

На правах рукописи

ГАЗАРЯН ЛИЛИТ МГЕРОВНА

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ
NMDA- РЕЦЕПТОРОВ И НЕЙРЕГУЛИНА-1
В РАЗВИТИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь, 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры неврологии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России

Селянина Наталия Васильевна

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры факультетской терапии № 2,
профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России

Соснин Дмитрий Юрьевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета
ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»
Минздрава России

Власов Павел Николаевич

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической
нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО
«КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России

Дмитренко Диана Викторовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж)

Защита состоится «___» _____ 20__ года в _____ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.052.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.psmu.ru, с авторефератом на сайтах www.psmu.ru и www.vak.minobrнауки.gov.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 20__ года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Шулятникова Оксана Александровна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Изучение этиологии эпилепсии, как одного из распространенных заболеваний нервной системы, продолжает привлекать внимание исследователей благодаря внедрению новых молекулярно-биохимических возможностей. Среди многочисленных факторов риска, способствующих развитию эпилепсии, особое место занимает черепно-мозговая травма (ЧМТ) (Курбанов А.А, 2015 г). Пароксизмальные состояния, возникающие в остром периоде ЧМТ, зачастую имеют неэпилептический характер, что приводит к неверной диагностике эпилепсии и, соответственно, к лечению. Известно, что эпилепсия формируется в результате сочетания наследственной предрасположенности и повреждающих факторов внешней среды. На сегодняшний день установлена генетическая природа многих идиопатических форм эпилепсии, в частности юношеской миоклонической, детской и юношеской абсансной эпилепсии и т.д. Учитывая проблему гипердиагностики посттравматической эпилепсии (ПТЭ), чрезвычайно важен поиск лабораторных и генетических маркеров, дающих возможность оценки индивидуального риска развития данного осложнения и определения дальнейшей тактики диагностики и терапии. Особая роль в процессах эпилептогенеза отводится NMDA - рецепторному комплексу. Значимое место занимает изучение полиморфизмов генов *GRIN1* и *GRIN2A*, кодирующих NR1 и NR2 субъединицы NMDA-рецептора. Выявлены мутации гена *GRIN2A* у пациентов с приобретенной афазией с эпилепсией, тяжелой младенческой миоклонической эпилепсией и с электрическим эпилептическим статусом во сне (ESES) (Заваденко Н.Н., Холин А.А., Заваденко А.Н., Мичурина Е.С. 2018, Endele S., Rosenberger G., Geider K., Popp B., Tamer C., Stefanova I., Milh M., Kortum F., Fritsch A., Pientka F.K., Hellenbroich Y., Kalscheuer V.M., 2010). Установлены мутации гена *GRIN1* у пациентов с ранними формами эпилептических энцефалопатий, шизофренией и умственной отсталостью (C. Collins, C. Duff, A.M.V. Duncan, R. Planells-Cases, W. Sun, A. Norremolle, E. Michaelis, M. Montal, R. Worton, M.R., 1994). В результате травматического воздействия формируется очаговое повреждение нейронов, вследствие чего одновременно с апоптозом активируются репаративные процессы, где особая роль отводится нейрегулину-1 (NRG-1). Результаты некоторых исследований демонстрируют участие NRG-1 в регуляции субъединичного состава NMDA-рецепторов (Schillo et al., 2005, A.E. Geddes, X. Huang, K.A. Newell K. A, 2011). Кроме того, NRG-1 увеличивает выделение ГАМК из префронтальной коры и подавляет нейрональную деятельность путем активации тирозинкиназного рецептора ErbB4 (А. Шраттенхольц, 2008), в связи с чем изучение взаимного влияния NRG-1 и генов *GRIN1* и *GRIN2A* позволит предположить участие данного нейротрофина в формировании

посттравматического эпилептогенного очага и возможность использования таргетной терапии.

Степень разработанности темы. Современные аспекты прогнозирования развития эпилепсии после перенесенной черепно-мозговой травмы, вопросы посттравматического эпилептогенеза, а также возможности ранней терапии посттравматической эпилепсии недостаточно изучены. Огромная роль в эпилептогенезе отводится NMDA-рецепторному комплексу. Возможно, что именно мутации генов *GRIN1* и *GRIN2A*, кодирующих субъединицы NMDA-рецепторов, играют важную роль в формировании ПТЭ. На сегодняшний день отсутствуют данные научных исследований, посвященных изучению мутаций генов, способствующих развитию эпилепсии в результате перенесенной ЧМТ. Помимо этого, интересна роль нейротрофических факторов, активируемых в результате церебральной травмы, которые также могут участвовать в процессе посттравматического эпилептогенеза, в частности нейрегулин-1. Встречаются единичные исследования, посвященные изучению нейрегулина-1 у пациентов с перенесенной ЧМТ. По данным некоторых исследований установлено, что под влиянием нейрегулина-1 восстанавливается клеточная популяция в зоне вторичного посттравматического повреждения вещества головного мозга. Известно, что нейрегулин-1 влияет на субъединичный состав NMDA-рецепторов и стимулирует высвобождение ГАМК, тем самым подавляя возбуждающую активность нейронов. Учитывая возможное воздействие нейрегулина-1 на субъединичный состав NMDA-рецепторов, перспективно изучение данного нейротрофина в контексте взаимодействия с полиморфизмами генов *GRIN1* и *GRIN2A*. **Гипотеза:** однонуклеотидные полиморфизмы rs 1126442 гена *GRIN1*, rs 1969060 гена *GRIN2A* ассоциированы с риском развития посттравматической эпилепсии и сопряжены с количественным содержанием нейропептида нейрегулин-1.

Цель – изучить роль полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1*, rs 1969060 гена *GRIN2A* и нейротрофического фактора нейрегулина-1 в формировании посттравматической эпилепсии.

Задачи:

1. Изучить клиничко-функциональные проявления посттравматической эпилепсии в сопоставлении с генетической эпилепсией.
2. Определить ассоциации аллелей и генотипов полиморфизмов rs 1126442 *GRIN1* и rs 1969060 *GRIN2A* с риском развития и клиническими проявлениями эпилепсии после перенесенной черепно-мозговой травмы.
3. Провести сравнительный клиничко-генетический анализ между посттравматической и генетической эпилепсией.

4. Изучить количественное содержание нейрегулина-1 сыворотки крови и его корреляционные клиничко-лабораторные взаимосвязи у пациентов с посттравматической эпилепсией.

5. Разработать алгоритм ранней диагностики посттравматической эпилепсии и сформулировать дифференциально-диагностические критерии посттравматической и генетической эпилепсии.

Научная новизна. Впервые проведено генотипирование полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* у пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией. Выявлены ассоциации аллелей, генотипов, гаплотипов с риском развития посттравматической эпилепсии. У пациентов с эпилепсией и здоровых лиц установлено достоверное преобладание аллели G rs 1126442 гена *GRIN1* и аллели G rs 1969060 гена *GRIN2A*. Впервые выявлены ассоциации гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с риском развития ПТЭ (патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии» № 2019143381 от 30.06.2020 г). Впервые установлено влияние сочетания аллелей G (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*); а также аллелей A (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*) на риск развития ПТЭ.

Впервые проведено исследование нейрегулина-1 сыворотки крови у пациентов с посттравматической и генетической эпилепсией. Доказано, что уровень сывороточного нейрегулина-1 может служить дифференциальным критерием между ПТЭ и ГЭ (Патент на изобретение "Способ дифференциальной диагностики посттравматической и идиопатической эпилепсии» № 2682175 от 15.03.2019 г). Установлено, что у пациентов с ПТЭ при более низкой концентрации сывороточного нейрегулина-1 наблюдаются более частые эпилептические припадки.

В проведенном исследовании установлена вероятность взаимодействия нейрегулина-1 с субъединичным составом NMDA-рецепторов и возможного участия в процессе эпилептогенеза. Выявлена обратная ассоциативная связь носительства гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1 у пациентов с ПТЭ.

Теоретическая значимость: Данное исследование внесло вклад в изучение новых аспектов патогенеза посттравматической эпилепсии, заключающихся в ассоциации гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с риском развития эпилепсии в результате перенесенной черепно-мозговой травмы. Определение количественного содержания нейрегулина-1 и установленная ассоциативная связь данного нейротрофина с

гетерозиготным генотипом G/A и вариантным генотипом A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* позволяет предположить возможное участие нейрегулина-1 в процессах эпилептогенеза.

Практическая значимость. Установлена ассоциация гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с риском развития эпилепсии, что позволило рассчитать индивидуальный риск развития (ИРР) данного осложнения после перенесенной ЧМТ (Патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии» № 2019143381 от 30.06.2020 г) и прогнозировать развитие ПТЭ. ИРР может быть использован в качестве дополнительного диагностического критерия ПТЭ (Рационализаторское предложение № 2772 от 09.10.2018 г: «Усовершенствование диагностических критериев посттравматической эпилепсии»), а также служить основой для разработки персонализированного подхода к превентивной терапии.

Доказана целесообразность определения сывороточного нейрегулина-1 у пациентов с эпилептическим синдромом, возникшим после травмы головного мозга с целью дифференциальной диагностики посттравматической и генетической форм (Патент на изобретение "Способ дифференциальной диагностики посттравматической и идиопатической эпилепсии» № 2682175 от 15.03.2019 г).

Методология и методы исследования. В работе использованы следующие методы: аналитический («случай-контроль»); клинический, включающий в себя сбор анамнестических данных, неврологический и соматический осмотр пациентов, когнитивно-эмоциональное тестирование; молекулярно-генетический (определение полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 *GRIN2A*), лабораторный (определение количественного содержания нейрегулина-1 в сыворотке крови методом ИФА) и статистический методы. Основными методологическими характеристиками работы являются валидность, системность, комплексность, целостность и объективность.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов, перенесших черепно-мозговую травму, носительство гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* ассоциировано с риском развития посттравматической эпилепсии. Сочетание аллелей G (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*), а также аллелей A (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*) сопряжено с риском развития посттравматической эпилепсии.
2. У пациентов с посттравматической эпилепсией определяется повышенное количественное содержание нейрегулина-1 сыворотки крови по сравнению с генетической эпилепсией, что может быть использовано в качестве дифференциального диагностического критерия данных

форм заболевания. Уровень сывороточного нейрегулина-1 ассоциирован с тяжестью полученной ЧМТ и частотой эпилептических припадков при посттравматической эпилепсии.

3. У пациентов с посттравматической эпилепсией выявлена обратная ассоциативная связь однонуклеотидного полиморфизма rs 1969060 *GRIN2A* с сывороточным уровнем нейрегулина-1, что предполагает взаимное участие данной точечной мутации и нейротрофического фактора нейрегулина-1 в процессе посттравматического эпилептогенеза.

Личный вклад соискателя в получение научных результатов, изложенных в диссертации. Личное участие автора осуществлялось на этапах планирования диссертационной работы, аналитического обзора литературы по изучаемой тематике, клинического обследования пациентов. Автор самостоятельно вела первичную документацию, анализировала полученные клинические данные, данные дополнительных методов исследования и результатов иммуноферментных и молекулярно-генетических показателей, проводила статистическую обработку полученного материала. Автором лично проведена пробоподготовка образцов для постановки полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и реакции иммуноферментного анализа. Выражаем благодарность заведующему лабораторией иммуногенетики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» к.м.н. Кривцову А.В. за помощь в проведении ПЦР и зав. отделением лаборатории «МедЛабЭкспресс», к.м.н. Ненашевой О.Ю. за помощь в проведении ИФА. Полученные результаты автором обобщены самостоятельно, подготовлены материалы к публикации, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности результатов исследования. На достоверность результатов исследования указывает репрезентативность выборки, научный дизайн, использование современных клинико-лабораторных, инструментальных и современных статистических методов, приемлемых для медицинских исследований.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на конференциях регионального («Молодая наука – практическому здравоохранению, г. Пермь, 2017 и 2019 гг., «Научная сессия ПГМУ», г. Пермь, 2018 г.), всероссийского («Неврологические чтения в Перми», г. Пермь, 2017 и 2018, 2019, 2020 гг., II-м Всероссийском съезде неврологов и психиатров, г. Нижний Новгород, 2018 г., V-й Всероссийской (с международным участием) научно-практической конференции "Бехтеревские чтения-2019", г. Казань, 2019 г.) уровней.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 статьи и 1 тезисы в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации и 1 статья

в международной базе цитирования Scopus. Получены патент на изобретение Российской Федерации "Способ дифференциальной диагностики посттравматической и идиопатической эпилепсии" № 2682175 от 15.03.2019 г.; патент на изобретение «Способ прогнозирования индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии» №2019143381 от 30.06.2020 г., рационализаторское предложение «Усовершенствование диагностических критериев посттравматической эпилепсии» № 2772 от 09.10.2018 г.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты используются в работе Пермского консультативно-диагностического центра неврологии и эпилепсии «Эпицентр» (ООО ЕС "Медиум") и в ГБУЗ ПК "Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн". Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре неврологии и медицинской генетики и кафедре факультетской терапии №2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России при проведении практических занятий со студентами лечебного, медико-профилактического и педиатрического факультетов, а также ординаторами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 185 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Список литературы включает 132 отечественных и 88 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 52 таблицами, 38 рисунками.

Связь исследования с планом НИР. Работа выполнена на кафедре неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России в соответствии с планом НИР и этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол диссертационного исследования одобрен Комитетом по этике при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России (протокол №4 от 24.04.19).

Основное содержание работы

Проведено простое одномоментное исследование по типу «случай-контроль» 207 пациентов (61 женщина и 146 мужчин) на базе ГАУЗ ПК «Пермского краевого клинического госпиталя для ветеранов войн», ГБУЗ ПК "Ордена "Знак Почета" Пермской краевой клинической больницы» и Пермского консультативно-диагностического центра неврологии и эпилепсии «Эпицентр» в возрасте от 18 до 75 лет, средний возраст составил 38 [27,0; 48,0] лет. Всех испытуемых разделили на 3 группы: основную составили пациенты с

посттравматической эпилепсией (n=69), группы сравнения представили пациенты с перенесенной ЧМТ без последующего развития эпилепсии (n=67) и пациенты, страдающие генетической формой эпилепсии (n=71). В контрольную группу вошли здоровые лица (n=61), сопоставимые с основной группой и группами сравнения по полу и возрасту.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и более, наличие верифицированного диагноза посттравматической и генетической эпилепсии, установленный согласно международной классификации эпилепсии (ILAE) от 2017 г.; наличие черепно-мозговой травмы в анамнезе (отдаленный период) различной степени тяжести, в том числе и без развития эпилепсии, отсутствие сопутствующей патологии, письменное согласие на участие в исследовании, которое отражает информированность участников и добровольность их согласия.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет, употребление алкоголя и наркотических веществ, получение травмы в состоянии алкогольного опьянения; возраст старше 75 лет, сопутствующая неврологическая патология до дебюта эпилепсии, беременность. В основную группу (группу пациентов с ПТЭ) не входили пациенты с эпилептическими припадками, дебютирующими до ЧМТ, инфекционными и нервно-дегенеративными заболеваниями центральной нервной системы, новообразованиями и пороками развития головного мозга, отказ пациента от участия в исследовании.

В ходе исследования проводилось клиническое обследование, анализ жалоб, анамнеза, данных дополнительных методов исследования, нейропсихологическое и психометрическое исследование, забор крови для иммуноферментного и генетического анализов (рисунок 1).

Методы исследования. Комплексное клинико-неврологическое обследование включало в себя сбор анамнестических данных с детальным описанием жалоб, анамнеза, пароксизмального события и оценку неврологического статуса по общепринятой схеме. Каждый пациент проходил психометрическое тестирование с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), теста Спилбергера-Ханина для определения уровня реактивной и личностной тревожности. Когнитивные нарушения пациентов определялись при помощи краткой оценочной шкалы психического статуса (MMSE), батареи лобной дисфункции (FAB) и теста запоминания 5 слов. Проводилась оценка электроэнцефалографических данных для выявления очаговой пароксизмальной активности и нейровизуализационных исследований (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Уровень нейрегулина-1 в сыворотке пациентов исследовался методом твердофазного ИФА с использованием стандартных наборов тест-систем ELISA (Китай), фирмы Cloud-Clone Corp. Генотипирование образцов ДНК венозной крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с

использованием наборов праймеров и зондов TaqMan® SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific Applied Biosystems, США), где в качестве праймеров использованы участки ДНК: гена *GRIN2A* (rs 1969060) и гена *GRIN1* (rs 1126442).

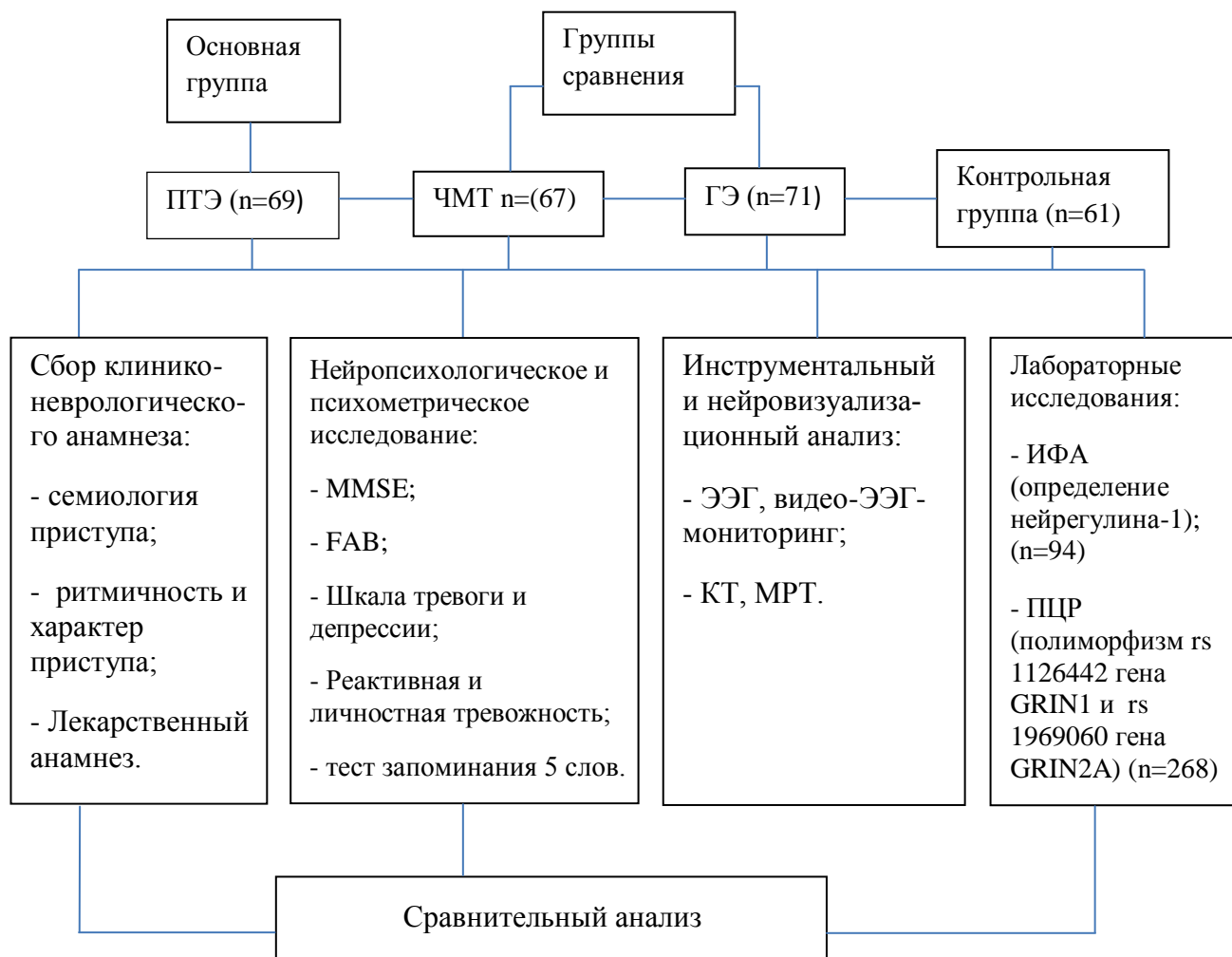


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Статистическая обработка результатов. Мощность объема выборки для каждого из полиморфизмов рассчитана с учетом их характеристик при помощи онлайн калькулятора GAS Power Calculator. Математическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программного пакета Statistica 10,0 (Statsoft, США). Использовались методы описательной статистики с расчетом значения медианы (Me) и квартилей (Q₁;Q₂). Для сравнения двух независимых групп использован U-критерий Манна-Уитни, в случае множественного сравнения - H-критерий Краскелла-Уоллиса. Для оценки взаимосвязи показателей в одной выборке использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Анализ ассоциаций количественных признаков с генотипом, а также множественный анализ частоты встречаемости аллелей проведен с помощью программного обеспечения SNPstats (Institut Català d'Oncologia, Испания).

Результаты и обсуждение

На момент осмотра пациенты с ПТЭ предъявляли жалобы на страх возникновения приступа (n=67), головные боли (n=56), снижение памяти (n= 57), раздражительность (n=40), в меньшей степени указывали на снижение внимания (n=23), тревожность (n=7) и утомляемость (n=13). В структуре жалоб пациентов с ГЭ также преобладали страх приступа (n=63), головные боли (n=52) и снижение памяти (n=40). Пациенты, перенесшие ЧМТ без последующего развития эпилепсии, отмечали раздражительность (n=38) и снижение памяти (n=39).

При анализе анамнеза пациентов с ПТЭ выяснилось, что в остром периоде ЧМТ в 12 случаях выявлялись эпидуральные, а у 13 - субдуральные гематомы, несколько реже встречались внутримозговые гематомы (n=9); в единичных случаях наблюдались проникающие ранения черепа (n=1), разможжения (n=1) вещества мозга, которые, возможно принимали участие в формировании посттравматического эпилептогенного очага.

В клинической картине у большей части пациентов с ПТЭ встречались фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические (n=52), реже наблюдались фокальные припадки (n=7) и билатеральные тонико-клонические припадки (n=17). У пациентов с генетической эпилепсией, в отличие от пациентов с ПТЭ, преобладали изолированные билатеральные тонико-клонические приступы (n=53).

Классическая оценка неврологического статуса не выявила патологических изменений у большинства обследованных. 20 пациентов с ПТЭ имели нарушения в двигательной сфере в виде левостороннего и правостороннего гемипареза, тетрапареза. У 9 человек выявлен атактический синдром, речевые нарушения (моторная, сенсо-моторная афазия, дизартрия) констатированы у 3 больных. У 2 пациентов в группе ГЭ наблюдался гемипарез, развившийся в результате черепно-мозговой травмы, полученной во время билатерального тонико-клонического приступа. Легкий атактический синдром выявлен у 5 человек. У 33 пациентов с ЧМТ без развития эпилепсии очаговой неврологической симптоматики не отмечалось, однако у 10 человек в клинической картине констатированы нарушение координации движений, гемипарез, нарушение речи в виде дизартрии у 4 пациентов. Кроме этого, у 9 пациентов выявлены дисфункции черепных нервов. Один пациент находился в вегетативном состоянии.

Большая часть больных с ПТЭ (n=66) и ГЭ (n=67) принимали противоэпилептические препараты, лечение проводилось в основном в режиме монотерапии (n=48 и n=52

соответственно) с использованием препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, топирамата, леветирацетама, фенобарбитала и окскарбазепина. При неэффективности монотерапии у 18 пациентов с ПТЭ и у 15 человек с ГЭ использовалась дуотерапия.

По данным МРТ и КТ у пациентов с ПТЭ выявлялись структурные изменения вещества головного мозга в виде корковой атрофии (n=10), кистозных изменений (n=3), признаков наружной гидроцефалии (n=5), дистрофических изменений (n=4), контузионно-геморрагических очагов (n=2), кистозно-глиозных изменений (n=3), признаков лейкоареоза (n=1), cerebellarной атрофии (n=1), гигромы (n=1) и последствий оскольчатых ранений (n=1).

У 6 пациентов с перенесенной церебральной травмой без развития эпилепсии обнаружены кистозно-глиозные изменения, кистозные изменения (n=4), корковая атрофия (n=2), признаки наружной гидроцефалии (n=4), контузионно-геморрагические очаги (n=5), признаки лейкоареоза (n=1), cerebellarная атрофия (n=3), гигрома (n=1) и последствия оскольчатых ранений (n=1). У 7 пациентов с ГЭ выявлены кистозные изменения, у 3 человек корковая атрофия, признаки наружной гидроцефалии обнаружены у 4 человек, латероventрикулоасимметрия у 2 пациентов и дистрофические изменения у 4 пациентов.

У 30 пациентов с ПТЭ и у 21 пациента с ГЭ при электроэнцефалографическом исследовании, выполненном в состоянии активного бодрствования, регистрировалась нормальная биоэлектрическая активность. Однако у 18 пациентов с ПТЭ зафиксирована эпилептиформная активность различной локализации и признаки органических изменений вещества мозга в виде продолженных региональных и диффузных замедлений (n=20). Генерализованная эпилептиформная активность отмечена у 28 пациентов с ГЭ, также в данной группе у 4 человек обнаружено периодическое региональное замедление в лобно-центральных отведениях.

Результаты когнитивно-эмоционального тестирования среди всех испытуемых представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 - Показатели когнитивного статуса в изучаемых группах

Группы Исследования	MMSE (баллы)	FAB (баллы)	Тест запоминания 5 слов (баллы)
ПТЭ	28 [27;29]*^	16 [14;17]*^	8 [8;9]*^
ГЭ	28[26;29]*^	16 [13;18]*^	9 [8;9]
ЧМТ	29 [28;30]*	17 [16;18]*	9 [8;9]
Контрольная группа	30 [30;30]	18[18;18]	10 [10;10]

* - статистическая значимость различий с контрольной группой

^ - статистическая значимость различий с группой пациентов с ЧМТ, без формирования эпилепсии

Таблица 2 - Показатели эмоционального статуса в исследуемых группах

Группа	Реактивная тревожность (баллы)	Личностная тревожность (баллы)	Шкала тревоги (HADS) (баллы)	Шкала депрессии (HADS) (баллы)
ПТЭ	47 [42;50]*^	48[40;55]*^	6[4;7]	5 [3;8]
ГЭ	46 [40;50]*^	50,5[44;56]*^	5[4;8]	5 [3;8]
ЧМТ	43,5[38;47]	44,5[36;52]	5 [3;8]	4 [2; 7]
Контрольная группа	39,5[33,5;46,5]	39,5[35,5;50,5]	5[3;8]	3 [2;5]

* - статистическая значимость различий с контрольной группой

^ - статистическая значимость различий с группой пациентов с ЧМТ, без формирования эпилепсии

В результате генотипирования установлено следующее распределение генотипов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A*. У пациентов с ПТЭ и ГЭ преобладал гетерозиготный генотип G/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготный генотип G/A rs 1969060 гена *GRIN2A*. У пациентов с перенесенной ЧМТ без развития эпилепсии установлено преобладание гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гомозиготного генотипа G/G rs 1969060 гена *GRIN2A*. В контрольной группе отмечено преобладание гомозиготного генотипа G/G rs 1126442 гена *GRIN1* и гомозиготного генотипа G/G rs 1969060 гена *GRIN2A*.

В ходе исследования установлено, что у пациентов с ПТЭ преобладал гетерозиготный генотип G/A и A/A rs 1126442 гена *GRIN1* по общей, доминантной и сверхдоминантной моделям наследования (таблица 3).

Таблица 3 - Ассоциации носительства генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с наличием ПТЭ

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа	Основная группа, ПТЭ	OR (95% CI)	P Степень значимости
Общая	G/G	42(68,8%)	28 (40,6%)	1,00	0,0047*
	G/A	14 (22, 9%)	32 (46,4%)	3,43 (1,56-7,55)	
	A/A	5 (8,2%)	9 (13%)	2,70 (0,82-8,90)	
Доминантная	G/G	42 (68,8 %)	28 (40,6%)	1,00	0,0011*
	G/A-A/A	19 (31,1%)	41 (59,4%)	3,24 (1,57-6,68)	
Рецессивная	G/G-G/A	56 (91,8 %)	60 (87 %)	1,00	0,57
	A/A	5 (8,2%)	9 (13%)	1,68 (0,53-5,32)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	47 (77%)	37 (3,6%)	1,00	0,0048*
	G/A	14 (22,9%)	32 (46,4%)	2,90 (1,36-6,22)	

OR – отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал. *P<0,05

Помимо этого выявлено преобладание гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* по сверхдоминантной модели наследования ($p=0,0017$) у пациентов с ПТЭ (таблица 4).

Таблица 4 - Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* с наличием ПТЭ

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа	Основная группа, ПТЭ	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	40(65,6%)	21 (30,4%)	1,00	3e-04
	G/A	14 (22,9%)	34 (49,3%)	4,63 (2,04-10,46)	
	A/A	7 (11,5%)	14 (20,3%)	3,81 (1,33-10,88)	
Доминантная	G/G	40 (65,6 %)	21 (30%)	1,00	1e-04
	G/A-A/A	21 (34,4%)	48 (69,9%)	4,35 (2,09-9,09)	
Рецессивная	G/G-G/A	54 (88,5 %)	55 (79,7%)	1,00	0,17
	A/A	7 (11,5%)	14 (20,3%)	1,96 (0,74-5,24)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	47 (77%)	35 (50,7%)	1,00	0,0017*
	G/A	14 (22,9%)	34 (49,3%)	3,26 (1,52-6,98)	

OR – отношение шансов, 95% CI – доверительный интервал. * $P<0,0001$

В работе определено, что у пациентов с генетической эпилепсией преобладает гетерозиготный генотип G/A rs 1126442 гена *GRIN1* по общей и сверхдоминантной, а также гетерозиготный генотип G/A и гомозиготный генотип A/A по доминантной моделям наследования, как показано в таблице 5.

Таблица 5 - Ассоциации носительства генотипов полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* с наличием генетической эпилепсии

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ГЭ	Контрольная группа	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	30(42,2%)	42 (68,8%)	1,00	0,0062*
	G/A	34 (47,9%)	14 (22,9%)	0,29 (0,13-0,64)	
	A/A	7 (9,9%)	5 (8,2%)	0,51 (0,15-1,76)	
Доминантная	G/G	30 (42,2 %)	42 (68,8%)	1,00	0,002*
	G/A-A/A	41 (57,8%)	19 (31,1 %)	0,33 (0,16-0,68)	
Рецессивная	G/G-G/A	64 (90,51%)	56 (91,8%)	1,00	0,74
	A/A	7 (9,9%)	5 (8,2%)	0,82 (0,25-2,72)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	37 (52,1%)	47 (77%)	1,00	0,0027*
	G/A	34 (47,9%)	14 (22,9%)	0,32 (0,15-0,69)	

OR – отношение шансов, 95% CI – доверительный интервал. * $P<0,05$

При генотипировании полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* у больных ГЭ наблюдалось преобладание гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A по общей, доминантной и гетерозиготного генотипа G/A по сверхдоминантной моделям наследования (таблица 6).

Таблица 6 - Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* с наличием генетической эпилепсии

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ГЭ	Контрольная группа	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	7 (9,9%)	40 (65,6%)	1,00	<0,0001*
	G/A	58 (81,7%)	14 (22,9%)	0,04 (0,02-0,11)	
	A/A	6 (8,4%)	7 (11,5%)	0,20 (0,05-0,79)	
Доминантная	G/G	7 (9,9 %)	40 (65,6%)	1,00	<0,0001*
	G/A-A/A	64 (90,1%)	21 (34,4 %)	0,06 (0,02-0,15)	
Рецессивная	G/G-G/A	65 (91,5%)	54 (88,5%)	1,00	0,56
	A/A	6 (8,4%)	7 (11,5%)	1,40 (0,45-4,43)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	13 (18,3%)	47 (77%)	1,00	<0,0001*
	G/A	58 (81,7%)	14 (22,9%)	0,07 (0,03-0,16)	

OR – отношение шансов, 95% CI – доверительный интервал. *P<0,05

При сравнительном анализе между генотипическими частотами полиморфизма rs 1126442 гена *GRIN1* достоверных различий между пациентами с посттравматической и генетической эпилепсией не обнаружено ($p>0,05$).

Однако при сравнении генотипических частот полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* (таблица 7) установлено достоверное преобладание гетерозиготного генотипа G/A по сверхдоминантной модели наследования, а также преобладание вариантного генотипа A/A и гетерозиготного генотипа G/A по доминантной модели наследования среди пациентов с ГЭ. У пациентов с ПТЭ преобладал вариантный генотип A/A по рецессивной модели наследования.

При сравнении генотипических частот полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* у пациентов с ПТЭ и перенесенной ЧМТ без последующего развития данного осложнения установлено преобладание гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* по доминантной ($p=0,011$) и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* по общей моделям наследования ($p=0,037$) у пациентов с ПТЭ. Достоверных различий по полиморфизму rs 1126442 гена *GRIN1* между всеми испытуемыми нами не обнаружено ($p>0,05$).

Таблица 7 - Сравнительный анализ генотипических частот полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* у пациентов с ГЭ и ПТЭ

Модель наследования	Генотип	Пациенты с ГЭ	Пациенты с ПТЭ	OR (95% CI)	P Степень значимости
Общая	G/G	7 (9,9%)	21 (30,4%)	1,00	2e-04
	G/A	58 (81,7%)	34 (49,3%)	0,20 (0,08-0,51)	
	A/A	6 (8,4%)	14 (20,3%)	0,78 (0,22-2,81)	
Доминантная	G/G	7 (9,9 %)	21 (30,4%)	1,00	0,002*
	G/A-A/A	64 (90,1%)	48 (69,6%)	0,25 (0,10-0,64)	
Рецессивная	G/G-G/A	65 (91,5%)	55 (79,7%)	1,00	0,043*
	A/A	6 (8,4%)	14 (20,3%)	2,76 (0,99-7,66)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	13 (18,3%)	35 (50,7%)	1,00	<0,0001*
	G/A	58 (81,7%)	34 (49,3%)	0,22 (0,10-0,47)	

OR – отношение шансов, 95% CI – доверительный интервал. *P<0,05

Опираясь на полученные данные можно предположить, что среди пациентов - носителей гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* в результате перенесенной ЧМТ (независимо от ее тяжести) увеличивается риск развития ПТЭ (патент на изобретение «Способ прогнозирования индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии» №2019143381 от 30.06.2020 г).

При поиске ассоциативных связей сочетания аллелей генов *GRIN1* и *GRIN2A* с риском развития посттравматической эпилепсии установлена связь сочетания аллелей G (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*), а также сочетание аллелей A (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*) с большим риском развития ПТЭ. Меньший риск развития ПТЭ предполагается при сочетании аллелей A (*GRIN1*) и G (*GRIN2A*), что продемонстрировано в таблице 8.

Таблица 8 - Множественный анализ частоты встречаемости аллелей генов *GRIN1* и *GRIN2A* и его ассоциации с наличием ПТЭ

№	GRIN 1	GRIN 2A	Частота встречаемости общая	Частота встречаемости в группе пациентов с ПТЭ	Частота встречаемости в контрольной группе	OR (95% CI)	Степень значимости p
1	G	G	0,5099	0,664	0,3517	1,0	--
2	G	A	0,2059	0,1393	0,286	2,88(1,39-5,94)	0,005*
3	A	G	0,1439	0,1065	0,199	2,43 (1,15-5,11)	0,021*
4	A	A	0,1407	0,0902	0,1633	3,07 (1,27-7,43)	0,014*

*P<0,05

В данном исследовании выявлена ассоциативная связь сочетания аллелей G (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*) с большим риском развития ГЭ и в меньшей степени риск развития ГЭ можно прогнозировать при сочетании аллелей A (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*) (таблица 9).

Таблица 9 - Множественный анализ частоты встречаемости аллелей *GRIN1* и *GRIN2A* и его ассоциации с наличием ГЭ

№	<i>GRIN1</i>	<i>GRIN2A</i>	Частота встречаемости общая	Частота встречаемости в группе пациентов с ГЭ	Частота встречаемости в контрольной группе	OR (95%CI)	P
1	G	G	0,5187	0,3544	0,664	1,0	--
2	G	A	0,2086	0,3076	0,1393	0,23 (0,10-0,52)	7e-04*
3	A	A	0,1627	0,1854	0,0902	0,15 (0,06-0,39)	1e-04*
4	A	G	0,1101	0,1537	0,1065	0,67 (0,27-1,68)	0,4

* P<0,05

При анализе влияния частоты встречаемости генотипов на клиническую картину и выраженность когнитивно-эмоциональных нарушений среди пациентов с эпилепсией установлено, что при носительстве гомозиготного генотипа A/A и гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* у пациентов с ПТЭ и ГЭ в клинической картине преобладают билатеральные тонико-клонические припадки (без достоверной разницы в группах). Также выявлена ассоциативная связь гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* с наличием интериктальной эпилептиформной активности по данным электроэнцефалографического обследования среди пациентов с генетической и посттравматической эпилепсией. Ассоциативных связей изучаемых полиморфизмов генов *GRIN1* и *GRIN2A* с выраженностью когнитивно-эмоциональных нарушений у пациентов с ПТЭ и ГЭ нами не выявлено.

В результате проведенного иммуноферментного анализа установлено, что уровень нейрегулина-1 сыворотки крови у пациентов с ПТЭ оказался равным 45,0 [39,46; 57,96] пг/мл, что достоверно выше, чем у пациентов с перенесенной церебральной травмой без данного вида осложнений (35,14 [30,8; 41,9] пг/мл) и достоверно больше, чем у пациентов с генетической эпилепсией – 32,06 [25,59; 40,69] пг/мл (таблица 10). У пациентов с ГЭ концентрация нейрегулина-1 оказалась достоверно выше в сравнении с контрольной группой (p=0,01).

Таблица 10 - Содержание нейрегулина-1 (пг/мл) в сыворотке крови обследованных

Характеристика	ПТЭ	ЧМТ	ГЭ	Контрольная группа
кол-во обследованных	30	28	25	10
медиана содержания нейрегулина (Ме) и интерквартильный диапазон (25 – 75% процентиль)	45,0* [39,46; 57,96]	35,14* [30,8; 41,9]	32,06 * [25,59; 40,69]	28,64 [25,89; 30,3]

* - статистическая значимость различий с контрольной группой

В связи с полученными данными проведен регрессионный анализ с использованием R-квадрата с целью определения границы количественного содержания изучаемого нейротрофина (нг/мл). Концентрация нейрегулина-1 рассчитана путем экстраполяции полученных данных на калибровочный график, построенный по результатам анализа с серией стандартов. В результате установлено, что при значении нейрегулина-1 от 0 до 0,035 нг/мл диагностируют ГЭ, а при значении показателя от 0,035 нг/мл и выше – ПТЭ. Таким образом, определение концентрации нейрегулина-1 в сыворотке крови позволяет использовать его в качестве дифференциально-диагностического критерия ПТЭ и ГЭ (патент на изобретение «Способ дифференциальной диагностики посттравматической и идиопатической эпилепсии» № 2682175 от 15.03.2019 г», рационализаторское предложение № 2772 от 09.10.2018 г: «Усовершенствование диагностических критериев посттравматической эпилепсии»).

Среди всех пациентов, перенесших ЧМТ в анамнезе, наблюдалась более высокая концентрация нейрегулина-1. У пациентов, получивших ЧМТ тяжелой и средней степени, отмечен более высокий уровень изучаемого нейропептида в сыворотке крови - 40,69 [35,75;48,09] пг/мл и 43,16 [35,76;57,34] пг/мл без достоверной разницы между собой, в отличие от пациентов, перенесших легкую ЧМТ - 35,75 [32,06; 40,69] пг/мл (рисунок 2).

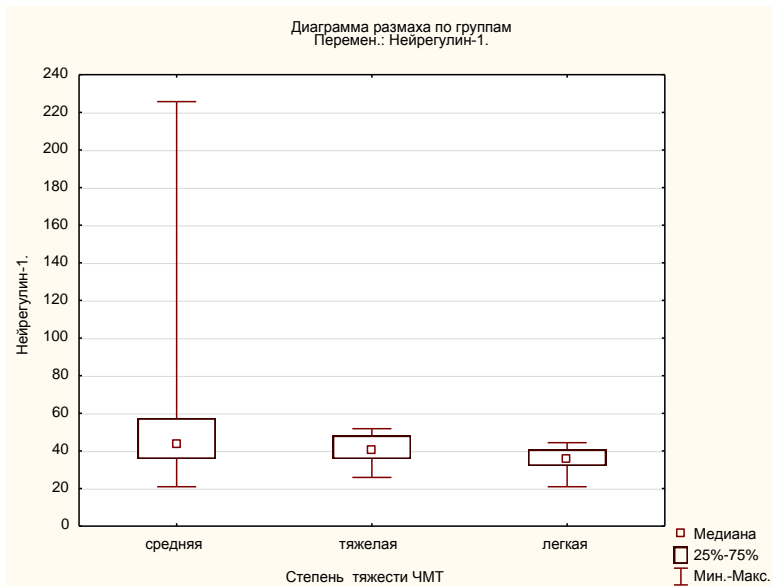


Рисунок 2 - Сывороточное содержание нейрегулина-1 в зависимости от степени тяжести полученной в анамнезе ЧМТ

Установлена обратная корреляционная связь ($r=-0,369$, $p=0,04$) между количественным содержанием нейрегулина-1 сыворотки крови и частотой приступов у пациентов с ПТЭ (рисунок 3). При этом у пациентов с ГЭ корреляционной связи между частотой припадков и концентрацией нейрегулина-1 не получено ($r=-0,0073$, $p=0,97$). Достоверных корреляционных связей между уровнем нейрегулина-1 и типом эпилептических приступов, приемом противоэпилептических препаратов, а также с показателями психометрического тестирования нами не выявлено ($p>0,05$).

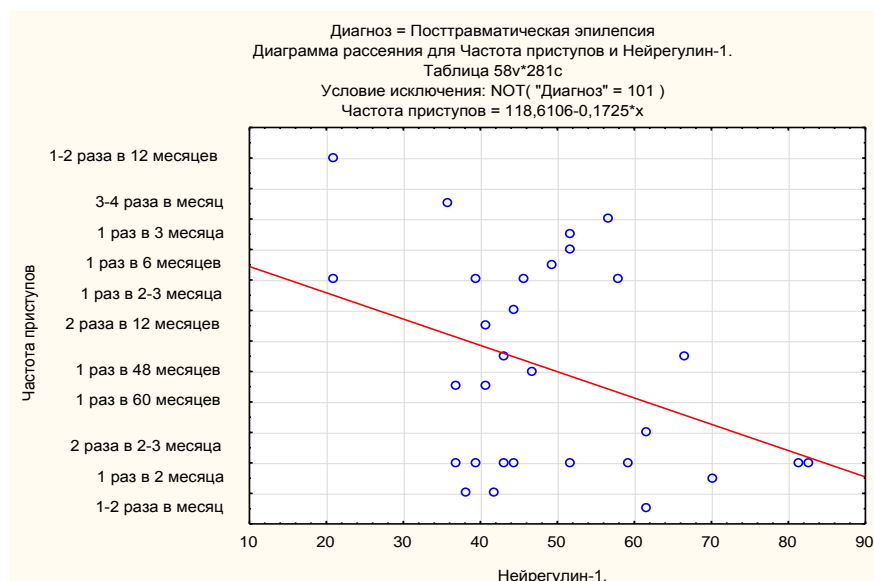


Рисунок 3 - Сывороточное содержание нейрегулина-1 в зависимости от частоты эпилептических припадков среди пациентов с посттравматической эпилепсией

Учитывая функциональную связь нейрегулина-1 и субъединичного состава NMDA-рецепторов, нами проведен поиск ассоциаций генотипов полиморфизмов генов *GRIN1* и *GRIN2A* с количественным содержанием изучаемого нейропептида в сыворотке крови. В группе пациентов с ПТЭ выявлена обратная ассоциативная связь гетерозиготного генотипа G/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1 по общей и сверхдоминантной моделям наследования, а также гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A по доминантной модели наследования, таблица 11. При этом взаимосвязи между генотипами rs 1126442 гена *GRIN1* с нейрегулином-1 у пациентов с ПТЭ нами не получено.

Данный результат позволяет предположить, что носительство гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* ассоциируется не только с риском развития ПТЭ, но и с меньшей выработкой нейрегулина-1, который требуется для подавления повышенной экспрессии NMDA-рецепторов и активации ГАМК-ергической системы, необходимой для подавления процессов посттравматического эпилептогенеза.

Таблица 11 - Ассоциация носительства генотипов полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ПТЭ

Модель наследования	Генотип	Количество пациентов	Среднее значение нейрегулина-1	OR (95% CI)	P
Общая	G/G	6	61,04 (9,8)	0,00	0,04*
	G/A	17	43,88 (2,31)	-17,16 (-29,67- -4,65)	
	A/A	7	48,97 (3,62)	-12,07 (-26,73—2,59)	
Доминантная	G/G	6	61,04 (9,8)	0,00	0,016*
	G/A-A/A	24	45,37 (1,96)	-15,67 (-27,64- -3,71)	
Рецессивная	G/G-G/A	23	48,36 (3,34)	0,00	0,93
	A/A	7	48,97 (3,62)	0,61 (-11,96-13,19)	
Сверх-доминантная	G/G-A/A	13	54,54 (5)	0,00	0,046*
	G/A	17	43,88 (2,31)	-10,66 (-20,64- -0,68)	

OR – отношение шансов, 95% CI – доверительный интервал. * P<0,05

Среди пациентов с ГЭ, а также с перенесенной ЧМТ без последующего развития эпилепсии ассоциативные связи нейрегулина-1 и полиморфизмов rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* не установлены.

На основании полученных результатов, предлагаем алгоритм ранней диагностики ПТЭ (рисунок 4) и критерии дифференциальной диагностики посттравматической и генетической эпилепсии (таблица 12).

ВЫВОДЫ

1. Посттравматическая эпилепсия клинически чаще проявляется в виде фокальных приступов с переходом в билатеральные тонико-клонические.
2. Электроэнцефалографическая картина у пациентов с посттравматической эпилепсией характеризуется дезорганизацией основного ритма, эпилептиформной активностью региональными замедлениями в тета и дельта диапазонах.
3. С риском развития посттравматической эпилепсии ассоциированы: гетерозиготный генотип G/A и A/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготный генотип G/A rs 1969060 гена *GRIN2A*; сочетание аллелей G (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*), аллелей A (*GRIN1*) и A (*GRIN2A*), а также аллелей A (*GRIN1*) и G (*GRIN2A*). При носительстве гетерозиготного генотипа G/A rs 1126442 гена *GRIN1* и гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* увеличивается риск развития генетической эпилепсии.
4. Для пациентов с посттравматической эпилепсией характерен рецессивный тип наследования гена *GRIN2A*, в отличие от генетической эпилепсии с доминантным и сверхдоминантным типами.
5. У пациентов с посттравматической эпилепсией определяется повышенный уровень нейрегулина-1 сыворотки крови, превышающий количественное содержание изучаемого нейротрофина у пациентов с генетической эпилепсией, в связи с чем определение его уровня можно использовать в качестве объективного дифференциального диагностического критерия.
6. У пациентов с посттравматической эпилепсией выявлена обратная ассоциативная взаимосвязь гетерозиготного генотипа G/A и вариантного генотипа A/A rs 1969060 гена *GRIN2A* с количественным содержанием нейрегулина-1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам после полученной черепно-мозговой травмы показано проведение генетического исследования с целью определения индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии в раннем периоде ЧМТ и определения дальнейшей тактики лечения.
2. Генотипирование по однонуклеотидным полиморфизмам rs 1126442 гена *GRIN1* и rs 1969060 гена *GRIN2A* и определение сывороточного нейрегулина-1 рекомендуется

использовать в качестве дифференциально-диагностического критерия между посттравматической и генетической формами эпилепсии.

3. Предложенный алгоритм диагностики посттравматической эпилепсии рекомендуется использовать для определения нозологической принадлежности при наличии впервые возникшего эпилептического припадка после перенесенной черепно-мозговой травмы любой степени тяжести.

Таблица 12 - Дифференциальная диагностика посттравматической и генетической эпилепсии

Признаки	ПТЭ	ГЭ
Наличие ЧМТ	Обязательно	Не исключается
Тяжесть ЧМТ	Любая (чаще средней степени тяжести и тяжелая)	Любая
Дебют заболевания	Чаще первые 18 месяцев после ЧМТ	В любом возрасте (преимущественно подростковый и детский)
Семиологическая характеристика припадка	Чаще фокальные, с переходом в билатеральные тонико-клонические, реже БТКП	Чаще изолированные БТКП, реже фокальные с переходом в БТКП.
Суточная зависимость припадка	Нет	Есть
ЭЭГ паттерны	Регистрация фокального эпилептогенного очага. Продолженное или периодическое региональное или диффузное тета и дельта замедления.	Основной ритм не изменен, чаще регистрируется диффузная эпилептиформная активность.
Нейровизуализация	Структурные посттравматические изменения вещества мозга.	Не исключаются структурные изменения вещества мозга.
Нейрегулин-1	Более 0,035 нг/мл	От 0 до 0,035 нг/мл
Генотипы rs 1126442 <i>GRIN1</i>	Гетерозиготный генотип GA и вариантный генотип AA	Гетерозиготный генотип GA
Генотипы rs 1969060 <i>GRIN2A</i>	Гетерозиготный генотип GA	Гетерозиготный генотип GA и вариантный генотип AA
Ассоциация генотипов rs 1969060 <i>GRIN2A</i> с нейрегулином-1	Обратная ассоциация генотипов GA и AA гена <i>GRIN2A</i> с нейрегулином-1.	Ассоциаций генотипов гена <i>GRIN2A</i> с нейрегулином-1 не обнаружено.
Ассоциация генотипов rs 1126442 <i>GRIN1</i> с нейрегулином-1	Ассоциаций генотипов гена <i>GRIN1</i> с нейрегулином-1 не обнаружено.	Ассоциаций генотипов гена <i>GRIN1</i> с нейрегулином-1 не обнаружено.
Тип наследования	Рецессивный тип	Доминантный и сверхдоминантный тип

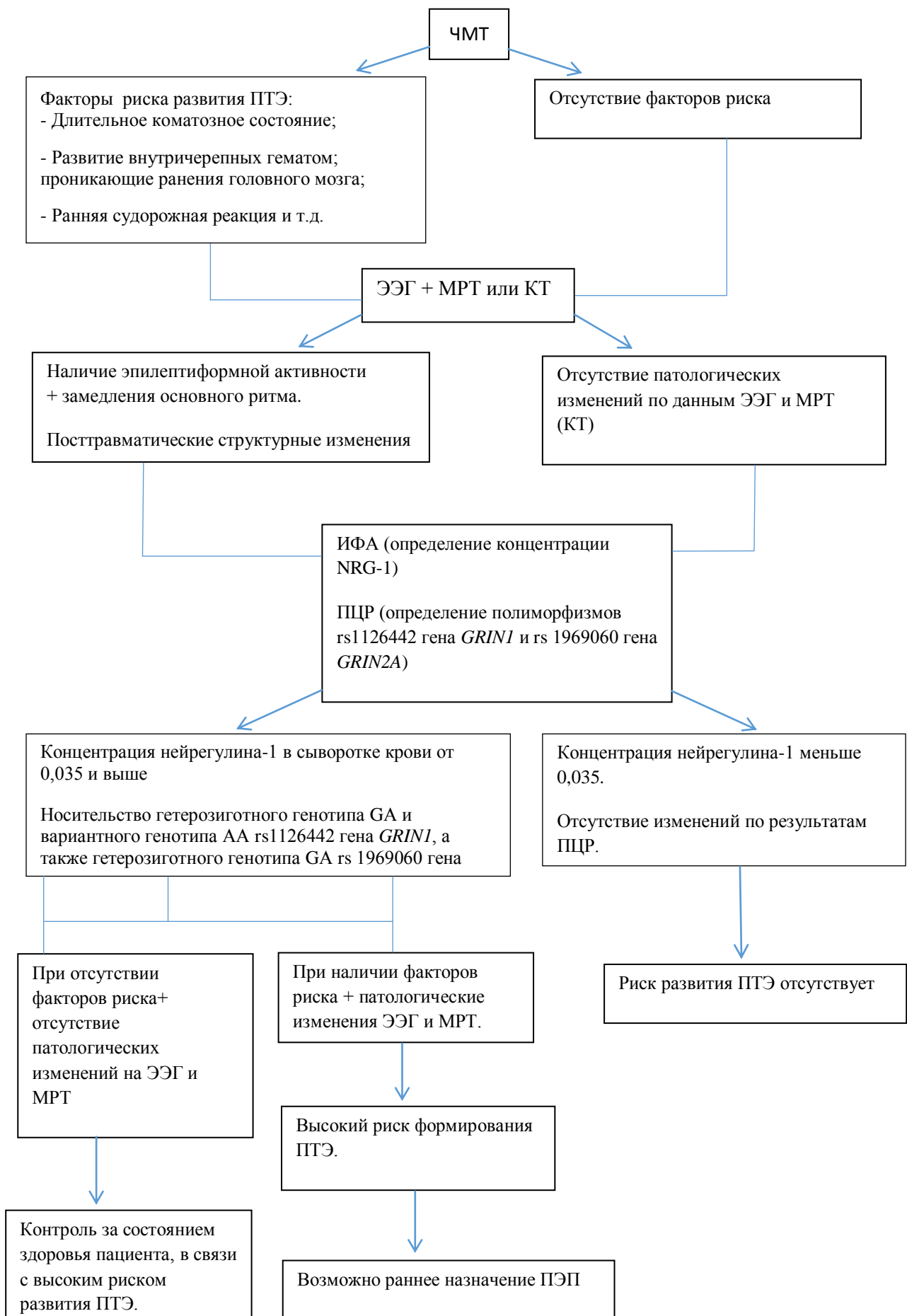


Рисунок 4 - Алгоритм диагностики возможного развития посттравматической эпилепсии

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Газарян, Л. М. Роль нейрегулина-1 в диагностике посттравматической эпилепсии/ Л.М. Газарян, Н.В. Селянина, Д.Ю. Соснин// Журнал «Медицинский Альманах». - 2018. - №5. - С. 77-79. (из перечня ВАК).
2. Газарян, Л.М. Использование нейрегулина-1 в качестве дополнительного критерия посттравматической эпилепсии/ Л.М. Газарян, Н. В. Селянина, Д. Ю. Соснин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019.- Том 119.- № 5.- С. 587-588. (из перечня ВАК)
3. Газарян, Л.М. Сравнительный анализ когнитивного профиля пациентов с посттравматической и генетической формами эпилепсии/ Л.М. Газарян, Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин// Журнал «Современные проблемы науки и образования». –2021.- №2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/viewid=30650> (дата обращения: 29.05.2021). (из перечня ВАК).
4. Газарян, Л. М. Уровень нейрегулина- 1 после черепно-мозговой травмы и формирования посттравматической эпилепсии/ Л.М. Газарян, Н.В. Селянина, Д.Ю. Соснин // Журнал «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины». - 2019. - Т. 162. - №2.- С. 156-157. (Scopus)
5. Газарян, Л.М., Клинико- нейрофизиологический анализ проявлений посттравматической эпилепсии/ Л.М. Газарян// Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 95-летию кафедры неврологии. -2017. – С. 20-25.
6. Газарян, Л.М. Сравнительный анализ когнитивных нарушений посттравматической эпилепсии и последствиях черепно-мозговой травмы/ Л.М. Газарян, Н.В. Селянина// Сборник научно-исследовательских работ межрегиональной научно-практической конференции неврологов, нейрохирургов.- 2018.- С. 12-14.
7. Газарян, Л. М. Исследование содержания нейрегулина-1 в сыворотке крови у лиц при травматической болезни головного мозга// Л.М. Газарян, Н.В. Селянина, Д.Ю. Соснин// Сборник научных трудов. Лабораторная диагностика в клинической медицине традиции и новации. - 2018.- С. 15.
8. Газарян, Л. М. Нейрегулин- 1 в сыворотке крови у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму/ Л.М. Газарян, Н.В. Селянина, Д.Ю. Соснин // Сборник Научной сессии ПГМУ. Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием, посвящена 85-летию со дня рождения профессора А.А. Шутова- 2018. – С. 43- 48.

9. Газарян, Л. М. Дифференциальная диагностика посттравматической и идиопатической эпилепсии/ Л.М. Газарян, Н.В. Селянина, Д.Ю. Соснин// Сборник научной сессии ПГМУ, 92-я итоговая научно-практическая конференция.- 2019.- С. 201-203.
10. Газарян, Л.М. Роль NMDA рецепторов в эпилептогенезе/ Л.М. Газарян// Сборник научной сессии ПГМУ, Межрегиональная научно-практическая конференция, с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения профессора В.П. Первушина. - 2019. – С. 36- 39.
11. Газарян, Л.М, Дифференциальная диагностика посттравматической и идиопатической эпилепсии: клинический случай/ Л.М. Газарян, Н.В. Селянина, Д.Ю. Соснин// Сборник «Неврологические чтения в Перми», посвященные памяти профессора Ю.И. Кравцова. - 2020. - С.55-60.
12. Газарян, Л.М. Значение генотипирования полиморфизма гена GRIN2A для диагностики посттравматической эпилепсии/ Л.М. Газарян, Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин// Клиническая лабораторная диагностика. – 2021.- Т. 66.- № S4. - С. 63.

Сведения об имеющихся изобретениях, патентах

1. Патент на изобретение РФ "Способ дифференциальной диагностики посттравматической и идиопатической эпилепсии» № 2682175 от 15.03.2019г.
2. Патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования индивидуального риска развития посттравматической эпилепсии» № 2019143381 от 30.06.2020г.
3. Рационализаторское предложение № 2772 от 09.10.2018г: «Усовершенствование диагностических критериев посттравматической эпилепсии».

Список сокращений

FAB (Frontal Assessment Batter) – Батарея лобной дисфункции

GRIN1 – Glutamate receptor ionotropic NMDA type subunit 1

GRIN2A – Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

MMSE (Mini-Mental State Examination) – Краткая шкала оценки психического статуса

NMDA – N-метил-D-аспартат

NRG-1 – нейрегулин-1

OR – odds ratio, отношение шансов

rs – обозначение полиморфизмов по референсному сиквенсу человека

SNP – single nucleotide polymorphism

БТКП – билатеральные тонико-клонические припадки

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГЭ – генетическая эпилепсия

ИРР ПТЭ – индивидуальный риск развития посттравматической эпилепсии ИФА-
иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПТЭ – посттравматическая эпилепсия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭДТА – Этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

Подписано в печать 26.10.2021
Формат 60x84/16. Бумага для ВХИ
Усл. печ. л. 1,39. Тираж 100 экз. Заказ № 240

Отпечатано в типографии «Миг»
г. Пермь, ул. Попова, 9
тел. (342) 210-36-40, migperm@mail.ru