DOI 10.34883/PI.2021.12.2.006
УДК 616.89-008.485-059.96-071

Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А.
Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины, Киев, Украина

Kyrylova L., Miroshnykov A., Yuzva A.
Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

Эпилептические энцефалопатии у детей с расстройствами аутистического спектра: от молекулярно-генетической диагностики до таргетной терапии

Epileptic Encephalopathies in Children with Autistic Spectrum Disorders: from Molecular Genetic Diagnostics to Target Therapy

Резюме

В статье рассмотрены проблемы диагностики эпилептических энцефалопатий (ЭЭ) у детей раннего возраста с расстройствами аутистического спектра (РАС). Показана роль метода секвенирования нового поколения (NGS) в диагностике генетических причин развития эпилептических энцефалопатий у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС).

Материалы и методы. В ходе исследования было обследовано 20 детей (16 мальчиков и 4 девочки) с РАС и эпилептическими приступами в возрасте от 1 до 6 лет. Всем детям были проведены общеклинический и неврологический осмотры, электроэнцефалография (ЭЭГ), видео-ЭЭГ-мониторинг ночного сна, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, молекулярно-генетическое обследование методом NGS, которое включало анализ 187 генов, связанных с развитием эпилептических энцефалопатий.

Результаты. У 17 из 20 обследованных детей были выявлены мутации в генах, связанных с развитием эпилептических энцефалопатий, в т. ч. у 3 детей мутации гена SCN1A (c.1154A>C (p.Glu385Ala), c.4874G>A (p.Arg1625Gln), c.4224G>A (p.Trp1408*)), у 2 детей в генах UBE3A (делеции 7 и 8 экзонов, c.635A>T (p.Asp212Val)) и MECP2 (c.502C>T (p.Arg168*), c.916C>T, p. (Arg306Cys)), по 1 ребенку – в генах BTDc.1330G>C (p.Asp444His), KCNMA1 c.48_56dup (p.Gly18_Gly20dup), PRICKLE1 c.2216C>T (p.Ser739Phe), GATMc.941G>C (p. Gly314Ala), ADSLc.340T>C (p. Tyr114Hys), TSC1 C.7702+2T>C, SZT2 c.8489G>A (p.Arg2830Gln), DOCK7 c.4840A>G (p.Ile1614Val), FMR1 (делеция), WHS (делеция 4p16.3). МРТ головного мозга показала структурные нарушения у 10 из 17 пациентов. Генерализованные тонико-клонические припадки, абсансы и миоклонии были наиболее распространенными типами эпилептических припадков у обследованных детей. У большинства пациентов во время обследований наблюдалась мультифокальная эпилептиформная активность.

Заключение. Показано, что использование метода NGS эффективно в диагностике причин эпилептических энцефалопатий у детей с РАС. Эпилептические энцефалопатии, проявляющиеся как клиническими, так и субклиническими приступами и персистирующей эпилептиформной активностью на ЭЭГ, в дальнейшем обуславливают развитие РАС у детей раннего

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

возраста. Своевременная генетическая диагностика данных расстройств позволяет во многих случаях подобрать таргетную терапию, патогенетически влияющую на конкретную причину патологии.
Ключевые слова: дети, расстройства аутистического спектра, эпилептические энцефалопатии, эпилептиформная активность, метод NGS, эпилептические приступы.

Abstract

The article presents the views on diagnostic of epileptic encephalopathies (EE) in children with autism spectrum disorders (ASD). It demonstrates the role of the new generation sequencing method (NGS) in searching of genetic causes of epileptic encephalopathies in children with ASD. The current state of the scientific problem regarding the etiology and pathogenesis of ASD and EE is analyzed.

Materials and methods. 20 children with ASD and seizures at the age from 1 to 6 years (16 boys and 4 girls) were examined. All children underwent general clinical and neurological examinations, electroencephalography (EEG), sleep video-EEG monitoring, brain magnetic resonance imaging (MRI), genetic examination using NGS, which included analysis of 187 genes associated with the development of epileptic encephalopathy

Results. In 17 of the 20 children examined, mutations in the genes associated with the development of epileptic encephalopathies, including in 3 children, mutations of the SCN1A gene (c.1154A>C (p.Glu385Ala), c.4874G>A (p.Arg1625Gln), c.4224G>A (p.Trp1408*)), in 2 children in the UBE3A genes (deletions 7 and 8 exons, c.635A>T (p.Asp212Val)) and MECP2 (c.502C> T (p.Arg168*), c.916C>T, p. (Arg306Cys)), 1 child in BTD c1330G>C (p.Asp444His), KCNMA1 c. 48_56dup (p.Gly18_Gly20dup), PRICKLE1 c. 2216C>T (p. Ser739Phe), GATM c. 941G>C (p. Gly314Ala), ADSL c. 340T>C (p. Tyr114Hys), TSC1 P.7702 + 2T>C, SZT2 c. Brain MRI showed structural abnormalities in 10 patients: Generalized tonic-clonic seizures, absences, and myoclonic seizures were the most common types of epileptic seizures. In the majority of patients, multifocal epileptiform activity was observed during the examinations.

Conclusions. It has been shown that the use of the NGS method is effective in diagnosing the causes of epileptic encephalopathies in children with ASD. Epileptic encephalopathies, manifested with both clinical and subclinical seizures and persistent epileptiform activity on the EEG, that subsequently causes the development of ASD. Timely genetic diagnosis of these disorders allows in many cases to select targeted therapy aimed at a specific cause of the pathology.
Keywords: children, autism spectrum disorders, epileptic encephalopathies, epileptiform activity, NGS method, epileptic seizures.

■ ВВЕДЕНИЕ

Эпилептические энцефалопатии (ЭЭ) представляют собой особенно тяжелые формы эпилепсии детского возраста, которые могут приводить к когнитивным и поведенческим нарушениям. ЭЭ могут быть причиной дефицита или регресса социальных и коммуникативных навыков, а также приводить к ограниченному и повторяющемуся поведению, что представляет собой ядерные симптомы расстройств аутистического спектра (РАС). С появлением молекулярно-генетического метода NGS (секвенирование следующего поколения) возможности диагностики ЭЭ, а также РАС значительно расширились. На сегодняшний день известен широкий спектр генов, мутации в которых могут вызывать различные

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

нарушения нейроразвития, в т. ч. ЭЭ и РАС. Таким образом, существует значительное генетическое родство между этими группами заболеваний, при чем одна и та же патогенная мутация может проявляться различными формами судорожных или бессудорожных ЭЭ в сочетании с клиническими проявлениями РАС различной тяжести. Тем не менее остается много открытых вопросов относительно патогенетических механизмов взаимосвязи межу ЭЭ и РАС. В настоящее время не установлено, приводит ли непосредственно эпилептиформная активность или эпилептические припадки к развитию клинических проявлений РАС у детей либо РАС развивается параллельно с ЭЭ вследствие генетически детерминированных нарушений, обусловленных патологической мутацией.

Одной из основных целей молекулярно-генетической диагностики при ЭЭ и РАС является выявление патологических мутаций, для которых существует лечение с доказанной или предполагаемой эффективностью – так называемая таргетная (целевая) терапия [1–3].

Расстройства аутистического спектра

РАС на сегодняшний день определяется как гетерогенная группа нарушений нейроразвития, характеризующаяся расстройством социального взаимодействия и коммуникативных функций, а также ограниченными, повторяющимися интересами и поведением. РАС включают широкий диапазон симптомов, при этом когнитивное развитие пациентов может варьироваться от глубокой умственной отсталости до нормального или даже высокого уровня интеллекта [4].

В настоящее время причиной РАС считается взаимодействие генетических факторов с факторами окружающей среды. Воздействие факторов окружающей среды может приводить к серьезным нарушениям развития головного мозга, в частности негативно влиять на дифференциацию нейронов, синаптогенез и аксональную миелинизацию [5].

Известны различные группы генетических нарушений с клиническими проявлениями РАС:

- синдром ломкой Х-хромосомы;
- моногенные синдромы (например, синдромы Ангельмана и Ретта);
- хромосомная патология (синдром Дауна);
- микроделеции/микродупликации;
- моногенные заболевания: туберозный склероз, нейрофиброматоз, эпилептические энцефалопатии, фенилкетонурия и др.;
- вариации числа копий (CNV).

Значительное число пациентов с РАС имеет вариации числа копий (CNV), влияющие на кластеры генов, участвующих в нейроразвитии, среди которых микроделеция/микродупликация 16p11, дупликация 15q11 и многие другие. Мутации de novo в генах ответственны за многие фундаментальные процессы центральной нервной системы, включая синаптическую передачу и нейрональную пластичность, могут приводить к появлению спорадических форм РАС [6–9].

Эпилептические энцефалопатии

ЭЭ представляют собой наиболее тяжелые формы эпилепсий, для которых характерны резистентные к терапии припадки, а также

иктальная или межиктальная эпилептиформная активность, которая способствует когнитивным и поведенческим нарушениям, включая РАС. Таким образом, ЭЭ – состояние, при котором сама эпилептиформная активность может способствовать серьезным нарушениям познавательных способностей и поведения сверх того, что можно ожидать от основной патологии мозга (например, порока развития коры) [10].

Согласно новому определению, ЭЭ – генетически обусловленное состояние, при котором имеются последствия для развития, вытекающие непосредственно из влияния генетической мутации, в дополнение к негативному влиянию эпилептической активности на развитие [11].

Взаимосвязь между РАС и ЭЭ широко известна и подтверждена в различных исследованиях. Доказано, что эпилептиформная активность сама по себе может нарушать развитие мозга посредством множества механизмов, таких как изменение нейротрансмиттерных систем и свойств нейронов. Данный факт обосновывает концепцию бессудорожных ЭЭ, при которых частые эпилептические припадки отсутствуют, а когнитивные и поведенческие нарушения обусловлены негативным влиянием эпилептиформной активности на развивающийся мозг [12, 13].

Моногенные формы ЭЭ включают такие известные синдромы с резистентными эпилептическими припадками, как ранняя миоклоническая энцефалопатия (синдром Айкарди), ранняя эпилептическая энцефалопатия, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия (синдром Отахара) и эпилепсия младенчества с мигрирующими очаговыми припадками, синдромы Веста, Леннокса – Гасто, Драве и эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дузе). Бессудорожные формы ЭЭ представлены спектром синдрома Ландау – Клеффнера (LKS) и синдрома продолженной пик-волновой активности во время медленного сна (CSWSS). При этом патогенная мутация в одном и том же гене может вызывать различные формы ЭЭ или их сочетания, и, наоборот, одна и та же форма ЭЭ может быть вызвана мутациями в различных генах [14].

Среди моногенных эпилептических энцефалопатий наиболее высокий риск развития РАС связан с мутациями в генах CDKL5 (кодирующий циклин-зависимый киназоподобный белок-5), SCN1A (кодирующий альфа-субъединицу-1 потенциал-зависимого натриевого канала) и SLC6A1 (кодирующий транспортер-1 ГАМК, который включает повторное поглощение ГАМК из синаптической щели) [3, 14, 15].

Мутации гена CDKL5 практически в 100% случаев приводят к развитию РАС, а также могут вызывать фенотип с регрессом развития, напоминающий синдром Ретта. Синдром Драве, который вызывается мутациями в гене SCN1A, также практически в 100% случаев приводит к когнитивным нарушениям различной степени тяжести, а также примерно в 73% случаев – к развитию РАС. Синдром Драве может служить примером успешного применения генетических методов для понимания этиологии и патогенеза заболевания и углубления знаний о его фенотипе. Моногенная природа заболевания доказана недавно: была выявлена наиболее частая мутация α1-субъединицы натриевых каналов – SCNA1. Генетическое подтверждение диагноза не только завершает диагностический поиск, но и позволяет оптимизировать терапию, так

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

как известна эффективность отдельных антиэпилептических препаратов при этом синдроме, а именно: вальпроатов, клобазама и топирамата. Блокаторы натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, ламотриджин) могут аггравировать течение синдрома Драве, а стирипентол уменьшает число приступов на 50% и более [1, 3, 16, 17].

Мутации генов ионных каналов, включая SCN2A и SCN8A, могут также приводить к развитию эпилептических энцефалопатий (в том числе бессудорожных) и регрессу развития с появлением симптомов РАС. SCN2A кодирует одну из альфа-субъединиц вольтаж-зависимого натриевого канала и играет важную роль в генерации и распространении потенциала действия [3, 14, 16].

Другие расстройства с относительно высокой частотой признаков РАС наряду с эпилептической энцефалопатией включают эпилепсию, связанную с HCN1 (67%), и эпилепсию, связанную с SIK1 (50%), синдром Дузе с мутацией SLC6A1 (71%) и другие [3, 15].

У пациентов с синдромом Веста могут обнаруживаться мутации различных генов, включая ARX, CDLK5, FOXG1, GRIN1, GRIN2A, MAG12, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1 и STXBPI. При инфантильных спазмах причиной развития РАС, как правило, являются метаболические, генетические и структурные нарушения, которые вызывают синдром Веста, а не сами инфантильные спазмы или гипсаритмия. Как правило, к развитию РАС при синдроме Веста склонны пациенты со структурными изменениями головного мозга, например с комплексом туберозного склероза [3, 14, 19].

Комплекс туберозного склероза (TSC) – заболевание, вызванное мутациями в TSC1 и TSC2, связанное с нарушением передачи сигналов белком mTOR и с высоким риском развития инфантильных спазмов и РАС (36%). При туберозном склерозе появление инфантильных спазмов является стойким предиктором развития РАС. Туберозный склероз также может быть примером ЭЭ, для которой существует таргетное лечение. Доказана эффективность вигабатрина в лечении инфантильных спазмов, вызванных ТС, а также эффективность ингибитора mTOR – эверолимуса при резистентной эпилепсии, вызванной туберозным склерозом. С целью предотвращения появления эпилептических припадков и последующих когнитивных нарушений у пациентов с ТС используется профилактическое лечение вигабатрином [19].

Диагностический поиск при РАС и ЭЭ

Согласно рекомендациям Американской академии неврологии и детской неврологии, диагностическую ценность для поиска причин РАС имеют следующие исследования [20–22]:

1) генетическое тестирование, включающее определение кариотипа, хромосомный микроматричный анализ (CMA), ДНК-анализ на Х-ломкую хромосому и высокопроизводительное экзомное секвенирование;
2) селективные метаболические тесты при сочетании РАС с циклическими рвотой, вялостью, летаргией, судорогами в ранний период;
3) электроэнцефалография (ЭЭГ) с записью сна, проведенная на фоне предварительной депривации сна.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация диагностики бессудорожных форм эпилептических энцефалопатий у детей с расстройствами аутистического спектра с помощью метода секвенирования нового поколения (NGS).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования было обследовано 20 детей с РАС в возрасте от 1 до 6 лет (средний возраст составил 35,3±3,33 мес.). Среди них было 16 мальчиков и 4 девочки, которые находились на обследовании и лечении в отделении психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Всем детям был установлен диагноз РАС на основании клинического осмотра и результатов опросников M-CHAT (модифицированный скрининговый тест на аутизм для детей раннего возраста) и CARS (рейтинговая шкала аутизма у детей), а также согласно критериям DSM-V.

Исследование проводилось согласно принципам биоэтики и деонтологии и было согласовано с локальной этической комиссией.

Критерии включения в исследование: наличие подписанного родителями информированного согласия; возраст ребенка от 2 до 6 лет; наличие у ребенка задержки или регресса развития психоречевых навыков, нарушений коммуникации, социальных функций и поведения, соответствующих критериям РАС; отсутствие частых эпилептических припадков (допускались единичные припадки в анамнезе); отсутствие сопутствующих медицинских состояний, которые, по мнению исследователей, могли бы влиять на результаты обследования.

Критерии исключения: отсутствие согласия родителей пациента на участие в проведении исследования; возраст менее 2 или более 6 лет; умственная отсталость без признаков РАС; невозможность провести магнитно-резонансную томографию (МРТ) в состоянии медикаментозного сна.

Разработанный нами диагностический алгоритм комплексного обследования включал сбор анамнеза с уточнением особенностей течения пре- и перинатального периодов, клинико-неврологическое обследование, инструментальные методы: ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг (в т. ч. во время ночного сна), МРТ головного мозга, обследование на панель генов, связанных с развитием эпилептических энцефалопатий, методом секвенирования нового поколения (NGS).

Биоэлектрическую активность головного мозга регистрировали стандартным способом на 16-канальном диагностическом комплексе Спектр+ в составе блока ЭЭГ-сигналов Нейрон-Спектр+. Видео-ЭЭГ-мониторинг ночного сна проводили в течение 8 часов с использованием того же прибора.

МРТ головного мозга выполняли на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva 3.0 Tesla. МРТ-изображение головного мозга детей получили по импульсной методике HASTE в сагиттальной, аксиальной и фронтальной проекциях.

Генетическое обследование методом NGS включало анализ 187 генов, связанных с развитием эпилептических энцефалопатий или распространенных неврологических заболеваний с когнитивными и

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

поведенческими нарушениями, характеризующихся рецидивирующими эпилептическими припадками. Эти гены были отобраны на основе имеющихся на сегодня научных данных с целью обеспечить всесторонний анализ генетических причин бессудорожных форм ЭЭ у детей с РАС.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При генетическом тестировании положительные результаты были получены у 17 из 20 детей (85,0%), среди которых было 12 мальчиков и 5 девочек (см. таблицу). В частности, у 3 детей (2 мальчика и 1 девочка) были обнаружены мутации гена SCN1A, мутации в котором вызывают спектр различных форм эпилепсий, самые известные из которых синдром Драве и генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (GEFS+). У обследованных детей с мутацией гена SCN1Ав анамнезе отмечался дебют заболевания до 1 года с фебрильных судорог, в дальнейшем появлялись миоклонические и асимметричные клонические припадки с развитием эпилептического статуса. На момент обследования у всех 3 детей частые приступы отсутствовали, однако сохранялись нарушения социальных и коммуникативных функций, снижение когнитивных функций. У всех детей отмечался атактический синдром на фоне мышечной гипотонии. По данным МРТ головного мозга у двух детей отмечались признаки вентрикулодилатации 1–2 ст., у одного из детей – в сочетании с гипоплазией мозолистого тела.

У 2 детей (10%) были выявлены мутации гена UBE3A в виде делеции 15q11.2-q13, которые вызывают синдром Ангельмана. Синдром Ангельмана является классическим примером ЭЭ с частым развитием бессудорожного эпилептического статуса. У обоих детей по данным ЭЭГ отмечалась персистирующая медленноволновая активность с расщепленными двухфазными волнами (паттерн «notchet-deltha). В неврологическом статусе отмечалась атаксия на фоне мышечной гипотонии, нарушения координации, гиперлабильность суставов, микроцефалия, эпизоды немотивированного смеха. У обоих детей был неотягощенный перинатальный анамнез, отсутствие структурных изменений на МРТ.

Среди обследованных нами детей у 2 девочек была обнаружена мутация гена MECP2, связанная с развитием синдрома Ретта. У этих детей отмечалось типичное течение заболевания с регрессом развития после 1 года, заменой целенаправленных движений руками на стереотипные движения в виде «мытья рук», формированием микроцефалии, постепенной утратой ходьбы, появлением патологических изменений на ЭЭГ в виде персистирующей генерализованной пик-волновой активности.

Также было выявлено по 1 ребенку с эпилептическими энцефалопатиями на фоне мутаций в генах KCNMA1 (генерализованная эпилепсия, атрофия мозжечка, задержка развития), BTD (дефицит биотинидазы), PRICKLE1 (прогрессирующая миоклонус-эпилепсия с атаксией), GATM (дефицит аргинин-глицин амидинотрасферазы), ADSL (дефицит аденилосукцинат лиазы), TSC1 (комплекс туберозного склероза), SZT2 (ранняя эпилептическая энцефалопатия тип 18), DOCK7 (ранняя эпилептическая энцефалопатия тип 23), WHS (синдром Вольфа – Хиршхорна), FMR1 (синдром ломкой Х-хромосомы).

Всего МРТ головного мозга показала структурные нарушения у 10 пациентов (55,6%): 3 – гипоплазия мозолистого тела, 3 – расширение

Результаты генетического обследования детей с бессудорожными формами эпилептических энцефалопатий

№	Ген	Мутация	Возраст/ пол	Гипо-тония	Атак-сия	МРТ	Речь	Когни-тивные наруше-ния/ РАС	Эпилепти-ческие при-падки (в анамнезе)	Диагноз	Лечение
1	SCN1A	c.1154A>C (p.Glu385Ala) гет.	2 года 4 мес. /ж	+	+	внутр. гидроц.	задержка	+/–	миоклон., клон.	с-м Драве	VPA + CLB
2	SCN1A	c.4874G>A (p.Arg1625Gln) гет	3 года 6 мес. /м	–	+	внутр. гидроц., гипопл. МТ	задержка	+/+	миоклон.	с-м Драве	VPA + CLB + TPR
3	SCN1A	c.4224G>A (p.Trp1408*) –гет.	3 года /м	–	+	расширение САП	задержка	+/+	ГТКЛ (фебр.), абсансы	с-м Драве	VPA + CLB
4	BTD	c.1330G>C (p.Asp444His) –гет.	3 года /м	+	–	аномалия Денди – Уокера	задержка	+/+	абсансы	дефицит биотини-дазы	LEV + биотин
5	UBE3A	делеція	2,5 года /м	+	+	расширение САП	отсут-ствует	+/+	ГТКЛ, абсансы	с-м Ангельмана	VPA + CBZ
6	KCNMA1	c.48_56dup (p.Gly18_ Gly20dup) –гет.	3 года /м	–	+	гипопл. моз-жечка	задержка	+/+	фокал., втор.-генерал.	генерализованная эпилепсия, атрофия мозжечка, задержка развития	VPA + LTG
7	MECP2	c.502C>T (p.Arg168*) –гет.	3 года /ж	+	+	норма	отсут-ствует	+/+	ГТКЛ, фокал, миоклон, абсансы	с-м Ретта	VPA + LEV
8	PRICKLE1	c.2216C>T (p.Ser739Phe) –гет.	1,8 года /м	–	–	норма	задержка	–/+	миоклон. во время сна	прогрессирующая-миоклонус-эпилеп-сия с атаксией	LEV
9	GATM	c.941G>C (p.Gly314Ala) –гет.	2 года /м	–	–	гипоплазия левой височной доли	задержка	–/+	–	дефицит аргинин-глицин амидино-трасферазы	LTG + креатин
10	ADSL	c.340T>C (p.Tyr114Hys) –гет.	5 лет /м	+	–	аном. Денди – Уокера, гипо-плазия МТ	задержка	+/+	ГТКЛ	дефицита денило-сукцинатлиазы	LEV
11	TSC1	C.7702+2T>C –гет.	3 года /м	+	+	внутр. гидро-цефалия, рас-ширение САП	отсут-ствует	+/+	ИС	туберозный склероз	VGB
12	SZT2	c.8489G>A (p.Arg2830Gln) –гет.	6 лет /м	–	–	норма	отсут-ствует	+/+	абсансы, миоклон.	ранняя ЭЭ тип 18	VPA + LTG
13	DOCK7	c.4840A>G (p.Ile1614Val)	3 года /ж	–	–	норма	отсут-ствует	–/+	–	ранняя ЭЭ тип 23	LTG

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

14	FMR1	делеция	5 лет /м	–	–	норма	задержка	+/+	–	синдром Мартина – Белл	LEV
15	WHS	4p16.3 делеция	3 года /м	+	+	гипопл. МТ	задержка	+/–	–	с-м Вольфа – Хирш-хорна	VPA + ETX
16	UBE3A	c.5840A>C	3,5 года /ж	+	+	норма	отсут-ствует	+/+	ГТКЛ, абсан-сы, фебрильн.	с-м Ангельмана	VPA + CBZ + ETX
17	MECP2	c.502C>T (p.Arg168*) –гет.	4 года /ж	+	+	норма	отсут-ствует	+/+	ГТКЛ, мио-клон.	с-м Ретта	VPA + LEV

Примечание: абс. – абсансы; аном. – аномалия; втор.-генерал. – вторично-генерализованные приступы, гет. – гетерозиготная мутация; гипопл. – гипоплазия; ИС – инфантильные спазмы; ГТКЛ – генерализованные тонико-клонические приступы; миоклон. – миоклонические приступы; МТ – мозолистое тело; САП – субарахноидальные пространства; с-м. – синдром; фебр. – фебрильные приступы; фокал. – фокальные приступы; ЭЭ – эпилептическая энцефалопатия.

Results of genetic examination of children with non-convulsive forms of epileptic encephalopathy

№	Gen	Mutation	Age / sex	Hypo-tonia	Ataxia	Brain MRI	Speech	Cognitive impair-ment	Seizures type	Diagnosis	Treatment
1	SCN1A	c.1154A>C (p.Glu385Ala) het.	2 y 4 м / f	+	+	IH	delay	+/–	MS	Dravetsynrome	VPA + CLB
2	SCN1A	c.4874G>A (p.Arg1625Gln) het.	3 y 6 m / m	–	+	IH, HCC	delay	+/+	MS	Dravetsynrome	VPA + CLB + TPR
3	SCN1A	c.4224G>A (p.Trp1408*) – het.	3 y / m	–	+	BEH	delay	+/+	GTCSTAS	Dravetsynrome	VPA + CLB
4	BTD	c.1330G>C (p.Asp444His) – het.	3 y / m	+	–	DWM	delay	+/+	TAS	biotinidasedeficiency	LEV + biotine
5	UBE3A	deletion	2 y 6 m / m	+	+	BEH	absence	+/+	GTCS, TAS	Angelman syndrome	VPA + CBZ
6	KCNMA1	c.48_56dup (p.Gly18_Gly20dup) – het.	3 y / m	–	+	CH	delay	+/+	FIAS, FBTCS	Cerebellar atrophy, developmental delay, and seizures	VPA + LTG
7	MECP2	c.502C>T (p.Arg168*) – het.	3 y / m	+	+	normal	absence	+/+	GTCS, FIAS, MS, TAS	Rett syndrome	VPA + LEV
8	PRICKLE1	c.2216C>T (p.Ser739Phe) – het.	1,8 y / m	–	–	normal	delay	–/+	MS	PRICKLE1-related progressive myoclonusepilepsy withataxia	LEV
9	GATM	c.941G>C (p.Gly314Ala) – het.	2y / m	–	–	hypoplasia of left temporal lobe	delay	–/+	-	arginine: glycineamidino transferase deficiency	LTG + L-creatine
10	ADSL	c.340T>C (p.Tyr114Hys) – het.	5 y / m	+	–	DWM,HCC	delay	+/+	GTCS	adenylosuccinate lyase deficiency	LEV
11	TSC1	C.7702+2T>C –het.	3 y. / m	+	+	IH, BEH	absence	+/+	IS	tuberoussclerosis complex	VGB
12	SZT2	c.8489G>A (p.Arg2830Gln) – het.	6y / m	–	–	normal	absence	+/+	TAS, MS	EIEE18	VPA + LTG
13	DOCK7	c.4840A>G (p.Ile1614Val)	3 y / m	–	–	normal	absence	–/+	-	EIEE23	LTG
14	FMR1	deletion	5 y / m	–	–	normal	delay	+/+	-	Fragile X syndrome	LEV
15	WHS	4p16.3 deletion	3y / m	+	+	HCC	delay	+/–	-	Wolf-Hirschhornsyndrome	VPA + ETX
16	UBE3A	c.5840A>C	3 y6 m / f	+	+	normal	absence	+/+	GTCS, TAS, FS	Angelman syndrome	VPA + CBZ + ETX
17	MECP2	c.502C>T (p.Arg168*) – het.	4 y / f	+	+	normal	absence	+/+	GTCS, MS	Rett syndrome	VPA + LEV

Note: BEH – benign external hydrocephalus; CH – cerebellar hypoplasia; DWM – Dandy-Walker malformation; EIEE – early infantile epileptic encephalopathy; FBTCS focal to bilateral tonic-clonic seizure; FIAS – focal impaired awareness seizure; FS-febrile seizues; GTCS – generalized tonic-clonic seizure; het. – heterozygote mutation; HCC – hypoplasia of corpus callosum; IH – internal hydrocephalus; IS – infantile spasms; MS. – myoclonyc seizures; TAS – typical absense seizures.

боковых желудочков, 3 – наружная гидроцефалия, 1 – гипоплазия мозжечка, 1 – аномалия Денди – Уокера, 1 – гипоплазия левой височной доли.

Генерализованные тонико-клонические припадки, абсансы и миоклонии были наиболее распространенными типами эпилептических припадков у обследованных детей. У большинства пациентов во время обследований наблюдалась мультифокальная эпилептиформная активность, у 3 пациентов – постоянная пик-волновая активность в стадии медленного сна.

У большинства детей (11/17) отмечалась диффузная мышечная гипотония и атаксия (9/17). У 14 из 17 пациентов определялась выраженная умственная недостаточность.

Благодаря проведенным исследованиям у 7 детей (38,9%) с генетическими мутациями была проведена коррекция противосудорожной терапии и назначены таргетные препараты. У детей с SCN1A-мутацией был назначен клобазам, что помогло существенно уменьшить частоту приступов. Ребенку с BTD-мутацией был назначен биотин в возрастной дозе, недостаточность которого приводила к когнитивным нарушениям. Семь из 17 пациентов получили монотерапию (4 – LEV, 2 – LTG, 1 – VGB), 10 пациентов получали 2 и более противоэпилептических препарата, в т. ч. кортикостероиды (2 – VPA + CLB, 2 – VPA + LTG, 2 – VPA + LEV, 1 – VPA + CBZ, 1 – VPA + CLB + TPR, 1 – VPA + ETX, 1 – VPA + CBZ + ETX), но ремиссия была получена только у 6 из 17 пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой частоте выявления патогенных генетических мутаций у детей с эпилептическими энцефалопатиями и проявлениями РАС. Полученные результаты генетического обследования у 85% пациентов способствовали постановке окончательного диагноза, а также более целенаправленному подбору и назначению противоэпилептической терапии. Таким образом, применение специальных диагностических панелей для определения наиболее частых мутаций, вызывающих генетические эпилептические энцефалопатии, оправдано у детей с проявлениями РАС.

Подтверждение характерной мутации объясняет причину нарушений развития у ребенка, позволяет не проводить далее бесполезных диагностических тестов, а также помогает в прогнозе дальнейшего деторождения для семьи.

Данные исследования еще раз подтверждают необходимость проведения генетического тестирования методом NGS у детей с клиническими проявлениями РАС, изменениями на ЭЭГ и структурными изменениями при проведении МРТ головного мозга.

Стоит особенно отметить использование таргетной терапии при определенных генетических мутациях. При наличии той или иной мутации больным детям может быть скорректирована терапия, а в некоторых случаях отменены препараты, которые могут аггравировать припадки (например, ламотриджин при SCN1A-мутации), или введены витаминные препараты, которые улучшают когнитивное развитие (например, биотин при BTD-мутации).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belousova E.D. (2014) Genetics of Epilepsy: What for and How to Examine Children with Epilepsy E.D. Belousova. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, vol. 6, no 1, pp. 4–8. doi:10.14412/2074-2711-2014-1s-4-8
2. Belousova E.D., Zinenko D.Yu., Krapivkin A.I. (2014) Topical issues of pediatric neurology. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], vol. 59, no 1, pp. 8–14.
3. Srivastava S., & Sahin M. (2017) Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. *Journal Of Neuro developmental Disorders*, 9(1). https://doi.org/10.1186/s11689-017-9202-0
4. American Psychiatric Association. (2017) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-5. Arlington, Va: American Psychiatric Association.
5. Karahmadi M., Karimi P., Kamali E., & Mousavi S. (2017) Environmental factors influencing the risk of autism. *Journal Of Research In Medical Sciences*, 22(1), 27. https://doi.org/10.4103/1735-1995.200272
6. de la Torre-Ubieta L., Won H., Stein J., & Geschwind D. (2016) Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nature Medicine*, 22(4), pp. 345–361. https://doi.org/10.1038/nm.4071
7. Loke Y., Hannan A., & Craig J. (2015) The Role of Epigenetic Change in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers In Neurology*, 6. https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00107.
8. Frye R. (2014) Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder. *Epilepsy Behav*., Jun. 47, pp. 147–57. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.08.134. Epub, Nov 4.
9. Rylaarsdam L., & Guemez-Gamboa A. (2019). Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Frontiers In Cellular Neuroscience*, 13. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00385
10. Berg A., Berkovic S., Brodie M., Buchhalter J., Cross J., & van Emde Boas W. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 51(4), pp. 676–685. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
11. Scheffer I., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M., French J., &Guilhoto L. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), pp. 512–521. https://doi.org/10.1111/epi.13709
12. Chepure A.H., Somaiya M.P., Subramanyam A.A., & Kamath R.K. (2018) Epileptic Encephalopathy and Autism: A Complex Interplay. *Journal of pediatric neurosciences*, 13(2), pp. 273–275. https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_172_17
13. Marsh E., Brooks-Kayal A., & Porter B. (2006) Seizures and Antiepileptic Drugs: Does Exposure Alter Normal Brain Development? *Epilepsia*, 47(12), pp. 1999–2010. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00894.x
14. Sadleir L. (2017) The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Pathology*, 49, pp. 32. https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.12.079
15. Weiss L., Escayg A., Kearney J., Trudeau M., MacDonald B., & Mori M. (2003) Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Molecular Psychiatry*, 8(2), pp. 186–194. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001241
16. Sanders S., Murtha M., Gupta A., Murdoch J., Raubeson M., &Willsey A. (2012) De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*, 485(7397), pp. 237–241. https://doi.org/10.1038/nature10945
17. Pisano T., Numis A., Heavin S., Weckhuysen S., Angriman M., & Suls A. (2015) Early and effective treatment o KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia*, 56(5), pp. 685–691. https://doi.org/10.1111/epi.12984
18. Stamberger H., Nikanorova M., Willemsen M., Accorsi P., Angriman M., & Baier H. (2016) STXBP1encephalopathy. *Neurology*, 86(10), pp. 954–962. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002457
19. Wu J., Peters J., Goyal M., Krueger D., Sahin M., & Northrup H. (2016) Clinical Electroencephalographic Biomarker for Impending Epilepsy in Asymptomatic Tuberous Sclerosis Complex Infants. *Pediatric Neurology*, 54, pp. 29–34. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.09.013
20. Filipek P., Accardo P., Ashwal S., Baranek G., Cook E., & Dawson G. (2000) Practice parameter: Screening and diagnosis of autism: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*, 55(4), pp. 468–479. https://doi.org/10.1212/wnl.55.4.4686
21. Shevell M, Ashwal S., Donley D. (2003) Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 60(3), pp. 367–380.
22. van Karnebeek C., Stockler S. (2012) Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: A systematic literature review. *Molecular Genetics And Metabolism*, 105(3), pp. 368–381. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.11.191

Подана/Submitted: 12.08.2020
Принята/Accepted: 27.12.2020
Контакты/Contacts: kirilova.lgr@gmail.com

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ