

Понтоцеребеллярная гипоплазия, обусловленная мутацией *TSEN54*: клиническая и электроэнцефалографическая характеристика на примере 3 случаев

М.Ю. Бобылова^{1,2}, М.О. Абрамов¹, К.Ю. Мухин^{1,2}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

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

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Понтоцеребеллярная гипоплазия, обусловленная мутацией гена *TSEN54*, – тяжелое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется сочетанием эпилептической энцефалопатии, двигательных нарушений в виде спастичности и гиперкинезов, дисфагии и центрального нарушения дыхания. При рождении могут выявляться множественные контрактуры суставов, гипотония, центральное нарушение дыхания. Эпилепсия встречается в 82 % случаев. Приступы могут дебютировать после рождения, средний возраст дебюта – 2,5 года. Отмечаются различные типы приступов (фебрильные приступы, билатеральные тонико-клонические, атипичные абсансы, миоклонические, тонические, фокальные и атонические приступы); приступы, как правило, резистентны к противосудорожным препаратам. Магнитно-резонансная томография выявляет гипоплазию моста и мозжечка, что позволяет отличить это заболевание от детского церебрального паралича. В мировой литературе существует немного описаний клинической картины и электроэнцефалограммы пациентов с данным заболеванием. В связи с этим наше описание 3 случаев эпилепсии и данных электроэнцефалографии при понтоцеребеллярной гипоплазии, вызванной мутацией в гене *TSEN54* (все пациенты женского пола), представляется интересным для детских неврологов и эпилептологов.

Ключевые слова: понтоцеребеллярная гипоплазия, мутация *TSEN54*, эпилепсия, гиперкинезы, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, эпилептически-дискинетическая энцефалопатия, энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Абрамов М.О., Мухин К.Ю. Понтоцеребеллярная гипоплазия, обусловленная мутацией *TSEN54*: клиническая и электроэнцефалографическая характеристика на примере 3 случаев. Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):49–63.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-49-63>

Pontocerebellar hypoplasia caused by the *TSEN54* mutation: clinical and electroencephalographic characteristics based on 3 cases

M.Yu. Bobylova^{1,2}, M.O. Abramov¹, K.Yu. Mukhin^{1,2}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 8, 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

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

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

Pontocerebellar hypoplasia caused by the *TSEN54* mutation is a severe hereditary disease with an autosomal recessive mode of inheritance, which is characterized by a combination of epileptic encephalopathy, motor disorders in the form of spasticity and hyperkineses, dysphagia and central respiratory failure. At birth there may be multiple joint contractures, muscle hypotonia, and central respiratory failure. Epilepsy occurs in 82 % of cases. Seizures may begin after birth,

with an average age of onset of 2.5 years. Various types of seizures are noted (febrile seizures, bilateral tonic-clonic, atypical absence, myoclonic, tonic, focal and atonic seizures), usually resistant to antiepileptic drugs. Magnetic resonance imaging reveals hypoplasia of the pons and cerebellum, which makes it possible to distinguish this disease from cerebral palsy. In the literature there are few descriptions of the clinical picture and electroencephalogram of patients. In this regard, our description of 3 cases of epilepsy and electroencephalographic data in patients with *TSEN54* mutation (all female) is of interest to child neurologists and epileptologists.

Keywords: pontocerebellar hypoplasia, *TSEN54* mutation, epilepsy, hyperkinesia, video electroencephalographic monitoring, epileptic-dyskinetic encephalopathy, developmental and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep

For citation: Bobylova M.Yu., Abramov M.O., Mukhin K.Yu. Pontocerebellar hypoplasia caused by the *TSEN54* mutation: clinical and electroencephalographic characteristics based on 3 cases. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2024;19(2):49–63. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-49-63>

Понтоцеребеллярная гипоплазия, обусловленная мутацией *TSEN54* (ПЦГ-*TSEN54*), — тяжелое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется сочетанием эпилептической энцефалопатии, двигательных нарушений, дисфагии и центрального нарушения дыхания.

У всех детей с рождения нарушено психомоторное развитие, произвольные двигательные навыки не формируются. Отмечаются корковая слепота и повышенный риск рабдомиолиза во время тяжелых инфекций вследствие хореоатетоза. Эпилепсия присутствует примерно у 80 % больных. У новорожденных возможны множественные контрактуры суставов (артрогрипоз), отмечаются гипотония мышц, неонатальные судороги, нарушение центрального дыхания [16].

Заболевание включает 3 фенотипа, которые имеют общие клинические и нейрорадиологические проявления, но различаются по степени тяжести и продолжительности жизни (при самой тяжелой форме продолжительность жизни не превышает 10 лет). До открытия мутации *TSEN54* эти варианты считались разными заболеваниями [17].

Понтоцеребеллярная гипоплазия, обусловленная мутацией *TSEN54*, — аутосомно-рецессивное заболевание. Риск повторного рождения больного ребенка в семье, где оба родителя являются носителями мутантного гена, составляет 25 %. Если же мутация возникла *de novo*, риск <1 %. Мутация приводит к нарушению трансляции тРНК. Ген начинает экспрессироваться внутриутробно, поэтому развивающийся головной мозг закладывается с аномалиями, а в постнатальном периоде приобретает склонность к гиперсинхронизации нейронов, что приводит к повторным эпилептическим приступам.

Распространенность ПЦГ-*TSEN54* неизвестна. Обзор публикаций насчитывает несколько сотен случаев во всем мире. База данных Clinvar содержит 9 патогенных вариантов [6]. Частота носительства самого распространенно-

го патогенного варианта *TSEN54* с.919G>T (p.Ala307Ser) составила 0,004 (у 451 голландца и 279 немцев) [5].

Клиническая картина. ПЦГ-*TSEN54* известна по описанию 33 больных, доживших до 11 лет, гомозиготных по распространенному миссенс-варианту p.Ala307Ser и рожденных от некровнородственных родителей [13]. У них отмечались:

- выраженная задержка развития — картина, подобная детскому церебральному параличу, — 100 % случаев;
- хореоатетоз — 88 %;
- эпилепсия — 82 %;
- пирамидная недостаточность — 62 %;
- только спастическое повышение мышечного тонуса без гиперкинезов — 12 %;
- дистонические атаки (хорея, хореоатетоз) — 33 %;
- нарушение центрального зрения (без атрофии зрительных нервов) — 73 %;
- генерализованные вздрагивания — 100 %;
- дисфагия — 100 %; нарушение координации сосания и глотания;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — 73 %;
- диссомния — 96 %;
- эпизоды апноэ — 67 %;
- рецидивирующие инфекции — 52 %;
- субклиническая миопатия: повышение уровня креатинкиназы, вероятность развития рабдомиолиза — 56 %.

Эпилептические приступы встречаются в 82 % случаев. Средний возраст дебюта — 2 года 5 мес. Описано множество различных типов приступов (фебрильные приступы, билатеральные тонико-клонические, атипичные абсансы, миоклонические, тонические, фокальные и атонические приступы) [13, 15]. Приступы обычно резистентны к антиэпилептическим препаратам, течение эпилепсии при ПЦГ-*TSEN54* нередко осложняется эпилептическим статусом.

Электроэнцефалография (ЭЭГ). В неонатальном периоде показатели ЭЭГ в норме; изменения могут регистрироваться только во время приступов. С возрастом формируются диффузное замедление и мультирегиональная эпилептиформная активность.

Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ). Выявляются гипоплазия и атрофия мозжечка, вентральная атрофия моста (в большинстве случаев), задержка созревания неокортекса, гипоплазия или атрофия полосатого тела, прогрессирующая с возрастом атрофия коры больших полушарий. Полушария мозжечка поражаются сильнее, чем червь мозжечка. Пара- и ретроцеребральное накопление спинномозговой жидкости. Задержка миелинизации (без признаков демиелинизации), глиоз, крайне редко – кисты полушарий мозжечка. Миссенс-вариантс.919G>T характеризуется «стрекозоподобным» паттерном мозжечка на коронарных срезах, поскольку полушария мозжечка сильно уменьшены в размерах, при относительной сохранности червя [11]. Отличие от лейкодистрофии: нет прогрессирующего течения.

Морфологические изменения включают дегенерацию коры мозжечка и зубчатого ядра, дегенерацию клеток Пуркинье, относительную сохранность клочка и червя, обнажение дорсальной части коры полушарий мозжечка. На уровне моста мозга отмечаются гибель нейронов вентрального моста, относительная сохранность покрывки. Кора головного мозга и полосатое тело: вариабельная дегенерация нейронов. Продолговатый мозг: дегенерация нейронов, гипоплазия и сегментарная дегенерация нижних ядер оливы и дугообразных ядер. Миелин: распространенный глиоз [4].

Течение. Заболевание дебютирует с рождения нарушением самостоятельного дыхания (вероятно, в результате гипоплазии ствола) и неонатальными судорогами. После рождения, как правило, необходима кислородная поддержка, в том числе искусственная вентиляция легких. В связи с патологическим течением перинатального периода часто устанавливается диагноз «последствие гипоксически-ишемического поражения», а в дальнейшем – «гиперкинетическая форма детского церебрального паралича». Такие пациенты часто остаются недиагностированными. У 50 % детей отмечаются врожденная микроцефалия и артрогрипоз, в этих случаях вероятность своевременной генетической диагностики повышается.

Продолжительность жизни составляет около 20 лет. Улучшают выживаемость уход и установка гастростомы. Основная причина смерти – SUDEP (внезапная, неожиданная смерть пациента, страдающего эпилепсией, на фоне внешнего благополучия) [8] и гипертермический криз.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Заподозрить заболевание позволяет сочетание эпилептической энцефалопатии с гиперкинезами, однако верифициро-

вать диагноз можно только методом секвенирования последнего поколения. Сложность диагностики заключается в сходстве клинической картины ПЦГ-*TSEN54* с другими моногенными эпилепсиями с ранним дебютом [9].

Дифференциальный диагноз включает другие моногенные заболевания, сопровождающиеся аномалиями головного мозга, с эпилепсией и гиперкинезами (*CASK*, *SLC25A46*, *PMM2*, лиссэнцефалия 2 *RELN*, *ATPIA3*, *GNAO1*, *KCNQ2*, *SCN8A*, *SLC13A5*, *STXBP1*, *SCN2A*, *PCDH12*, *WWOX*, *CDKL5* и *SMC1A*, *CACNA1E*, *FHF1* и др.) [11].

Другие заболевания, которые следует учитывать при дифференциальном диагнозе:

- лиссэнцефалия без известных генетических дефектов, проявляющаяся двойной корой, микроцефалией и гипоплазией мозжечка и моста [7];
- мостомозжечковая гипоплазия у глубоко недоношенных детей (гестационный возраст <28 нед); следует учитывать приобретенную фенокопию [10, 18];
- острые симптоматические неонатальные судороги в результате острого повреждения центральной нервной системы, особенно гипоксически-ишемической энцефалопатии, внутрижелудочкового кровоизлияния, перинатального ишемического инсульта или, реже, инфекций или транзиторных метаболических нарушений. Как правило, они купируются в течение нескольких дней, но в более позднем возрасте трансформируются в структурные формы эпилепсии и синдром инфантильных эпилептических спазмов [18].

Терапия. Специфического лечения не разработано. Симптоматическое лечение (табл. 1) применяют для контроля эпилепсии, дыхательных нарушений, гиперкинезов, дисфагии; проводится борьба с контрактурами, профилактика рабдомиолиза [16].

В мировой литературе представлено мало описаний клинической картины этого заболевания. Так, D. Samanta и соавт. в 2016 г. описали случай фармакорезистентного течения эпилепсии у девочки с ПЦГ-*TSEN54*. Девочка от 1-й беременности (возраст матери – 20 лет), 1-х самопроизвольных родов на 34-й неделе гестации. После рождения находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии из-за дисфагии и диспноэ. Кормление проводили через назогастральный зонд. В связи с эпизодами апноэ с десатурацией в возрасте 2 нед выполнена ЭЭГ, которая не показала паттернов приступов. МРТ головного мозга выявила выраженную гипоплазию с атрофией мозжечка и ствола мозга, расширение субарахноидальных пространств. В возрасте 4 мес в неврологическом статусе: микроцефалия, отсутствие слежения, гипертонус мышц верхних и нижних конечностей, гиперрефлексия, двусторонние клонусы стоп. В ходе видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ) зарегистри-

Таблица 1. Ведение пациентов с понтоцереbellарной гипоплазией, обусловленной мутацией гена TSEN54
Table 1. Management of patients with pontocerebellar hypoplasia caused by TSEN54 gene mutations

Специальность Speciality	Оценка Assessment	Комментарий Comment
Педиатр Pediatrician	Контроль массы тела и роста Monitoring of body weight and height	См. раздел «Желудочно-кишечный тракт» See section “Gastrointestinal tract”
Гастроэнтеролог Gastroenterologist	Функция желудочно-кишечного тракта/оценка питания и глотания (оценка дисфагии) Monitoring of gastrointestinal tract functioning; assessment of nutrition and swallowing (dysphagia assessment)	Безопасность перорального кормления по сравнению с гастростомой. Изменение консистенции пищи для снижения риска аспирации или рекомендовать назогастральный зонд либо гастростому Safety of oral feeding compared to gastrostomy. Change food density to reduce the risk of aspiration or recommend a nasogastric tube or gastrostomy
Пульмонолог Pulmonologist	Функция дыхательных путей и легких, способность откашливать секрет Function of the respiratory tract and lungs; the ability to clean mucus out of the lungs	Контроль легочных осложнений, лечение респираторных инфекций Monitoring of pulmonary complications; treatment of respiratory infections
Невролог Neurologist	Неврологический статус. Обследование и лечение эпилепсии, согласно стандартам, проводится в специализированном эпилептологическом центре Neurological status. Diagnosis and treatment of epilepsy should be performed according to the standards in a specialized epileptology center	Тяжелый генерализованный (неэпилептический) миклонус, хорей, спастичность, судороги, нарушение центрального зрения. Возбудимость (часто связана с дистоническими атаками) Severe generalized (non-epileptic) myoclonus, chorea, spasticity, seizures, central vision impairment. Excitability (often associated with dystonic attacks)
Ортопед, врач лечебной физкультуры, невролог Orthopedist, physiotherapy doctor, neurologist	Опорно-двигательный аппарат: – контрактуры, косолапость и кифосколиоз; – необходимость в устройствах позиционирования Musculoskeletal system: – contractures, clubfoot and kyphoscoliosis; – need for positioning devices	Альтернативное гипсование/шинирование и растяжение. Лечение контрактур, косолапости и сколиоза с помощью корсета и/или хирургического вмешательства. Пассивные занятия на крупную и мелкую моторику (лечебная физкультура и средства индивидуальной реабилитации) Alternative plastering/splinting and stretching. Treatment of contractures, clubfoot and scoliosis with a corset and/or surgery. Passive exercise to improve gross and fine motor skills (therapeutic exercise and personal rehabilitation equipment)
Логопед, дефектолог, система ранней помощи Speech therapist, speech pathologist, early care system	Оценка речи/языка Speech/language assessment	–
Специалист паллиативной помощи Palliative care specialist	Паллиативная помощь Palliative care	Когда семья и медицинское сопровождение сочтут это целесообразным When the family and healthcare professionals deem it appropriate
Генетик Geneticist	Генетическая консультация Genetic counseling	Информировать семью о природе, последствиях заболевания для облегчения принятия медицинских и личных решений Inform the family about the nature and consequences of the disease to facilitate medical and personal decision-making
Поддержка/ресурсы семьи Family support/resources	Использование сообществ или онлайн-ресурсов Using communities or online resources	Социальная служба для поддержки родителей Social service to support parents

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL CASES

ровано несколько эпизодов эпилептических спазмов, которые не купировались леветирацетамом, топираматом и вигабатрином. Кетогенная диета обеспечила непродолжительное сокращение частоты приступов, несмотря на постоянный уровень кетонов в моче 40–80 мг/дл. В меж-

приступном периоде фоновая активность диффузно замедлена, регистрировалась мультирегиональная пик-волновая активность. Родители пациентки отказались от гормональной терапии. Анализ крови (электролиты, функция почек и печени, уровень глюкозы),

анализ мочи, уровни лактата и пирувата сыворотки, аммиака плазмы, органических кислот мочи, органических кислот сыворотки и мочи: норма. Исследование спинномозговой жидкости на цитоз, биохимию, лактат, пируват, аминокислоты и нейротрансмиттеры: норма. Хромосомный микроматричный анализ: без нарушений. Секвенирование экзома выявило мутацию *TSEN54* с.919G>T, которая приводит к аминокислотной замене р.Аla307Ser. Также был обнаружен новый вариант последовательности, обозначенный с.17_40del, прогнозирующий внутрирамочную делецию 8 аминокислот. Наблюдение в течение 2 лет выявило некупируемые эпилептические спазмы, прогрессирующую микроцефалию и развитие выраженного хореоатетоза. У ребенка не сформировались двигательные навыки (не могла держать голову, улыбаться, следить за предметом). Отмечались частые нарушения дыхания по типу апноэ с необходимостью повторной госпитализации. Семейный анамнез не отягощен [12].

Собственные данные. Изменения показателей ЭЭГ при ПЦГ-*TSEN54* описаны лишь у отдельных пациентов [11]. В связи с этим наше описание 3 случаев эпилепсии и данных ЭЭГ при ПЦГ-*TSEN54* (все пациенты женского пола) представляется интересным для детских неврологов и эпилептологов.

Все пациентки наблюдаются в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки. Основные жалобы при обращении: эпилептические приступы и выраженные дистонические атаки, причем родители пациенток сами делали акцент на том, что они не понимают, какие из патологических движений являются эпилептическими приступами, а какие – нет. Именно поэтому пациентки наблюдаются с обязательным проведением ВЭМ длительностью не менее 4 ч для фиксации событий. Клиническая картина 2 пациенток с типичной мутацией крайне схожа (табл. 2).

В обоих случаях беременность и роды прошли без особенностей. Но после рождения у 1-й девочки развились неонатальные судороги, у 2-й – дистонические атаки и у обеих – дыхательная недостаточность, которая потребовала пребывания в стационаре. Развитие в обоих случаях значительно нарушено, произвольные навыки не сформированы. Неврологический статус сходен: микроцефалия, косоглазие, псевдобульбарный синдром, гипертонус мышц, спастический тетрапарез, гиперрефлексия, гиперкинезы. Гиперкинезы по типу хореоатетоза и дистонические атаки (болезненные, нарушающие сон и приводящие к срыгиваниям) появились в возрасте около 1 года. У 2-й пациентки с 6 лет стали отмечаться эпизоды лихорадки в течение 1 сут,

Таблица 2. Клиническая картина понтоцереbellарной гипоплазии, обусловленной мутацией гена *TSEN54*, у 2 наблюдаемых нами пациенток
 Table 2. Clinical manifestations of pontocerebellar hypoplasia caused by *TSEN54* gene mutations in two patients

Показатель Parameter	Пациентка П., 9 лет Patient P., female, 9 years old	Пациентка Ю., 8 лет Patient Yu., female, 8 years old
Диагноз Diagnosis	Детский церебральный паралич, спастико-гиперкинетическая форма. Генетическая фокальная эпилепсия с полиморфными приступами. Понтоцереbellарная гипоплазия (<i>TSEN54</i>). Спастический тетрапарез. Экстрапирамидный синдром. Псевдобульбарный синдром Cerebral palsy, spastic hyperkinetic type. Genetic focal epilepsy with polymorphic seizures. Pontocerebellar hypoplasia (<i>TSEN54</i>). Spastic tetraparesis. Extrapyramidal syndrome. Pseudobulbar syndrome	Детский церебральный паралич, спастико-гиперкинетическая форма. Генетическая фокальная эпилепсия с полиморфными приступами. Понтоцереbellарная гипоплазия (<i>TSEN54</i>). Спастический тетрапарез. Экстрапирамидный синдром. Псевдобульбарный синдром Cerebral palsy, spastic hyperkinetic type. Genetic focal epilepsy with polymorphic seizures. Pontocerebellar hypoplasia (<i>TSEN54</i>). Spastic tetraparesis. Extrapyramidal syndrome. Pseudobulbar syndrome
Анамнез Disease history	1-я беременность, 1-е роды в срок, самопроизвольные. Оценка по шкале Апгар – 9/9 баллов. Масса тела при рождении – 3450 г, рост – 53 см. На 2-е сутки жизни отмечены судорожный синдром, дыхательная недостаточность First pregnancy; first term spontaneous delivery. Apgar score: 9/9. Birth weight: 3450 g; length: 53 cm. Convulsive syndrome and respiratory failure were registered on the second day of life	1-я беременность, 1-е роды в срок. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Масса тела при рождении – 3530 г, рост – 57 см. На 3-и сутки переведена в отделение патологии с дистоническими атаками. Баклосан вызвал сонливость, вялость. Выписана в возрасте 1 мес. Далее получала реабилитацию каждые 3 мес (церебролизин, кортексин, массаж, лечебная физкультура, физиолечение) + аппаратное лечение зрения – до 3 лет First pregnancy; first term delivery. Apgar score: 7/8. Birth weight: 3530 g; length: 57 cm. Developed dystonic attacks and was transferred to the pathology department 3 days after birth. Baclofen caused drowsiness, lethargy. Discharged at the age of 1 month. Then the baby had rehabilitation courses every 3 months (cerebrolysin, cortexin, massage, therapeutic exercise, physiotherapy) + hardware vision treatment up to the age of 3 years

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Показатель Parameter	Пациентка П., 9 лет Patient P., female, 9 years old	Пациентка Ю., 8 лет Patient Yu., female, 8 years old
Развитие, навыки Development, skills	Самостоятельно не передвигается, голову удерживает непродолжительно, хват не сформирован, не говорит, обращенную речь не понимает, сформировано слежение, эмоциональные реакции The girl can't move independently, can't hold her head for a long time, can't grip, doesn't speak or understand the speech; can track and object and has emotional reactions	До 1 года не улыбалась, не следила, не прислушивалась. Слежение сформировалось после 1,5 года. До 2 лет отмечался выраженный гипертонус, руки сжаты в кулак. Постепенно на фоне реабилитации тонус снижались, после 2,5 года стала поворачиваться на бок. После 3 лет гипертонус и тремор языка уменьшились, появились движения языка при еде. Не жует. С 3 лет появились движения руками (тянет руки в рот и соединяет на уровне груди). Начала рассматривать игрушки и следить. Голову удерживает непродолжительно. Хват одной рукой, кулаковый. Речевая активность – вокализации: гуление, эмоциональные реакции + мимика (смех/недовольство/обида) Until the age of 1 year, the girl did not smile, did not track objects, did not listen. She started to track objects after the age of 1.5 years. Before the age of 2 years, she had a pronounced hypertonus and had her hands clenched into a fist. Hypertonus was gradually relieved during rehabilitation; at the age of 2.5 years, the girl began to turn on the side. After 3 years, hypertonus and tongue tremor subsided; tongue movements appeared when eating. The girl doesn't chew. At the age of 3 years, she started to move her hands (pulls hands into her mouth and connects them at chest level). She started to look at toys and track objects. Can hold her head for a short period of time. One-handed fist grip. Speech activity – vocalizations: cooing, emotional reactions + facial expressions (laughter/discontent/resentment)
Неврологический статус Neurological status	Микроцефалия, косоглазие, псевдобульбарный синдром, спастичность, гиперрефлексия, дистония, хореоатетоз, клонусы Microcephaly, strabismus, pseudobulbar syndrome, spasticity, hyperreflexia, dystonia, choreoathetosis, clonus	Микроцефалия, косоглазие, псевдобульбарный синдром, спастичность, контрактуры, кифосколиоз, подвывих левого тазобедренного сустава, дистония, тремор, хореоатетоз Microcephaly, strabismus, pseudobulbar syndrome, spasticity, contractures, kyphoscoliosis, left hip subluxation, dystonia, tremor, choreoathetosis
Течение эпилепсии (подробнее см. табл. 3) Course of epilepsy (for more information, see Table 3)	Неонатальные приступы, получала вальпроевую кислоту в каплях до 3 мес. С 4 мес инфантильные спазмы, серийные, далее – фокальные моторные приступы, по настоящее время (со «светлыми промежутками» отсутствия приступов на фоне приема антиэпилептических препаратов) Neonatal seizures; the girl received valproic acid in drops up to the age of 3 months. At the age of 4 months, she developed serial infantile spasms followed by focal motor seizures that are still present (with remission periods of no seizures when she receives antiepileptic drugs)	Дебют в 3 года, фокальные моторные (версивные, позднее билатеральные тонико-клонические приступы, гемиклонические). Приступы от 3 раз в месяц (в возрасте 3–4 года) до кластерного течения 10–15 приступов в день с интервалом 14 дней. Вальпроевая кислота – без эффекта. На электроэнцефалограмме в динамике долгое время эпилептиформной активности не отмечалось Disease onset at the age of 3 years: focal motor seizures (versive, later bilateral tonic-clonic seizures, hemiclonic). Seizure frequency ranges from 3 times a month (at the age of 3–4 years) to a cluster course of 10–15 seizures per day with an interval of 14 days. Valproic acid produced no effect. There had been no epileptiform activity in the electroencephalogram for a long period of time
Гиперкинезы Hyperkinesia	С 8 мес. После 2 лет – длительные тяжелые дистонические атаки (до 10 раз в месяц, длительностью более суток). Получала клоназепам, для купирования – диазепам (до 5 раз в месяц) Since the age of 8 months. After the age of 2 years, the girl developed prolonged severe dystonic attacks (up to 10 times a month, lasting more than a day). She received clonazepam; for seizure relief, diazepam (up to 5 times a month)	С 1 года – хореоатетоз, миоклонии каждую ночь. После перенесенной коронавирусной инфекции летом 2021 г. отмечаются повторные пароксизмальные неэпилептические эпизоды (подъем температуры, слюнотечение, озноб, дистальный цианоз) длительностью несколько часов. Не реагирует на литическую смесь, жаропонижающие The girl has choreoathetosis, myoclonia every night since the age of 1 year. After COVID-19 in summer 2021, she had repeated paroxysmal non-epileptic episodes (fever, salivation, chills, distal cyanosis) lasting for several hours. The girl does not respond to the lytic mixture, antipyretic drugs
Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	Корково-подкорковая атрофия, вентрикуломегалия, гипоплазия червя мозжечка Cortical-subcortical atrophy, ventriculomegaly, cerebellar vermis hypoplasia	Гипоплазия мозжечка, моста, среднего и продолговатого мозга (рис. 1–4) Hypoplasia of the cerebellum, pons, midbrain, and medulla oblongata (Fig. 1–4)

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Пациентка П., 9 лет Patient P., female, 9 years old	Пациентка Ю., 8 лет Patient Yu., female, 8 years old
Реабилитация Rehabilitation	Методики Войта, Бобат, логопед, дефектолог, лечебная физкультура по методу Сандакова Methods of Voit, Bobat, speech therapist, defectologist, Sandakov therapeutic exercise	Массаж, лечебная физкультура по Сандакову, иглорефлексотерапия, биоакустическая коррекция, логомассаж Massage, Sandakov therapeutic exercise, acupuncture, bioacoustic correction, logomassage
Другая терапия Other therapy	Акатинола мемантин: улучшение мышечного тонуса, снижение гиперкинезов. Баклосан – уменьшение гипертонуса. Наком – без эффекта. Нейротрофическая терапия (левокарнитин, коэнзим, рибофлавин) – улучшение трофики мышц Akatinol memantine – improvement of muscle tone, reduce hyperkinesis. Baclosan – reduction of hypertonus. Nakom gave no effect. Neurotrophic therapy (levocarnitine, coenzyme, riboflavin) improved muscle trophism	Акатинола мемантин – активизация развития. Баклосан – сильное расслабление. Наком – нарастание гиперкинезов. Нейротрофическая терапия (левокарнитин, коэнзим, рибофлавин) – возбуждение Akatinol memantine – improving of the development. Baclosan – strong relaxation. Nakom – increase of hyperkinesis. Neurotrophic therapy (levocarnitine, coenzyme, riboflavin) – excitation

Таблица 3. Эпилептические приступы, медикаментозный анамнез, эффект антиэпилептических препаратов
Table 3. Epileptic seizures, drugs used, and effect of antiepileptic drugs

Показатель Parameter	Пациентка П., 9 лет Patient P., female, 9 years old	Пациентка Ю., 8 лет Patient Yu., female, 8 years old
Неонатальные приступы Neonatal seizures	Отмечены, получала вальпроевую кислоту в каплях до 3 мес The patient had neonatal seizures; she received valproic acid in drops up to the age of 3 months	Неонатальных приступов не было No neonatal seizures were registered
Дебют эпилепсии Epilepsy onset	С 4 мес инфантильные спазмы, серийные, 4 серии в сутки, длительностью до 1 ч. С 8 мес принимала вальпроевую кислоту в микрогранулах, приступы кластерного течения (несколько серий раз в несколько дней – несколько серий в день; 2–3 мес перерыв) At the age of 4 months, the girl developed serial infantile spasms; 4 episodes per day lasting up to 1 hour. At the age of 8 months, she started to receive valproic acid in microgranules; she had cluster seizures (from several series every few days to several series per day with a 2–3 months break)	Дебют в 3 года: отведение головы альтернирующей локализации, спазм гортани, хрипы. Назначена вальпроевая кислота в микрогранулах – без эффекта. Присоединились билатеральные тонико-клонические приступы с интервалом в несколько месяцев и мигрирующие клонические приступы. С 6 лет во сне – гемиклонии (лицо – рука – нога); чаще справа. Приступы от 3 раз в месяц (в возрасте 3–4 года) до кластерного течения 10–15 приступов в день с интервалом 14 дней (6 лет). На ЭЭГ в динамике до 4 лет эпилептиформной активности не зарегистрировано. В возрасте 3 лет (лечение вальпроатом) на ЭЭГ регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность в правой центральной, левой теменно-затылочной, височно-лобной области. Индекс около 5%. Зарегистрирован билатеральный тонико-клонический приступ Disease onset age of 3 years: head abduction of alternating localization, laryngeal spasm, wheezing. The girl started to receive valproic acid in microgranules, but it produced no effect. She developed bilateral tonic-clonic seizures with an interval of several months and migrating clonic seizures. At the age of 6, the girl developed hemiclonia (face – arm – leg) during sleep, primarily on the right. The seizure frequency increased from 3 times a month (at the age of 3–4 years) to cluster course of 10–15 seizures per day with an interval of 14 days (at the age of 6 years). EEG revealed no epileptiform activity up to 4 years of age. At the age of 3 years (on valproate), multi-regional epileptiform activity was registered in the right central, left parietooccipital, temporofrontal regions. Its index was 5%. A bilateral tonic-clonic seizure was registered

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

Показатель Parameter	Пациентка П., 9 лет Patient P., female, 9 years old	Пациентка Ю., 8 лет Patient Yu., female, 8 years old
<p>Медикаментозный анамнез Drugs used</p>	<p>В возрасте 2 лет (вальпроевая кислота) на ЭЭГ регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность. В возрасте 2,5 года (леветирацетам) на ЭЭГ регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность. Леветирацетам + зонисамид – отмена (из-за снижения массы тела). Леветирацетам + вигабатрин – урежение приступов, через 3 мес терапии клинические приступы купированы (сохранялись субклинические электроэнцефалографические паттерны), но отмечено учащение дистонических атак до 10–12 раз в месяц. ВЭМ в возрасте 4 года: основной ритм не зарегистрирован. Стадии сна не дифференцируются. В бодрствовании и во сне – мультирегиональная эпилептиформная активность. Биокципитальные разряды. Пробеги быстроволновой активности. Приступы не зарегистрированы. Повторный ВЭМ в возрасте 4 лет: пробеги быстроволновой активности с акцентом в задних отделах чаще и в передних отделах (реже). Зарегистрированы серийные паттерны эпилептических спазмов (без устойчивой латерализации), которые в части случаев сопровождались остановкой деятельности (гипомоторные приступы по Н. Luders). Дексаметазон по схеме – улучшение показателей ЭЭГ длительностью до 3 мес</p> <p>At the age of 2 years (on valproic acid), the girl presented with multiregional epileptiform activity in EEG. At the age of 2.5 years (on levetiracetam), the girl also had multiregional epileptiform activity was recorded on the EEG. Levetiracetam + zonisamide were discontinued due to weight loss. Levetiracetam + vigabatrin reduced the frequency of seizures; after 3 months of therapy, clinical seizures were resolved (although subclinical electroencephalographic patterns were still registered); however, dystonic attacks became more frequent (10–12 times a month). Video-EEG at the age of 4 months: major rhythm is not registered. The stages of sleep could not be differentiated. Multi-regional epileptiform activity is observed during sleep and wakefulness. Bioccipital discharges. Rans of fast-wave activity. No seizures are registered. Repeated video-EEG at the age of 4 years of fast-wave activity with primarily originating from the posterior areas and less from the anterior areas. Serial patterns of epileptic spasms (without stable lateralization) were recorded, which in some cases were accompanied by a cessation of activity (hypomotor seizures according to H. Luders). Dexamethasone according to the scheme improved EEG indicators for up to 3 months</p>	<p>В возрасте 5 лет (лечение вальпроатом) на ЭЭГ регистрировалось сочетание мультирегиональной и диффузной эпилептиформной активности, а также миоклонические фокальные приступы, исходящие из левой височно-центральной области. Нарастание частоты и тяжести приступов</p> <p>At the age of 5 years (on valproate treatment), EEG revealed a combination of multi-regional and diffuse epileptiform activity, as well as myoclonic focal seizures originating from the left temporocentral region. Increase of frequency and severity of seizures</p>

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Parameter	Пациентка П., 9 лет Patient P., female, 9 years old	Пациентка Ю., 8 лет Patient Yu., female, 8 years old
Эффект анти-эpileптических препаратов Effect of anti-epileptic drugs	<p>Вигабатрин + перампанел: основной ритм 4,0–5,5 Гц. В бодрствовании и во сне регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность (в отведениях F3–F7–Fz, C3, T3, T5–O1, T6–O2). Биокципитальные, бифронтальные разряды. Пробеги быстроволновой активности. Приступов не зарегистрировано.</p> <p>ВЭМ в возрасте 6 лет (окскарбазепин + перампанел): эпилептиформная активность в левой лобной, центрально-вертексной области, диффузно, билатерально-синхронно. Во сне индекс нарастает до 30 %. Умеренное тета-замедление фоновой активности с эпизодами физиологических ритмов, по частотным характеристикам соответствующих возрасту. Эпилептических приступов не зарегистрировано.</p> <p>Приступов не было в течение 4 лет. Сохранились дистонические атаки 4–5 раз в месяц, для купирования которых применялся диазепам с частотой 2 раза в месяц.</p> <p>ВЭМ в возрасте 9 лет: мультирегиональная эпилептиформная активность среднего индекса, диффузные разряды. Тонические приступы с генерализованным началом.</p> <p>Замена терапии: топирамат + перампанел</p> <p>Vigabatrin + perampanel: the major rhythm with a frequency of 4.0–5.5 Hz. Multiregional epileptiform activity is recorded during wakefulness and sleep (from leads F3-F7-Fz, C3, T3, T5-O1, T6-O2). Bioccipital, bifrontal discharges. Rans of fast-wave activity. No seizures were registered.</p> <p>Video-EEG at the age of 6 years (on oxcarbazepine + perampanel): diffuse bilateral synchronous epileptiform activity in the left frontal, central-vertex region. During sleep, the index increases to 30 %. Moderate theta-slowing of the background activity with episodes of age-appropriate physiological rhythms in terms of their frequency characteristics. No epileptic seizures were registered.</p> <p>The girl had no seizures for 4 years. Dystonic attacks persisted with a frequency of 4–5 times a month; diazepam twice a month was used for their management.</p> <p>Video-EEG at the age of 9 years: multiregional epileptiform activity with an intermediate index, diffuse discharges. Tonic seizures with generalized onset. Replacement of therapy: topiramate + perampanel</p>	<p>Вальпроат + перампанел 4 мг/сут – купированы ночные приступы и кластеры, сохранялись миоклонические приступы. Также на фоне введения перампанела отмечены расслабление мышц, уменьшение выраженности гиперкинезов, улучшение сна и эмоционального фона, но усиление гиперсаливации.</p> <p>ВЭМ (вальпроат 450 мг/сут + перампанел 6 мг на ночь; концентрация вальпроата 84 мкг/мл): мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность. Зарегистрированы миоклонические фокальные приступы из левой височно-центральной области.</p> <p>Вальпроат 450 мг/сут + перампанел 8 мг на ночь: приступов нет.</p> <p>ВЭМ: основная активность 5–6 Гц, мультирегиональная эпилептиформная активность, диффузные билатеральные асинхронные разряды. Приступы не зарегистрированы.</p> <p>Эпилептические приступы купированы на фоне приема комбинации вальпроат 40 мг/кг/сут + перампанел 8 мг/сут + окскарбазепин 30 мг/кг/сут с августа 2022 г.</p> <p>Снижение дозы вальпроата – пациентка стала беспокойной, усилились гиперкинезы. Зарегистрировано 2 фокальных моторных приступа (версивный и гемиклонический).</p> <p>ВЭМ: основная активность 6–7 Гц. Мультирегиональная эпилептиформная активность в левой лобной области, правой лобной области, бифронтально-темпорально. Индекс 50–60 %</p> <p>Valproate + perampanel 4 mg/day was effective against nocturnal seizures and clusters, but not against myoclonic seizures. Administration of perampanel promoted muscle relaxation, alleviation of hyperkineses, improved sleep and emotional condition, but also increased hypersalivation.</p> <p>Video-EEG: (valproate 450 mg/day + perampanel 6 mg per night; valproate concentration 84 mcg/ml): multiregional and diffuse epileptiform activity. Myoclonic focal seizures originating from the left temporocentral region were registered.</p> <p>Valproate 450 mg/day + perampanel 8 mg at night: no seizures.</p> <p>Video-EEG: background activity with a frequency of 5–6 Hz, multiregional epileptiform activity, diffuse bilateral asynchronous discharges. No seizures were registered. Epileptic seizures were stopped by a combination of valproate 40 mg/kg/day + perampanel 8 mg/day + oxcarbazepine 30 mg/kg/day from August 2022.</p> <p>After valproate dose reduction, the patient became restless, hyperkineses increased. Two focal motor seizures (versive and hemiclonic) were registered.</p> <p>Video-EEG: background activity with a frequency of 6–7 Hz. Multiregional epileptiform activity in the left frontal region, right frontal region, bifronto-central-temporal. Index 50–60 %</p>

Примечание. ВЭМ – видеоэлектроэнцефалографический мониторинг; ЭЭГ – электроэнцефалограмма.
Note. Video-EEG – video electroencephalography monitoring; EEG – electroencephalography.

с повышением температуры до 40–41 °С, без признаков острой респираторной вирусной инфекции. Клинически сначала происходил скачок температуры, а затем усиливались гиперкинезы. Температура не сбивалась жаропонижающими средствами и физическими методами. Родители девочки стали вести дневник данных эпизодов, и оказалось, что они имеют циклическое течение (возникают каждые 30–40 дней) и провоцируются сменой погоды. По совету лечащего невролога для купирования эпизодов лихорадки назначен диазепам в дозе 5–10 мг ректально (при сохранении лихорадки в течение нескольких часов в сочетании с усилением гиперкинезов) – с наступлением сна и окончанием криза. Девочка всесторонне обследована педи-

атром и хирургом, соматическая патология исключена. С диагностической целью во время описанного эпизода проведен ВЭМ – иктальной эпилептиформной активности не выявлено. Рекомендовано проведение МРТ для исключения прогрессирования нарушений в стволе мозга. Нами был выполнен поиск в PubMed; по данным литературы, при ПЦГ-*TSEN54* такие симптомы не были описаны. Тем не менее мы считаем, что данные эпизоды повышения температуры являются гипертермическими кризами, которые связаны с центральным нарушением терморегуляции. По данным МРТ выявлены корково-подкорковая атрофия, гипоплазия мозжечка (рис. 1–4). Именно данные МРТ, исключающие детский церебральный паралич, в сочетании с симптомокомплексом



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография, режим T2W-FLAIR, сагиттальный срез. Гипоплазия моста и мозжечка, гипоплазия мозолистого тела, атрофия лобных отделов коры

Fig. 1. T2W-FLAIR magnetic resonance image, sagittal view. Hypoplasia of the pons and cerebellum, hypoplasia of the corpus callosum, atrophy of the frontal cortex



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография, режим T2W-FLAIR, коронарный срез. Расширение ликворных пространств ex vacuo

Fig. 2. T2W-FLAIR magnetic resonance image, coronal view. Enlargement of liquor spaces ex vacuo



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография, режим T2-tra, коронарный срез. Гипоплазия мозжечка, «ретроцереbellарная киста» вследствие заместительной гидроцефалии

Fig. 3. T2-tra magnetic resonance image, coronal view. Cerebellar hypoplasia, “retrocerebellar cyst” due to hydrocephalus ex vacuo



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография, режим VTW-3D. Гипоплазия мозжечка. Ствол на данном срезе не прослеживается. «Стрекозоподобный» паттерн

Fig. 4. VTW-3D magnetic resonance image. Cerebellar hypoplasia. The brainstem is not visualized. Dragonfly-like pattern



Рис. 5. Пациентка П., электроэнцефалограмма, сон. Регистрируется мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность высокого индекса с преобладанием бифронтальных билатерально-асинхронных ритмичных разрядов, частотой 1,5–2,5 Гц

Fig. 5. Patient P., electroencephalography during sleep. High-index multi-regional and diffuse epileptiform activity with a predominance of bifrontal bilateral asynchronous rhythmic discharges and a frequency of 1.5–2.5 Hz

«эпилепсия—дистонические атаки» послужили поводом для генетической диагностики.

У пациенток сходно и течение эпилепсии (табл. 3). У 1-й пациентки приступы дебютировали после рождения, купировались при приеме вальпроата, но в возрасте 4 мес развился синдром инфантильных эпилептических спазмов. Затем пациентка получала в общей сложности 9 антиэпилептических препаратов в монотерапии и комбинации. Приступы временно купировались, и ремиссия сохранялась около 2 лет на фоне приема окскарбазепина и перампанела (хотя данная комбинация не является оптимальной с точки зрения фармакокинетики, т.к. препараты взаимно снижают концентрации друг друга). У 2-й пациентки приступы дебютировали в 3-летнем возрасте. В качестве стартовой терапии назначена вальпроевая кислота — без эффекта. Частота и тяжесть приступов продолжали нарастать. Поскольку родители состоят в группе пациентов с ПЦГ-*TSEN54*, они узнали об эффективности перампанела и обратились в Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки для диагностики и дальнейшего подбора терапии. С учетом положительной динамики, отмеченной у пациентки П., к вальпроату был добавлен перампанел в качестве дополнительного препарата. Количество приступов сразу уменьшилось от десятков в сутки до единичных в неделю. Кроме того, уменьшились спастичность и выраженность дистонических атак. Третья пациентка (в возрасте 6 лет) имеет более короткий анамнез эпилепсии, принимает вальпроевую кислоту и топирамат с урежением приступов.

Мы проанализировали данные 31 ВЭМ у наших пациенток (16 исследований у пациентки П.; 9 исследо-



Рис. 6. Пациентка Ю., электроэнцефалограмма, сон. Регистрируется продолженное региональное замедление в левой лобно-височной области в сочетании с мультирегиональной эпилептиформной активностью высокого индекса с акцентом в передних отделах, с максимумом представленности в левой лобной, лобно-височной области

Fig. 6. Patient Yu., electroencephalogram during sleep. Prolonged regional slowing in the left frontotemporal area in combination with high-index multi-regional epileptiform activity primarily originating from the anterior parts, with a maximum in the left frontal, frontotemporal region

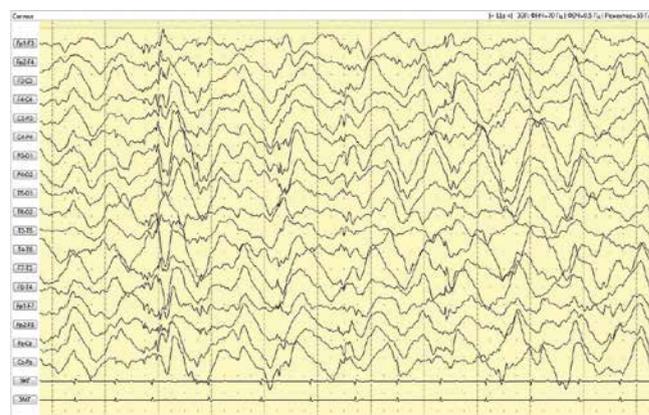


Рис. 7. Пациентка А., электроэнцефалограмма, сон. Во сне регистрируется мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность высокого индекса, преобладают региональная активность и билатерально-асинхронные разряды с акцентом в теменно-центральных, теменно-центрально-височных отделах

Fig. 7. Patient A., electroencephalogram during sleep. High-index multi-regional and diffuse epileptiform activity is registered during sleep; regional activity and bilateral synchronous discharges primarily from the parietocentral, parietocentrotemporal areas prevail

ваний у пациентки Ю.; 6 исследований у пациентки А.). Типичные данные ЭЭГ представлены на рис. 5–7. В результате были выявлены общие особенности ЭЭГ, которые суммированы в табл. 4.

Электроэнцефалографическая картина при ПЦГ-*TSEN54* имеет все характерные признаки генетической эпилептической энцефалопатии [2]. Эпилептиформная активность представлена как мультирегиональными

Таблица 4. Данные электроэнцефалографии 3 пациентов с ponto cerebellar hyporhaptasia caused by TSEN54 gene mutations
Table 4. Electroencephalography findings in 3 patients with ponto cerebellar hyporhaptasia caused by TSEN54 gene mutations

Пациентка Patient	Возраст, лет Age, years	Лечение Treatment	Основная активность Background activity	Региональное замедление в бодрствование Regional slowing during wakefulness	Региональное замедление во сне Regional slowing during sleep	Эпилептиформная активность в бодрствование Epileptiform activity during wakefulness	Индекс в бодрствование Index during wakefulness	Эпилептиформная активность во сне Epileptiform activity during sleep	Индекс во сне, % Index during sleep, %	Паттерны Patterns	Приступы Seizures
П. Р.	6	Перампанел 6 мг, окскарбазепин 420 мг Perampanel 6 mg, oxcarbazepine 420 mg	6,0–7,5 Пг, замедление 6,0–7,5 Hz, slowing	Fsin OTsin Fdex	Fsin OTsin Fdex	Fsin Fdex Cz BiFCT BiO Diff	Высокий High	Fsin Fdex Cz BiFCT BiO Diff	70–80	FAST BiFCT Dif.	Тонические генерализованные Tonic generalized
	7	Перампанел 6 мг, окскарбазепин 420 мг Perampanel 6 mg, oxcarbazepine 420 mg	5,5–7,0 Пг, замедление 5,5–7,0 Hz, slowing	Fsin Fdex OTdex	Fsin Fdex OTdex	Fsin Tsin Fdex Tdex BiFCT dom. BiOPT Diff	Выше среднего Above the average	Fsin Tsin Fdex Tdex Odex BiFCT dom. BiOPT Diff	50	Нет None	Тонические генерализованные Tonic generalized
	8	Перампанел 6 мг, окскарбазепин 600 мг Perampanel 6 mg, oxcarbazepine 600 mg	6,5–7,5 Пг, замедление 6,5–7,5 Hz, slowing	OPTsin OPTdex	OPTsin OPTdex	PTsin PTdex BiF BiP dom. DifPT, 1,5–2,5 Пг/Hz	Высокий High	PTsin PTdex BiF BiP dom. DifPT	70–80	Нет None	Асимметрично-тонические, тонические генерализованные, атипичные абсансы Asymmetrically tonic, tonic generalized, atypical absence seizures
Ю. Yu.	6	Вальпроат 450 мг, перампанел 8 мг Valproate 450 mg, perampanel 8 mg	5–6 Пг, замедление 5–6 Hz, slowing	Fsin CPTsin CPTdex	Fsin CPTsin CPTdex	Fsin PTsin Csin Fdex CPdex BiF BiCP DifCP	Средний Intermediate	Fsin PTsin Csin Fdex CPdex BiF BiCP DifCP	30	Нет None	Нет None
	7	Вальпроат 450 мг, перампанел 8 мг Valproate 450 mg, perampanel 8 mg	5–6 Пг, замедление 5–6 Hz, slowing	FTsin CPTsin CPTdex	FTsin CPTsin CPTdex	FTsin dom. Csin Fdex Cdex BiF BiC	Низкий Low	Fsin dom. Tsin Csin Fdex Cdex Cz BiF dom. BiCP	40–50	Нет None	Нет None

Таблица 5. Эпилептически-дискинетическая энцефалопатия (сочетание энцефалопатии развития и эпилептической с двигательными нарушениями) [14]
Table 5. Epileptic dyskinesic encephalopathy (a combination of developmental and epileptic encephalopathy and motor disorders) [14]

Симптом Symptom	Частота встречаемости, % Frequency, %	Ген Gene
Гипотония (синдром вялого ребенка) Hypotonia (floppy infant syndrome)	>80	<i>AP3B2, ATP1A3, CACNA1E, CDKL5, DNMI, FHF1, GABRB2, GABRB3, GABRG2, GRIA2, GNAO1, KCNQ2, PCDH12, PURA, RHOTB2, SCN2A, SCN8A, SLC13A5, STXBPI, SYNJ1, VAMP2, WWOX</i>
Микроцефалия Microcephaly	15	<i>AP3B2, DNMI, FHF1, GABRA1, GABRB2, GRIA2, GNAO1, PCDH12, SCN8A, SLC13A5, ATP1A3, CDKL5</i>
Макроцефалия Macrocephaly	Редко Rare	<i>CACNA1E</i>
Аутизм Autism	25	<i>CDKL5, KCNQ2, GRIN2B, SCN2A, STXBPI, VAMP2</i>
Регресс развития Developmental regression	25	<i>AP3B2, CACNA1E, CDKL5, FHF1, GRIN2B, SCN8A, STXBPI</i>
Стагнация развития Developmental stagnation	<10	<i>GABRB3, GNAO1</i>
Паркинсонизм Parkinsonism	<10	<i>WWOX-, STXBPI, GRIA-2</i>

разрядами, с выраженным акцентом в лобных или теменно-центральных отделах, так и билатеральными и диффузными разрядами, в том числе ритмичными. Эпилептическая активность имеет черты как фокальной (региональное замедление и региональная активность), так и генерализованной (ритмичные диффузные разряды) формы. Нередко отмечается смещение доминирующего фокуса из одного региона в другой, из одного полушария на другое; при этом смещение наблюдается как от исследования к исследованию, так и в течение одного мониторинга, что также характерно для генетических эпилепсий. Индекс эпилептиформной активности у всех пациентов имеет тенденцию к снижению с возрастом. Физиологически ритмы в бодрствовании по частотным характеристикам у всех пациентов соответствуют замедлению основной активности.

Таким образом, ПЦГ-*TSEN54* – редкий генетический синдром, проявляющийся генетической эпилепсией и подобной детскому церебральному параличу картиной со спастичностью и дистоническими атаками. Несмотря на редкую встречаемость заболевания, по нашему мнению, ПЦГ-*TSEN54* имеет четкие клинические критерии:

1. Нормальное течение беременности и родов; развитие диспноэ/дисфагии в 1-е сутки жизни.
2. Выраженная задержка развития на 1-м году жизни с формированием в дальнейшем картины детского церебрального паралича.

3. Генетическая эпилепсия с чертами энцефалопатии развития и эпилептической, фармакорезистентная.
4. Двигательные нарушения: спастика и гиперкинезы (дистонические атаки, хорей, хореоатетоз, неэпилептический миоклонус). Двигательные нарушения болезненные, протекают крайне тяжело; дистонические атаки и миоклонус могут длиться несколько суток, ухудшая качество жизни пациентов и их семей.
5. Обнаруживаемая при МРТ выраженная гипоплазия мозжечка и моста, а также корково-подкорковая атрофия с расширением ликворных пространств.
6. ЭЭГ при ПЦГ-*TSEN54* характеризуется мультирегиональной эпилептиформной активностью с билатеральными и диффузными разрядами. Доминирующий фокус может смещаться из одного региона в другой. Отмечается сочетание фокальной и генерализованной эпилептиформной активности.

Согласно перечисленным критериям, ПЦГ-*TSEN54* можно отнести к эпилептическим энцефалопатиям с ранним дебютом, задержкой развития с раннего возраста и гиперкинезами [1]. В зарубежной литературе также употребляется термин «эпилептически-дискинетическая энцефалопатия» [14]. Патогенез нарушений связан с нейромедиаторными расстройствами (гены рецепторов, каналов). Известно около 100 генов (моногоенный тип), а также наследственные болезни обмена/митохондриальные заболевания (табл. 5).

Генетическая диагностика важна для определения тактики лечения [14].

В отношении ПЦГ-*TSEN54* следует отметить, что клиническая картина осложняется стволовыми сим-

птомами: дисфагией, диссомнией, а также центральным нарушением терморегуляции и дыхания. Эту информацию необходимо разъяснять родителям пациентов для определения прогноза жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Проект классификации эпилептических синдромов 2021 г., с обсуждением. Под ред. К.Ю. Мухина и др. М.: Русский печатный двор, 2022. С. 61–93.
2. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Том 1. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 610–614.
3. Arisaka A., Nakashima M., Kumada S. et al. Association of early-onset epileptic encephalopathy with involuntary movements – case series and literature review. *Epilepsy Behav Rep* 2020;15:100417. DOI: 10.1016/j.ebr.2020.100417
4. Barth P.G., Aronica E., de Vries L. et al. Pontocerebellar hypoplasia type 2: A neuropathological update. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007;114:373–86. DOI: 10.1007/s00401-007-0263-0
5. Budde B.S., Namavar Y., Barth P.G. et al. tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. *Nat Genet* 2008;40:1113–8. DOI: 10.1038/ng.204
6. Clinvar. Available at: <https://clinvarminer.genetics.utah.edu/variants-by-gene/TSEN54/significance/likely%20pathogenic>.
7. Forman M.S., Squier W., Dobyns W.B., Golden J.A. Genotypically defined lissencephalies show distinct pathologies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:847–57. DOI: 10.1097/01.jnen.0000182978.56612.41
8. SUDEP. Available at: <https://www.epilepsy.com/complications-risks/early-death-sudep>.
9. Namavar Y., Barth P.G., Baas F. Classification, diagnosis and potential mechanisms in pontocerebellar hypoplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:50. DOI: 10.1186/1750-1172-6-50
10. Pierson C.R., Al Sufiani F. Preterm birth and cerebellar neuropathology. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21:305–11. DOI: 10.1016/j.siny.2016.04.006
11. Poretti A., Boltshauser E., Doherty D. Cerebellar hypoplasia: Differential diagnosis and diagnostic approach. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2014;166:211–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31398
12. Samanta D., Willis E. Intractable epileptic spasms in a patient with pontocerebellar hypoplasia: Severe phenotype of type 2 or another subtype? *Ann Indian Acad Neurol* 2016;19(3):385–7. DOI: 10.4103/0972-2327.168629
13. Sánchez-Albisua I., Frölich S., Barth P.G. et al. Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2A. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:70. DOI: 10.1186/1750-1172-9-70
14. Spagnoli C., Fusco C., Percepe A. et al. Genetic neonatal-onset epilepsies and developmental/epileptic encephalopathies with movement disorders: A systematic review. *Int J Mol Sci* 2021;22:4202. DOI: 10.3390/ijms22084202
15. Steinlin M., Klein A., Haas-Lude K. et al. Pontocerebellar hypoplasia type 2: Variability in clinical and imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:146–52. DOI: 10.1016/j.ejpn.2006
16. Van Dijk T., Baas F. *TSEN54* Pontocerebellar Hypoplasia. In: GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 1993–2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9673/>.
17. Van Dijk T., Baas F., Barth P.G., Poll-The B.T. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:92. DOI: 10.1186/s13023-018-0826-2
18. Volpe J.J. Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *J Child Neurol* 2009;24:1085–104. DOI: 10.1177/0883073809338067

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>
 К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

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 и правил биоэтики. Родители пациенток подписали информированное согласие на публикацию данных детей.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patients' parents signed informed consent for the publication of their children's data.

Статья поступила: 05.03.2024. **Принята к публикации:** 07.04.2024.
Article submitted: 05.03.2024. **Accepted for publication:** 07.04.2024.