

## Клинико-электроэнцефалографическая характеристика нейродегенерации с накоплением железа в мозге 5-го типа у детей на примере 5 случаев

Н.Ю. Перунова<sup>1</sup>, М.Ю. Бобылова<sup>2</sup>, Т.М. Прыгунова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО МКДЦ «Альфа-ритм»; Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Белореченская, 21;

<sup>2</sup>ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

<sup>3</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136 Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211

**Контакты:** Мария Юрьевна Бобылова mariya\_bobylova@mail.ru

Нейродегенеративное заболевание с накоплением железа 5-го типа (ОМIM: 300894) проявляется эпилепсией с дебютом в раннем детском возрасте, умственной отсталостью со стереотипиями, напоминающими синдром Ретта, двигательными нарушениями, которые в детском возрасте проходят под маской детского церебрального паралича, а с подросткового возраста усиливаются проявления паркинсонизма и развиваются осложнения в виде торсионной дистонии.

Представлены истории болезни 5 пациенток в возрасте от 2,5 до 6 лет. Родственных связей между семьями пациенток не выявлено. Формирование моторных навыков было нарушено у всех детей: передвигаются ползанием 4 пациентки из 5, самостоятельная ходьба отсутствует у всех пациенток. Речевое развитие с выраженными нарушениями в 100 % случаев — экспрессивная речь отсутствует, понимание речи снижено. В поведении отмечаются нарушение контакта, множественные стереотипии. Навыки самообслуживания не развиты.

В неврологическом статусе выявлены равномерный симметричный парез 3–4 балла (в 100 % случаев), повышение мышечного тонуса по экстрапиримидному типу (40 % случаев), диффузная гипотония мышц в сочетании с атаксией (40 % случаев). У 1 пациентки (с преобладанием в клинической картине аутистическоподобного поведения) двигательные нарушения отсутствуют.

Магнитно-резонансная томография выявила неспецифические изменения в 100 % случаев (диффузная корково-подкорковая атрофия, вторичная гидроцефалия ex vacuo). У 1 пациентки при проведении повторной магнитно-резонансной томографии в возрасте 6 лет выявлен гипоинтенсивный сигнал в черном веществе и бледных шарах в T2-режиме.

Эпилепсия отмечается в 100 % случаев: синдром Веста (1 пациентка), синдром Леннокса—Гасто (1 случай), фокальная эпилепсия с асимметричными тоническими приступами (1 случай), фокальная эпилепсия с фебрильно-провоцируемыми генерализованными тонико-клоническими приступами (2 случая). Ремиссия более 1 года достигнута у 4 пациенток из 5. Выявлены следующие электроэнцефалографические паттерны до лечения: гипсаритмия с трансформацией в эпилепсию с паттерном продолженной спайк-волновой активности во сне (1 случай), мультирегиональная эпилептиформная активность с тенденцией к диффузному распространению и преобладанием в лобной области (3 случая), региональная эпилептиформная активность в лобно-центральной области (1 случай).

Стартовая терапия базовыми препаратами была высокоэффективной с достижением ремиссии в 3 случаях, в 1 случае ремиссия была достигнута на фоне гормональной терапии, в 1 случае отмечено сохранение приступов на фоне политерапии антиэпилептическими препаратами. На фоне лечения интериктальная эпилептиформная активность блокировалась полностью в 2 случаях, у остальных больных трансформировалась в доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (3 случая).

**Ключевые слова:** редкое заболевание, наследственно-дегенеративное заболевание базальных ядер, тяжелая эпилепсия детства, доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, накопление железа в бледном шаре и черном веществе, дистония—паркинсонизм, леводопа, генетическая деменция, синдром Ретта с накоплением железа в базальных ядрах, мутация в гене WDR45, признак «глаза тигра» на магнитно-резонансной томограмме

**Для цитирования:** Перунова Н.Ю., Бобылова М.Ю., Прыгунова Т.М. Клинико-электроэнцефалографическая характеристика нейродегенерации с накоплением железа в мозге 5-го типа у детей на примере 5 случаев. Русский журнал детской неврологии 2020;15(1):47–61.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-1-47-61



CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF NEURODEGENERATION WITH BRAIN IRON ACCUMULATION TYPE 5 IN CHILDREN ON THE EXAMPLE OF 5 CASES

N. Yu. Perunova<sup>1</sup>, M. Yu. Bobylova<sup>2</sup>, T. M. Prygunova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Consultative and Diagnostic Center “Alpha-rhythm”; 21 Belorechenskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia;

<sup>2</sup>Svt. Luka’s Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

<sup>3</sup>Nizhny Novgorod Regional Children’s Clinical Hospital; 211 Vanaeva St., Nizhniy Novgorod 603136, Russia

Neurodegenerative disease with brain iron accumulation type 5 (OMIM: 300894) manifests itself with early-onset epilepsy, mental retardation with stereotypes that resemble Rett syndrome, and motor disorders under the mask of cerebral palsy in childhood; since adolescence, patients usually have aggravation of parkinsonism and develop complications, such as torsion dystonia.

We analyzed medical records of 5 female patients aged between 2.5 and 6 years. There were no family relationships between patients' families. All children had problems with their motor skills: 4 out of 5 patients could only crawl; none of them could walk independently. We also observed severe speech disorders in these patients: they had no expressive speech along with reduced understanding of speech. Their behavior was characterized by contact disorders and multiple stereotypes. All children had no self-service skills.

The assessment of neurological status demonstrated uniform symmetrical paresis (score 3–4; 100 % of cases), increased muscle tone of the extra-pyramidal type (40 % of cases), and diffuse muscle hypotension with ataxia (40 % of cases). One patient (with autistic-like behavior) had no motor disorders.

Magnetic resonance imaging showed non-specific changes in 100 % of cases (diffuse cortical/subcortical atrophy, secondary hydrocephalus ex vacuo). One patient was found to have hypointense signal in the substantia nigra and globus pallidus on follow-up T2-weighted magnetic resonance images obtained at the age of 6 years.

All patients presented with epilepsy: West syndrome ( $n = 1$ ), Lennox–Gastaut syndrome ( $n = 1$ ), focal epilepsy with asymmetric tonic seizures ( $n = 1$ ), and focal epilepsy with febrile generalized tonic-clonic seizures ( $n = 2$ ). Remission for more than 1 year was achieved in 4 out of 5 patients. The following electroencephalographic patterns were identified before treatment initiation: hypsarrhythmia with transformation into epilepsy with a pattern of continued spike-and-wave activity during sleep ( $n = 1$ ), multi-regional epileptiform activity with a tendency to diffuse spread and predominance in the frontal region ( $n = 3$ ), and regional epileptiform activity in the frontocentral area ( $n = 1$ ).

The initial therapy with first-line drugs was highly effective and ensured remission in 3 patients; one patient had remission in response to hormone therapy; one patient continued to have seizures despite polytherapy with antiepileptic drugs. Interictal epileptiform activity was completely blocked by treatment in 2 cases; the rest of the patients had transformation of epilepsy into benign epileptiform discharges of childhood ( $n = 3$ ).

**Key words:** rare disease, hereditary degenerative basal ganglia disease, severe childhood epilepsy, benign epileptiform discharges of childhood, iron accumulation in the globus pallidus and substantia nigra, dystonia–parkinsonism, levodopa, hereditary dementia, Rett syndrome with iron accumulation in the basal ganglia, mutation in the *WDR45* gene, eye-of-the-tiger sign on magnetic resonance images

**For citation:** Perunova N. Yu., Bobylova M. Yu., Prygunova T. M. Clinical and electroencephalographic characteristics of neurodegeneration with brain iron accumulation type 5 in children on the example of 5 cases. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(1):47–61. (In Russ.).

## Определение

Нейродегенерация с накоплением железа в мозге 5-го типа (ННЖМ-5) — X-сцепленное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся труднокурабельной эпилепсией и глобальной задержкой развития в раннем детстве с последующим медленным темпом улучшения двигательных и когнитивных функций до подросткового периода и постепенным ухудшением состояния во взрослом возрасте, с развитием прогрессирующей дистонии, паркинсонизма и деменции. Патогномоничный симптом по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) — накопление железа в черном веществе и, в меньшей степени, в бледном шаре [4, 14].

## История изучения

Неврологам хорошо известно редкое наследственно-дегенеративное заболевание базальных ядер — болезнь Галлервордена–Шпатца, связанная с накоплением железа в нервной системе, и ее патогномоничный симптом по данным МРТ — «глаза тигра». По мере развития точности генетической диагностики оказалось, что существует целая группа генетически, патогенетически и клинически разнородных заболеваний, которые объединяют отложение железа в веществе мозга и связанная с этим клиника (деменция, дистония,

паркинсонизм, эпилепсия, временное улучшение на фоне приема леводопы). Клиническая картина ННЖМ-5 была описана в 2009 г. под названием SENDA (Static Encephalopathy of childhood with Neurodegeneration in Adulthood — непрогрессирующая детская энцефалопатия с нейродегенерацией во взрослом возрасте) [5]. Связь с геном *WDR45* установлена в 2012 г. [19]. Первое детальное описание клинической картины 5 пациенток из Японии представлено Н. Saitsu и соавт. [18]. У больных японок в возрасте 28–50 лет были обнаружены 5 различных мутаций *WDR45 de novo*. Пациентки начали ходить в 1,5–3,0 года, речь отсутствовала либо отмечались единичные слова. Регресс начался с 23–30 лет с деменции, затем развились дистония, паркинсонизм (акинетико-ригидная форма), при обследовании 4 женщины были лежачими, 1 пациентка пользовалась инвалидным креслом; у 3 отмечены расстройства поведения. МРТ головного мозга характеризовалась отложением железа в черном веществе (с «нимбом» гиперинтенсивности в режиме T1) и бледном шаре (без симптома «глаза тигра») в сочетании с нарастающей церебральной атрофией.

В нашей стране первая публикация, посвященная болезням накопления железа, принадлежит Е.Ю. Захаровой и Г.Е. Руденской (2014). В нашей статье мы

придерживаемся терминологии и сокращений согласно этой публикации [1].

### Синонимы и номенклатура

Синонимы:

- нейродегенерация с накоплением железа в мозге (ННЖМ) (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation, NBIA);
- BPAN (Beta-Propeller scaffold protein-Associated Neurodegeneration). Обозначает сокращенное название кодируемого белка;
- SENDA.

Код ННЖМ-5 согласно международной базе OMIM – 300894.

### Генетика

Нейродегенерация с накоплением железа в мозге 5-го типа вызвана гетеро- или гемизиготной мутацией *de novo* в гене *WDR45* на хромосоме Xp11. Болезнь имеет редкий тип наследования – X-сцепленный доминантный. Встречается повсеместно. В настоящее время большинство описанных случаев составляют женщины, в подавляющем большинстве с мутацией *WDR45 de novo*. Межполовых различий в течении болезни не описано, что пока не нашло объяснения, поскольку обычно X-сцепленные доминантные болезни летальны для мужчин. Известно 2 случая: с половым мозаицизмом и с передачей патогенной мутации *WDR45* от фенотипически здоровой матери с X-инактивацией. Больные женского пола не теряют фертильности, пациенты мужского пола не оставляют потомства.

### Частота встречаемости

Суммарная частота всех случаев ННЖМ составляет 1–3 на 1 млн населения. ННЖМ-5 является чрезвычайно редким заболеванием – на период 2017 г. в литературе описано всего 45 случаев [4].

### Классификация

Нейродегенерации с накоплением железа в мозге представляют собой нарушение обмена металлов, генетическая классификация приведена в табл. 1. С клинической точки зрения это заболевание относится к подкорковым дегенерациям [1].

### Клинические проявления

Заболевание протекает в 2 стадии. Первая стадия приходится на детский возраст и характеризуется триадой проявлений, включающей замедленное развитие, эпилепсию, аутизм. Вторая стадия заболевания – регресс – начинается в 15–25 лет. На первый план выступает деменция с двигательными нарушениями (прогрессирующий паркинсонизм – дистония) [7, 12].

В детском возрасте клиническая картина ННЖМ-5 очень похожа на таковую при детском церебральном

параличе. Однако тяжесть двигательных и особенно психических нарушений не коррелирует с патологией перинатального периода и постгипоксическими изменениями по данным МРТ. У взрослых умственная отсталость с отсутствием речи постепенно трансформируется в деменцию. После 20–30 лет болезнь начинает неуклонно прогрессировать – нарастают экстрапирамидные нарушения (брадикинезия, ригидность мышц, тремор, дистония), при МРТ, помимо «глаз тигра», отмечается атрофия мозжечка и коры большого мозга.

**Эпилепсия.** По данным А. Gregory, М.А. Kurian (2017), эпилепсия дебютирует на 1-м году жизни, нередко с фебрильных судорог. Приступы часто полиморфные (абсансы, тонические, тонико-клонические, миоклонические), фокальные, эпилептические спазмы. Течение эпилепсии обычно фармакорезистентное. Синдром Веста трансформируется в синдром Леннокса–Гастро. После пубертата приступы становятся легче [4].

**Когнитивные нарушения.** Глобальная задержка развития заметна с 1-го года жизни. Характерны бедный лепет в младенчестве, отсутствие экспрессивной речи, тяжелая умственная отсталость. Описан единственный случай, когда пациент говорил несколько слов [11]. Неясно, вызывает ли эпилепсия такую задержку развития или задержка является самостоятельным проявлением. Несомненно, что тяжелые полиморфные приступы усугубляют нарушения когнитивных функций [4]. Тем не менее в молодом возрасте (20–25 лет) больные начинают терять и те немногие навыки, которыми овладели, и у них развивается деменция.

**Поведенческие нарушения** (аутистикоподобное поведение). Поведение и стереотипии (моющие движения рук, бруксизм, нарушение сна) бывают похожи на таковые при синдроме Ретта [6, 7, 13]. У некоторых девочек даже наблюдается задержка дыхания, характерная для синдрома Ретта [20].

**Двигательные нарушения в детском возрасте.** Большинство детей с ННЖМ-5 не овладевают навыком самостоятельной ходьбы. В редких случаях больной ходит атактической походкой на широко расставленных ногах. Этот этап длится несколько лет, после чего самостоятельная ходьба становится невозможной из-за нарастания дистонии. В первые годы жизни может отмечаться умеренное повышение мышечного тонуса, которое не требует медикаментозного лечения и хорошо отвечает на двигательную реабилитацию. Мелкая моторика у пациентов нарушена. Характерна апраксия рук, как при синдроме Ретта, т. е. физических ограничений для того, чтобы пользоваться руками, у ребенка может не быть, но ребенок не играет игрушками, не может брать предмет или удерживать его в руке; при этом непрерывные стереотипии в руках демонстрируют отсутствие пареза. Апраксия рук приводит к тяжелой социальной дезадаптации, поскольку дети не умеют

**Таблица 1.** Нейродегенерации с накоплением железа в мозге (цит. по Е.Ю. Захаровой, Г.Е. Руденской, 2014)

**Table 1.** Neurodegeneration with brain iron accumulation (according to E. Yu. Zakharova, G. E. Rudenskaya, 2014)

Название (синоним) Name (synonym)	Ген Gene	Локус Locus	Наследование Inheritance pattern	Доля среди всех ННЖМ, % Proportion among all NBIA, %
ННЖМ-1 (PKAN, болезнь Галлервордена—Шпатца) NBIA-1 (PKAN, Hallervorden—Spatz disease)	<i>PANK2</i>	20p13	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	35–50
ННЖМ-2 (PLAN) NBIA-2 (PLAN)	<i>#PLA2G6</i>	22q12	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	15–20
ННЖМ-3 (нейроферритинопатия) NBIA-3 (neuroferritinopathy)	<i>FTL</i>	19q13	Аутосомно-доминантное Autosomal dominant	<1
ННЖМ-4 (MPAN) NBIA-4 (MPAN)	<i>C19orf12</i>	19q12	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	6–10
ННЖМ-5 (SENDA, BPAN) NBIA-5 (SENDA, BPAN)	<i>WDR45</i>	Xp11	X-сцепленное доминантное X-linked dominant	1–2 (?)
Ацерулоплазминемия Aceruloplasminemia	<i>CP</i>	3q23	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	<1
FAHN (SPG35)	<i>FA2H</i>	16q23	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	<1
Болезнь Куфор—Ракеб (паркинсонизм 9) Kufor—Rakeb syndrome (Parkinson's disease 9)	<i>ATP13A2</i>	1p36	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	<1
Болезнь Вудхауса—Сакати Woodhouse—Sakati syndrome	<i>DCAF17</i> ( <i>C2orf37</i> )	2q22	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	<1

**Примечание.** ННЖМ — нейродегенерация с накоплением железа в мозге.

*Note.* NBIA — neurodegeneration with brain iron accumulation.

сами держать ложку, есть, раздеваться и т.д. Во взрослом возрасте появляются, а затем постепенно нарастают гиперкинезы и ригидность. Дистония обычно начинается с верхних конечностей. Также прогрессирует паркинсонизм, который проявляется выраженной брадикинезией, ригидностью, «перетапыванием», шаткостью. Тремор наблюдается не во всех случаях. Дистония и паркинсонизм вначале хорошо отвечают на терапию леводопой, но по мере течения заболевания на фоне терапии появляются лекарственные дискинезии, требующие отмены терапии [4].

**Нарушения сна** являются частой жалобой родителей пациентов. Для детей с ННЖМ-5 характерны укорочение средней продолжительности сна, нарушения фазы быстрого сна, гипер- или гипосомнолентность, танцующие движения глаз при засыпании [7]. Электроэнцефалография (ЭЭГ) сна может показывать нарастание индекса эпилептиформной активности, отмечаются эпилептизированные паттерны сна. Проблема со сном может сохраняться и у взрослых больных (например, прерывистый сон) [12].

**При офтальмологическом исследовании** у пациентов описаны билатеральная колобома сетчатки, высокая степень миопии, астигматизм, спонтанная отслойка

сетчатки (у 7 из 23 пациентов в группе S.J. Hayflick и соавт.) [7]. Двусторонняя атрофия зрительных нервов может сочетаться с нейросенсорной тугоухостью [17].

**Нарушения приема пищи.** Для детей раннего возраста характерны дисфагия (срыгивание, непереносимость определенной текстуры пищи, поперхивание) и аспирация. В некоторых случаях гастроэзофагеальный рефлюкс требует хирургической коррекции. Хроническая аспирация приводит к ухудшению неврологического статуса (ускоряется распад когнитивных функций, нарастает дистония) и дефициту массы тела.

**Данные МРТ.** Для пациентов раннего возраста характерны неспецифическая гипомиелинизация и гипоплазия мозолистого тела. Характерное повышение сигнала от подкорковых ядер выявляется с возраста 5 лет и позднее [9, 17]; патогномонично в T1-взвешенном изображении повышение сигнала вокруг гипointенсивной центральной части черного вещества. В T2-взвешенном изображении — гипointенсивный сигнал в черном веществе и бледных шарах. Также наблюдается церебральная и мозжечковая атрофия [6, 10, 18].

Морфологические находки описаны у пациентки, скончавшейся от пневмонии в возрасте 27 лет. Выявлены атрофия мозжечка, утончение ножек мозжечка,

серо-черное окрашивание черного вещества и, в меньшей степени, бледного шара. Черное вещество и бледный шар содержали отложения железа, аксоны их нейронов имели сферическую форму (как и в других случаях ННЖМ) [7]. Также отмечается уменьшение количества нейронов в большом мозге [15].

### Дифференциальный диагноз

Клиническая картина ННЖМ-5 (фармакорезистентная эпилепсия в детском возрасте, задержка развития, переходящая в умственную отсталость, нарушения поведения, двигательные расстройства) встречается при очень многих заболеваниях. Обычно такие дети долго наблюдаются с диагнозом детского церебрального паралича. Среди наследственных заболеваний дифференциальный диагноз включает синдромы Ретта и Ангельмана, эпилептические энцефалопатии. Эпилептические энцефалопатии, как и ННЖМ-5, сопровождаются несколькими видами эпилептических приступов и когнитивным дефицитом. В дифференциальном диагнозе очень важна нейровизуализация. Однако изменения в базальных ядрах появляются только в школьном возрасте, а до этого при проведении МРТ специфических изменений не обнаруживают. Поэтому с другой стороны дифференциального ряда находятся различные наследственно-дегенеративные заболевания, сопровождающиеся гиперкинезами, прежде всего, дистонией и паркинсонизмом. В отличие от других видов накопления железа ННЖМ-5 характеризуется преимущественным поражением черного вещества (при остальных видах ННЖМ больше страдает бледный шар).

### Диагностика

Диагноз устанавливается на основании молекулярно-генетического исследования (панель генов, секвенирование экзома или генома): для лиц женского пола критерием диагностики является выявление гетерозиготной мутации *WDR45*, для лиц мужского пола — также выявление гемизиготной мутации гена *WDR45* или его частичной делеции [2]. Соматический мозаицизм, по-видимому, встречается крайне редко [3, 7, 21]. При выявлении мутации обязательно проводят подтверждение по методу Сэнгера таргетным анализом. Практически невозможно заподозрить у пациента ННЖМ-5 на основании клинической картины, чтобы назначить сразу таргетный анализ гена *WDR45*, поскольку существует целая группа заболеваний с деменцией, дистонией — паркинсонизмом и эпилепсией. Но и секвенирование панели генов не всегда позволяет выявить мутацию, потому что ген *WDR45* не всегда входит в панель в данной лаборатории. С этой точки зрения более информативно секвенирование всего генома. Этот метод помогает выявить даже мозаицизм.

### Терапевтическое ведение больных с нейродегенерацией с накоплением железа в мозге 5-го типа

В алгоритм ведения пациентов с ННЖМ-5, рекомендованный американскими специалистами по изучению данного заболевания (А. Gregory, М.А. Kurian, 2017) [4], включены:

- оценка неврологического статуса и уровня когнитивных функций (акцент на оценке двигательных функций, качестве речепроизношения и словарного запаса, процессах приема пищи (жевание, глотание) и сна);
- видео-ЭЭГ-мониторинг с целью выявления скрытых приступов, гипсаритмии, других эпилептиформных паттернов, которые сами по себе являются показаниями для назначения антиэпилептических препаратов;
- систематическая лечебная физкультура, занятия с дефектологом (коррекция функций рук) и логопедом (коррекция дизартрии, дисфагии);
- регулярное наблюдение офтальмолога;
- консультация диетолога, нутрициолога;
- консультация клинического генетика.

### Лечение

Терапия ННЖМ-5 имеет ограниченные возможности. Надежды на лечение комплексонами (хелатами) железа пока не оправдались.

**Лечение двигательных нарушений.** В детском возрасте применяют Войта-терапию, Бобат-терапию, адаптивную физкультуру; после 3–5 лет показана социализация в специализированных детских центрах или образовательных учреждениях согласно индивидуальной программе реабилитации с учетом рекомендаций психолого-медико-педагогической комиссии, в тяжелых случаях — обеспечение реабилитации на дому, помощь социального педагога. **Коррекция нарушений крупной моторики** осуществляется с помощью лечебной физкультуры, цель которой в том, чтобы обучить пациента возможным способам самостоятельного передвижения и снизить риск поздних ортопедических осложнений (контрактур, сколиоза, вывиха тазобедренных суставов). Помимо лечебной физкультуры рекомендуется обеспечение больного средствами реабилитации (коляска, ходунки, стул для купания, стул для кормления, ортезы и пр.). В случаях выраженного гипертонуса или дистонии показано антиспастическое лечение (баклофен, сирдалуд, мидокалм, антипаркинсонические препараты), в тяжелых случаях — баклофеновая помпа. **Мелкая моторика** улучшается на занятиях лечебной физкультурой (например, Бобат-терапия), а также на занятиях с дефектологом. Цель занятий — развить навыки самообслуживания (кормление, одевание, гигиенические навыки).

**У подростков и взрослых больных** антипаркинсонические препараты, в том числе наком, назначают по мере необходимости. Вначале они дают хороший эффект, улучшая двигательную сферу, настроение, аппетит, социальную активность, но при длительном приеме вызывают флуктуацию симптомов в течение суток и поздние дискинезии [7]. При прогрессировании когнитивного дефицита наком имеет более низкий риск побочных эффектов в виде психозов, чем агонисты дофамина. Амантадин снижает выраженность дискинезий, но также вызывает нарушения настроения и поведения, а именно галлюцинации и агитацию (особенно в высоких дозах). Фармакотерапия спастичности и дистоний может включать клоназепам или другие бензодиазепины, оральный или интратекальный баклофен, инъекции ботулинического токсина. Тригексифенидил эффективен при дистониях, но может вызывать психические нарушения. Описан опыт глубокой электростимуляции бледного шара.

**Лечение эпилепсии.** Антиэпилептическая терапия в данном случае всегда требует индивидуального подбора и аккуратной титрации доз препаратов. Не существует единого алгоритма для лечения эпилепсии при ННЖМ-5. По данным литературы, применялись различные антиэпилептические препараты, кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва. У некоторых детей могут отмечаться исключительно редкие фебрильные судороги, которые не требуют фармакотерапии (если по данным ЭЭГ отсутствуют такие агрессивные паттерны, как WSCS или модифицированная гипсатритмия). У других, напротив, эпилепсия рефрактерная, с полиморфными приступами, лечение при которой может назначить только эпилептолог специализированного эпилептологического центра, нередко требуется коллегиальный подход детских врачей нескольких специальностей (эпилептолог, диетолог при назначении кетогенной диеты, нейрохирург при планировании хирургического лечения). В случае инфантильных спазмов методом выбора является гормонотерапия (пульс-терапия адренокортикотропным гормоном, преднизолон, гидрокортизон) или вигабатрин [16]. Необходима просветительская беседа с родителями пациента, обучение их, как вести себя при приступе.

**Для коррекции умственной отсталости** рекомендованы программы раннего вмешательства (развивающие занятия с педагогами), а после 12 лет — включение программ альтернативной коммуникации (карточки PEKS).

**При нарушениях поведения** применяют коррекционные занятия с педагогом, АВА-терапию, при неэффективности этих методов — медикаментозную терапию по согласованию с психиатром. Особенно важен этот аспект в детском возрасте при аутистическом поведении и в подростковом возрасте, когда появляется агрессивность. Отмечено, что медикаментоз-

ное лечение аутизма у детей улучшает и когнитивные навыки.

**При дисфагии** применяют метод Кастилио Моралес, проводят занятия с логопедом. Важно соблюдение техники безопасного приема пищи.

**При дефиците массы тела** применяют специальные смеси для кормления. При их неэффективности и хронической аспирации показана установка гастростомы. Данная паллиативная процедура снижает риск хронической аспирации и аспирационной пневмонии. Зондовое питание может быть рекомендовано только на короткий период времени и не может исключить гастростомы, так как назогастральный зонд сам по себе является очагом хронической инфекции верхних дыхательных путей и не защищает от аспирационного синдрома. Одновременно необходимо контролировать осложнения гастроэзофагеального рефлюкса. Нет данных об эффективности фундапликации при ННЖМ-5. Проводят симптоматическое лечение хронических запоров, которые вызваны малоподвижным образом жизни и хроническим приемом препаратов. Важно периодическое наблюдение пульмонолога для контроля бронхолегочных осложнений. В случаях, когда трудно бороться с секрецией, показана трахеостомия.

### Собственные наблюдения

Мы представляем собственные наблюдения 5 пациенток с различными гетерозиготными мутациями *de novo* в гене *WDR45* (OMIM: 300894). Заболевание диагностировано методом секвенирования и валидировано по Сэнгеру. Типы мутаций представлены в табл. 2. Все пациентки находились под наблюдением в возрасте от 2,5 до 6 лет (средний возраст 5 лет), родились в Нижнем Новгороде, Перми, Екатеринбурге, Миассе, Нижней Туре. Родственных связей между семьями пациенток не выявлено.

Перинатальный анамнез отягощен у 3 пациенток, тем не менее все пациентки родились с признаками легкой гипоксии по шкале Апгар (табл. 3).

Формирование моторных навыков (табл. 4) было нарушено у всех пациенток: до 1 года все пациентки научились хорошо держать голову и неактивно переворачиваться с живота на спину и со спины на живот, а также брать игрушки. Этап ползания на четвереньках не сформировался у 1 пациентки, остальные начали ползать после 1,6 года. Самостоятельной ходьбы у наших пациенток не наблюдается: 4 девочки ходят с поддержкой, 1 пациентка не ходит, но может несколько шагов пройти на коленях (рис. 1).

Речевое развитие выражено нарушено во всех случаях (табл. 5): экспрессивная речь отсутствует, понимание речи на примитивном бытовом уровне, дети не выполняют вербальные инструкции (лишь при подкреплении жестом и повторном многократном повторении просьбы, например «дай, пожалуйста»). В поведении

Таблица 2. Мутации в гене *WDR45*, выявленные у наблюдаемых нами пациенток

Table 2. *WDR45* gene mutations detected in patients examined

Пациентка Patient	Тип мутации Mutation
Кира К. Kira K.	Гетерозиготная мутация в интроне 6 гена <i>WDR45</i> (chrX:48934084C>T, rs1057521933), приводящая к нарушению сайта сплайсинга (с.436+5G>A, NM_001029896.1) Heterozygous mutation in intron 6 of the <i>WDR45</i> gene (chrX:48934084C>T, rs1057521933) causing changes in the splice site (с.436+5G>A, NM_001029896.1)
Полина К. Polina K.	Гетерозиготная мутация в экзоне 10 гена <i>WDR45</i> (chrX:48932888G>GA), приводящая к сдвигу рамки считывания начиная с 294-го кодона (p.Gln294fs, NM_001029896.1) Heterozygous frameshift mutation (starting from codon 294; p.Gln294fs, NM_001029896.1) in exon 10 of the <i>WDR45</i> gene (chrX:48932888G>GA)
Даша К. Dasha K.	Гетерозиготная мутация в интроне 5 гена <i>WDR45</i> (chrX:48934303C>T), приводящая к нарушению канонического сайта сплайсинга (с.341+1G>A, NM_001029896.1) Heterozygous mutation in intron 5 of the <i>WDR45</i> gene (chrX:48934303C>T) causing changes in the canonical splice site (с.341+1G>A, NM_001029896.1)
Вероника М. Veronika M.	Гетерозиготная мутация в гене <i>WDR45</i> (chrX:48935337CCCA>C, NM_001029896.1, с.197_199delTGG) Heterozygous mutation in the <i>WDR45</i> gene (chrX:48935337CCCA>C, NM_001029896.1, с.197_199delTGG)
Зейнаб Б. Zeynab B.	Гетерозиготная мутация в экзоне 4 гена <i>WDR45</i> (chrX:48935313G>C), приводящая к появлению сайта преждевременной термации в 75-м кодоне (p.Ser75Ter, NM_001029896.1) Heterozygous mutation in exon 4 of the <i>WDR45</i> gene (chrX:48935313G>C) creating the site of premature termination in codon 75 (p.Ser75Ter, NM_001029896.1)

Таблица 3. Перинатальный анамнез наблюдаемых нами пациенток

Table 3. Perinatal history of patients examined

Показатель Parameter	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Перинатальный анамнез Perinatal history	Первая беременность на фоне угрозы прерывания; 1-е роды путем экстренного кесарева сечения на 37-й неделе (преэклампсия у матери) First pregnancy; threatened miscarriage; first delivery by emergency caesarean section at 37 weeks (preeclampsia in the mother)	Вторая беременность на фоне угрозы прерывания, резус-конфликта; 2-е роды, самопроизвольные, в срок; гемолитическая болезнь новорожденных; заменное переливание крови Second pregnancy; threatened miscarriage; rhesus incompatibility; second delivery, spontaneous, on time; hemolytic disease of the newborn; blood transfusion	Первая беременность методом экстракорпорального оплодотворения в 39 лет; 1-е роды, оперативные, на 38-й неделе, выписана домой в срок First pregnancy after in vitro fertilization at the age of 39 years; first delivery by caesarean section at 38 weeks, discharged from hospital on time	Вторая беременность; 2-е роды в срок, выписана домой в срок Second pregnancy; second delivery on time; discharged from hospital on time	Третья беременность; 2-е роды в срок, выписана домой в срок Third pregnancy; second delivery on time; discharged from hospital on time
Масса тела—рост—балл по шкале Апгар при рождении Weight—height—Apgar score at birth	2990—47—7/8	3000—49—6/7	2800—50—6/7	3100—51—7/8	3250—52—7/8

отмечаются снижение контакта, обилие стереотипий. Стереотипии включают различные действия с руками (тянет руки в рот, держит руки перед глазами, потряхивает кистями, а также патологические привычные действия (инфантильная мастурбация, яктация, бруксизм)). Не сформирована сюжетно-ролевая игровая

деятельность. Игра носит простой манипулятивный характер, причем у 4 пациенток это облизывание, потряхивание игрушек. Навыки самообслуживания не развиты, контроль тазовых функций не сформирован. Таким образом, на первый план выступает грубая задержка психических функций с элементами аутизма

Таблица 4. Формирование моторных навыков у наблюдаемых нами пациенток

Table 4. Formation of motor skills in patients examined

Моторный навык Motor skill	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Способность удерживать голову Holding head up	4 мес 4 months	4 мес 4 months	5 мес 5 months	4 мес 4 months	3 мес 3 months
Способность переворачиваться Rolling over	5 мес 5 months	5 мес 5 months	6 мес 6 months	6 мес 6 months	5 мес 5 months
Способность садиться Sitting	2 года 2 years	2 года 2 years	18 мес 18 months	12 мес 12 months	9 мес 9 months
Способность ползать Crawling	Не ползает (передвигается сидя) Can't crawl (moves while sitting)	8 мес (ползает по-пластунски) 8 months (belly crawl)	2,5 года 2.5 years	15 мес 15 months	11 мес 11 months
Самостоятельная ходьба Independent walking	Не ходит (астазия—абазия) Can't walk (astasia—abasia)	С 12 мес с поддержкой, атаксия Since 12 months with support; ataxia	С 3,5 года с поддержкой Since 3.5 years with support	С 2 лет с поддержкой Since 2 years with support	С 18 мес с поддержкой Since 18 months with support

Таблица 5. Речевое развитие, социально-бытовая адаптация у наблюдаемых нами пациенток

Table 5. Speech development and social adaptation in patients examined

Показатель Parameter	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Экспрессивная речь Expressive speech	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Понимание обращенной речи Understanding of speech	Ситуативное, на бытовом уровне Situational, everyday level	Ситуативное, на бытовом уровне Situational, everyday level	Ситуативное, на бытовом уровне Situational, everyday level	Нет (сенсомоторная алалия) No (sensorimotor alalia)	Нет (сенсомоторная алалия) No (sensorimotor alalia)
Игровая деятельность Playing activity	Стереотипная Stereotypical	Стереотипная Stereotypical	Предметная Object	Стереотипная Stereotypical	Стереотипная Stereotypical
Стереотипии Stereotypy	Смотрит сквозь пальцы, тянет руки в рот Looks through her fingers, puts her hands into her mouth	Множественные, инфантильная мастурбация Multiple, infantile masturbation	Нет None	Тянет руки в рот Puts her hands into her mouth	Множественные Multiple
Развитие на февраль 2019 г. Development at the time of February, 2019	Встает на колени, передвигается, частично понимает речь, появился лепет Kneels, moves, partially understands speech, babbles	Встает у опоры, различает своих и чужих, ищет взглядом родителей Can stand up with some support, distinguishes between family members and strangers, looks for her parents	Встает у опоры, активно ползает, играет игрушками, лепечет Can stand up with some support, actively crawls, plays with toys, babbles	Двигательных нарушений нет. Не говорит и не понимает обращенную речь. Аутизм No motor disorders. Does not speak or understand the speech. Autism	Аутизм, не говорит и не понимает речь. Атаксия, миотонический синдром. Ходит с поддержкой Autism. Does not speak or understand the speech. Ataxia, myotonic syndrome. Walks with support



**Рис. 1.** Пациентка Кира К. Фотография публикуется с разрешения ее родителей

**Fig. 1.** Patient Kira K. This photo is published with the permission of her parents

среднетяжелой степени. Однако на фоне лечения эпилепсии и проводимых развивающих занятий у всех детей отмечается медленное улучшение в развитии: 4 пациентки научились ползать, вставать у опоры, стали интересоваться игрушками, у 2 девочек появился бедный необращенный лепет.

Неврологический статус пациенток приведен в табл. 6. Основные изменения затрагивают двигательную и координаторную сферы. Во всех случаях отмечается преимущественно равномерный, симметричный парез от 3 до 4 баллов. Мышечный тонус повышен по экстрапирамидному типу у 2 пациенток, диффузная гипотония отмечается у 2 пациенток, у 1 пациентки тонус в норме. Патологические рефлексы не выражены. У 1 пациентки отмечается постоянный тремор. Атаксия наблюдается у 3 пациенток, причем во всех случаях она коррелирует с диффузной гипотонией. У 1 пациентки (с преобладанием в клинической картине аутизма) двигательные нарушения отсутствуют.

Особенности течения эпилепсии у пациенток приведены в табл. 7. Наиболее тяжело эпилепсия протекала у Киры К.: дебют в 3 мес с инфантильных спазмов, по данным ЭЭГ выявлена гипсаритмия. Назначен конвулекс — без эффекта, затем пульс-терапия дексаметазоном парентерально и топамакс, приступы купированы к 10 мес. Однако по данным ЭЭГ до 4 лет сохранялась продолженная спайк-волновая актив-

ность индексом от 50 до 90 % в разные возрастные периоды. К терапии добавляли леветирацетам — без эффекта. В 4 года назначен гидрокортизон (кортеф) по схеме, стартовая доза 8 мг/кг/сут, общая продолжительность терапии 1 год. Через 2 мес лечения по данным ЭЭГ полностью купирована эпилептиформная активность. По мере снижения дозы гидрокортизона появилась, а после полной отмены несколько увеличилась представленность региональной эпилептиформной активности в центральных отделах.

У пациентки Зейнаб Б. отмечалось 2 фебрильных эпилептических статуса (генерализованные тонико-клонические приступы) в возрасте с 2 до 3 лет. Интериктальная эпилептиформная активность была представлена единичными комплексами острая—медленная волна в вертексной области с распространением на правую центральную область. Эпилептические приступы не повторялись на фоне приема комбинации вальпроевой кислоты и леветирацетама. В настоящее время в связи с длительным отсутствием приступов девочка получает монотерапию кепрой. По данным ЭЭГ эпилептиформная активность не регистрируется. Основная активность дезорганизована.

В остальных 3 случаях имеет место фокальная эпилепсия с асимметричными тоническими приступами (Полина К., Даша К., Вероника М.), атипичными абсансами (Даша К.), гипермоторными приступами (Даша К.), фебрильно-провоцируемыми вторично-генерализованными судорожными приступами (Вероника М.), исходящими из лобно-центральных отделов.

Выявлены следующие паттерны ЭЭГ до лечения: гипсаритмия с трансформацией в CSWS (Кира К.), мультирегиональная эпилептиформная активность с тенденцией к диффузному распространению и преобладанием в лобной области (Полина К., Даша К., Вероника М.), региональная эпилептиформная активность в передних отделах (Зейнаб Б.). Стартовая терапия базовыми препаратами (депакин, трилептал, топамакс) оказалась эффективна до 100 % и привела к достижению ремиссии у 2 пациенток (Даша К., Вероника М.). На фоне терапии по данным ЭЭГ интериктальная эпилептиформная активность блокирована полностью у 2 пациенток (Вероника М., Зейнаб Б.), у 2 больных (Кира К., Даша К.) она трансформировалась в доброкачественные эпилептиформные паттерны детства индексом до 80–90 %. У Полины К. регистрировалась диффузная медленно-волновая активность в правой теменно-затылочно-задневисочной области и лобных отделах с акцентом справа, а также периодическое неритмичное региональное дельта-замедление в левой теменно-задневисочной области с тенденцией к диффузному распространению, мультирегиональная эпилептиформная активность в левой лобной области и правой теменно-затылочно-задневисочной области, индекс эпилептиформной активности — до 40 % (рис. 2).

Таблица 6. Неврологический статус наблюдаемых нами пациенток

Table 6. Neurological status of patients examined

Показатель Parameter	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Черепные нервы Cranial nerves	Высокая миопия, дизартрия, гиперсаливация High myopia, dysarthria, hypersalivation	Дисфагия, гиперсаливация Dysphagia, hypersalivation	Астигматизм, гиперметропия, гиперсаливация Astigmatism, hypermetropia, hypersalivation	Без особенностей Normal	Без особенностей Normal
Чувствительность Sensitivity	Не нарушена Normal	Не нарушена Normal	Не нарушена Normal	Не нарушена Normal	Не нарушена Normal
<b>Двигательная сфера</b> Motor system					
Мышечный тонус Muscle tone	Повышен по экстрапирамидному типу Increased, extrapyramidal type	Диффузно снижен Diffusely reduced	Повышен по экстрапирамидному типу Increased, extrapyramidal type	Не изменен Normal	Диффузно снижен Diffusely reduced
Сила мышц рук/ног Arm/leg muscle strength	3/3	4/3	3/3	4/4	3/3
Сухожильные рефлексы Tendon reflexes	Низкие Decreased	Повышены Increased	Низкие Decreased	Повышены Increased	Повышены Increased
Патологические рефлексы Pathological reflexes	Нет None	Нет None	Бабинского Babinski reflex	Нет None	Бабинского Babinski reflex
Гиперкинезы Hyperkinesis	Тремор покоя, статокINETический, мелкоамплитудный Rest tremor, statokinetic, small-amplitude	Нет None	Нет None	Нет None	Нет None
Степень двигательных нарушений по GMFCS Grade of motor disorders (GMFCS)	4	3	3	Нет None	3
Степень нарушений функции руки по MACS Grade of manual activity impairments (MACS)	3	2	3	Нет None	3
<b>Координаторная сфера</b> Coordination					
Статическая атаксия Static ataxia	Нет None	Нет None	Умеренная Moderate	Нет None	Умеренная Moderate
Динамическая атаксия Dynamic ataxia	Умеренная Moderate	Умеренная Moderate	Умеренная Moderate	Легкая Mild	Умеренная Moderate
Контроль тазовых функций Pelvic function control	Не сформирован Non-developed	Не сформирован Non-developed	Не сформирован Non-developed	Не сформирован Non-developed	Не сформирован Non-developed

**Примечание.** GMFCS (Gross Motor Function Classification Scale) — шкала оценки глобальных моторных функций. MACS (Manual Ability Classification Scale) — шкала оценки функции руки.

**Note.** GMFCS — Gross Motor Function Classification Scale. MACS — Manual Ability Classification Scale.

На этом фоне у пациентки сохраняются фокальные приступы (асимметричные тонические), продолжается подбор антиэпилептической терапии. В ходе на-

блюдения в связи с нестабильностью изменений по данным ЭЭГ проводилась коррекция антиэпилептической терапии, назначались различные антиэпи-

лептические препараты (депакин, топамакс, кеппра, трилептал) в монотерапии и комбинациях.

В настоящее время стойкая медикаментозная ремиссия сохраняется у Киры К. в течение 2 лет (мототерапия топамаксом), у Даши К. в течение 2 лет (зонегран, трилептал, кеппра), у Вероники М. в течение 10 мес (мототерапия леветирацетамом), у Зейнаб Б. (монотерапия кеппррой).

По данным МРТ (табл. 8) у наших пациенток выявлены неспецифические изменения в виде диффузной корково-подкорковой атрофии и вторичной гидроцефалии *ex vacuo* (Кира К., Даша К., Вероника М., Зейнаб Б.). У 1 пациентки (Полина К.) до 2 лет выявлялась задержка миелинизации, при динамическом исследовании после 2 лет — норма. Лишь у 1 пациентки (Кира К.) при проведении повторной МРТ в 6 лет

**Таблица 7.** Течение эпилепсии у наблюдаемых нами пациенток

**Table 7.** Course of epilepsy in patients examined

Показатель Parameter	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Возраст дебюта Age at onset	3 мес 3 months	14 мес 14 months	20 мес 20 months	2 года 2 мес 2 years 2 months	2 года 2 мес 2 years 2 months
Приступы в дебюте Seizures at the disease onset	Инфантильные спазмы Infantile spasms	Экстензорные спазмы Extensor spasms	«Замирания» Absence seizures	Фебрильно-про- воцируемые вторично-генера- лизированные судорожные приступы (4 эпизода) Febrile secondary- generalized convulsive seizures (4 episodes)	2 фебрильных эпилептических статуса Two episodes of febrile status epilepticus
Электроэнце- фалографиче- ские показате- ли при дебюте Electroence- phalographic parameters at the disease onset	Гипс- аритмия Hypsarrhyth- mia	F4-C4-P4, F3-C3-P3, D >S	Мультирегиональ- ная эпилептиформ- ная активность с преобладанием в лобной области Multi-regional epileptiform activity registered primarily in the frontal area	Диффузная эпилептиформ- ная активность с преобладанием в лобной области Diffuse epileptiform activity registered primarily in the frontal area	Дезорганизованная биоэлектрическая активность. Единич- ные комплексы острая — медленная волна в вертексной области с периодиче- ским распростране- нием на правую центральный область Disorganized bioelectric activity. Rare sharp-and-slow- wave complexes in the vertex area with periodic spread to the right central area
Стартовая антиэпилепти- ческая терапия Initial antiepileptic therapy	Топамакс (50 %) Topamax (50 %)	Депакин хроносфера (100 %) Depakine chronosphere (100 %)	Депакин + трилеп- тал (100 %) Depakine + trileptal (100 %)	Депакин хроно- сфера (100 %) Depakine chronosphere (100 %)	Депакин + кеппра (100 %) Depakine + keppra (100 %)
Течение Course	Приступы купированы к 1 году Seizures were stopped by the age of 1 year	Фокальные, асимметрич- ные тонические приступы Focal, asymmetric, tonic seizures	Фокальные тониче- ские, гипермотор- ные Focal, tonic, hypermotor seizures	Фебрильно-про- воцируемые вторично-генера- лизированные судорожные приступы Febrile secondary- generalized convulsive seizures	—

Окончание табл. 7

End of the table 7

Показатель Parameter	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Динамика электроэнцефалографических показателей Dynamics of electroencephalographic parameters	CSWS	Диффузная медленноволновая активность. Региональная эпилептиформная активность в Р-О-Т справа, F1-F2 с билатеральным распространением (D > S). Периодическое неритмичное региональное дельта-замедление в левой теменно-затылочной области. Индекс эпилептиформной активности до 40 % Diffuse slow-wave activity. Regional epileptiform activity in the P-O-T (right) and F1-F2 with bilateral spread (D > S). Periodic non-rhythmic regional delta slowing in the left parietal-posterior temporal area. Epileptiform activity index is up to 40 %	Мультирегиональная эпилептиформная активность высокого индекса (до 80 %) Multi-regional high-index epileptiform activity (up to 80 %)	Интериктальной эпилептиформной активности нет No interictal epileptiform activity	Дезорганизация биоэлектрической активности. Эпилептиформная активность отсутствует Disorganized bioelectric activity. No epileptiform activity
Коррекция схемы антиэпилептической терапии Correction of treatment regimen	Топамакс + депакин + гидрокортизон Topamax + depakine + hydrocortisone	Депакин, кеппра, топамакс Depakine, keppra, topamax	Зонегран, трилептал, кеппра Zonegran, trileptal, keppra	Леветирацетам (монотерапия) Levetiracetam (monotherapy)	Леветирацетам Levetiracetam
Ремиссия Remission	2 года 2 years	Нет None	2 года 2 years	10 мес 10 months	3 года 3 years

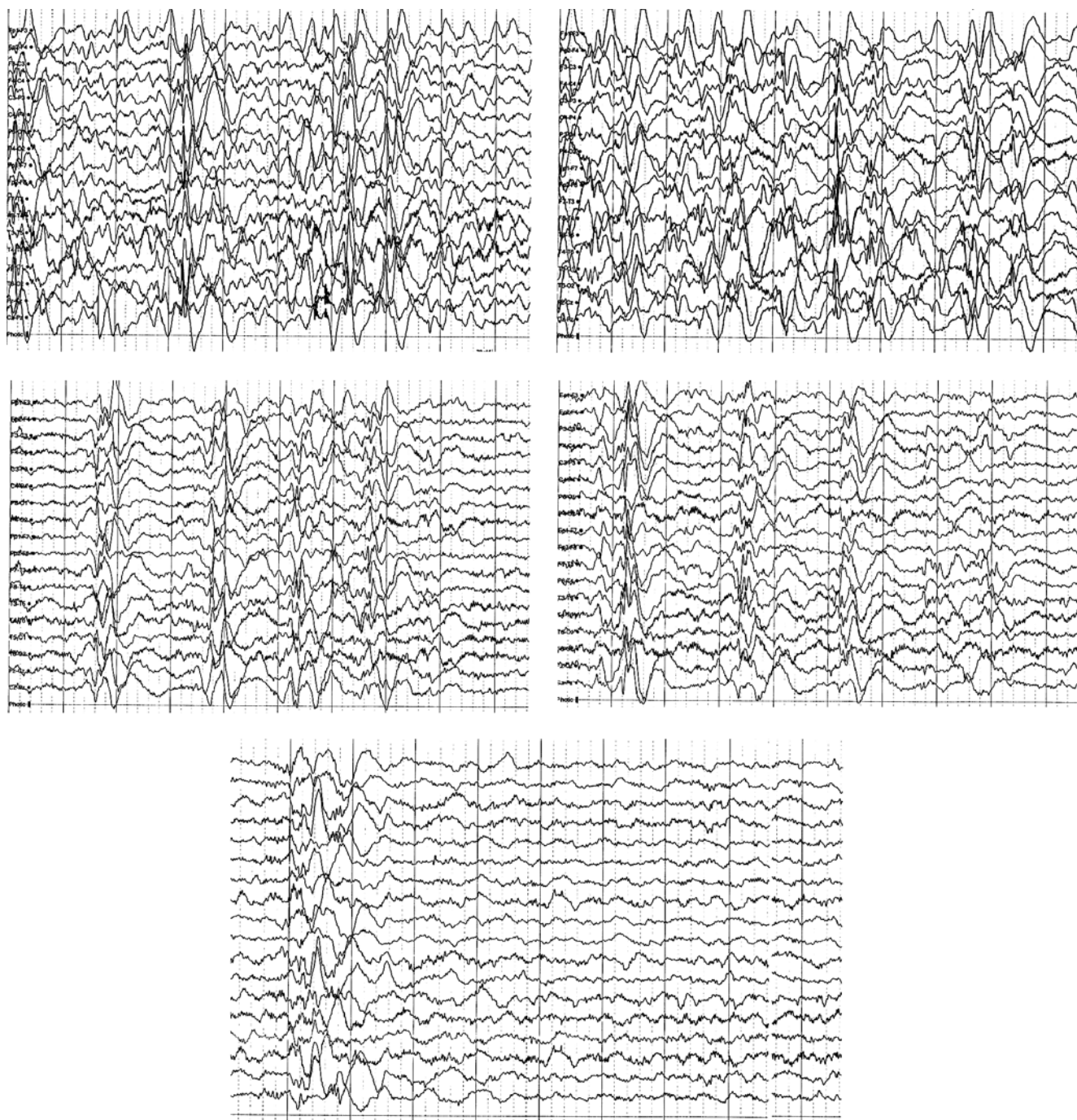
была выявлена классическая для болезни Галлервордена–Шпатца картина (рис. 3, 4).

### Обсуждение

Н. Saitsu и соавт. (2013) [18], которые описали взрослых больных женского пола 28–50 лет, указывают, что их пациентки ходили с возраста 1,5–3,0 года, речь отсутствовала либо были единичные слова. У наших пациенток самостоятельная ходьба сформирована только в 1 случае, остальные девочки самостоятельно передвигаются ползанием. Гиперкинезов не наблюдается. Клиническая картина заболевания у детей очень похожа на таковую при детском церебральном параличе. С этим диагнозом они и наблюдались до получения генетического анализа. У всех девочек дебютировала эпилепсия. Всем проведена МРТ головного мозга. Несоответствие данных перинатального анамнеза и тяжести двигательных нарушений с негрубыми изменениями по данным МРТ явилось показанием к генетическому исследованию. Мутация в гене *WDR45*

выявлялась у ребенка и его родителей с помощью расширенного хромосомного микроматричного анализа с последующим секвенированием по Сэнгеру.

A. Gregory и соавт. (2017) приводят данные о дебюте эпилепсии преимущественно на 1-м году жизни и отмечают ее фармакорезистентное течение. У наших же пациенток дебют эпилепсии пришелся на возраст до 1 года только в 1 случае, у остальных 4 девочек приступы возникли после 1 года: в период от 1 до 2 лет — у 3 пациенток, в 2 года 2 мес — у 1. У пациентки с синдром Веста отмечались инфантильные спазмы и гипсаритмия. У остальных пациенток отмечались фокальные моторные, асимметричные тонические, гипермоторные, генерализованные тонико-клонические приступы, статус генерализованных тонико-клонических приступов. У 1 пациентки эпилепсия приобрела резистентный характер. В 2 случаях приступы были фебрильно-провоцируемыми. Несмотря на относительно тяжелое течение эпилепсии (частые тяжелые приступы), у 4 пациенток из 5 удалось купировать



**Рис. 2.** Пациентка Полина К. Электроэнцефалография. Регистрируется диффузная медленноволновая активность в правой теменно-затылочно-задневисочной области и лобных отделах с акцентом справа, а также периодическое неритмичное региональное дельта-замедление в левой теменно-затылочно-задневисочной области с тенденцией к диффузному распространению, мультирегиональная эпилептиформная активность в левой лобной области и правой теменно-затылочно-задневисочной области, индекс эпилептиформной активности до 40 %

**Fig. 2.** Patient Polina K. Electroencephalogram. Diffuse slow-wave activity is registered in the right parietal-occipital-posterior temporal area and frontal areas (primarily on the right); periodic non-rhythmic regional delta slowing is registered in the left parietal-posterior temporal area with a tendency to diffuse spreading; multi-regional epileptiform activity is registered in the left frontal area and right parietal-occipital-posterior temporal area; epileptiform activity index is up to 40 %

приступы 2 препаратами, а позже перейти на монотерапию и сохранять ремиссию. А. Gregory и соавт. (2017) подчеркивают, что когнитивные функции лучше у больных с купированной эпилепсией [4]. Мы

также отмечаем, что по мере исчезновения эпилептических приступов и улучшения показателей ЭЭГ отмечается некоторый (очень небольшой) прогресс в развитии детей. Так, у пациентки с синдромом Веста

Таблица 8. Данные магнитно-резонансной томографии у наблюдаемых нами пациенток

Table 8. Results of magnetic resonance imaging in patients examined

Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Первая (в возрасте 12–22 мес) First (at the age of 12–22 months)	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	Задержка миелинизации Delayed myelination	Корковая атрофия левой височной области, расширение субарахноидального пространства в той же области Cortical atrophy of the left temporal area; dilated subarachnoid space in the same area	Корково-подкорковая атрофия Cortical/subcortical atrophy	Атрофия лобных и теменных долей, мозолистого тела. Заместительная гидроцефалия Atrophy of the frontal and parietal lobes, and corpus callosum. Substitutive hydrocephalus
Вторая Second	«Глаза тигра» Eye-of-the-tiger sign	Норма Normal	Без динамики Without dynamics	—	—



Рис. 3. Пациентка Кира К. Магнитно-резонансная томография, T2-режим. Гипоинтенсивность бледных шаров

Fig. 3. Patient Kira K. T2-weighted magnetic resonance image. Hypointense globus pallidus



Рис. 4. Пациентка Кира К. Магнитно-резонансная томография, T2-режим. Гипоинтенсивность черного вещества

Fig. 4. Patient Kira K. T2-weighted magnetic resonance image. Hypointense substantia nigra

после гормональной терапии в 4 года впервые появился интерес к игрушкам, девочка стала сама садиться и сидеть. Тем не менее грубый когнитивный дефицит в сочетании с аутистическим синдромом, постоянные стереотипии отмечаются у всех пациенток в нашей группе. Аналогичное поведение отмечают и другие авторы [6, 7, 9, 13, 20]. Изменения по данным МРТ

у наших пациенток полностью совпадают с данными литературы [6, 8, 9, 17, 18]. Мы не нашли в зарубежной и отечественной литературе подробного описания эпилепсии у детей с ННЖМ-5, а также течения заболевания в детском возрасте, поскольку большинство публикаций представляют собой ретроспективный обзор.

# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Захарова Е.Ю., Руденская Г.Е. Новая форма наследственной нейродегенерации с накоплением железа в мозге: клинические и молекулярно-генетические характеристики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(1):4–12. [Zakharova E.Yu., Rudenskaya G.E. New form of neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical and genetic characteristics. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(1):4–12. (In Russ.)].
2. Abidi A., Mignon-Ravix C., Cacciagli P. et al. Early-onset epileptic encephalopathy as the initial clinical presentation of *WDR45* deletion in a male patient. Eur J Hum Genet 2016;24:615–8.
3. Dufke A., Grasshoff U., Dufke C. et al. NGS based whole X-exome analysis reveals a familial *WDR45* missense mutation in 3 males with intellectual disability and brain iron accumulation. Abstract P08.53-S. European Society of Human Genetics Conference, 2014, Milan.
4. Gregory A., Kurian M.A., Haack T. et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration. In: GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 1993–2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424403/>.
5. Gregory A., Polster B.J., Hayflick S.J. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. J Med Genet 2009;46:73–80.
6. Haack T.B., Hogarth P., Kruer M.C. et al. Exome sequencing reveals *de novo* *WDR45* mutations causing a phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA. Am J Hum Genet 2012;91:1144–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.019.
7. Hayflick S.J., Kruer M.C., Gregory A. et al.  $\beta$ -propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. Brain 2013;136:1708–17. DOI: 10.1093/brain/awt095.
8. Ichinose Y., Miwa M., Onohara A. et al. Characteristic MRI findings in beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN). Neurol Clin Pract 2014;4:175–7.
9. Khalifa M., Naffaa L. Exome sequencing reveals a novel *WDR45* frameshift mutation and inherited *POLR3A* heterozygous variants in a female with a complex phenotype and mixed brain MRI findings. Eur J Med Genet 2015;58:381–6. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.05.009.
10. Kruer M.C., Boddart N., Schneider S.A. et al. Neuroimaging features of neurodegeneration with brain iron accumulation. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33:407–14. DOI: 10.3174/ajnr.A2677.
11. Long M., Abdeen N., Geraghty M.T. et al. Novel *WDR45* mutation and pathognomonic BPAN imaging in a young female with mild cognitive delay. Pediatrics 2015;136:e714–7. DOI: 10.1542/peds.2015-0750.
12. Nishioka K., Oyama G., Yoshino H. et al. High frequency of beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) among patients with intellectual disability and young-onset parkinsonism. Neurobiol Aging 2015;36:2004.e9–15. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.01.020.
13. Ohba C., Nabatame S., Iijima Y. et al. *De novo* *WDR45* mutation in a patient showing clinically Rett syndrome with childhood iron deposition in brain. J Hum Genet 2014;59:292–5. DOI: 10.1038/jhg.2014.18.
14. OMIM: Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation 5, NBIA5. Available at: <http://omim.org/entry/300894>.
15. Paudel R., Li A., Wiethoff S. et al. Neuropathology of Beta-propeller protein associated neurodegeneration (BPAN): a new tauopathy. Acta Neuropathol Commun 2015;3:39. DOI: 10.1186/s40478-015-0221-3.
16. Pellock J.M., Hrachovy R., Shinnar S. et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. Epilepsia 2010;51:2175–89. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02657.x.
17. Rathore G.S., Schaaf C.P., Stocco A.J. Novel mutation of the *WDR45* gene causing beta-propeller protein-associated neurodegeneration. Mov Disord 2014;29:574–5. DOI: 10.1002/mds.25868.
18. Saitsu H., Nishimura T., Muramatsu K. et al. *De novo* mutations in the autophagy gene *WDR45* cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. Nature Genet 2013;45:445–9. DOI: 10.1038/ng.2562.
19. Schneider S.A., Bhatia K.P. Excess iron harms the brain: the syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). J Neural Transm 2013;120:695–703. DOI: 10.1007/s00702-012-0922-8.
20. Verhoeven W.M., Egger J.I., Koolen D.A. et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN), a rare form of NBIA: novel mutations and neuropsychiatric phenotype in three adult patients. Parkinsonism Relat Disord 2014;20:332–6. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.11.019.
21. Zarate Y.A., Jones J.R., Jones M.A. et al. Lessons from a pair of siblings with BPAN. Eur J Hum Genet 2016;24:1080–3. DOI: 10.1038/ejhg.2015.242.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность коллегам и родителям пациенток за помощь при подготовке материалов данной статьи.  
**Acknowledgment.** The authors are grateful to their colleagues and patients' parents for their help in preparing the materials of this article.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Информированное согласие.** Родители пациенток подписали информированное согласие на публикацию их данных.  
**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the publication of child's data.