

Эпилептическая энцефалопатия, вызванная делецией 1p36: обзор литературы и описание 3 клинических случаев

М.Ю. Бобылова^{1,2}, О.В. Конурина³, Н.А. Боровикова², В.А. Чадаев²

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Акад. Анохина, 9;

³ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1»; Россия, 603081 Нижний Новгород, проспект Гагарина, 76

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Синдром делеции 1p36 (OMIM: 607872) – аутосомно-доминантное заболевание, вызванное терминальной делецией короткого плеча хромосомы 1 и характеризующееся специфическим черепно-лицевым дисморфизмом, задержкой психоречевого развития и эпилептическими приступами. Степень тяжести эпилепсии связана с величиной мутации. Цель работы – изучить клинико-электроэнцефалографическую картину заболевания.

Проанализированы 3 собственных наблюдения (пациенты мужского пола в возрасте от 2 до 6 лет), включающие анамнез жизни и заболевания, данные генетического анализа и электроэнцефалографии в динамике.

Всех 3 пациентов объединяет сочетание эпилепсии, задержки психического развития и двигательных нарушений по типу детского церебрального паралича. Тяжесть проявлений эпилепсии варьирует от тяжелой степени с абсолютно фармакорезистентными эпилептическими спазмами (случаи 1 и 2) до легкого течения, когда приступы развиваются только на фоне лихорадки при острой респираторной вирусной инфекции (не при каждом случае возникшего у пациента лихорадочного заболевания). Вероятно, это связано с наличием меньшей по протяженности мутации у пациента 3. В 2 случаях на фоне эпилептической энцефалопатии, резистентной к лечению эпилепсии и продолжающихся эпилептиформных разрядов на электроэнцефалограмме отмечается грубая задержка психоречевого развития. Эти пациенты не говорят, не понимают обращенную речь, не выполняют инструкции. У 1 пациента самообслуживание и игровая деятельность развиты по возрасту, понимание речи сформировано в полном объеме, но отмечается полное отсутствие экспрессивной речи.

Синдром делеции 1p36 относится к группе энцефалопатии развития и эпилептической.

Ключевые слова: микроделеционный синдром короткого плеча 1 хромосомы 1p36, эпилептическая энцефалопатия, эпилепсия, энцефалопатия развития, электроэнцефалография, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Конурина О.В., Боровикова Н.А., Чадаев В.А. Эпилептическая энцефалопатия, вызванная микроделецией 1p36: обзор литературы и описание 3 клинических случаев. Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):37–46. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-37-46

Epileptic encephalopathy caused by 1p36 deletion: literature review and case series

M. Yu. Bobylova^{1,2}, O. V. Konurina³, N. A. Borovikova², V. A. Chadaev²

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia;

³Children's City Clinical Hospital No. 1; 76 Gagarina Prospekt, Nizhny Novgorod 603081, Russia

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

1p36 deletion syndrome (OMIM: 607872) is an autosomal dominant disease caused by a terminal deletion of the short arm of chromosome 1, characterized by specific craniofacial dysmorphism, delayed speech development and epilepsy. The severity of epilepsy is related to the size of the mutation.

Objective: to study the clinical and electroencephalographic picture of the disease.

We have analyzed 3 cases (male patients from 2 to 6 years old), including anamnesis of life and disease, electroencephalography data in dynamics and genetic analysis data.

All three patients are united by a combination of epilepsy, mental retardation and cerebral palsy-like movement disorders. The epilepsy manifestations varied from severe with absolutely pharmacoresistant epileptic spasms (cases 1 and 2) to mild course with febrile seizures only (case 3). This is probably due to the presence of a shorter mutation in patient 3. Cases 1 and 2 had epileptic encephalopathy, epilepsy with continuing epileptiform discharges on the EEG and a gross delay in speech and mental development. These patients could not speak and not understand the speech addressed, do not follow instructions. Patient 3' self-care and play activities are developed by age, speech understanding is fully formed, but there is a complete absence of expressive speech.

1p36 deletion syndrome is a developmental and epileptic encephalopathy.

Keywords: chromosome 1p36 deletion syndrome, epileptic encephalopathy, epilepsy, developmental delay, electroencephalography, video-electroencephalography monitoring

For citation: Bobylova M.Yu., Konurina O.V., Borovikova N.A., Chadaev V.A. Epileptic encephalopathy caused by 1p36 deletion: literature review and case series. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2022;17(2):37–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-37-46

Синдром делеции 1p36 (ОМIM: 607872) – аутосомно-доминантное заболевание, вызванное терминальной делецией короткого плеча хромосомы 1 и характеризующееся черепно-лицевым дисморфизмом, задержкой психоречевого развития и эпилептическими приступами. Впервые моносомия 1p36 была описана E. Yunis и соавт. в 1981 г. [7]. Частота встречаемости заболевания составляет 1:5000–1:10 000 новорожденных [2, 3, 8, 11].

S. Shimada и соавт. описали 86 пациентов с моносомией 1p36. Были выявлены терминальные делеции (76 %), включающие 3 случая мозаицизма; несбалансированные транслокации (14 %) и интерстициальные делеции (10 %). Делеции *de novo* значительно чаще возникают в материнских гаметах, нежели в отцовских [10]. Терминальный регион хромосомы 1 несет большое количество генов, как минимум 2 из которых кодируют белки ионных каналов нейронов: ген *KCNAB2* (ген бета-субъединицы калиевого канала) и *GABRD* (ген дельта-субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты) [7, 14, 15].

Генетические причины эпилепсии продолжают активно изучаться. Известно, что более тяжелое течение эпилепсии наблюдается у больных с более протяженной мутацией, и наоборот.

Фенотип зависит от протяженности делеции [3, 10]. Характерен специфический черепно-лицевой дисморфизм: микроцефалия, выпуклый лоб, прямые брови, маленькие, глубоко посаженные глаза (50 %), плоские нос и переносица (65 %), гипоплазия средней части лица, низко посаженные маленькие уши (59 %), асимметрия ушных раковин (57 %), утолщение завитка ушной раковины, расщелина верхней губы и твердого нёба, маленький рот с опущенными уголками, заостренный подбородок (80 %), готическое нёбо, асимметрия лица и большой, поздно закрывающийся родничок (100 %), камптодактилия, клинодактилия и короткие мизинцы кистей рук (64 %) [1, 3–6, 8, 12]. Наблюдаются низкорослость (85 %), кифосколиоз, дисплазия тазобедренных суставов, возможна гемиги-

пертрофия тела. Описаны нарушения зрения (катаракта, атрофия зрительного нерва, колобомы радужки) и слуха (нейросенсорная тугоухость) – в 75 и 56 % случаев соответственно. Выявляются различные аномалии сердечно-сосудистой системы: пороки развития сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, тетрада Фалло, открытый артериальный проток, инфундибулярный стеноз правого желудочка, стеноз левой легочной артерии, аномалия Эбштейна), в отдельных случаях осложняющиеся проявлениями сердечной недостаточности с легочной гипертензией, а также кардиомиопатия. У пациентов встречаются ожирение (связанное с нарушением пищевого поведения), гипотиреоз, пороки развития мочеполовой системы (дилатация мочевыводящих путей, крипторхизм, гипоплазия половых органов, шалевидная мошонка), нарушение полового созревания (от задержки полового развития до раннего полового созревания) [1, 3, 5, 6, 8, 9, 11].

В единичных случаях описаны участки гипертрихоза на коже, полидактилия, нарушение деления легких на доли, врожденный стеноз позвоночного канала, атрезия ануса с ректовагинальным свищом, синдром Штурге–Вебера, участки телеангиэктазии и гиперпигментация макулы [3].

Неврологический статус характеризуется диффузной мышечной гипотонией (92 %), дисфагией, задержкой психического развития (92 %) от умеренной (у 13 % пациентов) до тяжелой или глубокой степени (у 87 %). У 75 % пациентов отсутствует экспрессивная речь. Отмечаются нарушения поведения: раздражительность, агрессия и аутоагрессия (56 %), аутистические проявления [1, 4–6, 11, 12].

Эпилептические приступы отмечаются, по данным разных авторов, у 58–72 % пациентов [1, 4]. Описаны следующие типы приступов: инфантильные спазмы, генерализованные тонико-клонические, тонические, фокальные, мультифокальные, атонические и миоклонические приступы, атипичные абсансы [3, 4, 6, 12, 13]. Приступы дебютируют в периоде новорожденности

и прекращаются в дошкольном возрасте, но могут персистировать в течение многих лет и требуют длительной антиэпилептической терапии [3].

N. Bahi-Buisson и соавт. описали течение эпилепсии при микроделеции 1p36. Авторы обследовали 91 пациента (64 – мужского пола, 27 – женского пола) в возрасте от 1 года до 25 лет (средний возраст – 7,8 года). У 80 (87,9 %) пациентов имелась только делеция 1p36, у остальных 11 (12,1 %) выявлены более сложные генетические перестройки [4]. Эпилепсия была диагностирована в 53 (58,2 %) случаях. В 42 (79,2 %) из них приступы дебютировали в первые 6 мес жизни, средний возраст дебюта составил 2,75 мес. Неонатальные приступы были описаны у 3 из 53 пациентов и представлены генерализованными тоническими и фокальными приступами. У 7 из 53 пациентов приступы начались в среднем в возрасте 2 лет 8 мес, и лишь у 1 из 53 пациентов атипичные абсансы начались в возрасте 15 лет. У 19 (35,9 %) больных развилась рефрактерная эпилепсия, у 2 (3,8 %) пациентов приступы не полностью контролировались при приеме антиэпилептических препаратов (АЭП) – частота составляла в среднем 2 приступа в месяц, и у 32 (60,4 %) пациентов был достигнут хороший контроль приступов при антиэпилептической терапии. Не получали АЭП 7 пациентов. Были описаны следующие приступы в дебюте: генерализованные – в 25 случаях (среди них тонические приступы у 8 пациентов, тонико-клонические – у 6 больных, и у остальных – клонические/миоклонические приступы), фокальные – у 20 больных, инфантильные спазмы в 7 случаях и атипичные абсансы у 1 пациента с дебютом в 15 лет. Энцефалопатия развития и эпилептическая с инфантильными спазмами диагностирована у 20 (21,9 %) пациентов, со средним возрастом дебюта 5 мес (диапазон от 2 до 10 мес). Авторы отмечают, что более ранний дебют инфантильных спазмов ассоциировался с менее благоприятным прогнозом по течению эпилепсии у пациентов при синдроме 1p36 [4]. Случай фармакорезистентной эпилепсии у пациентки с делецией 1p36 описан S. Saito и соавт. [5].

G. Kanabag и соавт. описали 4 пациентов с делецией 1p36 и эпилепсией. У всех в анамнезе отмечались эпизоды эпилептического статуса, а у 3 пациентов – склонность к кластерному течению обычных для них типов приступов и эпизоды апноэ. У 1 ребенка эпилептическая природа апноэ была подтверждена при проведении видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ), у остальных 3 пациентов эпизоды апноэ купировались после назначения антиэпилептической терапии [12].

Возраст установления генетического диагноза варьирует от периода новорожденности до 47 лет [3, 11]. В ряде случаев во время пренатального скрининга

матерей пациентов выявляется повышенный уровень альфа-фетопротеина в крови [3]. У 8,8 % пациентов отмечается задержка внутриутробного развития плода [4]. Учитывая характер хромосомных нарушений (делеция), методом выбора является хромосомный микроматричный анализ.

По данным N. Bahi-Buisson и соавт., изменения по данным межприступной электроэнцефалографии (ЭЭГ) при эпилепсии при синдроме 1p36 отмечены в 87,8 % случаев [4]. Обеднение физиологических паттернов фоновой активности сочетается с аномальной медленноволновой активностью тета-дельта диапазона, главным образом, в задневисочно-теменно-затылочной области у большинства пациентов. По данным интериктальной ЭЭГ регистрировались фокальные центрально-височные спайки у 6 пациентов, задневисочно-височно-затылочные спайки – у 18 больных, персистирующие мультифокальные, диффузные и генерализованные высокоамплитудные спайки, полиспайки и комплексы спайк–волна – в 14 случаях. У пациентов с инфантильными спазмами отмечается гипсаритмия по данным ЭЭГ (типичная либо модифицированная с очень медленными двусторонними высокоамплитудными волнами дельта-диапазона и спайками и полиспайками в лобных, центральных или затылочных областях, с билатеральной синхронизацией) [4, 6].

G. Kanabag и соавт. отмечают локализацию эпилептиформной активности в лобно-центрально-височной области у 4 обследованных ими пациентов с моносомией 1p36 [12].

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) в половине случаев выявляется атрофия коры головного мозга с расширением боковых желудочков. Гипомиелинизация выявляется в 40 % случаев, гипоплазия мозолистого тела – в 10 %, нормальные результаты МРТ – в 10 % случаев [4].

S. Saito и соавт. описали билатеральную перисильвиарную полимикрогирию, перивентрикулярную нодулярную гетеротопию у пациентов с моносомией 1p36 [5, 13].

Лечение симптоматическое. Учитывая широкий спектр проблем, необходимо совместное наблюдение пациентов различными специалистами (неврологом, педиатром, кардиологом, офтальмологом, оториноларингологом, челюстно-лицевым хирургом, ортопедом, психологом, психиатром, дефектологом).

Эпилептические приступы нередко оказываются резистентными к терапии [4, 5]. N. Bahi-Buisson и соавт. описывают успешное назначение оральных стероидных гормонов в высоких дозах у пациентов с инфантильными спазмами [4]. Среди АЭП пациенты получали фенобарбитал (5 случаев), вигабатрин* (3 случая),

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

вальпроат (1 случай), бензодиазепины (2 случая); и во всех этих случаях лечение было недостаточно эффективным, отмечено развитие ранней тяжелой рефрактерной эпилепсии. У 1 пациента получена временная ремиссия на фоне приема вигабатрина, но через год возник рецидив полиморфных рефрактерных приступов [4].

S. Nabatame и соавт. описали аггравацию инфантильных спазмов и гипсаритмии по данным ЭЭГ после назначения карбамазепина. Авторы связывают эту реакцию с мутацией гена GABA-A рецептора [6].

P. Wexler и соавт. сообщают об 1 случае проведения гемисферэктомии у пациента с моносомией 1p36 для контроля над приступами. Поскольку в литературе представлено лишь 1 описание, результаты хирургического лечения не являются обнадеживающими [14].

Представляем собственное наблюдение 3 случаев эпилептической энцефалопатии, обусловленной делецией короткого плеча хромосомы 1 (1p36). Все пациенты мужского пола, возраст — 7, 6 и 2 года (средний возраст — 5 лет); наблюдаются с жалобами на эпилептические приступы разной степени тяжести и задержку психоречевого и моторного развития.

Клинический случай 1

Пациент 1, 2 года. Жалобы на эпилептические приступы, задержку моторного и психоречевого развития.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, 1-х срочных самопроизвольных родов. При рождении масса тела 2920 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. На грудном вскармливании до 4 мес. Привит по индивидуальному календарю профилактических прививок. В 3 мес жизни осмотрен неврологом, установлен диагноз: последствие перинатального поражения центральной нервной системы, задержка психомоторного развития. В возрасте 4 мес появились бледность кожных покровов и иктеричность склер. Ребенок был госпитализирован в педиатрическое отделение, в ходе обследования выявлена гемолитическая анемия (снижение уровня гемоглобина до 60 г/л, в динамике — до 48 г/л, проба Кумбса 4+), имеющая тенденцию к нарастанию, что потребовало перевода ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии. При обследовании выявлено: цитомегаловирусная инфекция в острой фазе, эрозивный гастрит, синдром билиарной дисфункции, крипторхизм справа, открытое овальное окно 2–3 мм, нарушение мозгового кровообращения 0–I степени, диагональная трабекула в полости левого желудочка, ангиопатия сетчатки обоих глаз. Получил переливание эритроцитарной массы, курс неоцитотекта, преднизолон внутривенно в дозе 30 мг/кг с последующим переводом на пероральное введение со снижением дозы, антибактериальную, инфузионную, симптоматическую терапию (фолиевая кислота, креон, урсофальк, фосфалюгель, мотилиум, нексрум, эспумизан, бифиформ) — с положительной динамикой. До 9-месячного

возраста по поводу аутоиммунной гемолитической анемии принимал преднизолон перорально, в контрольных анализах крови уровень гемоглобина увеличился до 133 г/л, с дальнейшей тенденцией к снижению до 81 г/л. Далее получал внутривенный иммуноглобулин, что сопровождалось на 3-и сутки терапии повышением температуры до фебрильных значений, с последующим развитием судорог, которые купировались введением реланиума.

Анамнез болезни (история развития эпилепсии). Дебют приступов в возрасте 1 года после фебрильной провокации; отмечены фокальные немоторные приступы с частотой 3–4 приступа в день. ВЭМ (в возрасте 1 года): в бодрствовании и во сне регистрируется региональная и диффузная эпилептиформная активность средним и высоким индексом, в центрально-височной области слева (C3–T3), реже — в правых лобно-центральных отведениях (F4–C4). Во сне — пробеги диффузной ритмичной бета-активности. Однократно во сне зарегистрирован паттерн фокального приступа, исходящего из правой височной области (ритмичная активность тета-диапазона частотой 5 Гц, амплитудой до 150 мкВ, длительностью 25 с). Получал леветирацетам, фенобарбитал. В возрасте 1 года 1 мес присоединились серийные эпилептические спазмы с частотой 2–4 серии в сутки после каждого сна, более 10 приступов в серии, в виде легкого откидывания головы назад, вытягивания губ, вскидывания рук и ног. При проведении ВЭМ зарегистрирована модифицированная гипсаритмия с редуцированным паттерном «разряд–угнетение» (рис. 1).

В возрасте 1 года 2 мес отмечались серийные тонические флексорные приступы, до 20 в серию, в ряде случаев серии заканчиваются приступами длительностью до 30–60 с с замиранием, цианозом лица, остановкой взора. Частота — 2–3 серии в сутки после каждого пробуждения. Получал фенобарбитал. При добавлении руфинамида — без эффекта, руфинамид отменен. Далее получал фенобарбитал в комбинации с вигабатрином.

В возрасте 1 года 4 мес регистрировались эпилептические спазмы разной интенсивности: замирание с заведением глаз вверх, 2 серии в сутки, от 9 до 35 спазмов в 1 серии. Между спазмами — ороалиментарные автоматизмы. При проведении ВЭМ (в возрасте 1 года 4 мес) регистрировалась синхронизированная гипсаритмия. Получал вигабатрин; введение топирамата, отмена паглюферала. В дальнейшем при проведении ВЭМ регистрируется модифицированная гипсаритмия с акцентом по височным отведениям левого полушария, динамика положительная. В настоящее время сохраняются эпилептические спазмы, продолжается подбор терапии.

В неврологическом статусе (1 год 2 мес): окружность головы — 45 см, окружность груди — 48 см, большой родничок 2,0 × 2,0 см. Черепные нервы: зрачки равномерные, за предметом следит фрагментарно. Нистагма нет. Лицо симметрично. Язык по средней линии. В двигательной сфере: тонус мышц дистоничен, без явной

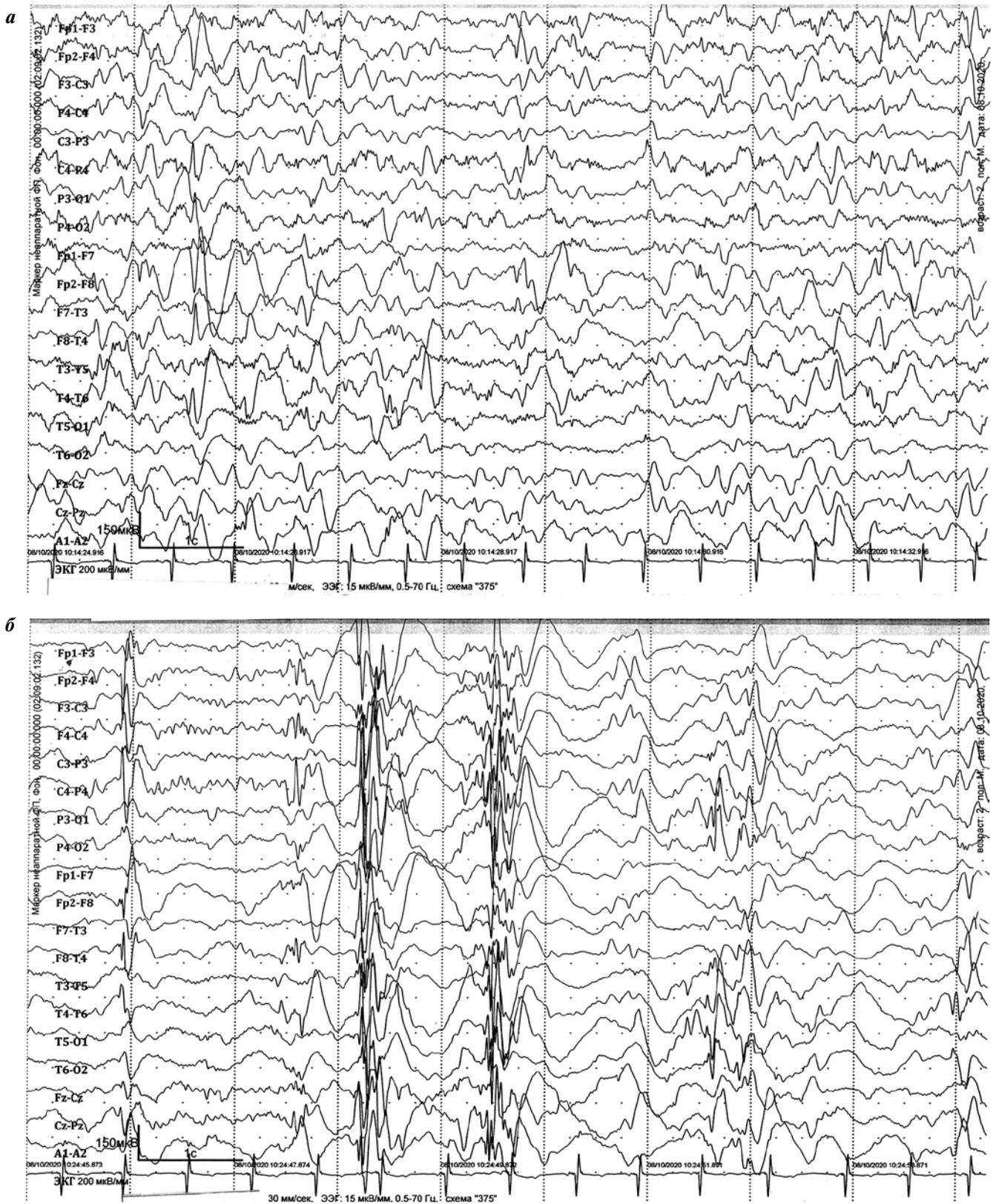


Рис. 1. Электроэнцефалограмма пациента 1: а – бодрствование: мультирегиональная эпилептиформная активность; б – сон: супрессивно-взрывной паттерн – разряды диффузной эпилептиформной активности сменяются периодами уплощения биоэлектрической активности продолжительностью до 3 с

Fig. 1. Electroencephalogram of patient 1: a – wakefulness: multi-regional epileptiform activity; б – burst-suppression pattern – discharges of diffuse epileptiform activity alternate with periods of flattened bioelectric activity lasting up to 3 seconds

асимметрии. Сухожильные рефлексы живые, равномерные с 2 сторон. Голову не держит. Опора на ноги снижена.

МРТ головного мозга в возрасте 6 мес: перивентрикулярная лейкомаляция, гипогенезия мозолистого тела, смешанная гидроцефалия на фоне кортикально-субкортикальных атрофических изменений.

Генетическое обследование: исключены болезни обмена, в том числе болезни Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, Нимана—Пика, мукополисахаридоз 1-го и 2-го типа.

При проведении секвенирования ДНК «Большая неврологическая панель» в лаборатории «Геномед» выявлена делеция хромосомы 1. Поскольку секвенирование не является стандартным методом оценки вариаций копий генов, в дальнейшем был проведен хромосомный микроматричный анализ, таргетный. Выявлена микроделеция участка короткого плеча (p) хромосомы 1 с позиции 849466 до позиции 8574972, захватывающая регионы 1p36.33—p36.23 (OMIM: 607872). Размер делеции — 7725506 п. н. В дальнейшем врачом-генетиком был подтвержден диагноз: синдром делеции короткого плеча хромосомы 1 — 1p36, обусловленный спорадической мутацией, с низким генетическим риском для потомства родителей.

Клинический случай 2

Пациент 2, 4 года. Жалобы на эпилептические приступы (ежедневные эпилептические спазмы, чаще после пробуждения, до 10 приступов в день), задержку моторного и психоречевого развития.

Анамнез жизни: ребенок от повторной беременности (старший полусибс здоров), 2-х самопроизвольных родов. При рождении масса тела 2650 г, длина тела 48 см, окружность головы 33 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов; обвитие пуповиной. После рождения состояние средней тяжести, крик слабый, мышечная гипотония, рефлексы новорожденного умеренно снижены. В течение 14 сут находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом: церебральная ишемия I—II степени, задержка внутриутробного развития плода I степени. Развивается с задержкой: голову держит с 3—4 мес, начал переворачиваться в возрасте около 2 лет, садится с 2,5 года, в настоящее время не ходит, не говорит. Наследственный анамнез не отягощен.

Анамнез болезни (история развития эпилепсии). Дебют приступов в возрасте 2 мес: экстензорные тонические спазмы при пробуждении. При проведении ЭЭГ (в возрасте 2 мес) регистрируются региональное замедление в левой центральной области, эпилептиформная активность в виде единичных острых волн с тенденцией к диффузному распространению (рис. 2а). Получал вальпроат (конвулекс) — приступы купировались, ремиссия сохранялась с 2 до 7 мес. В период ремиссии улучшилось развитие — научился переворачиваться, брать игрушки. В возрасте 6—7 мес отмечена остановка и регресс развития. В возрасте 7 мес возник рецидив эпилептических спазмов; приступы возникали с частотой до нескольких

десятков в сутки, после пробуждения. Установлен диагноз синдрома Веста с трансформацией в симптоматическую мультифокальную эпилепсию у ребенка с детским церебральным параличом (ДЦП) (атонически-астатическая форма) и хромосомной патологией 1p36.

При проведении ВЭМ в возрасте 1 года регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность в центрально-теменно-височной, лобно-центрально-височной, затылочно-височной области справа и слева с эпизодами «разряд—угнетение» (рис. 2б). ЭЭГ в возрасте 1 года 2 мес: в фоновой записи преобладает медленноволновая активность, наиболее выраженная в теменно-центральной области, высокоамплитудная тета-активность. Регистрируется эпилептиформная активность в виде единичных острых волн, комплексов острая — медленная волна в лобно-височной и затылочно-теменной областях, билатерально. Паттерн модифицированной гипсаритмии (рис. 2в, г). При проведении ВЭМ в возрасте 3 лет сохраняется паттерн модифицированной гипсаритмии.

Фармакологический анамнез. Вальпроат (депакин) — без эффекта; побочные эффекты в виде вялости и сонливости. Топирамат (топамакс) — без эффекта. Вигабатрин — аггравация приступов; возбуждение, беспокойство, нарушение сна. От дальнейшего лечения (были рекомендованы гидрокортизон, фенобарбитал, перампанел, кетогенная диета) родители отказались, так как негативно относятся к медикаментозной терапии, не видят эффекта в отношении приступов и считают, что противосудорожные препараты «тормозят» развитие ребенка. Обсуждалась возможность хирургического обследования, однако с учетом микроделеционного синдрома и мультирегиональной эпилептиформной активности по данным ЭЭГ хирургическое лечение эпилепсии не было рекомендовано.

Неврологический статус (в возрасте 3 года 6 мес): масса тела — 14 кг, рост — 96 см (50—75 цен), окружность головы — 46 см (<3 цен), микроцефалия, густые брови, синофриз, гипоплазия верхней челюсти, короткий нос, гипоплазия мошонки. Контакт с ребенком ограничен, инструкции не выполняет, произвольного слежения нет. Черепные нервы: лицо симметрично, глотание не нарушено. В двигательной сфере: мышечный тонус снижен, больше в ногах. Сухожильные рефлексы симметричны. Астазия-абазия. В положении на животе удерживает голову, опирается на руки, переворачивается на бок, редко — на живот. Фенотип пациента представлен на рис. 3.

МРТ головного мозга: незавершенная миелинизация белого вещества.

Генетическое исследование: с помощью метода тандемной масс-спектрометрии исключены наследственные аминокислотопатии и органические ацидурии; исключена спинальная мышечная атрофия.

При проведении сравнительной геномной гибридизации (НИИ генетики г. Томска) выявлена микроделеция

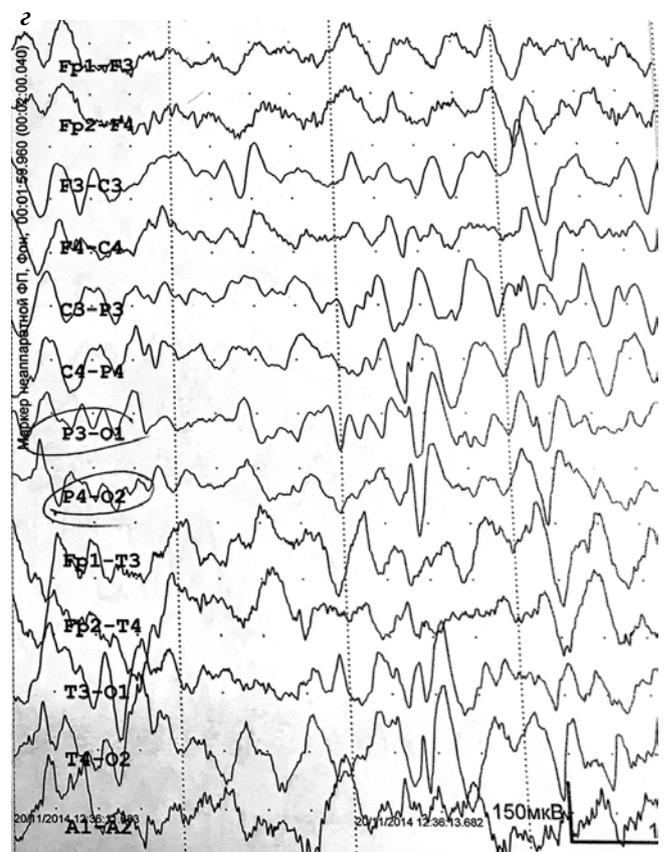
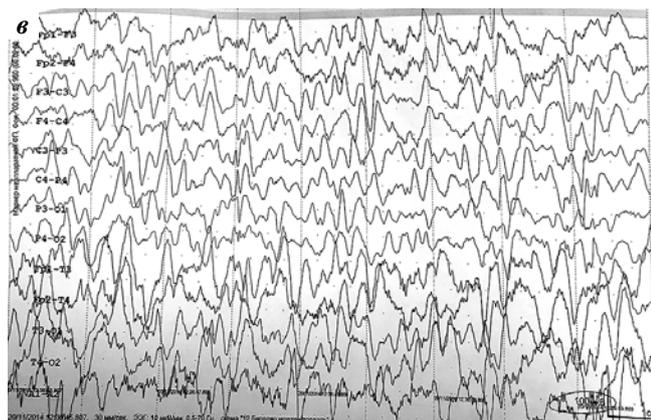
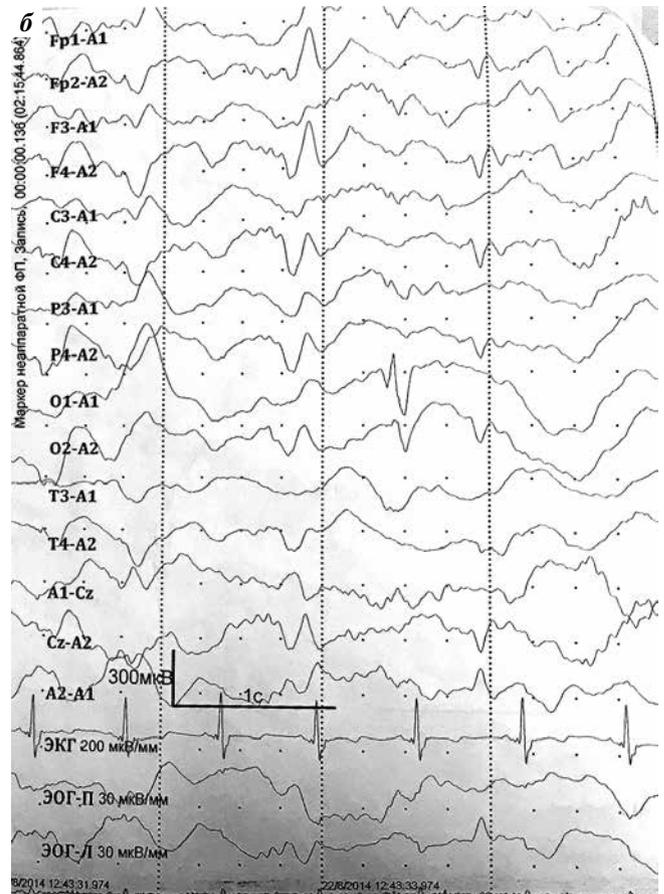
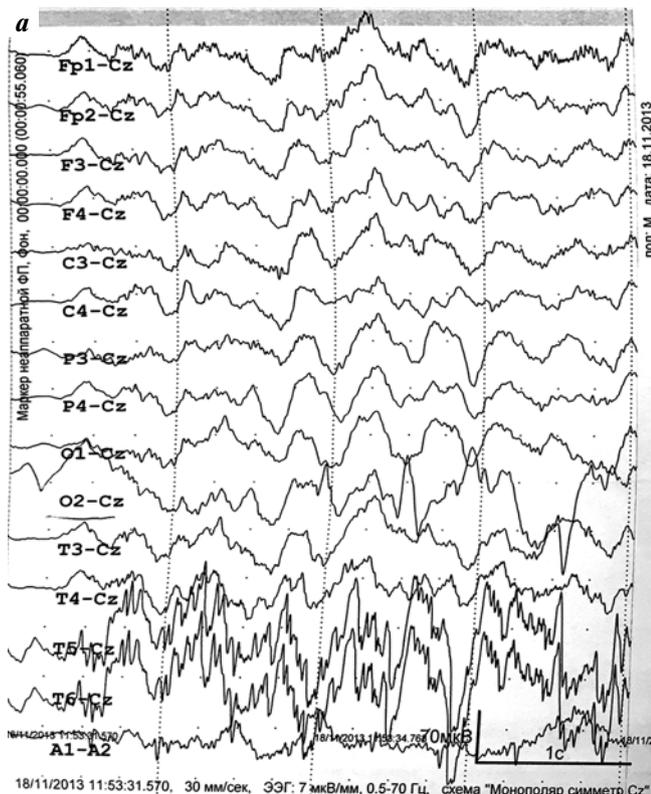


Рис. 2. Электроэнцефалограмма пациента 2: а – региональное замедление в левой центральной области, эпилептиформная активность в виде единичных острых волн с тенденцией к диффузному распространению; б – мультирегиональная эпилептиформная активность в центрально-теменно-височной, лобно-центрально-височной, затылочно-височной области справа и слева с эпизодами «разряд–угнетение»; в – в возрасте 2 мес: эпилептиформная активность в виде единичных острых волн с тенденцией к диффузному распространению; г – в возрасте 1 год: мультирегиональная эпилептиформная активность в центрально-теменно-височной, лобно-центрально-височной, затылочно-височной областях справа и слева

Fig. 2. Electroencephalogram of patient 2: а – regional slowing in the left central region; epileptiform activity represented by single sharp waves with a tendency to diffuse propagation; б – multiregional epileptiform activity in the centroparietotemporal, centrofrontotemporal, and occipitotemporal areas in the right and left hemispheres with burst-suppression episodes; в – at the age of 2 months: epileptiform activity represented by single sharp waves with a tendency to diffuse propagation; г – at the age of 12 months: multiregional epileptiform activity in the centroparietotemporal, centrofrontotemporal, and occipitotemporal areas in the right and left hemispheres



Рис. 3. Фенотип пациента в возрасте 3 лет
Fig. 3. Patient's phenotype at the age of 3 years

1р36.33—р36.32 (синдром микроделеции 1р36). Уродителей данная микроделеция не обнаружена.

Клинический случай 3

Пациент 3, 6 лет. Жалобы на фебрильные судороги, задержку развития.

Анамнез жизни: ребенок от 1-х физиологических срочных быстрых родов, масса тела при рождении 2470 г, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. После рождения отмечалась выраженная вялость. При проведении нейросонографии диагностировано внутрижелудочковое кровоизлияние II степени. Кормление через зонд в течение 2 нед. Диагностирована расщелина мягкого неба. До 1,5 мес находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом церебральной ишемии II степени. Отмечались срыгивания, плохо прибавлял в массе. До возраста 2,5 года ел только протертую пищу, в дальнейшем после курса когнитума, на фоне регулярных занятий с логопедом, начал жевать. Моторное развитие: голову начал держать с 7–8 мес, вставал на четвереньки в 10 мес, с 10 до 15 мес находился в шине Виленского, самостоятельно садится с возраста 1,5 года, встает в кроватке с 1,5 года, самостоятельная ходьба — с 4 лет. В настоящее время отмечаются неустойчивость при ходьбе, частые падения; сохраняется неловкость мелкой моторики, однако самостоятельно ест ложкой, играет игрушками. Речевое развитие: говорит несколько слоговых слов («мама», «папа»). Речь понимает на бытовом уровне, выполняет

просьбы, общается жестами. Развито подражание. Посещает детский сад (в сопровождении мамы), к занятиям привлекается. Общается жестами. Знает цвета, формы, размеры, количество. Сон беспокойный, отмечается яктация. Навыки опрятности в стадии формирования (с 5 лет). Учитесь одеваться. Привит по индивидуальному календарю. Систематически получает развивающие занятия (логопед, дефектолог, психолог), двигательную реабилитацию (лечебная физкультура, занятия на тренажерах «Корвит», «Мотомед», иппотренажере).

Эпилептические приступы. В возрасте 14 дней на фоне лихорадки (вирусная инфекция) возник фебрильно-провоцируемый приступ (генерализованный тонико-клонический). В дальнейшем повторилось 3 фебрильных приступа на фоне вирусных инфекций в возрасте 1,5; 2 и 3 года. АЭП не получает.

Неврологический статус (в возрасте 6 лет): масса тела — 16 кг, рост — 105 см, окружность головы — 47,5 см. Черепные нервы: лицо симметрично. Гипогнатия. Гипотония мышц речедвигательного аппарата. Язык по средней линии, напряжен, рот часто открыт. Затруднено дыхание через нос. Саливация усилена. В двигательной сфере: мышечный тонус повышен в дистальных отделах нижних конечностей в аддукторах бедер. Сухожильные рефлексы снижены, без разницы сторон. Ходит самостоятельно, на широко расставленных ногах, сглажен поясничный лордоз, опора на вальгусные стопы.

Не может прыгать. При осмотре контактен, элементы стереотипного поведения.

ВЭМ дневного сна: основная активность — 8,0–8,5 Гц. В состоянии бодрствования эпилептиформной активности не выявлено. Во сне регистрируются медленноволновые акцентуации в правой и левой лобно-центральной области; единичные пики амплитудой до 90 мкВ — в левой затылочной области.

МРТ головного мозга: расширение субарахноидальных пространств в височных отделах. Лейкопатия.

Генетическое исследование: при проведении хромосомного микроматричного анализа выявлена микроделеция короткого плеча 1p36.

Все 3 описанных клинических случая объединяет сочетание эпилептических приступов и задержки психического и моторного развития. Проявления эпилепсии варьируют от тяжелой формы с абсолютно резистентными к терапии эпилептическими спазмами (случаи 1 и 2) до легкого течения, с развитием приступов только на фоне лихорадки при вирусных инфекциях. Вероятно, различия по тяжести течения эпилепсии могут быть связаны с различной протяженностью мутации.

У всех детей отмечается задержка психоречевого развития. В отношении пациентов 1 и 2 можно предполагать, что на фоне эпилептической энцефалопатии задержка развития усугубляется резистентным течением эпилептических приступов и продолжающимися эпилептиформными разрядами по данным ЭЭГ. Пациенты 1 и 2 не говорят, не понимают обращенную речь, не выполняют даже простые инструкции, у них не сформировано самообслуживание. У пациента 3, напротив, самообслуживание и игровая деятельность

развиты по возрасту, понимание речи сформировано в полном объеме, однако отмечается полное отсутствие экспрессивной речи. Результаты теста Векслера показывают низкую возрастную норму с преобладанием невербального интеллекта, поэтому мы не можем диагностировать у него умственную отсталость, а расцениваем нарушение речи как моторную алалию. Поскольку у пациента 3 никогда не регистрировалась интериктальная эпилептиформная активность по данным ЭЭГ, можно предполагать, что уровень интеллектуального развития некоторым образом зависит от тяжести эпилепсии. Однако моторная алалия является тяжелым речевым нарушением, безусловно, влияющим на социализацию.

Третий симптомокомплекс, выявленный у всех пациентов, — синдром двигательных нарушений, который мы расценили как синдром ДЦП. У пациентов 1 и 2 диагностирована атонически-астатическая форма ДЦП (низкий мышечный тонус, астазия-абазия), у пациента 3 выявляется спастический гипертонус в дистальных отделах нижних конечностей. Пациент самостоятельно ходит, поэтому у него диагностирован ДЦП в форме спастической диплегии, степень тяжести 1 по шкале больших моторных функций GMFCS.

Таким образом, наличие микроделеции 1p36 сопровождается задержкой психоречевого и моторного развития независимо от наличия эпилепсии, т.е. представленные случаи могут расцениваться в рамках не только эпилептической энцефалопатии, но и энцефалопатии развития. Однако мы полагаем, что на тяжесть задержки развития, помимо эпилепсии, оказывает влияние протяженность делеции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shapira S., McCaskill C., Northrup H. et al. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;61:642–50. DOI: 10.1086/515520
- Heilstedt H., Ballif B., Howard L. et al. Population data suggest that deletions of 1p36 are a relatively common chromosome abnormality. *Clin Genet* 2003;64:310–6. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00126.x
- Slavotinek A., Shaffer L., Shapira S. Monosomy 1p36. *J Med Genet* 1999;36:657–63.
- Bahi-Buisson N., Guttierrez-Delgado E., Soufflet C. et al. Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia* 2008;49(3):509–15.
- Saito S., Kawamura R., Kosho T. et al. Bilateral perisylvian polymicrogyria, periventricular nodular heterotopia, and left ventricular noncompaction in a girl with 10.5–11.1 Mb terminal deletion of 1p36. *Am J Med Genet A* 2008;146A(22):2891–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.32556
- Nabatame S., Okinaga T., Imai K. et al. Effect of carbamazepine on epilepsy with 1p36 deletion syndrome. *No To Hattatsu* 2007;39(4):289–94.
- Yunis E., Quintero L., Leibovici M. Monosomy 1pter. *Hum Genet* 1981;56(3):279–82. DOI: 10.1007/BF00274679
- Jordan V., Zaveri H., Scott D. 1p36 deletion syndrome: an update. *Appl Clin Genet* 2015;8:189–200.
- Lee J., Rinehart S., Polsani V. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: adult association with 1p36 deletion syndrome. *Meth Deb Cardiovasc J* 2014;10(4):258, 259.
- Shimada S., Shimojima K., Okamoto N. et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 2015;37(5):515–26. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.08.002
- Brazil A., Stanford K., Smolarek T., Hopkin R. Delineating the phenotype of 1p36 deletion in adolescents and adults. *Am J Med Genet A* 2014;164A(10):2496–503.
- Kanabar G., Boyd S., Schugal A., Bhate S. Multiple causes of apnea in 1p36 deletion syndrome include seizures. *Seizure* 2012;21(5):402–6. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.02.004
- Saito Y., Kubota M., Kurosawa K. et al. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev* 2011;33(5):437–41. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.07.00
- Wexler P., Gilfillan T., McGavran L., Sujansky E. Deletion 1p36.3 and potent role of high-resolution chromosome analysis. *Am J Hum Genet Suppl* 1991;49:278.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Изображения пациента публикуются с письменного разрешения его родителей.
Compliance with patient rights. The patient's images are published with the written permission of his parents.