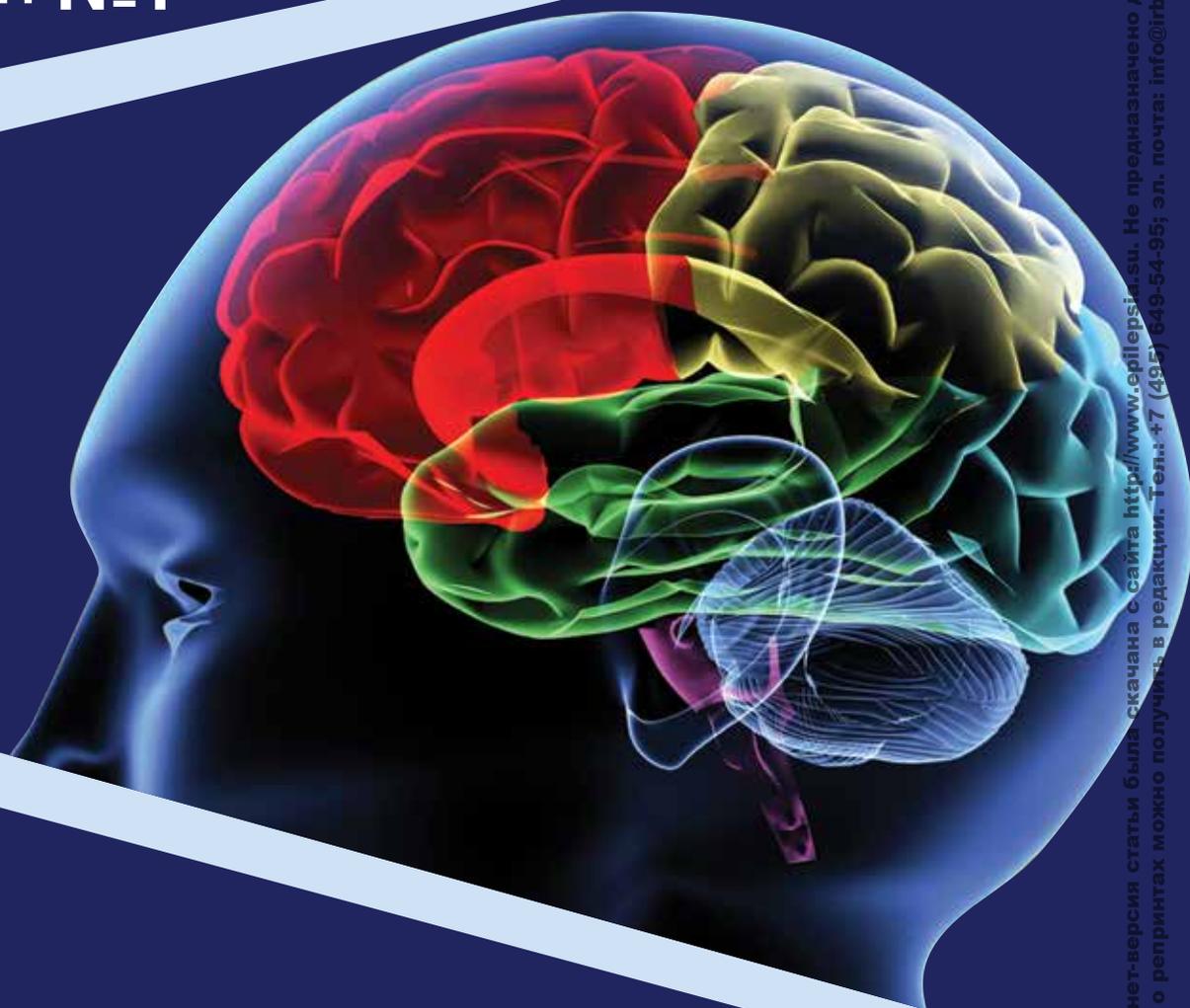


ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №1

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.70-78

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Мутация в гене ALDH7A1 у пациента с пиридоксин-зависимой неонатальной эпилептической энцефалопатией: клинический случай

Кожанова Т. В.^{1,2}, Жилина С. С.^{1,2}, Мещерякова Т. И.¹, Лукьянова Е. Г.¹,
Осипова К. В.¹, Айвазян С. О.¹, Притыко А. Г.^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» (ул. Авиаторов, д. 38, Москва 119620, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

Для контактов: Кожанова Татьяна Викторовна, e-mail: vkozhanov@bk.ru.

Резюме

В статье представлен клинический случай пациента с тяжелой младенческой генерализованной идиопатической эпилепсией со статусным течением приступов, синдромом мышечной дистонии и задержкой психомоторного и предречевого развития. Наблюдение включало: фенотипический анализ – особенности перинатального периода, характер приступов, когнитивных и поведенческих нарушений; данные видео-электроэнцефалографии, магнитно-резонансная томографии головного мозга. При проведении таргетного экзомного секвенирования панели генов, ассоциированных с эпилептической энцефалопатией, выявлены ранее не описанные у больных варианты нуклеотидной последовательности в гене ALDH7A1 в компунд-гетерозиготном состоянии, приводящие к появлению стоп-кодона в 82-й позиции белка (p.Arg82Ter) и к замене аминокислот в 399-й позиции белка (p.Glu399Gln). Данное клиническое наблюдение показывает важность проведения ДНК-диагностики с использованием метода таргетного экзомного секвенирования с целью поиска молекулярного дефекта, особенно при тяжелых неонатальных фармакорезистентных судорогах. В случае определения мутаций в гене ALDH7A1 пациенту должны быть назначены терапевтические дозы витамина B6 для купирования судорожного синдрома.

Ключевые слова

Ген ALDH7A1, пиридоксин-зависимая неонатальная эпилептическая энцефалопатия, задержка психомоторного развития, таргетное экзомное секвенирование, пиридоксин.

Статья поступила: 28.12.2018 г.; в доработанном виде: 25.01.2019 г.; принята к печати: 19.03.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Кожанова Т. В., Жилина С. С., Мещерякова Т. И., Лукьянова Е. Г., Осипова К. В., Айвазян С. О., Притыко А. Г. Мутация в гене ALDH7A1 у пациента с пиридоксин-зависимой неонатальной эпилептической энцефалопатией: клинический случай. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (1): 70-78. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.70-78.

Mutation of the ALDH7A1 gene in a patient with pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy: a clinical case

Kozhanova T. V.^{1,2}, Zhilina S. S.^{1,2}, Mescheryakova T. I.¹, Lukyanova E. G.¹, Osipova K. V.¹, Ayvazyan S. O.¹, Prityko A. G.^{1,2}

¹ St. Luka's Clinical Research Center for Children (38, Aviatorov Str., Moscow 119620, Russia)

² Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

Corresponding author: Kozhanova Tatyana Viktorovna, e-mail: vkozhanov@bk.ru.

Summary

The article presents a clinical case of severe infantile generalized idiopathic epilepsy with status-like seizures, muscular dystonia and developmental delay. The examination included a phenotypic analysis: the course of the perinatal period, the nature of seizures, cognitive and behavioral disorders; video electroencephalography, and brain MRI. Using the targeted exome sequencing of genes associated with epileptic encephalopathy (NGS), we detected a nucleotide heterozygous variant of the ALDH7A1 gene (previously not described). This mutation led to the appearance of a stop codon in position 82 of the protein p.Arg82Ter and the amino acid substitution in position 399 of the protein p.Glu399Gln. This clinical observation demonstrates the importance of DNA-based diagnosis involving the targeted exome sequencing to identify molecular defects, especially in severe neonatal drug-resistant seizures. In the case of confirmed mutations in the ALDH7A1 gene, the patient should be given vitamin B6 at the therapeutic doses for seizure relief.

Key words

ALDH7A1 gene, pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy, psychomotor development delay, targeted exome sequencing, pyridoxine.

Received: 28.12.2018; **in the revised form:** 25.01.2019; **accepted:** 19.03.2019.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Kozhanova T. V., Zhilina S. S., Mescheryakova T. I., Lukyanova E. G., Osipova K. V., Ayvazyan S. O., Prityko A. G. Mutation of the ALDH7A1 gene in a patient with pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy: a clinical case. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019; 11 (1): 70-78 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.70-78.

Введение / Introduction

Эпилепсия – распространенное неврологическое расстройство, поражающее около 65 млн человек в мире [1,2]. Причина судорог у более 50% людей неизвестна, и такая форма эпилепсии у данной когорты пациентов квалифицируется как «идиопатическая» согласно классификации 1989 г. [3]. В результате интенсивного развития методов молекулярно-генетического исследования стали экспоненциально увеличиваться знания о причинах идиопатических эпилепсий. Данный факт послужил тому, что Международная противоэпилептическая лига (ILAE) заменила термин «идиопатическая эпилепсия» на «генетическую эпилепсию» [4]. Кроме того, появляется все больше доказательств генетической природы эпилепсии вследствие структурных аномалий, таких как фокальная дисплазия коры, гиппокампальный склероз [1,5].

Эпилептическая энцефалопатия (ЭЭ) – генетически гетерогенная группа тяжелых расстройств, которые характеризуются наличием судорожного синдрома и сопровождаются выраженными когнитивными и поведенческими нарушениями. В настоящее время

в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) зарегистрировано 56 фенотипических вариантов ранних ЭЭ у детей [6]. Это медицинская база данных, в которой собирается информация об известных заболеваниях с генетическим компонентом и генах, ответственных за их развитие. OMIM предоставляет библиографию для будущих исследований, инструментов для геномного анализа зарегистрированного гена и используется в медицинской литературе, чтобы обеспечить единый индекс для генетических заболеваний. В клинической практике с целью поиска молекулярного дефекта все чаще используются полноэкзомное и таргетное экзомное секвенирование панелей генов [7].

Одной из тяжелых форм ЭЭ является пиридоксин-зависимая эпилепсия (OMIM # 266100) [6]. Пиридоксин-зависимая эпилепсия (ПЗЭ) (OMIM # 266100) – тяжелая эпилептическая энцефалопатия с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся неонатальными судорогами, резистентными к традиционной противоэпилептической терапии, и терапевтическим ответом на введение фармакологических доз витамина B6 [8].

Впервые ПЗЭ была описана Hunt et al. в 1954 г. у новорожденного с фармакорезистентными судорогами, которые были купированы введением мультивитаминного комплекса, содержащего витамин В6 [9].

С тех пор в литературе описано 200 пациентов с ПЗЭ. В течение длительного времени молекулярный дефект, приводящий к развитию данной формы эпилепсии, оставался неизвестным, и диагностика ПЗЭ была ограничена только развитием ремиссии и рецидива судорог на фоне контролируемого приема и отмены пиридоксина [10].

С 1950-х гг. пиридоксин-зависимая эпилепсия была диагностирована клинически с витамином В6 в качестве диагностического исследования [11]. Распространенность ПЗЭ варьирует от 1:20000 до 1:276 000 и 1 783 000 [11-13].

В 2006 г. была идентифицирована генетическая основа этой редкой формы ЭЭ [14]. α -аминоадипиновая полуальдегиддегидрогеназа (также известную как *ALDH7A1* или антиквитин, ATQ) кодируется геном *ALDH7A1* или *ATQ*, и его функция заключается в катаболизме лизина. Прямая связь с метаболизмом аминокислоты дает новое понимание патофизиологии ПЗЭ и подсказку для улучшения диагностического и терапевтического подходов для данного состояния.

Ген *ALDH7A1* является членом семейства генов альдегиддегидрогеназы (ALDH), кодирует фермент α -аминоадипиновый полуальдегид дегидрогеназы (α -AASA) также известный как антиквитин. Внутри клетки антиквитин обнаруживается во внутренней жидкости клетки (цитозоль) и в ядре. По данным повышения в плазме и цереброспинальной жидкости пиперидиновой кислоты, показано, что фермент участвует в расщеплении лизина в головном мозге и облегчает превращение α -аминоадипинового полуальдегида в α -аминоадипат. Распад α -аминоадипинового полуальдегида находится в равновесии с Δ^1 -пиперидин-6-карбоксилатом (P6C). P6C, как было показано, инактивирует пиридоксальфосфат (PLP), активную форму пиридоксина, реакцией конденсации Кноэвенагеля, что приводит к тяжелому вторичному дефициту PLP. Поскольку PLP является кофактором различных ферментов в центральной нервной системе, судороги при пиридоксин-зависимой эпилепсии, скорее всего, связаны с нарушением метаболизма церебральных аминокислот и нейротрансмиттеров.

Ген *ALDH7A1* картирован на хромосоме 5q31 и состоит из 18 кодирующих участков (экзонов). Мутации в гене *ALDH7A1* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с пиридоксин-зависимой эпилепсией (OMIM: # 266100) [15].

Так как пиридоксин-зависимая эпилепсия представляет собой органическую ацидурию, вызванную дефицитом катаболического расщепления лизина, диета с ограничением поступления в организм лизина также может устранить потенциальную токсичность накопленного α -аминоадипинового полуаль-

дегида, Δ^1 -пиперидин-6-карбоксилата и пиперидиновой кислоты. Многоцентровое исследование в отношении долгосрочных результатов требуется, чтобы доказать потенциальные преимущества этого дополнительного метода лечения [8].

Дифференциальная диагностика пиридоксин-зависимой эпилепсии должна проводиться с пиридоксин-зависимой ЭЭ вследствие дефицита PNPO (пиридоксин 5'-фосфат оксидаза), неонатальной/инфантильной гипофосфатазией, семейной гиперфосфатазией, а также с дефицитом витамина В6 из-за недостатка его поступления с продуктами питания [8].

Цель – продемонстрировать необходимость генетического тестирования с использованием современных методов молекулярно-генетической диагностики (секвенирование экзомных областей генома, next generation sequencing – NGS секвенирование) с целью поиска причины тяжелой фармакорезистентной эпилептической энцефалопатии у ребенка со статусным течением приступов и определения тактики медицинского сопровождения и назначения таргетной терапии.

Клинический случай / Clinical case

Пациент В., девочка 4 мес., 12 дней наблюдалась в психоневрологическом отделении ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» с клиническим диагнозом «тяжелая младенческая генерализованная идиопатическая эпилепсия со статусным течением приступов». Суперрефрактерный эпилептический статус повторный (40 дней). Состояние кетоза на фоне кетогенной диеты. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Синдром мышечной дистонии. Задержка психомоторного и предречевого развития. Проведен фенотипический анализ: характер приступов, когнитивных и поведенческих нарушений; видео-электроэнцефалография (видео-ЭЭГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и молекулярно-генетические исследования (таргетное экзомное секвенирование панели генов – NGS). На проведение молекулярно-генетического исследования получено подписанное родителями добровольное информированное согласие.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания (кровотечение на сроке 7 нед.). Роды первые на 40-41-й неделе гестации, плановое кесарево сечение. Масса при рождении – 4630 г., рост – 56 см, Апгар – 8/9.

Дебют заболевания в возрасте 10 ч жизни, когда отмечено ухудшение состояния в связи с нарастающим неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения с элементами возбуждения. В возрасте 20 ч жизни – тонико-клонические судороги, сохранялись до 3 дней. Девочка введена в медикаментозную кому с внутривенным титрованием тиопентала натрия и переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в течение 9 дней непрерывно. В терапию введена вальпроевая кислота (Конвулекс) в дозе

25 мг/кг/сут. с положительным эффектом. По данным нейросонографии (НСГ), выполненной в возрасте 20 ч жизни, отмечены постгипоксические изменения в перивентрикулярной области. Проведена люмбальная пункция – цереброспинальная жидкость без патологии (белок в пределах нормы – 0,23 г/л, цитоз – 3 кл/мкл). Инфекционное поражение головного мозга в проведенных исследованиях не подтверждено. Медикаментозная ремиссия по приступам позволила перевести ребенка на самостоятельное дыхание. В возрасте 26 сут. жизни у ребенка повторились эпизоды судорог (кратковременные клонические подергивания рук), появились приступы по типу инфантильных спазмов на фоне приема вальпроевой кислоты (Конвулекс) в дозе 25 мг/кг/сут. В возрасте 29 сут. жизни для дальнейшего лечения и обследования ребенок переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей НПЦ. При госпитализации выполнено МРТ головного мозга 3 Тл в высокоразрешающем режиме (1 мес): на фоне диффузной гипомиелинизации белого вещества больших полушарий и подкорковых структур, обнаружены зоны патологического изменения МР-сигнала перивентрикулярно передних и задних рогов, тел и треугольников боковых желудочков, с распространением семиовальные центры до субкортикальных отделов белого вещества лобно-теменных областей. В подкорковых структурах справа в проекции переднего бедра внутренней капсулы обнаружен небольшой щелевидный дефект мозгового вещества 5×1,5 мм, вероятно, постишемического генеза. Рисунок коры больших полушарий искажен. Смещения срединных структур нет. Ствол и колена мозолистого тела несколько истончены. Левый боковой желудочек асимметрично увеличен в размерах. Остальные отделы желудочковой системы в норме. Водопровод мозга проходим. Субарахноидальные конвекситальные пространства прослеживаются, латеральные щели умеренно расширены. На фоне расширения церебелломулярной цистерны червь мозжечка представляется уменьшенным в размерах. Заключение: последствия гипоксически-ишемического поражения больших полушарий головного мозга, щелевидный дефект мозгового вещества в подкорковых структурах справа. Гипогенезия червя мозжечка. *Mega cisterna magna*. Минимальная вентрикуломегалия левого бокового желудочка. В дальнейшем в связи с отсутствием эффекта от применения вальпроевой кислоты и сохранением фокальных клонических приступов в терапию введен клоназепам в дозе 0,3 мг/сут. Со слов мамы, у ребенка появились нарушения глотания, которые она связывала с введением препарата, клоназепам был отменен.

В возрасте 1 мес. 10 дней девочка переведена в психоневрологическое отделение НПЦ, в терапию добавлен паглюферал, глюкокортикоиды – без эффекта. В связи с ухудшением состояния (увеличение частоты и интенсивности приступов, не купируемых

противосудорожными препаратами) ребенок переведен в отделение реанимации (рефрактерный эпилептический статус), где получал бензодиазепины (мидозалам, диазепам), анестетики (тиопентал натрия) без эффекта. Было принято решение о назначении общих анестетиков в дозе, обеспечивающей уровень глубокого наркоза (burst-suppression). Эффект получен на дозе препарата (тиопентал натрия) 16 мг/кг/ч. По данным ЭЭГ: эпилептический рефрактерный статус был купирован, регистрировались периодические эпилептические разряды. Анестетик вводился в течение 12 ч. Затем проведено постепенное снижение дозы препарата, до полной его отмены. Отмечалось медленное восстановление неврологических функций, которое можно объяснить большой продолжительностью рефракторного эпилептического статуса (4 сут). За время наблюдения за ребенком, по данным ЭЭГ, отмечалось постепенное увеличение индекса эпилептиформной активности до формирования модифицированной гипсаритмии. Эпилептические приступы не регистрировались. Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Ребенку были назначены пиридоксин в дозе 100 мг по 3½ таб. 1 р/день из расчета 50 мг/кг/сут. на 3 мес., цитофлавин (комплексный препарат) по 1 таб. 2 р/день (утром и днем, с интервалом 8-10 ч) в течение 3 нед., фенобарбитал 25 мг 3 р/день из расчета 10 мг/кг/сут. – длительно.

Через 1,5 мес. после выписки из стационара в результате самостоятельной отмены мамой пиридоксина приступы возобновились, ребенок вновь в состоянии эпилептического статуса поступил в отделение реанимации. Приступы купированы внутривенным введением пиридоксина. В связи с отсутствием положительного эффекта от приема противоэпилептических препаратов пациент переведен на кетогенную диету, на фоне которой отмечено снижение частоты и интенсивности судорог.

Повторная госпитализация в психоневрологическое отделение ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» в возрасте 4 мес. В неврологическом статусе: в сознании, общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Судорожных пароксизмов при осмотре не было. Обоняние ориентировочно сохранено. Взгляд фиксирует кратковременно, прослеживает периодически. Глазные щели симметричные, D=S. Зрачки округлые, D=S. Фотореакции живые. Корневальные рефлексы сохранены. Слышит. Глотание и фонация не нарушены. Язык во рту – по средней линии, атрофии мышц языка нет, фибриллярных подергиваний нет. Двигательно-рефлекторная сфера: объем активных движений полный. Трункусная гипотония. Мышечный тонус дистоничен, выше в верхних конечностях, D=S. Сухожильные рефлексы живые, зоны не расширены, D=S. Брюшные рефлексы вызываются. Контрактур нет. Чувствительная сфера: поверхностная чувствительность сохранена. Вегетативная нервная система: дермографизм розовый,

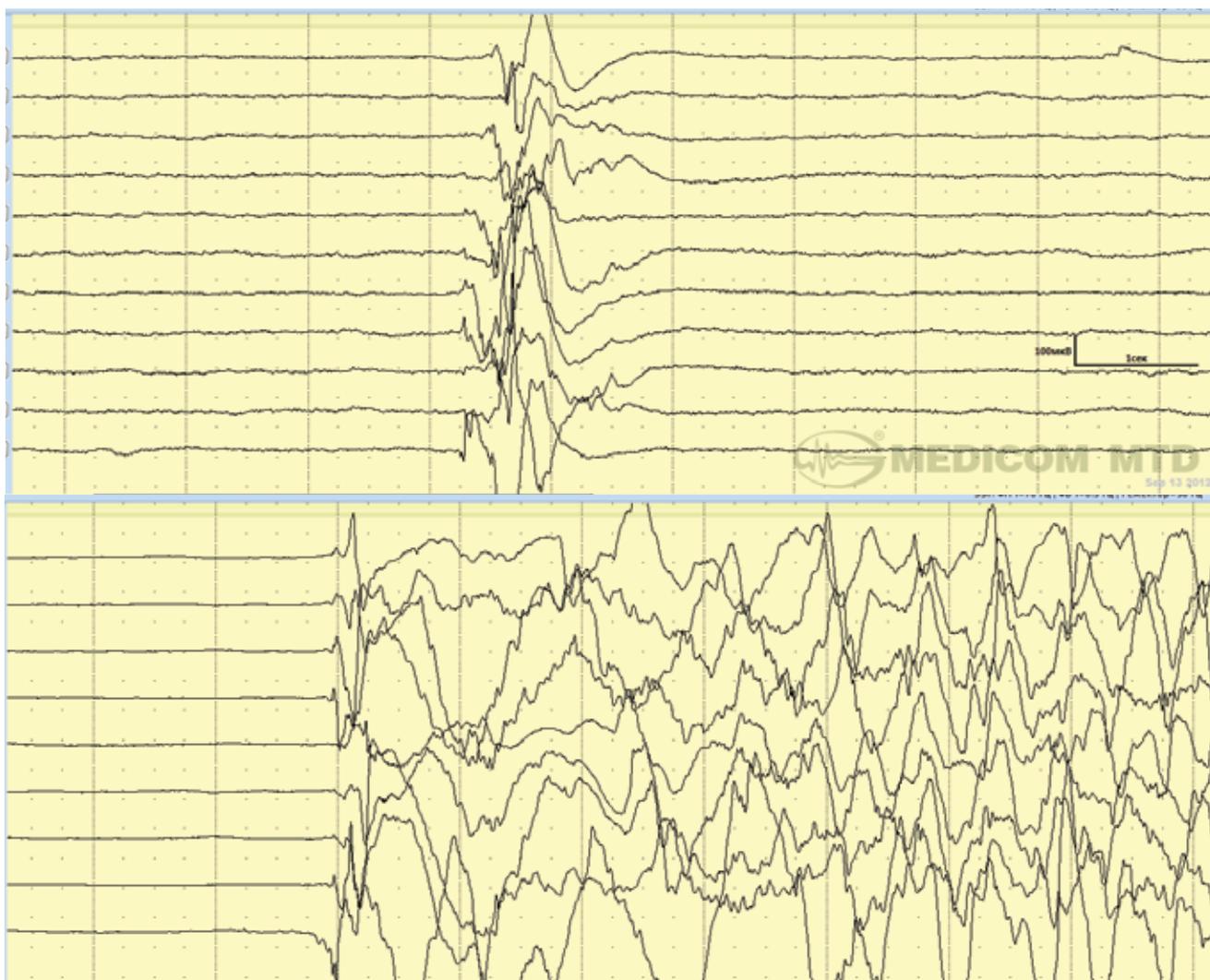


Рисунок 1. Данные видео-ЭЭГ-мониторинга, выполненного у пациента в возрасте 4 мес.

Figure 1. Video-EEG recording performed in this patient at the age of 4 months.

гипергидроза нет. При тракции за руки не группируется. Голову не держит.

По данным видео-ЭЭГ регистрируются короткие частые диффузные разряды эпилептиформных комплексов острая-медленная волна, пик-, полипик-медленная волна, с альтернативным полушарным амплитудным преобладанием, чаще слева, амплитудой до 150 мкВ, длительностью 1-2 сек., которые перемежаются периодами диффузной низкоамплитудной кривой до 10 мкВ, длительностью 3-5 сек., что, вероятнее всего, соответствует ЭЭГ-паттерну «вспышка-подавление» (рис. 1).

При исследовании спинно-мозговой жидкости: бесцветная, прозрачная, белок – 0,46 г/л, цитоз – 3 кл/мкл, лимфоциты – 2 кл/мкл, нейтрофилы – 1 кл/мкл.

Повторная МРТ головного мозга МРТ 3 Тл в высококорезающем режиме (возраст 4 мес) – на фоне уменьшения объема мозгового вещества отмечается небольшое увеличение размеров асимметрично расширенных боковых D<S и третьего желудочков. Признаков перивентрикулярного отека нет. Водопровод

мозга проходим. Четвертый желудочек не расширен. Появились скопления ликвора над лобно-височными областями и в расширенных щелях и бороздах. Смещения срединных структур нет. Мозолистое тело вторично истончено. Рисунок коры больших полушарий не искажен. Демаркация мозгового вещества на серое и белое удовлетворительная. На фоне расширения церебелломулярной цистерны червь мозжечка представляется уменьшенным в размерах. МР-сигнал от белого вещества больших полушарий патологически изменен. В подкорковых структурах справа в проекции переднего бедра внутренней капсулы щелевидный дефект не визуализируется. Заключение: нарастающая субатрофия больших полушарий головного мозга. Заместительная наружно-внутренняя сообщающаяся асимметричная гидроцефалия, отрицательная динамика. Гипогенезия червя мозжечка. *Mega cisterna magna* (рис. 2).

По данным компьютерной томография головного мозга (4 мес.) – последствия гипоксически-ишемического поражения больших полушарий головного

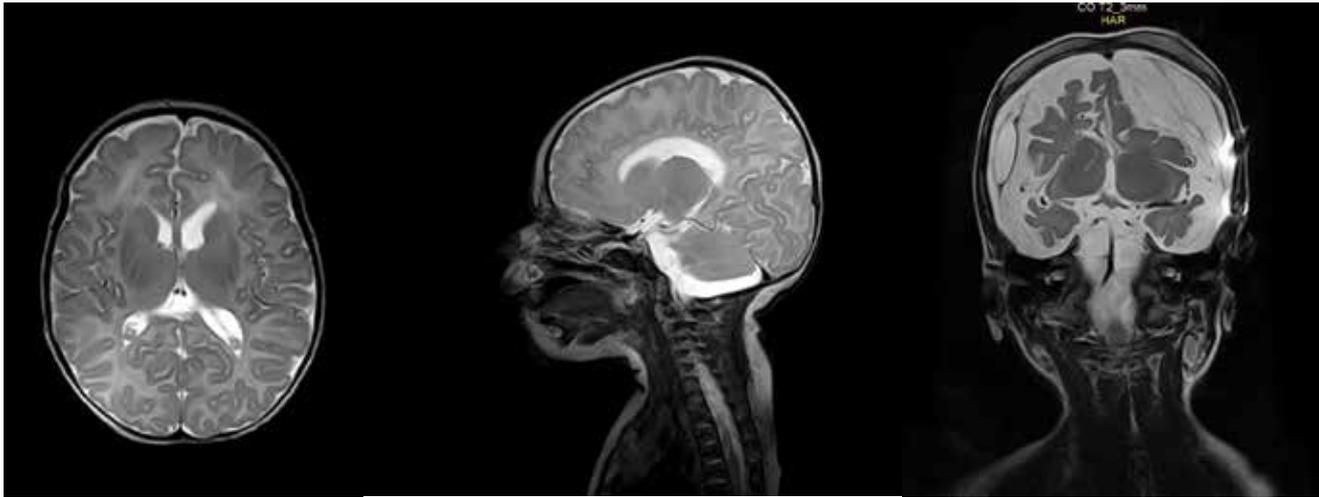


Рисунок 2. МРТ-головного мозга пациента В., выполненная в возрасте 4 мес.

Figure 2. Brain MRI scans of patient V, performed at the age of 4 months.

мозга. Внутренняя сообщающаяся асимметричная гидроцефалия, отрицательная динамика.

Состояние ребенка периодически ухудшилось с развитием суперрефрактерного приступа, пациент во время госпитализации неоднократно переводился в реанимационное отделение с целью купирования судорожного синдрома.

В связи с развитием неонатальных судорог и отсутствием эффекта от проводимой противосудорожной

терапии ребенок консультирован врачом-генетиком. По данным ранее проведенных генетических исследований (хромосомный микроматричный анализ, тандемная масс-спектрометрия) – микроперестроек хромосом не выявлено, по результатам селективного скрининга наследственных аминокислотопатий, органических ацидурий и дефектов митохондриального бета-окисления жирных кислот не выявлено. Рекомендовано проведение секвен-

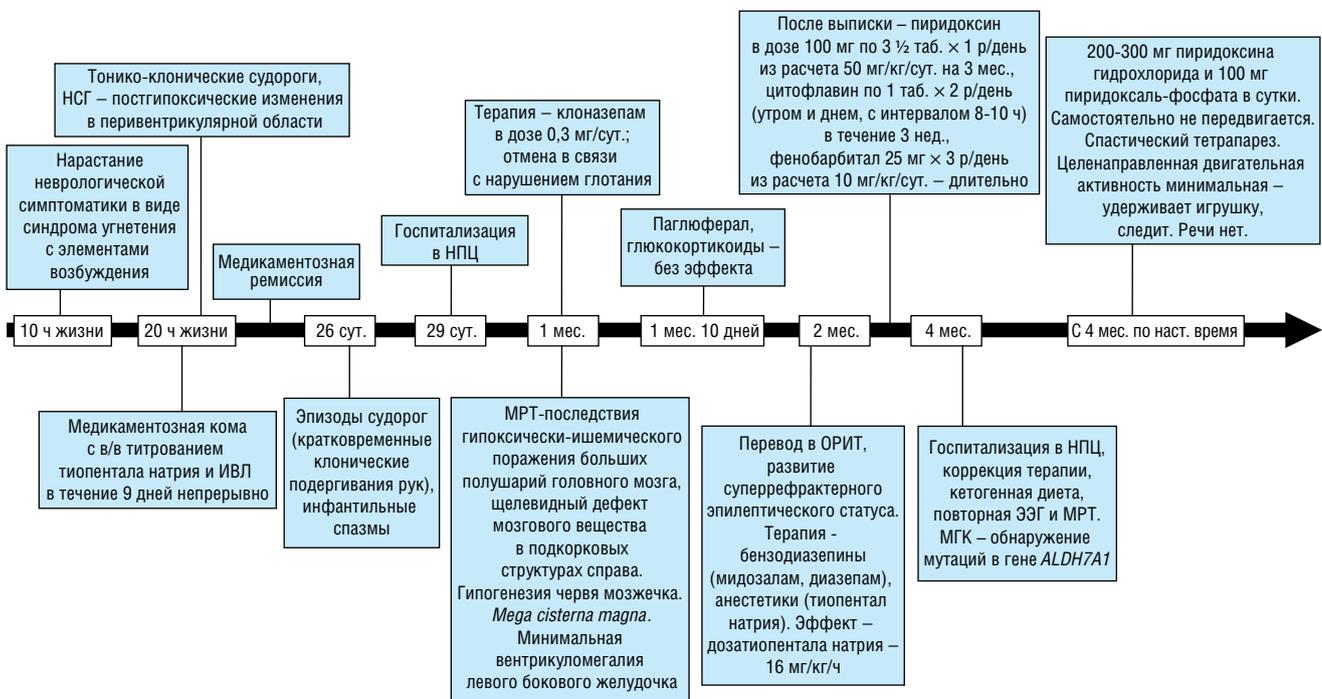


Рисунок 3. Пациентка В.: история развития заболевания.

Примечание. НСГ – нейросонография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЭЭГ – электроэнцефалография; МГК – медикогенетическое консультирование.

Figure 3. Patient V: history of the disease.

Note. НСГ – neurosonography; МРТ – magnetic resonance imaging; ИВЛ – artificial lung ventilation; ЭЭГ – electroencephalography; МГК – medical genetic consultation.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

нирования экзомных областей генома. В результате исследования выявлены ранее не описанные у больных с пиридоксин-зависимой эпилепсией варианты нуклеотидной последовательности в гене *ALDH7A1* в компаунд-гетерозиготном состоянии, приводящие к появлению стоп-кодона в 82-й позиции белка (р. Arg82Ter) и к замене аминокислот в 399-й позиции белка (р. Glu399Gln). Мутации в гене *ALDH7A1* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с пиридоксин-зависимой эпилепсией (OMIM: # 266100). Мутация валидирована методом секвенирования по Сенгеру и исследовано ее происхождение (проведено исследование трио). Данные мутации выявлены у родителей. Мутация в транс-положении. Руководствуясь полученными результатами ДНК-диагностики, ребенку назначены терапевтические дозы витамина B6 пожизненно.

Клинический диагноз

Тяжелая пиридоксин-зависимая младенческая эпилептическая энцефалопатия со статусным течением приступов, обусловленная мутациями в гене *ALDH7A1*. Суперрефрактерный эпилептический статус повторный (40 дней). Состояние кетоза на фоне кетогенной диеты. Синдром мышечной дистонии. Задержка психомоторного и преречного развития. История развития заболевания пациентки В. представлена на **рисунке 3**.

По результатам ДНК-диагностики ребенку назначены терапевтические дозы витамина B6 пожизненно. В настоящее время ребенок получает 200-300 мг пиридоксин гидрохлорида и 100 мг пиридоксальфосфата в сутки. Доза препарата колеблется в зависимости от наличия или отсутствия приступов. Самостоятельно не передвигается. Спастический тетрапарез. Целенаправленная двигательная активность минимальная – удерживает игрушку, следит. Речи нет. Тяжелые неврологические осложнения связаны с несоблюдением мамой рекомендаций по приему пиридоксина и повторными рефрактерными эпилептическими статусами.

Обсуждение / Discussion

В статье приводятся клинические наблюдения пациента с тяжелой эпилептической энцефалопатией, сопровождающееся развитием суперрефрактерного эпилептического статуса. Пиридоксин-зависимая эпилептическая энцефалопатия у ребенка поставлена на основании клинической картины и положительного эффекта (отсутствие судорог) на фоне приема пиридоксина. Диагноз подтвержден обнаружением компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *ALDH7A1*.

Клинический случай не является уникальным и представляет собой классическое течение пиридоксин-зависимой эпилепсии, однако в отечественной литературе нами не было обнаружено ни одного

описания данной формы патологии. При постановке диагноза необходимо учитывать не только клинические проявления заболевания, семейный анамнез, но и данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

Пиридоксин-зависимую эпилепсию следует подозревать у больных со следующим клиническими признаками, семейным анамнезом и данными лабораторных исследований [16]:

1. Клинические признаки:

- Приступы у ребенка в возрасте до одного года в отсутствие пороков развития головного мозга как причины эпилепсии;
- Криптогенные судороги у ребенка, рожденного без отягощенного гестационного периода или перинатальной истории;
- Новорожденные с фенотипом гипоксической ишемической энцефалопатии и фармакорезистентными судорогами;
- Возникновение длительных фокальных приступов, часто на фоне сохранного сознания;
- Новорожденные и дети с судорогами, которые частично реагируют на противосудорожные препараты, в частности, если приступы связаны с задержкой развития и умственной отсталостью;
- Раздражительность, беспокойство, плач и рвота, предшествующие судорогам;
- Наличие положительного ответа на введение пиридоксина;
- Новорожденные и дети с судорогами, чувствительными к фолиевой кислоте.

2. Семейный анамнез:

- Судорожный синдром с тяжелым течением у sibsa, часто приводящий к смерти во время эпилептического статуса;
- Близкородственный брак.

3. Подтверждающие лабораторные исследования:

- Обнаружение мутаций в гене *ALDH7A1* и *PROSC*.
- Диагноз пиридоксин-зависимой эпилепсии устанавливается у пробанда, показывающего клинический ответ на введение пиридоксина, путем идентификации патогенных вариантов в гене *ALDH7A1* и *PROSC*.

Заключение / Conclusion

Клиническое наблюдение показывает важность проведения ДНК-диагностики с использованием метода секвенирования экзомных областей генома с целью поиска молекулярного дефекта, при тяжелых неонатальных фармакорезистентных судорогах. В случае выявления мутаций в генах *ALDH7A1* и *PROSC* пациенту при наличии характерной клинической картины должны быть назначены терапевтические дозы пиридоксин гидрохлорида и пиридоксальфосфата для купирования судорожного синдрома.

Литература:

- Moshé S., Perucca E., Ryvlin P., Tomson T. Epilepsy: New advances. *Lancet*. 2015; 385: 884-898. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6.
- Pal D., Pong A., Chung W. Genetic evaluation and counseling for epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6: 445-453. doi: 10.1038/nrneurol.2010.92.
- Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30: 389-399.
- Berg A., Berkovic S., Brodie M., Buchhalter J., Cross J., van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T., Mathern G., Moshé S., Nordli., Plouin P., Scheffer I. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51: 676-685. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- Mirza N., Appleton R., Burn S., Carr D., Crooks D., du Plessis D., Duncan R., Farah J., Josan V., Miyajima F., Mohanraj R., Shukralla A., Sills G., Marson A., Pirmohamed M. Identifying the biological pathways underlying human focal epilepsy: From complexity to coherence to centrality. *Hum Mol Genet*. 2015; 24: 4306-4316. doi: 10.1093/hmg/ddv163.
- База данных Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS308350?sort=phenotype>. Дата обращения: 02.12.2018.
- Veeramah K., Johnstone L., Karafet T., Wolf D., Sprissler R., Salogiannis J., Barth-Maroon A., Greenberg M., Stuhlmann T., Weinert S., Jentsch T., Pazzi M., Restifo L., Talwar D., Erickson R., Hammer M. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013; 54: 1270-1278. doi: 10.1111/epi.12201.
- Stockler S., Plecko B., Gospe S., Coulter-Mackie M., Connolly M., van Karnebeek C., Mercimek-Mahmutoglu S., Hartmann H., Scharer G., Struijs E., Tein I., Jakobs C., Clayton P., Johan L. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency Clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011; 104: 48-60. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.05.014.
- Hunt A., Stokes J., McCrory W., Stroud H. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics*. 1954; 13 (2): 140-145.
- Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev. Med. Child Neurol*. 2001; 43 (6): 416-420.
- Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 431-433.
- Ebinger M., Schultze C., König S. Demographics and diagnosis of pyridoxine-dependent seizures. *J Pediatr*. 1999; 134: 795-796.
- Bok L., Halbertsma F., Houterman S., Wevers R., Vreeswijk C., Jakobs C., Struys E., Van Der Hoeven J., Sival D., Willemsen M. Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54: 849-854. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04347.x.
- Mills P., Struys E., Jakobs C., Plecko B., Baxter P., Baumgartner M., Willemsen M., Omran H., Tacke U., Uhlenberg B., Weschke B., Clayton P. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med*. 2006; 12: 307-309. DOI: 10.1038/nm1366.
- Jagadeesh S., Suresh B., Murugan V., Suresh S., Salomans G., Struys E., Jacobs C. Pyridoxine-dependent epilepsy owing to antiquitin deficiency—mutation in the ALDH7A1 gene. *Paediatr Int Child Health*. 2013; 33 (2): 113-115. DOI: 10.1179/2046905512Y.0000000028.
- Gospe S. Pyridoxine-Dependent Epilepsy. GeneReviews® [Internet]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1486/>. Accessed: 02.12.2018.

References:

- Moshé S., Perucca E., Ryvlin P., Tomson T. Epilepsy: New advances. *Lancet*. 2015; 385: 884-898. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6.
- Pal D., Pong A., Chung W. Genetic evaluation and counseling for epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6: 445-453. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.92.
- Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30: 389-399.
- Berg A., Berkovic S., Brodie M., Buchhalter J., Cross J., van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T., Mathern G., Moshé S., Nordli., Plouin P., Scheffer I. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51: 676-685. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- Mirza N., Appleton R., Burn S., Carr D., Crooks D., du Plessis D., Duncan R., Farah J., Josan V., Miyajima F., Mohanraj R., Shukralla A., Sills G., Marson A., Pirmohamed M. Identifying the biological pathways underlying human focal epilepsy: From complexity to coherence to centrality. *Hum Mol Genet*. 2015; 24: 4306-4316. DOI: 10.1093/hmg/ddv163.
- Online Database Mendelian Inheritance in Man – OMIM. [Electronic resource]. URL: <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS308350?sort=phenotype>. Accessed: 02.12.2018.
- Veeramah K., Johnstone L., Karafet T., Wolf D., Sprissler R., Salogiannis J., Barth-Maroon A., Greenberg M., Stuhlmann T., Weinert S., Jentsch T., Pazzi M., Restifo L., Talwar D., Erickson R., Hammer M. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013; 54: 1270-1278. DOI: 10.1111/epi.12201.
- Stockler S., Plecko B., Gospe S., Coulter-Mackie M., Connolly M., van Karnebeek C., Mercimek-Mahmutoglu S., Hartmann H., Scharer G., Struijs E., Tein I., Jakobs C., Clayton P., Johan L. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency Clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011; 104: 48-60. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.05.014.
- Hunt A., Stokes J., McCrory W., Stroud N. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics*. 1954; 13 (2): 140-145.
- Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev. Med. Child Neurol*. 2001; 43 (6): 416-420.
- Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 431-433.
- Ebinger M., Schultze C., König S. Demographics and diagnosis of pyridoxine-dependent seizures. *J Pediatr*. 1999; 134: 795-796.
- Bok L., Halbertsma F., Houterman S., Wevers R., Vreeswijk C., Jakobs C., Struys E., Van Der Hoeven J., Sival D., Willemsen M. Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54: 849-854. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04347.x.
- Mills P., Struys E., Jakobs C., Plecko B., Baxter P., Baumgartner M., Willemsen M., Omran H., Tacke U., Uhlenberg B., Weschke B., Clayton P. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med*. 2006; 12: 307-309. DOI: 10.1038/nm1366.
- Jagadeesh S., Suresh B., Murugan V., Suresh S., Salomans G., Struys E., Jacobs C. Pyridoxine-dependent epilepsy owing to antiquitin deficiency—mutation in the ALDH7A1 gene. *Paediatr Int Child Health*. 2013; 33 (2): 113-115. DOI: 10.1179/2046905512Y.0000000028.
- Gospe S. Pyridoxine-Dependent Epilepsy. GeneReviews® [Internet]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1486/>. Accessed: 02.12.2018.

Сведения об авторах:

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н., научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач лабораторный генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы. ORCID ID: 0000-0001-9101-5213. E-mail: vkozhanov@bk.ru.

Жилина Светлана Сергеевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач-генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы. ORCID ID: 0000-0002-2400-0748. E-mail: szhylina@mail.ru.

Мещерякова Татьяна Ивановна – к.м.н., ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач-генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы. ORCID ID: 0000-0002-5970-565X. E-mail: ivanovna-76@mail.ru.

Лукьянова Екатерина Геннадьевна – врач-невролог, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы. ORCID ID: 0000-0002-0531-9315. E-mail: katerina17@gmail.com.

Осипова Карина Вардановна – к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Тел. +7 (499) 730-98-47. ORCID ID: 0000-0002-5503-4529. E-mail: sagamonyanc@mail.ru.

Айвазян Сергей Оганесович – к.м.н., научный руководитель группы резистентных форм эпилепсии научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». ORCID ID: 0000-0001-9363-8836. E-mail: soayvaz@gmail.com.

Прийто Андрей Георгиевич – д.м.н., профессор, академик РАЕН, Заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы ORCID ID: 0000-0001-8899-4107.

About the authors:

Tatyana V. Kozhanova – MD, PhD, Researcher at the Genetic Group of the Scientific Department, Laboratory Geneticist, St. Luka's Clinical Research Center for Children, Moscow. ORCID ID: 0000-0001-9101-5213. E-mail: vkozhanov@bk.ru.

Svetlana S. Zhilina – MD, PhD, Leading Researcher at the Genetic Group of the Scientific Department, Medical Geneticist, St. Luka's Clinical Research Center for Children, Moscow. ORCID ID: 0000-0002-2400-0748. E-mail: szhylina@mail.ru.

Tatyana I. Meshcheryakova – MD, PhD, Leading Researcher at the Genetic Group of the Scientific Department, Medical Geneticist, St. Luka's Clinical Research Center for Children, Moscow. ORCID ID: 0000-0002-5970-565X. E-mail: ivanovna-76@mail.ru.

Ekaterina G. Lukyanova – MD, Neurologist, St. Luka's Clinical Research Center for Children. ORCID ID: 0000-0002-0531-9315. E-mail: katerina17@gmail.com.

Karina V. Osipova – MD, PhD, Head, Department of Psychoneurology, St. Luka's Clinical Research Center for Children. ORCID ID: 0000-0002-5503-4529. E-mail: sagamonyanc@mail.ru.

Sergey O. Ayvazyan – MD, PhD, Head, Scientific Group for Studies on Resistant Epilepsy, St. Luka's Clinical Research Center for Children, Department of Healthcare, the City of Moscow. ORCID ID: 0000-0001-9363-8836. E-mail: soayvaz@gmail.com.

Andrey G. Prityko – MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Director of the St. Luka's Clinical Research Center for Children, Department of Healthcare, the City of Moscow. ORCID ID: 0000-0001-8899-4107.