

Проблемы дифференциальной диагностики миоклонус-эпилепсии, ассоциированной с мутацией гена *POLG*, и юношеской миоклонической эпилепсии: клинический случай

О.С. Шилкина, Н.А. Шнайдер, И.П. Артюхов, П.В. Москалева, Ю.С. Панина

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Ольга Сергеевна Шилкина Olga.s.shilkina@mail.ru

Мутации гена *POLG* могут приводить к целому ряду клинических проявлений, в том числе к аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным митохондриальным заболеваниям. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий сложность дифференциальной диагностики *POLG*-ассоциированного заболевания и юношеской миоклонической эпилепсии. Показана важность проведения молекулярно-генетического исследования при атипичных чертах идиопатических генерализованных эпилепсий с целью своевременного назначения соответствующей терапии и минимизации развития нежелательных побочных реакций.

Ключевые слова: митохондриальные болезни, ген *POLG*, юношеская миоклоническая эпилепсия, дифференциальная диагностика, терапия

Для цитирования: Шилкина О.С., Шнайдер Н.А., Артюхов И.П. и др. Проблемы дифференциальной диагностики миоклонус-эпилепсии, ассоциированной с мутацией гена *POLG*, и юношеской миоклонической эпилепсии: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2018;13(1):57–63.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-1-57-63

PROBLEMS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MYOCLONUS-EPILEPSY ASSOCIATED WITH THE MUTATION OF THE *POLG* GENE AND JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY: A CLINICAL CASE

O.S. Shilkina, N.A. Shnyder, I.P. Artyukhov, P.V. Moskaleva, Yu.S. Panina

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Mutations of *POLG* gene can cause a variety of clinical manifestations, including autosomal recessive or autosomal dominant mitochondrial diseases. The article presents a clinical case demonstrating the difficulty of differential diagnosis of *POLG*-associated disease and juvenile myoclonic epilepsy. The case demonstrates the importance of molecular genetic diagnosis in idiopathic generalized epilepsy with atypical features for timely administration of appropriate therapy and minimize the development of adverse side reactions.

Key words: mitochondrial disease, *POLG* gene, juvenile myoclonic epilepsy, differential diagnosis, therapy

For citation: Shilkina O.S., Shnyder N.A., Artyukhov I.P. et al. Problems of differential diagnosis of myoclonus-epilepsy associated with the mutation of the *POLG* gene and juvenile myoclonic epilepsy: a clinical case. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(1):57–63.

Введение

Причинами развития митохондриальных болезней являются мутации в ядерных генах, влияющих на митохондриальную ДНК (мтДНК), или мутации в самой мтДНК. При этом мтДНК кодирует только 13 белковых субъединиц дыхательной цепи, 2 белковые субъединицы мтРНК и 22 митохондриальные транспортные РНК (тРНК), ядерный же геном кодирует более 90 % митохондриальных белков (рис. 1) [3, 15].

POLG – ядерный ген, кодирующий каталитическую субъединицу митохондриальной гамма-ДНК-полимеразы и имеющий важное значение для

репликации мтДНК (рис. 2). Мутации в данном гене были обнаружены менее 10 лет назад у больных прогрессирующей наружной офтальмоплегией, и с тех пор выяснилось, что они могут приводить к целому ряду клинических проявлений, в том числе к аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным митохондриальным заболеваниям [13].

Отсутствие признаков митохондриальной дисфункции при биопсии мышц не исключает заболеваний, связанных с мутациями в гене *POLG*, поскольку анализ мтДНК клинически пораженных тканей не всегда информативен. Важное значение

Число субъединиц / Number of subunits	Комплекс / Complex				
	I	II	III	IV	V
Субъединицы, кодируемые мтДНК / mtDNA subunits	7	—	1	3	2
Субъединицы, кодируемые яДНК / nDNA subunits	38	4	10	10	14

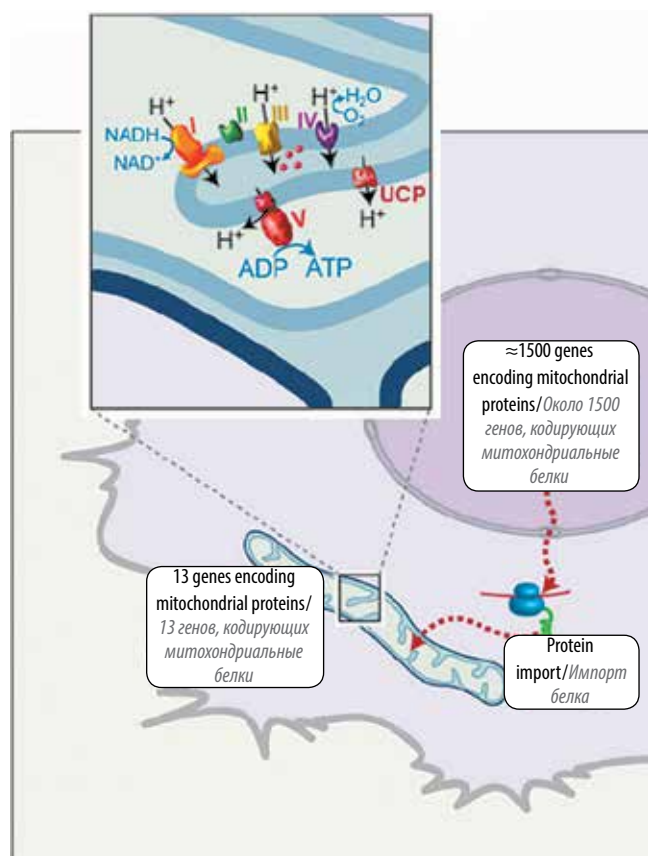


Рис. 1. Митохондриальный биогенез и процесс окислительного фосфорилирования. Белок митохондрий состоит из 13 субъединиц, кодируемых митохондриальными ДНК, которые синтезируются в органеллах. Остальные белки кодируются ядерными генами, производятся в цитозоле и импортируются в митохондрии. Процесс окислительного фосфорилирования на внутренней мембране обеспечивают комплексы I–IV, участвующие в передаче электронов и экспорте протонов в межмембранное пространство, тогда как комплекс V использует градиент протонов для генерации аденозинтрифосфата. Разобщающий белок использует поток протонов для получения энергии. Цитохром С (выделен красным) находится в межмембранном пространстве. Общее число субъединиц, кодируемых ядерной и митохондриальной ДНК (ядДНК и мтДНК), показано для каждого из комплексов окислительного фосфорилирования [14]. ADP – аденозиндифосфат, ATP – аденозинтрифосфат, NAD^+ – окисленная форма никотинамидадениндинуклеотида (НАД), $NADH$ – восстановленная форма НАД, UCP – разобщающий белок

Fig. 1. Mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation. The mitochondrial protein consists of 13 subunits, encoded by mitochondrial DNA, which are synthesized in the organelles. The remaining proteins are encoded by nuclear genes, are produced in the cytosol and imported into mitochondria. The process of oxidative phosphorylation on the inner membrane is ensured by complexes I–IV, involved in electron transfer and proton export to the intermembrane space, whereas complex V uses the proton gradient to generate adenosine triphosphate. The uncoupling protein uses proton flow to generate energy. Cytochrome C (red) is located in the intermembrane space. The total number of subunits encoded by nuclear and mitochondrial DNA (nDNA and mtDNA) are shown for each of the oxidative phosphorylation complexes [14]. ADP – adenosine diphosphate, ATP – adenosine triphosphate, NAD^+ – oxidized form of nicotinamide adenine dinucleotide, $NADH$ – reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide, UCP – uncoupling protein

имеет молекулярный анализ гена *POLG* при подозрении на *POLG*-ассоциированные заболевания с целью их своевременной диагностики и назначения соответствующего лечения.

Представляем клинический случай сложности дифференциальной диагностики *POLG*-ассоциированного заболевания и юношеской миоклонической эпилепсии, демонстрирующий важность проведения молекулярно-генетического исследования при атипичных чертах идиопатических (по новой классификации эпилепсии от 2017 г. – генетических) генерализованных эпилепсий (ИГЭ) с целью своевременного назначения соответствующей терапии и минимизации развития нежелательных побочных реакций (НПР). Это важно, поскольку на ранней стадии заболевания при развитии у пациентов миоклонических приступов препаратами первой очереди выбора являются препараты вальпроевой кислоты [1], однако, согласно инструкции, назначение препаратов этой группы не рекомендовано пациентам с митохондриальной патологией, а наличие мутаций гена *POLG* указывается как противопоказание к применению препаратов вальпроевой кислоты в связи с риском нарастания тяжести заболевания и серьезных НПР [2, 5–7, 17].

Клинический случай

Пациент И., 8 лет. Родители пациента впервые обратились к неврологу-эпилептологу Неврологического центра университетской клиники (НЦ УК) в марте 2017 г. с жалобами на негрубую задержку речевого развития с младшего детского возраста, сниженный психический темп (ребенку требовалось больше времени для понимания задач по математике, освоения русского языка по сравнению со сверстниками) при сохранной социализации в школе и дома (ребенок доброжелательный, воспитанный, достаточно легко находит общий язык со сверстниками и взрослыми, стремится к общению). Также родители описывали приступы внезапных залповых, с тенденцией к серийному течению, вздрагиваний верхних конечностей, особенно в утренние часы, иногда с отбрасыванием предметов из рук, вздрагиваний ног с нарушением постурального тонуса и падениями, короткие эпизоды (до 5–10 с) отключения сознания (замирания) с прекращением начатого действия и речи, дрожание пальцев кистей. На фоне введения вальпроата (депакин хроносфера) и наращивания его дозы до 600 мг/сут с августа 2016 г. у пациента отмечено учащение миоклонических приступов и абсансов с присоединением тремора покоя в верхних конечностях, умеренно выраженного усугубления замедления темпа психического развития и отрицательной динамики по данным видеоэнцефалографического мониторинга бодрствования и сна в виде нарастания индекса эпилептиформной активности.

Из анамнеза: наследственность по эпилепсии и нейродегенеративным заболеваниям уточнить

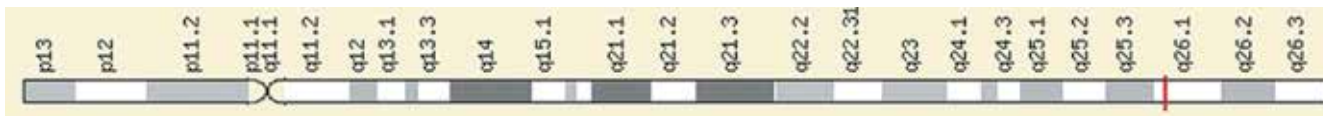


Рис. 2. Локализация гена *POLG* (указана красным) на длинном плече 15-й хромосомы [9]
 Fig. 2. The *POLG* gene (red) is located on the long arm of chromosome 15 [9]

не представляется возможным, так как ребенок выведен из семьи в возрасте 1 год 9 мес и воспитывается в новой семье с 2 лет 11 мес. Наблюдался с диагнозом задержки психоречевого развития. К 3 годам диагноз изменен на задержку речевого развития, но в дальнейшем речевое развитие нормализовалось. Ребенок стал посещать детский сад с 3 лет, замечаний со стороны педагогов не было. В возрасте 6,0–6,5 года отмечен дебют миоклоний верхних конечностей, которые были редкими, на них обращал внимание лишь сам мальчик (с его слов). При присоединении миоклоний в ногах отмечались редкие одиночные падения на фоне сохранного сознания, обычно при ходьбе, со средней частотой до 1–2 раз в месяц. Пациент не обследовался.

Летом 2014 г. мать пациента акцентировала свое внимание на его необычных падениях, но электроэнцефалографию (ЭЭГ) ребенку не проводили. В апреле 2015 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции у пациента впервые развились серийные миоклонии в ногах с повторными внезапными падениями, в связи с чем мать ребенка обратилась на консультацию к неврологу в частную клинику (выписка не предоставлена), который впервые выставил предположительный диагноз ИГЭ и обратил внимание матери на наличие абсансов у ребенка во время консультативного приема. Пациент направлен на ЭЭГ, которая проведена в состоянии бодрствования; выявлены паттерны «пик–медленная волна», «полипик–медленная волна» высокой амплитуды и частоты, характерные для типичных и миоклонических абсансов, зарегистрированы фотосенситивные стимулзависимые пароксизмы при ритмической фотостимуляции. Ребенок повторно осмотрен детским неврологом-эпилептологом, установлен диагноз идиопатической затылочной эпилепсии с поздним дебютом (форма Гасто), назначен вальпроат (депакин хроносфера) с титрацией дозы до 400 мг/сут. На фоне приема препарата миоклонии в ногах были купированы, но абсансы сохранялись, хотя стали реже, отмечена положительная динамика на ЭЭГ. С августа 2016 г. доза вальпроата была увеличена до 600 мг/сут (350 мг утром + 250 мг вечером), после чего (с сентября) состояние пациента резко ухудшилось, отмечены учащение абсансов с еженедельных до ежедневных, учащение миоклонических приступов, особенно в верхних конечностях, с тенденцией к серийному течению в утренние часы, сохранение одиночных миоклоний в дневное и вечернее время. ЭЭГ-мониторинг продемонстрировал отрицательную динамику в виде увеличения индекса и амплитуды (с 250–300 до 500 мкВ) разрядов

эпилептиформной активности, в том числе во время сна.

Ребенок повторно проконсультирован детским неврологом-эпилептологом, рекомендовано продолжить прием депакина со снижением дозы до 500 мг/сут (250 мг утром + 250 мг вечером). Дополнительно назначен 2-й антиэпилептический препарат – леветирацетам (кеппра) в дозе 500 мг/сут: 250 мг утром + 250 мг вечером. Проводились курсы терапии ноотропными препаратами (глиатилин, акатинол) и магне-В6. На фоне политерапии ответ на лечение не был получен. Пациент повторно проконсультирован у детского невролога в феврале 2017 г., рекомендовано продолжить прием депакина хроносфера в прежней дозе 500 мг/сут, а дозу кеппры увеличить до 750 мг/сут (250 мг утром + 500 мг вечером) без контроля уровня леветирацетама в крови. НПР не описаны, извещение о НПР не заполнено.

В связи с вышеизложенным мать пациента обратилась на экспертную консультацию к неврологу-эпилептологу НЦ УК с целью оценки безопасности наращивания дозы антиэпилептических препаратов и уточнения клинического диагноза.

При осмотре: состояние по соматическому статусу удовлетворительное, пациент в ясном сознании, ориентирован, критичен, речь фразовая. Менингеальных симптомов нет. Ребенок активно стремится к общению со взрослыми, иногда привлекает к себе внимание, но на замечания матери и врача реагирует адекватно. Негрубо повышен уровень ситуативной тревожности, мальчик боится осмотра врача, но в дальнейшем не проявляет негативных реакций, старается наиболее правильно выполнять диагностические пробы. Черепно-мозговые нервы без нарушений. Двигательная сфера: мышечный тонус повышен в нижних конечностях по спастическому типу умеренно, отмечаются затруднения при подпрыгивании на одном месте и по прямой, с неустойчивостью, отклонением траектории в стороны, но без падений. Мышечный тонус в руках в пределах нормы. Рефлексы с верхних конечностей умеренной выраженности, но быстро затухают при повторном исследовании; сухожильные рефлексы с нижних конечностей (ахилловы и коленные рефлексы) не вызываются с обеих сторон. Клонус отсутствует. Мышечная сила в проксимальных и дистальных отделах мышц верхних и нижних конечностей в пределах нормы. В позе Ромберга неустойчив, покачивается, при отключении зрения покачивание нарастает, тело отклоняется в стороны; ребенок более уверенно стоит на широкой основе с несколько расставленными ногами. Стойка на носках возможна,

но отмечается покачивание, стойка на пятках затруднена с риском падения. Выявляется тремор (интенционный и кинезиогенный) обеих кистей, нарастающий при волнении и отключении контроля зрения. Пальцевосовую пробу выполняет с легкой дисметрией с обеих сторон, пяточно-коленную пробу выполняет без явных нарушений, но медленно. Отмечены кинезиогенные миоклонии в верхних конечностях на фоне сохранного сознания, умеренной амплитуды, спровоцированные исследованием мышечной силы. Расстройств чувствительности и тазовых нарушений не выявлено.

Выставлен предварительный диагноз юношеской миоклонической эпилепсии (синдрома Янца), проведена дифференциальная диагностика с болезнью Унферрихта–Лундборга с аутосомно-рецессивным типом наследования (стимулзависимый миоклонус, эпилепсия и неврологический дефицит с атаксией и негрубым нижним спастическим парезом), рекомендовано проведение ДНК-диагностики с использованием панели «Наследственные эпилепсии» (дифференциальная диагностика с болезнью Унферрихта–Лундборга и другими прогрессирующими миоклонус-эпилепсиями). Кроме того, рекомендовано определение фармакокинетического и фармакогенетического профилей пациента с целью дальнейшей коррекции антиэпилептической терапии. Суточная доза депакина

хроносфера уменьшена до 450 мг/сут в связи вальпроат-индуцированными НПР, извещение о НПР заполнено клиническим фармакологом НЦ УК, продолжен прием кептры в дозе 500 мг/сут. При повторном обращении через 1 мес отмечено улучшение состояния пациента: уменьшились частота залповых миоклоний (но без их полной редукции), выраженность тремора пальцев (но без полной редукции), продолжительность абсансов (за последнюю неделю мать не замечала их у ребенка). Низкий профиль переносимости препарата вальпроевой кислоты, предполагалось, был обусловлен индивидуальным фармакогенетическим профилем (по данным ДНК-диагностики выявлено гетерозиготное носительство полиморфизма с. IVS A734C (-163 C>A) гена CYP1A2, кодирующего изофермент 1A2 цитохрома P450 печени).

С целью исключения митохондриальной нейродегенеративной патологии проведено молекулярно-генетическое исследование, выявившее и подтвердившее аутосомно-рецессивное заболевание – митохондриальный синдром спинocerebellарной атаксии с эпилепсией: пациент – компаунд-гетерозиготный носитель мутаций с. 3286 C>T (генотип G/A) в 21-м экзоне и с. 2243 G>C (генотип C/G) в 13-м экзоне гена POLG на хромосоме 15q, что объясняет выявленный у него клинический фенотип и развитие НПР на фоне приема депакина хроносфера. В связи с тем,

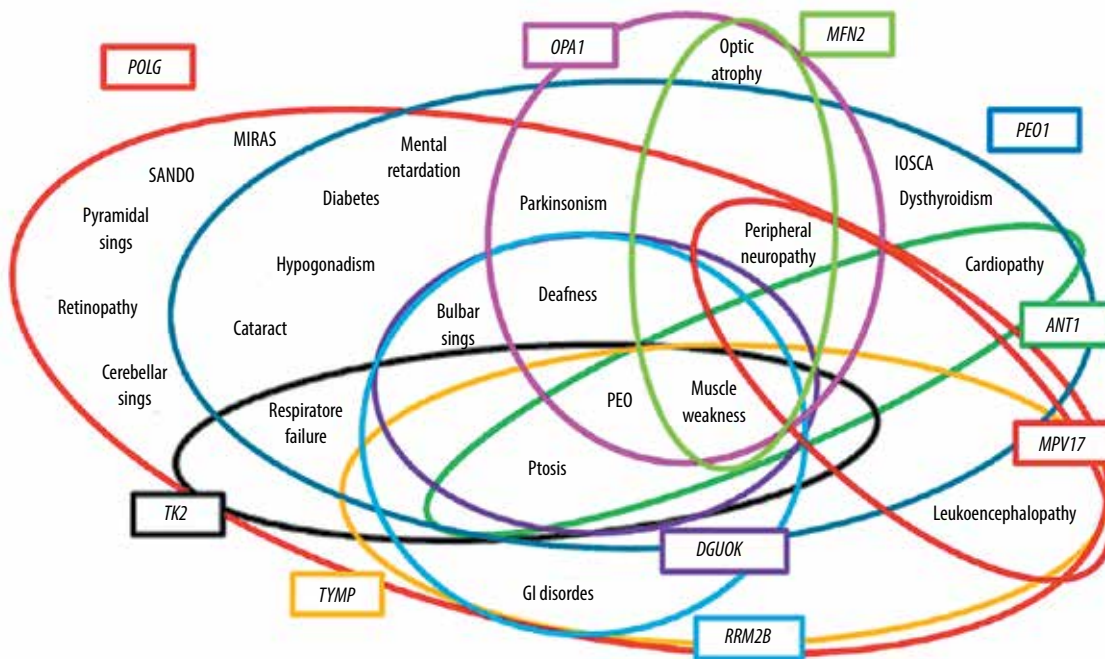


Рис. 3. Клинические фенотипы, связанные с мутациями ядерных генов, участвующих в поддержании митохондриальной ДНК: прогрессирующая наружная офтальмоплегия (progressive external ophthalmoplegia, PEO), митохондриальный рецессивный синдром атаксии (mitochondrial recessive ataxia syndrome, MIRAS), спинocerebellарная атаксия с ранним дебютом (infantile-onset spinocerebellar ataxia, IOSCA), сенсорная атактическая невропатия, дизартрия и офтальмопарез (sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis, SANDO), пирамидные знаки (pyramidal signs), ретинопатия (retinopathy), мозжечковые знаки (cerebellar signs), нарушение дыхания (respiratory failure), катаракта (cataract), гипогонадизм (hypogonadism), диабет (diabetes), умственная отсталость (mental retardation), паркинсонизм (parkinsonism), бульбарный синдром (bulbar signs), глухота (deafness), птоз (ptosis), желудочно-кишечные расстройства (GI disorders), мышечная слабость (muscle weakness), атрофия зрительного нерва (optic atrophy), периферическая невропатия (peripheral neuropathy), дистиреозидизм (dysthyroidism), кардиопатия (cardiorpathy), лейкоэнцефалопатия (leukoencephalopathy) [4]

Fig. 3. Clinical phenotypes associated with mutations of nuclear genes involved in mitochondrial DNA maintenance [4]

Клинические проявления у пациентов с мутациями гена POLG [10]

Clinical manifestations in patients with mutations in the POLG gene [10]

Система System	Проявления Manifestations
Психическая сфера Mental health	Депрессия, психоз, деменция Depression, psychosis, dementia
Эпилептические приступы Epileptic seizures	Миоклонии (часто наблюдаются у детей и у взрослых с атаксией), фокальные моторные приступы, генерализованные приступы, эпилептический статус Myoclonic seizures (often observed in children and adults with ataxia), focal motor seizures, generalized seizures, and status epilepticus
Экстрапирамидная система Extrapyramidal system	Паркинсонизм (чувствительный к приему леводопы), хорей Parkinsonism (sensitive to levodopa), chorea
Мозжечок Cerebellum	Атаксия Ataxia
Сосуды головного мозга Cerebral vessels	Мигрень (может предшествовать остальным проявлениям за многие годы), инсультоподобные эпизоды (обычно асимптомные у детей; диагностируются при нейровизуализации) Migraine (may precede other manifestations for years), stroke-like episodes (usually asymptomatic in children; diagnosed by neuroimaging)
Чувствительная сфера Sensory system	Нейросенсорные нарушения, ретинопатия, катаракта Neurosensory disorders, retinopathy, cataract
Мышечная система Muscular system	Птоз и наружная офтальмоплегия (также возможен изолированный птоз), проксимальная миопатия, отсутствие толерантности к нагрузкам Ptosis and external ophthalmoplegia (isolated ptosis is also possible), proximal myopathy, reduced exercise tolerance
Периферические нервы Peripheral nerves	Сенсорная невропатия/ганглиопатия, аксональная сенсомоторная невропатия Sensory neuropathy/gangliopathy, axonal sensorimotor neuropathy
Эндокринная система Endocrine system	Диабет, первичная недостаточность яичников, первичная недостаточность яичек Diabetes, primary ovarian insufficiency, primary testicular insufficiency
Желудочно-кишечная система Gastrointestinal system	Гепатит (спонтанный или спровоцированный приемом препаратов вальпроевой кислоты у детей, а также у взрослых с атаксией), нарушения моторики желудочно-кишечного тракта Hepatitis (spontaneous or induced by valproic acid in children and adults with ataxia), motor disorders of the gastrointestinal tract
Сердечно-сосудистая система Cardiovascular system	Кардиомиопатия Cardiomyopathy

что препараты вальпроевой кислоты не рекомендовано применять при митохондриальных заболеваниях, выполнена коррекция антиэпилептической терапии в виде постепенной отмены депакина хроно. Однако на фоне монотерапии кепрой у ребенка отмечено значительное увеличение частоты абсансов (до 30 в сутки), заметно усугубляющее его состояние и социальную адаптацию, что потребовало дальнейшей корректировки схемы лечения с выбором в качестве альтернативного препарата этосуксимида (суксилеп) в капсулах по 250 мг с постепенной титрацией дозы и оценкой переносимости терапии.

Обсуждение

Митохондриальные болезни характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом в виде различной степени тяжести заболевания и вовлеченности

органов, различного возраста дебюта. Разные комбинации клинических проявлений являются следствием генетической гетерогенности, что приводит к формированию трудноразличимых фенотипов (см. таблицу и рис. 3).

Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации в гене *POLG* приводят к развитию синдрома сенсорной атаксической невропатии, дизартрии и офтальмопареза (sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis, SANDO), рецессивные мутации могут являться причиной аутосомно-рецессивной прогрессирующей наружной офтальмоплегии со сходной клинической симптоматикой. SANDO — системное заболевание, характеризующееся развитием (чаще у взрослых) сенсорной атаксической невропатии, дизартрии и офтальмопареза в результате

митохондриальной дисфункции за счет истощения мтДНК в скелетных мышцах и периферической нервной ткани [8]. Фенотип SANDO широко варьирует даже в пределах одной семьи и может включать миопатию, эпилептические приступы, потерю слуха, но общая клиническая особенность синдрома – сенсорная атаксия [12].

Спиноцеребеллярная атаксия с эпилепсией – подобное заболевание, с более высокой частотой мигрени и эпилептических приступов [18], причем эпилепсия часто становится первым клиническим проявлением заболевания. Эпилептические приступы нередко резистентны к антиэпилептической терапии, высока частота развития эпилептического статуса. По данным С. Tzoulis и соавт., смертельный исход вследствие развития эпилептического статуса отмечен у 9 из 22 пациентов с мутациями гена *POLG* [16].

Таким образом, синдромы, вызываемые мутациями в гене *POLG*, часто имеют сходные клинические фенотипы, что затрудняет их диагностику. В приведенном клиническом случае ребенку на основании типичных возраста дебюта (6 лет), клинической картины (миоклоний и абсансов) и ЭЭГ-данных (генерализованной пик/полипик-волновой активности) был выставлен диагноз юношеской миоклонической эпилепсии и назначен антиэпилептический препарат первой очереди выбора при данной форме эпилепсии – вальпроат натрия. Однако в связи с нетипичным развитием заболевания на фоне приема данного препарата был проведен дифференциальный диагноз с прогрессирующими миоклонус-эпилепсиями, и выявлено компаунд-гетерозиготное носительство мутации в гене *POLG*.

К сожалению, лечение заболеваний, связанных с мутациями гена *POLG*, ограничивается уходом и симптоматической терапией. В лечении эпилептических приступов при *POLG*-ассоциированных синдромах или при их высокой вероятности следует избегать назначения препаратов вальпроевой кислоты из-за их гепатотоксичности, риска аггравации приступов и нарастания тяжести энцефалопатии. По данным многих исследований, прием препаратов вальпроевой кислоты у больных с мутациями гена *POLG* был ассоциирован с печеночной недостаточностью [11, 12, 16]. В связи с ограничением методов лечения таких больных важно использовать данные фундаментальных исследований для понимания патогенетических процессов, которые могут подавить молекулярный фенотип, связанный с мутациями гена *POLG*. В частности, большие надежды подает терапия, направленная на окислительный стресс: проводятся клинические исследования с использованием антиоксидантов, способных блокировать свободные радикалы и тем самым предотвращать окислительное повреждение, вызванное дисфункцией митохондрий. Ожидается, что эти исследования в будущем могут иметь огромную терапевтическую ценность.

Заключение

Представленный нами клинический случай демонстрирует важность более широкого применения в повседневной клинической практике современных методов ДНК-диагностики с целью повышения эффективности и переносимости терапии эпилепсии у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 319 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnostics, and therapy. Moscow: Art-Bizness-Tsenter, 2000. 319 p. (In Russ.)].
2. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В. и др. Биологические маркеры эффективности и безопасности противозэпилептических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. Сибирское медицинское обозрение 2017;(103):17–25. [Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Lipatova L.V. et al. Biological markers for evaluating efficacy and safety of antiepileptic drugs: pharmacogenetics and pharmacokinetics. Siberiskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review 2017;(103):17–25. (In Russ.)].
3. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика-М, 2011. 288 с. [Sukhorukov V.S. Some aspects of mitochondrial pathology. Moscow: Medpraktika-M, 2011. 288 p. (In Russ.)].
4. Ahmed N., Ronchi D., Comi G.P. Genes and pathways involved in adult onset disorders featuring muscle mitochondrial DNA instability. Int J Mol Sci 2015;16(8):18054–76. DOI: 10.3390/ijms160818054. PMID: 26251896.
5. Bicknese A.R., May W., Hickey W.F. et al. Early childhood hepatocerebral degeneration misdiagnosed as valproate hepatotoxicity. Ann Neurol 1992;32(6):767–75. DOI: 10.1002/ana.410320610. PMID: 1471867.
6. Cohen B.H., Naviaux R.K. The clinical diagnosis of *POLG* disease and other mitochondrial DNA depletion disorders. Methods 2010;51(4):364–73. DOI: 10.1016/j.jymeth.2010.05.008. PMID: 20558295.
7. Engelsen B.A., Tzoulis C., Karlsen B. et al. *POLG1* mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection. Brain 2008;131(Pt 1):818–28. DOI: 10.1093/brain/awn007. PMID: 18238797.
8. Fadic R., Russell J.A., Vedanarayanan V.V. et al. Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. Neurology 1997;49(1):239–45. PMID: 9222196.
9. GeneCards®: The Human Gene Database. Available at: <https://www.genecards.org>.
10. Hudson G., Chinnery P.F. Mitochondrial DNA polymerase-gamma and human disease. Hum Mol Genet 2006;15 Spec No. 2: R244–52. DOI: 10.1093/hmg/ddl233. PMID: 16987890.
11. Kollberg G., Moslemi A.R., Darin N. et al. *POLG1* mutations associated with progressive

- encephalopathy in childhood. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(8):758–68. DOI: 10.1097/01.jnen.0000229987.17548.6e. PMID: 16896309.
12. Milone M., Massie R. Polymerase gamma 1 mutations: clinical correlations. *Neurologist* 2010;16(2):84–91. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3181c78a89. PMID: 20220442.
 13. Online Mendelian Inheritance in Man® – an online catalog of human genes and genetic disorders. Available at: <http://omim.org>.
 14. Ryan M.T., Hoogenraad N.J. Mitochondrial-nuclear communications. *Annu Rev Biochem* 2007;(76):701–22. DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.052305.091720. PMID: 17227225.
 15. Sarnat H.B., Menkes J.H. Mitochondrial encephalomyopathies. Ch. 2. In: *Child Neurology*. Eds.: J.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria. 7th edn. Philadelphia–Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 2006. Pp.143–161.
 16. Tzoulis C., Engelsen B.A., Telstad W. et al. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S *POLG* mutations: a study of 26 cases. *Brain* 2006;129(Pt 7):1685–92. DOI: 10.1093/brain/awl097. PMID: 16638794.
 17. Vries M.C., Rodenburg R.J., Morava E. et al. Multiple oxidative phosphorylation deficiencies in severe childhood multi-system disorders due to polymerase gamma (*POLG1*) mutations. *Eur J Pediatr* 2007;166(3):229–34. DOI: 10.1007/s00431-006-0234-9. PMID: 16957900.
 18. Winterthun S., Ferrari G., He L. et al. Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase-gamma mutations. *Neurology* 2005;64(7):1204–8. DOI: 10.1212/01.WNL.0000156516.77696.5A. PMID: 15824347.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 25.01.2018. **Принята к публикации:** 21.02.2018

Article received: 25.01.2018. **Accepted for publication:** 21.02.2018