</sup>, Likhachev S.A.<sup>1</sup>, Kuznetsova A.V.<sup>2</sup>, Holets Y.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Research and Practice Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Minsk City Center for Medical Rehabilitation of Children with Neuropsychiatric Diseases, Belarus

## Autosomal dominant nocturnal frontal epilepsy

**Резюме.** Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (АДНЛЭ) – семейная идиопатическая фокальная эпилепсия, характеризующаяся кластерными приступами, исходящими из лобной доли коры головного мозга в фазу медленного сна. Выделяют три подтипа моторных приступов при АДНЛЭ: 1) пароксизмальное возбуждение – резкое рецидивирующее возбуждение, ассоциированное со стереотипным (гипермоторным) двигательным паттерном; 2) пароксизмальная дистония – повторяющиеся моторные атаки с дистоническими / дискинетическими движениями длительностью менее двух минут; 3) эпизодическое блуждание – сомнамбулическое поведение, возникающее в фазу медленного сна. Причиной заболевания являются мутации в таких генах, как: DEPDC5, CHRNA4, CHRNB2, CHRNA2, KCNT1 и CRH. Видеополисомнография является наиболее информативным методом в диагностике, однако у 1/4 пациентов патологическая активность не выявляется ни при интериктальной, ни при иктальной записи. Препаратами выбора в лечении являются карбамазепин и окскарбазепин. Около 30% пациентов остаются фармакорезистентными.

**Ключевые слова:** ночная лобная эпилепсия, аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия.

Медицинские новости. – 2019. – №2. – С.

**Summary.** Autosomal dominant nocturnal frontal epilepsy (ADNLE) is a family idiopathic focal epilepsy characterized by cluster seizures emanating from the frontal lobe of the cerebral cortex during slow sleep. There are three subtypes of motor attacks in ADNLE: 1) paroxysmal arousal – a sharp recurrent arousal associated with a stereotypical (hypermotor) motor pattern; 2) paroxysmal dystonia – recurring motor attacks with dystonic / dyskinesic movements lasting less than two minutes; 3) episodic wandering – somnambulistic behavior that occurs in the phase of slow sleep. The cause of the disease are mutations in genes such as: DEPDC5, CHRNA4, CHRNB2, CHRNA2, KCNT1 and CRH. Video polysomnography is the most informative method in diagnosis, however, in 1/4 of patients pathological activity is not detected either during interictal or ictal recording. Carbamazepine and oxcarbazepine are the treatment of choice. About 30% of patients remain pharmacoresistant.

**Keywords:** nocturnal frontal epilepsy, autosomal dominant nocturnal frontal epilepsy.

Meditsinskie novosti. – 2019. – N2. – P.

**А**утосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (АДНЛЭ) – семейная идиопатическая фокальная эпилепсия, характеризующаяся кластерными гипермоторными приступами, исходящими из лобной доли коры головного мозга в фазу медленного сна.

Впервые в 1981 году E. Lugaresi и соавт., описывая ночные гипермоторные приступы у 5 пациентов с отсутствием изменений по данным иктальной и интериктальной электроэнцефалографии (ЭЭГ), предложили термин «пароксизмальная ночная дистония». Тем не менее, авторы отметили, что во всех случаях наблюдался хороший эффект от приема карбамазепина [19]. Однако еще задолго до 1981 года B.R. Tharp (1972) описал трех пациентов, которые имели аналогичные гипермоторные пароксизмы, возникающие преимущественно во сне, но повторявшиеся и в дневное время. Из-за необычности пароксизмов дети наблюдались с пси-

хиатрическими диагнозами и получали несоответствующее лечение. Во всех случаях фиксировались эпилептиформные изменения, исходящие из лобной доли, на основании чего автор предположил, что речь идет об особой форме фокальной эпилепсии [36, 37]. В 1984 году J.A. Wada и соавт. проводили предоперационное обследование у 14 детей с фармакорезистентной эпилепсией, приступы у которых наблюдались исключительно ночью, проявлялись боксированием, педалированием, вычурным движением таза, при этом во всех случаях имелись эпилептиформные изменения в лобных долях [37, 41]. В последующем появились многие другие работы, указывающие на связь гипермоторных пароксизмальных состояний во время сна с эпилептиформной активностью в лобных отделах [37, 40]. В 1993 году F. Vigevano и L. Fusco проанализировали группу пациентов, состоящую из 10 детей в возрасте от

6 месяцев до 12 лет с ночными тоническими постуральными приступами в фазу медленного сна, 8 из которых имелиотягощенный наследственный анамнез по эпилепсии. В 1995 году I.E. Scheffer и соавт. описали большую австралийскую семью, в которой несколько человек страдали идентичными приступами во сне и дали заболеванию название «аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия» [33].

Первая мутация была выявлена в гене CHRNA4, кодирующем альфа4-субъединицу нейронального никотинового ацетилхолинового рецептора [35]. В настоящее время установлен ряд генов, мутации в которых являются причиной заболевания: DEPDC5, CHRNA4, CHRNB2, CHRNA2, KCNT1 и CRH (таблица) [3, 14, 16, 22, 30]. Однако среди пациентов, страдающих ночной лобной эпилепсией, только в 30% случаях определяются мутации в известных сегодня генах [37].

\*Продолжение рубрики «Актуальные проблемы неврологии в Республике Беларусь». Начало – в журнале «Медицинские новости» №1 (январь) 2019 г.

Таблица Характеристика генов, мутации в которых могут быть причиной развития АДНЛЭ			
Ген	Удельный вес среди пациентов с АДНЛЭ	Локус	Кодируемый белок
CHRNA2	редко	8p21.2	$\alpha$ 2-субъединица N-холинорецептора
CHRNA4	10–15%	20q13.33	$\alpha$ 4-субъединица N-холинорецептора
CHRNA2	реже, чем CHRNA4	1q21.3	$\beta$ 2-субъединица N-холинорецептора
CRH	редко	8q13.1	кортиколиберин
DEPDC5	10%	22q12.2-q12.3	белок DEPDC5 комплекса GATOR
KCNT1	<5%	9q34.3	белок подсемейства Т-калиевого канала

Первоначально АДНЛЭ отнесли к классу каналопатий, так как первыми были идентифицированы мутации в генах, кодирующих субъединицы никотиновых ацетилхолинорецепторов (CHRNA4, CHRNA2 и CHRNB2), и позднее – в калиевых каналах (KCNT1). Однако недавние исследования показали, что АДНЛЭ, обусловленная мутациями в гене DEPDC5, не имеет очевидных функциональных связей с ионными каналами [15].

Наиболее частой причиной АДНЛЭ являются мутации в генах, кодирующих субъединицы N-ацетилхолинорецепторов – CHRNA4 (20q13.33), CHRNA2 (1q21.3) и CHRNA2 (8p21) [10]. Пенетрантность составляет 60–80% [16]. Ацетилхолин играет важную роль в процессе активации коры, особенно при пробуждении [12]. При взаимодействии ацетилхолина с рецептором ионные каналы открываются, что обеспечивает вход катионов внутрь клетки. Открытие канала приводит к деполяризации мембраны, вызывающей постсинаптическое возбуждение и высвобождение нейромедиаторов [1]. В клетках мозга млекопитающих функциональные N-холинорецепторы формируют 9 субъединиц:  $\alpha$ 2- $\alpha$ 7 и  $\beta$ 2- $\beta$ 4, кодируемые генами CHRNA2-CHRNA7 и CHRNA2-CHRNA4 соответственно. Каждый N-холинорецептор состоит из комбинации пяти субъединиц, обычно двух альфа ( $\alpha$ ) и трех бета ( $\beta$ ). Возможны различные комбинации, и характеристика каждого рецептора зависит от того, какие субъединицы он содержит. В мозге человека N-холинорецептор

чаще всего состоит из двух субъединиц  $\alpha$ 4 и трех  $\beta$ 2-субъединиц [4], которые обнаруживаются во всех отделах мозга (преимущественно в таламусе) и могут располагаться как на пресинаптической (облегчая выделение медиатора), так и на постсинаптической мембране (индуцируя деполяризацию постсинаптического нейрона). Причина, по которой мутация в одном из подтипов мозговых N-холинорецепторов, расположенных преимущественно в таламусе, вызывает фокальную эпилепсию, остается неясной. Полагают, что мутантные  $\alpha$ 4 $\beta$ 2-N-холинорецепторы влияют на активность лобных таламокортикальных петель, играющих ключевую роль во время сна [1].

Мутации в гене DEPDC5 связаны с несколькими формами эпилепсий, такими как семейная височная эпилепсия, семейная фокальная эпилепсия с вариабельным фокусом и АДНЛЭ [14]. В 13% случаев причиной АДНЛЭ является мутация именно в этом гене. Ген DEPDC5 обеспечивает синтез белка, который является частью комплекса GATOR1. Этот комплекс находится в клетках по всему телу, где регулирует сигнальный путь, называемый mTOR. Путь mTOR участвует в клеточном росте и делении (пролиферации), выживании клеток и синтезе новых белков. Роль комплекса GATOR1 заключается в блокировании этого пути посредством ингибирования активности комплекса, называемого mTOR-комплексом 1 (mTORC1), который является неотъемлемой частью пути mTOR. Поскольку DEPDC5 действует как репрессор mTOR активности, мута-

ции DEPDC5, как ожидается, приведут к чрезмерной сигнализации mTOR [31, 39]. Тем не менее, патомеханизм эпилепсии вследствие DEPDC5-мутации остается не до конца понятным [1, 39].

KCNT1 принадлежит к большому семейству генов, которые кодируют белки, входящие в состав калиевых каналов. Исследования *in vitro* показали, что при KCNT1-мутации происходит увеличение тока ионов калия через каналы, что указывает на гиперморфный мутационный эффект (мутация усиления функции). Было сделано предположение, что повышение тока калия в тормозных интернейронах лежит в основе пролонгированной гиперполяризации мембраны, результатом чего является дисбаланс между возбуждением и торможением, что и приводит к возникновению судорог [18]. С мутацией в гене KCNT1 связана не только АДНЛЭ, но и злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества [11]. Ряд авторов отмечают, что пациенты, страдающие АДНЛЭ вследствие KCNT1-мутации, в сравнении с мутациями субъединиц N-ацетилхолинорецепторов имеют более тяжелое течение заболевания: дебют приступов наблюдается в более раннем возрасте, фармакорезистентность встречается чаще, выше частота коморбидных психических нарушений и интеллектуальной недостаточности [11, 13]. Пенетрантность при АДНЛЭ, обусловленной мутацией в гене KCNT1, составляет 100% [16].

Ген CRH кодирует кортикотропин-высвобождающий гормон (CRH). CRH действует как нейротрансмиттер или нейромодулятор в экстрагипоталамических центрах, интегрируя полисистемный ответ на стресс и контролируя двигательную и сексуальную активность, страх, аппетит, сон, пробуждение и обучение. К настоящему времени описаны единичные случаи АДНЛЭ, обусловленной мутацией в этом гене, точный механизм развития которой еще предстоит уточнить [8, 30].

АДНЛЭ дебютирует преимущественно в детском возрасте (5–15 лет, чаще всего в возрастном интервале 8–11,5 года) и персистирует в течение всей жизни (иногда могут наблюдаться спонтанные ремиссии) [1, 22]. Дебют в первые два десятка лет жизни зарегистрирован в 85% случаев [1].

Пациенты с АДНЛЭ страдают от коротких (от 5 секунд до 5 минут) ночных гипермоторных приступов, сгруппированных в кластеры, исходящих из лобной доли и возникающих, как правило, во 2-ю фазу медленного сна [16, 22]. Приступы сопровождаются внезапным пробуждением, часто вокализацией, сознание сохранено. Нередко приступам предшествует аура – ощущение нехватки воздуха, головная боль, слуховые и зрительные галлюцинации, соматические и вегетативные расстройства, психические ощущения [1, 16, 25, 34]. Моторные проявления очень разнообразны – от изменения поведения и автоматизмов до боксирования, педалирования, тонического спазма мышц. Ритмические повторяющиеся движения рук и ног; быстрые нескордированные движения с дистоническими или дискинетическими компонентами, внезапный подъем головы или всего туловища из-за выраженных страхов или вокализаций – характерные проявления приступов [12, 16]. Спутанность сознания после приступа, как правило, отсутствует либо минимальна [1].

Исходя из клинических проявлений, выделяют три подтипа моторных приступов при АДНЛЭ: 1) пароксизмальное возбуждение – характеризуется резким рецидивирующим возбуждением, ассоциированным со стереотипным (гипермоторным) двигательным паттерном; 2) пароксизмальная дистония – проявляется повторяющимися моторными атаками с дистоническими / дискинетическими движениями длительностью менее двух минут; 3) эпизодическое блуждание – сомнамбулическое поведение, возникающее в фазу медленного сна [16].

Частота приступов в течение ночи переменна – от одного до 20 за ночь. Среднее число приступов за месяц составляет около 20. Около 60% пациентов сообщают о более чем 15 приступах за месяц. Стресс, депривация сна и менструация в типичных случаях учащают приступы, сенсорная стимуляция во время сна (внезапный звук, прикосновение к телу пациента) также может служить их провокатором. Поскольку пациенты во время приступа находятся в сознании, нередко они испытывают чувство страха перед отходом ко сну. Дневные приступы, не связанные со сном, встречаются крайне редко

и при плохом контроле заболевания. В единичных случаях может развиваться эпилептический статус [1, 16].

Как правило, неврологический осмотр, МРТ-исследование патологии не выявляет, но иногда могут иметь место коморбидные психические нарушения, когнитивный дефицит [10, 16]. Согласно A. Magnusson и соавт., в связи с нарушением функциональной активности лобных долей мозга поведенческие расстройства, такие как гиперактивность, агрессивность, импульсивность, наиболее часто выявляются у пациентов с АДНЛЭ [20].

Видеополисомнография является наиболее информативным методом в диагностике ночной эпилепсии лобной доли и демонстрирует, что практически все приступы происходят во время II стадии медленного сна. Однако ввиду высокой стоимости и отсутствия повсеместной доступности данного метода исследования диагностика заболевания вызывает большие сложности [37]. Аномалии же при рутинном ЭЭГ-исследовании у пациентов с АДНЛЭ по данным разных авторов выявляются в 10–25% случаев. Патологические находки представляют собой фокальные интермиттирующие тета- или дельта-волны и/или редкие острые волны и спайки. Они обычно локализируются в лобных или височных областях мозга [1]. Вероятность обнаружения интериктальных изменений возрастает при записи в период ухудшения заболевания или при фармакорезистентном течении [24]. Ночная регистрация ЭЭГ иногда позволяет выявить патологию у пациентов с негативными результатами дневного исследования. Так, по данным A. Oldani и соавт. (1998), аномалии при дневной ЭЭГ обнаруживались у 10% пациентов, а при ночном мониторинге – у 50% [1, 23]. В случае, если выявлены унилатеральные интериктальные или иктальные изменения ЭЭГ, они не меняют свою латерализацию в течение всего заболевания. Иктальные записи часто не обнаруживают патологию, что связано в том числе с большим количеством двигательных артефактов. Паттерны эпилептических припадков выявляются у 40–80% пациентов; однако редко представляют собой собственно эпилептиформную активность. Чаще выявляется диффузное уплощение или рит-

мическая тета- или дельта-активность в передних отведениях. Таким образом, как минимум у 1/4 пациентов с АДНЛЭ патологическая активность не выявляется ни при интериктальной, ни при иктальной записи ЭЭГ [23, 32]. Кроме того, интериктальная эпилептиформная активность может регистрироваться и у некоторых пациентов с парасомниями в фазу REM-сна [37].

Интересные данные получены при обследовании пациентов с фармакорезистентной ночной эпилепсией лобной доли с применением стереотаксических электродов. Так, по данным F. Picard и соавт., у пациента с классической АДНЛЭ выявлено начало приступов в коре островка слева, в то время как скальповые электроды регистрировали диффузное уплощение или фронто-прецентральную быструю активность [1, 24]. S. Rheims и соавт. описывают, что при асимметричных тонических и дистонических приступах зона инициации находилась в дополнительной моторной коре с одновременным вовлечением задней мезиальной фронтальной коры и задней порции цингулярной извилины в различной степени [29, 37]. У пациентов с гипермоторными приступами (боксирование, педалирование и др.) в первую очередь были задействованы либо мезиально-дорсо-латеральные и орбито-полярные, либо более обширные участки лобной коры. Эпилептические события, характеризующиеся страхом, связанным с более организованным двигательным поведением во время сна, обычно были связаны с активацией передней цингулярной извилины и височных регионов [5, 37].

В последние годы при широком внедрении стереотаксического видео-ЭЭГ-мониторирования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией позволило установить, что около 30% эпилептических гипермоторных приступов имеют зону инициации за пределами лобной доли – височная кора, инсулярная область и даже теменная и затылочная. То есть в данном случае лобная доля является местом, куда распространяется эпилептическая активность с развитием специфических гипермоторных приступов, являясь симптоматогенной зоной, при том, что зоной инициации, подлежащей хирургическому удалению, может быть совершенно иная область [26, 37].

В связи с появлением данных, что гипермоторные эпилептические события могут возникать и при другой локализации зоны инициации приступа, международные эксперты на конференции в городе Болонья (2014) предложили заменить термин «ночная лобная эпилепсия» на «гипермоторная эпилепсия, связанная со сном» [37].

Таким образом, в настоящее время не существует диагностических критериев АДНЛЭ. Данный диагноз может предполагаться у пациентов, страдающих ночными гипермоторными припадками, эпилептиформной активностью в лобных отделах, нормальной МРТ и отягощенным наследственным анамнезом. Учитывая низкую информативность ЭЭГ-исследования, нередко в постановке диагноза приходится руководствоваться исключительно клинической картиной.

АДНЛЭ следует дифференцировать с пароксизмальными двигательными расстройствами, парасомниями, ночными страхами и кошмарами, сомнамбулизмом, синдромом обструктивного апноэ сна. Почти во всех случаях правильный диагноз позволяет установить видео-ЭЭГ-полисомнография.

Во время проведения видео-ЭЭГ-полисомнографии при АДНЛЭ большинство приступов регистрируются во время II стадии медленного сна, в то время как при парасомнии они обычно возникают во время первых циклов III–IV стадий сна [38]. Также можно оценить внешние проявления приступов: при АДНЛЭ припадки сгруппированы в кластеры, имеют короткую продолжительность. Так как при парасомниях приступы могут длиться более 10 минут, пациент впоследствии произошедших событий не помнит.

Помимо этого, АДНЛЭ необходимо дифференцировать и с другими эпилептическими синдромами – спорадическими случаями лобной эпилепсии с ночными приступами (отсутствует отягощенность семейного анамнеза по эпилепсии), аутосомно-доминантной семейной эпилепсией с варибельным фокусом (пароксизмы наблюдаются во время бодрствования и у разных членов семьи исходят из разных областей коры головного мозга), аутосомно-доминантной семейной височной эпилепсией (простые фокальные приступы, пред-

ставленные сенсорными галлюцинациями, редко встречаются психические и моторные компоненты) [1].

Препаратом выбора при лечении АДНЛЭ является карбамазепин [16]. Как и многие другие противоэпилептические средства, карбамазепин оказывает свое влияние посредством блокады натриевых каналов. В терапевтических дозах он также блокирует гетеромерные никотинацетилхолиновые рецепторы, что и обуславливает эффективность данного препарата у 35–70% пациентов. Тем не менее, продукты метаболизма карбамазепина достаточно токсичны и могут вызвать серьезные побочные эффекты. Менее токсичным препаратом (вторая линия) является окскарбазепин, имеющий аналогичный механизм действия и показавший хорошие результаты в лечении пациентов с АДНЛЭ, в том числе резистентных к другим АЭП [3]. Пациенты, у которых причиной эпилепсии является мутация в гене *CHRNA4* p.Ser284Leu, лишь частично реагируют на карбамазепин и более чувствительны к зонисамиду [9, 16, 27].

По данным различных авторов, около 30–40% пациентов с АДНЛЭ остаются фармакорезистентными. Поэтому продолжается поиск альтернативных методов лечения и лекарственных средств. Как бы ни казалось парадоксальным, в 2006 году было предложено лечение никотином. E. Brodtkorb и F. Picard описали наблюдение за пациентом с фармакорезистентной эпилепсией, злоупотреблявшим курением. Активное курение и никотиновые аппликации имели эффект в виде отсутствия приступов [6]. Для объяснения данного феномена были выдвинуты следующие предположения: во-первых, тонизирующее влияние никотина может частично десенсибилизировать никотинацетилхолиновые рецепторы, находящиеся в состоянии гиперфункционации, во-вторых, никотин может действовать как молекулярный шаперон, регулирующий экспрессию субъединицы никотинацетилхолиновых рецепторов [17]. Однако данный метод лечения до настоящего времени не получил широкого применения.

Имеются наблюдения об использовании лекарственного средства фенотрифрат, традиционно применяющегося для снижения уровня холестерина при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Фенотрифрат является агонистом альфа-рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPAR $\alpha$ ), который является лиганд-активированным транскрипционным фактором, отрицательно модулирующим функцию  $\beta$ 2-содержащего nAChR. M. Puligheddu и соавт. проанализировали эффективность применения фенотрифрата у 12 пациентов с фармакорезистентной ночной лобной эпилепсией, 5 из которых имели мутации в генах никотинацетилхолиновых рецепторов *CHRNA*. Использовали дозу 600 мг в сутки в течение 6 месяцев, которая была добавлена к получаемой ранее противосудорожной терапии. Один пациент выбыл из исследования из-за повышения печеночных ферментов. У 8 из 11 пациентов наблюдалось полное прекращение приступов, у 3 других – снижение частоты на 75%. Для окончательного вывода по поводу эффективности фенотрифрата авторы рекомендуют проведение двойного плацебо-контролируемого исследования [16, 28].

Тот факт, что KCNT1-мутация является причиной развития АДНЛЭ, наводит на мысль о том, что при лечении следует использовать средство, непосредственно влияющее на калиевые каналы. В качестве такого средства был предложен хинидин – ингибитор нескольких типов калиевых каналов (в том числе KCNT1), проникающий через гематоэнцефалический барьер. Однако при детальном исследовании у подростков и взрослых хинидин своей эффективности не показал, а риск развития серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (ингибирование калиевых каналов кардиомиоцитов может привести к остановке сердца) высок даже при низком уровне хинидина в сыворотке крови. Следовательно, ввиду значительных рисков терапия хинидином при АДНЛЭ не может быть применена. Разработка специфического KCNT1-ингибитора с хорошей проникаемостью через гематоэнцефалический барьер может обеспечить успешное лечение пациентов с АДНЛЭ, ассоциированной с мутацией в гене KCNT1 [18, 21].

Применению метода стимуляции блуждающего нерва (VNS) при фармакорезистентном течении АДНЛЭ посвящены единичные публикации. M. Carreño и соавт. описали опыт применения VNS

у пациента с фармакорезистентной АДНЛЭ, который имел и небольшие когнитивные нарушения. Уже через 3 месяца после имплантации было выявлено уменьшение частоты приступов на 50%, а через 1 год – на 80%. Однако при попытке снижения дозы получаемого пациентом противоэпилептического препарата частота судорог увеличилась, в связи с чем медикаментозное лечение не корректировалось. Помимо всего прочего у пациента улучшились память, настроение, психомоторные реакции [7].

Прогноз для пациентов, страдающих АДНЛЭ, очень вариабельный. Пожизненное течение заболевания диктует необходимость постоянного приема противосудорожных лекарственных средств. При достижении среднего возраста приступы могут стать более редкими и короткими, а асимметрические тонические приступы, чаще наблюдаемые в детском возрасте, могут трансформироваться в гипермоторные [16].

#### ЛИТЕРАТУРА

- Котов А.С., Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов С.В. // *Русский журнал детской неврологии*. – 2009. – Т.4, вып.1.
- Baldassari S., Licchetta L., Tinuper P., et al. // *J. Med. Genet.* – 2016. – Vol.53. – P.503–510.
- Becchetti A., Aracri P., Meneghini S., Brusco S., Amadeo A. // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol.6, N22.
- Bertrand D., Picard F., Le Hellard S., et al. // *Epilepsia*. – 2002. – Vol.43. – P.112–122.
- Biraben A., Taussig D., Thomas P., et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2001. – Vol.70. – P.186–191.
- Brodtkorb E., Picard F. // *Epilepsy & Behavior*. – 2006. – Vol.9. – P.515–520.
- Carreño M., Garcia-Alvarez D., Maestro I., et al. // *Epileptic. Disord.* – 2010. – Vol.12, N2.
- Combi R., Dalpra L., Ferini-Strambi L., Tenchini M.L. // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol.58. – P.899–904.
- Combi R., Dalpra L., Tenchini M.L., Ferini-Strambi L.X. // *J. Neurol.* – 2004. – Vol.251. – P.923–934.
- Conti V., Aracri P., Chiti L., et al. // *Neurology*. – 2015. – Vol.84. – P.1520–1528.
- Gertler T., Bearden D., Bhattacharjee A., Carvill G. // *GeneReviews* [Internet]. – 2018.
- Halász P., Kelemen A., Szűcs A. // *Epilepsy Res. Treat.* – 2012.
- Heron S.E., Smith K.R., Bahlo M., et al. // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol.44. – P.1188–1190.
- Ishida S., Picard F., Rudolf G., et al. // *Nature genetics*. – 2013. – Vol.45, N5. – P.552–555.
- Korenke G.C., Eggert M., Thiele H., Nurnberg P., Sander T., Steinlein O.K. // *Epilepsia*. – 2016. – Vol.57, N3.
- Kurahashi H., Hirose S. // *GeneReviews Advanced Initial Posting*. – 2002.
- Kuryatov A., Luo J., Cooper J., Lindstrom J. // *Mol. Pharmacol.* – 2005. – Vol.68, N6. – P.1839–1851.
- Lim C.X., Ricos M.G., Dibbens L.M., Heron S. // *J. Med. Genet.* – 2016. – P.1–9.
- Lugaresi E., Cirignotta F. // *Sleep*. – 1981. – Vol.4, N2. – P.129–138.
- Magnusson A., Stordal E., Brodtkorb E., et al. // *Psychiatr. Genet.* – 2003. – Vol.13, N2. – P.91–95.
- Milligan C.J., Li M., Gazina E.V., et al. // *Ann. Neurol.* – 2014. – Vol.75. – P.581–590.
- Nichols W.A., Henderson B.J., Marotta C.B., et al. // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol.11, N6.
- Oldani A., Zucconi M., Asselta R., et al. // *Brain*. – 1998. – Vol.121, Pt.2. – P.205–223.
- Picard F., Baulac S., Kahane P., et al. // *Brain*. – 2000. – Vol.123, Pt.6. – P.1247–1262.
- Picard F., Makrythanasis P., Navarro V., et al. // *Neurology*. – 2014. – Vol.82. – P.2101–2106.
- Proserpio P., Cossu M., Francione S., et al. // *Sleep Med.* – 2011. – Vol.12. – S33–S38.
- Provini F., Plazzi G., Tinuper P., Vandi S., Lugaresi E., Montagna P. // *Brain*. – 1999. – Vol.122. – P.1017–1031.
- Puligheddu M., Melis M., Pillolla G., et al. // *Epilepsia*. – 2017. – Vol.58. – P.1762–1770.
- Rheims S., Rylvin P., Scherer C., et al. // *Epilepsia*. – 2008. – Vol.49. – P.2030–2040.
- Sansoni V., Forcella M., Mozzi A., et al. // *PloS one*. – 2013. – Vol.8, N4.
- Scheffer I.E., Heron S.E., Regan B.M., et al. // *Ann. Neurol.* – 2014. – Vol.75. – P.782–787.
- Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. // *Epilepsia*. – 2017. – Vol.58, N4. – P.512–521.
- Scheffer I.E., Bhatia K.P., Lopes-Cendes I., et al. // *Lancet*. – 1994. – Vol.343, N8896. – P.515–517.
- Steinlein O.K., Stoodt J., Mulley J., et al. // *Epilepsia*. – 2000. – Vol.41, N5. – P.529–535.
- Steinlein O.K., Mulley J.C., Propping P., et al. // *Nat. Genet.* – 1995. – Vol.11. – P.201–203.
- Tharp B.R. // *Epilepsia*. – 1972. – Vol.62. – P.627–642.
- Tinuper P., Bisullia F. // *Seizure*. – 2017. – Vol.44. – P.87–92.
- Tomonoh Y., Yasumoto S., Ihara Y., et al. // *Seizure*. – 2011. – Vol.20. – P.583–585.
- Tsai M.N., Chan C.K., Chang Y.C., et al. // *Clin. Genet.* – 2017. – Vol.92, N4. – P.397–404.
- Vigevano F., Fusco L. // *Epilepsia*. – 1993. – Vol.34, N1. – P.110–119.
- Wada J.A., Purves S.J. // *Epilepsia*. – 1984. – Vol.25, N12. – P.668.

Поступила 14.11.2018 г.

#### ЭТО ИНТЕРЕСНО ЗНАТЬ

#### M<sub>H</sub> ЭКСПЕРТЫ ОПУБЛИКОВАЛИ СПИСОК НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ВРАЧЕБНЫХ ОШИБОК

Британские специалисты опубликовали список наиболее распространенных врачебных ошибок, которые ежегодно совершаются местными работниками здравоохранения. Так, одному мужчине вместо кисты хирурги вырезали яички, а женщина лишилась фаллопиевых труб, ложась на операцию по удалению аппендикса. Известны случаи, когда медики удаляли совершенно здоровые ребра, ноги, глаза и коленные суставы, а также проводили операции на пациентах с диабетом, которым не давали инъекции инсулина, что является смертельно опасным для них.

Цифры показывают, что в течение последних 4 лет жертвами непоправимых ошибок хирургов стали более 1180 людей. Из них 400 пострадали в результате удаления не тех органов и частей тела, в то время как в теле 420 пациентов врачи забывали посторонние предметы после операции, в том числе скальпели, иглы и ватные тампоны.

Врачебные ошибки также включали выпадения пациентов из окон, поскольку сотрудники клиник не смогли должным образом закрыть их. Многие пациенты также пострадали от передозировки лекарственных средств и неправильного введения трубок при искусственном кормлении – в частности, трубки ошибочно были введены не в желудок, а в легкие, что грозило смертельным исходом. Нередки случаи, когда пациентам переливали кровь не их группы или устанавливали имплантаты суставов неподходящего типа.

Статистические данные показывают, что сегодня врачебные ошибки происходят так же часто, как и 2 года назад. Извлечение уроков из ошибок, а также использование передового опыта и рекомендаций по предотвращению подобных ошибок должны быть приоритетом каждого медика, подчеркивают эксперты.

Источник: <http://healthvesti.com>