

Фенобарбитал при *HECW2*-ассоциированной эпилептической энцефалопатии: неожиданная клиническая эффективность

М.А. Батыров¹, Х. Пер², Э.М. Мамытова³, У.А. Нурбекова⁴

¹Кафедра специальных клинических дисциплин Международного университета Кыргызстана; Кыргызская Республика, 720001 Бишкек, ул. Льва Толстого, 17А/1;

²медицинский факультет Университета Эрджиес; Турция, 38280 Талас/Кайсери, ул. Турхан Байтоп, 1;

³кафедра клинико-морфологических дисциплин Салымбекова Университета; Кыргызская Республика, 720054 Бишкек, ул. Фучика, 3;

⁴Центр лучевой диагностики «ЮРФА»; Кыргызская Республика, 720005 Бишкек, ул. Токтогула, 137

Контакты: Максатбек Адилбекович Батыров dr.maksat@mail.ru

Мутации гена *HECW2* ассоциированы с тяжелыми нарушениями развития нервной системы, включая эпилептическую энцефалопатию, задержку психомоторного развития и резистентные эпилептические приступы. В статье представлен клинический случай девочки 2 лет с дебютом эпилепсии в 3 мес, регрессом психомоторного развития, мышечной гипотонией и дисморфическими чертами лица. Генетический анализ выявил у пациентки гетерозиготную миссенс-мутацию в гене *HECW2* (с.3988С>Т, р.Арг1330Трп). На электроэнцефалограмме регистрировались диффузные и мультирегиональные эпилептиформные разряды; магнитно-резонансная томография выявила наружную гидроцефалию. При лечении на фоне неэффективности карбамазепина, вальпроата и левитирацетама достигнут значительный контроль приступов при применении фенобарбитала в комбинации с левитирацетамом. Представленный клинический случай демонстрирует сложности терапии *HECW2*-ассоциированной эпилепсии и возможную эффективность фенобарбитала при резистентных формах.

Ключевые слова: мутации гена *HECW2*, эпилептическая энцефалопатия, генетическая эпилепсия, фенобарбитал, резистентные приступы, нейрогенез

Для цитирования: Батыров М.А., Пер Х., Мамытова Э.М., Нурбекова У.А. Фенобарбитал при *HECW2*-ассоциированной эпилептической энцефалопатии: неожиданная клиническая эффективность. Русский журнал детской неврологии 2025;20(2):71–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-71-77>

Phenobarbital in *HECW2*-associated epileptic encephalopathy: unexpected clinical efficacy

M.A. Batyrov¹, H. Per², E.M. Mamytova³, U.A. Nurbekova⁴

¹Department of Special Clinical Disciplines, International University of Kyrgyzstan; 17A/1 Lya Tolstogo St., Bishkek 720001, Kyrgyz Republic;

²Faculty of Medicine, Erciyes University; 1 Turhan Baytop St., 38280 Talas/Kayseri, Türkiye;

³Department of Clinical and Morphological Disciplines, Salymbekov University; 3 Fuchika St., Bishkek 720054, Kyrgyz Republic;

⁴Radiology Diagnostic Center "URFA"; 137 Toktogula St., Bishkek 720005, Kyrgyz Republic

Contacts: Maksatbek Adilbekovich Batyrov dr.maksat@mail.ru

Mutations in the *HECW2* gene cause severe neurodevelopmental disorders, including epileptic encephalopathy, psychomotor delay, and drug-resistant seizures. The article presents a clinical case of a 2-year-old girl with epilepsy onset at 3 months, developmental regression, hypotonia, and dysmorphic features. Genetic testing revealed a heterozygous missense mutation in the *HECW2* gene (с.3988С>Т, р.Арг1330Трп). Electroencephalogram showed generalized, multifocal epileptiform discharges, and magnetic resonance imaging revealed external hydrocephalus. In treatment against the background of the ineffectiveness of carbamazepine, valproate and levetiracetam, significant seizure control was achieved with phenobarbital in combination with levetiracetam. This case highlights the challenges in treating *HECW2*-related epilepsy and suggests phenobarbital as a potential option for refractory seizures.

Keywords: *HECW2* mutations, epileptic encephalopathy, genetic epilepsy, phenobarbital, drug-resistant seizures, neurogenesis

For citation: Batyrov M.A., Per H., Mamytova E.M., Nurbekova U.A. Phenobarbital in *HECW2*-associated epileptic encephalopathy: unexpected clinical efficacy. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(2):71–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-71-77>

Достижения в области генетических исследований и технологий секвенирования генома за последние несколько лет значительно расширили понимание роли генов в нарушениях нейрогенеза. Наиболее актуальной проблемой остаются заболевания нервной системы у детей, особенно раннего возраста, с задержкой умственного и моторного развития в сочетании с эпилептическими приступами. Генетические исследования показали, что причиной таких состояний является не только органическое поражение головного мозга, но и мутации в различных генах, ответственных за нейрогенез [5].

В настоящее время эти генетические заболевания относятся к группе энцефалопатий развития и эпилептических (ЭРЭ). ЭРЭ поражают около 1–3 % детей во всем мире и часто представляют значительное бремя для семьи пациента [5, 9]. Идентифицировано множество генных мутаций, вызывающих ЭРЭ. Особый интерес представляет мутация гена *HECW2*, а возникающие вследствие нее неврологические симптомы являются предметом интенсивного обсуждения в мировом неврологическом сообществе. Первые научные данные о характерных неврологических симптомах и различных патогенных фенотипах при мутациях гена *HECW2* появились в 2014–2016 гг. [3, 15].

Ген *HECW2* преимущественно экспрессируется в тканях головного мозга, легких и сердца [10]. В экспериментальных и клинических исследованиях достаточно хорошо изучены его физиологическая роль в развитии центральной нервной системы и последствия мутаций данного гена. Ген *HECW2* кодирует белок убиквитин-лигазу E3, который обеспечивает несколько физиологических процессов, важных для эмбрионального нейрогенеза, дифференцировки нейронов и стабилизации белков. Он взаимодействует с множеством белков, включая p73 и опухолевый супрессор p53, играющих решающую роль в процессах пролиферации и апоптоза [12, 16]. Таким образом, мутации этого гена могут вызывать значительные нарушения структуры и функции центральной нервной системы.

В базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) мутации в гене *HECW2* зарегистрированы под номером 617268. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования, мутации преимущественно

возникают *de novo*. Генотип-фенотипические корреляции при мутациях в гене *HECW2* демонстрируют значительную вариабельность, обусловленную типом генетического варианта, его локализацией в функциональных доменах белка и механизмом воздействия на белковую функцию. Нонсенс-мутации (например, p.Arg246*), приводящие к преждевременному терминированию кодону, обычно ассоциированы с тяжелыми фенотипами вследствие нонсенс-опосредованного распада (nonsense-mediated decay) и полной потери функции белка. Миссенс-варианты (такие как p.Phe1193Val и p.Arg1330Trp), локализованные в критических доменах (например, НЕСТ-домене), могут проявлять доминантно-негативный эффект или частичную потерю функции, приводя к умеренным или тяжелым нарушениям развития нервной системы [2, 8]. Мутация p.Trp1189, расположенная в непосредственной близости от НЕСТ-домена, вероятно, полностью нарушает убиквитин-лигазную активность, что клинически проявляется развитием ранней энцефалопатии.

Патогенные мутации в гене *HECW2* встречаются редко, и к 2021 г. в мировой литературе было описано только 19 случаев [7].

Основные фенотипы, связанные с мутацией *HECW2*: умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, задержка психомоторного развития (позднее начало ходьбы, речи), эпилепсия (фокальные и генерализованные формы), мышечная гипотония, атаксия. Другие возможные проявления: микроцефалия, дисморфические черты лица (обычно с выступающим лбом и переносицей, глубоко посаженными глазами), поведенческие нарушения (гиперактивность, агрессия, стереотипии) [2, 7, 8, 10, 11, 17]. Японские авторы описали симптомы, сходные с синдромом Ретта, в виде стереотипных движений рук [11]. Авторы представили клинический случай девочки с тяжелой умственной отсталостью, мышечной гипотонией, резистентной к терапии эпилепсией и стереотипными движениями рук (постукивание, хлопанье в ладоши и моющие движения рук), появившимися после 1-го года жизни. Также у пациентки отмечались корковые зрительные нарушения; с 4-летнего возраста присоединилось нарушение глотания и уменьшение активности, таким образом, имел место нейрокогнитивный регресс. Микроцефалия

отсутствовала, на магнитно-резонансной томограмме выявлялись неспецифические проявления атрофии вещества головного мозга и мозжечка, не прогрессирующие с возрастом. Генетические анализы на мутации в генах *MECP2*, *CDKL5* и *FOXG1* (обычно ассоциированных с Ретт-подобной симптоматикой) были отрицательными. Полное секвенирование экзома выявило *de novo* мутацию (с.3988C>T) в гене *HECW2*. Особенностями данного клинического случая являются тяжелые корковые зрительные нарушения в сочетании с Ретт-подобным фенотипом (характерные стереотипные движения в руках и регресс развития) [11].

Хотя в большинстве случаев отмечены патогенные мутации *de novo*, в литературе встречается и описание семейного случая. Е.С. Heide и соавт. (2021) выявили патогенную мутацию *HECW2* (с.3571C>T, p.Arg1191Trp) у 19-летней пациентки (в клинической картине — ряды генерализованной спайк-волновой активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и умственная отсталость), ее матери и брата. У всех 3 членов семьи, являющихся носителями патогенной мутации *HECW2*, выявлялся сходный фенотипический паттерн, включающий интеллектуальные нарушения, гипотонию и генерализованную эпилептиформную активность на ЭЭГ. Однако выраженность этих симптомов различалась и была наименьшей у матери. У брата пациентки дополнительно присутствовали аутистические проявления. В отличие от других случаев, представленных в литературе, речевые нарушения у пораженных членов данной семьи были выражены лишь минимально. Этот первый описанный в литературе семейный случай продемонстрировал фенотипическую вариабельность мутации в гене *HECW2* [7].

Хотя в большинстве случаев предполагается аутосомно-доминантный тип наследования, М.Е. Rodríguez-García и соавт. (2022) описали характерную клиническую картину (девочка с тяжелым нарушением развития, резистентной эпилепсией, гипотонией, гастроэзофагеальным рефлюксом, нарушениями на магнитно-резонансной томограмме головного мозга), обусловленную гомозиготной мутацией (g.197092814_197092824delinsC) в гене *HECW2* [13].

Другой группой авторов [8] был описан еще один случай заболевания нервной системы, связанный с гомозиготной мутацией в данном гене, с аутосомно-рецессивным типом наследования. Авторы выявили гомозиготный нонсенс-вариант в гене *HECW2* (с.736C>T; p.Arg246*) у пробанда от близкородственного брака из Марокко. В клинической картине имели место нарушение развития, интеллектуальная недостаточность, генерализованные тонико-клонические приступы и патологическое положение (наклон) головы.

Эпилепсия является одним из ключевых проявлений *HECW2*-ассоциированных энцефалопатий и встречается

у 80–90 % пациентов [7, 13]. Наиболее характерны фокальные моторные, тонические, атипичные абсансы и миоклонические приступы. Е.Р. Berko и соавт. (2017) описали серию из 7 пациентов с мутацией в гене *HECW2*, у которых встречались следующие формы эпилепсии: инфантильные эпилептические спазмы с дебютом в 5 мес (1 случай), резистентные к терапии тонические приступы (2 пациента), генерализованные тонико-клонические приступы с дебютом в 5 лет (1 пациент) [3].

Предполагаемые механизмы эпилептогенеза — нарушение регуляции синаптической пластичности из-за дисфункции убиквитинирования ключевых белков нейронов и дисбаланс возбуждающих/тормозных процессов в коре (возможное влияние на GABA-или глутаматергические пути). Противосудорожная терапия проводится эмпирическим методом, конкретные рекомендации по выбору препарата отсутствуют, и в большинстве случаев применение антиэпилептических препаратов было неэффективным [13].

В литературе чаще встречается описание различных фенотипов, неврологических и других соматических проявлений, вызванных мутацией данного гена, в то время как данных о характеристиках эпилептических приступов и эффективности противосудорожной терапии в настоящее время мало.

Представляем описание случая мутации в гене *HECW2* с формированием тяжелой эпилептической энцефалопатии.

Клинический случай

Пациентка К.А., 2022 г.р., находилась под нашим наблюдением с марта 2024 г. с диагнозом: ЭРЭ; генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене *HECW2*.

Характеристики эпилептических приступов. Дебют приступов в возрасте 3 мес. У пациентки регистрировались следующие типы приступов: билатеральные тонические приступы с нарушением сознания длительностью до 1–2 мин; приступы с остановкой двигательной активности до 30 с (приступы данного типа на основании данных электроэнцефалографического исследования были расценены как атипичные абсансы); билатеральные асимметричные клонические и миоклонические приступы с правосторонним преобладанием, длительностью до 2 мин. Приступы возникали в дневное время, обычно при пробуждении, ежедневно.

Перинатальный анамнез. Девочка от 3-й беременности, протекавшей на фоне гипертонуса матки и острой респираторной вирусной инфекции в I триместре. Роды на сроке 39 нед, самостоятельные, без осложнений. Масса тела при рождении 2700 г, состояние ребенка после родов удовлетворительное, выписана из роддома в срок. Наследственный анамнез не отягощен по эпилепсии и другим неврологическим заболеваниям. Брак неродственный. Старший брат, 11 лет, здоров, сестра, 10 лет, здорова.

Раннее развитие ребенка. До 3 мес жизни развитие соответствовало норме. После дебюта эпилептических приступов отмечался регресс приобретенных моторных навыков; девочка перестала улыбаться, реагировать на звуки и фиксировать взгляд на мать.

Неврологический статус. В настоящее время ребенок самостоятельно не сидит, не ходит, голову держит, не удерживает предметы в руках, эмоциональные реакции отсутствуют, не следит за предметами. Речь отсутствует, издает отдельные звуки, понимание речи не сформировано. Сходящееся косоглазие. Мышечный тонус снижен по гипотоническому типу во всех конечностях. Сухожильные рефлексы угнетены. При объективном осмотре обращают на себя внимания дисморфические черты лица: глубоко посаженные глаза, косоглазие, короткий нос с вдавленной переносицей, выступающий лоб. Показатели шкалы развития младенцев Бейли III (Bayle-III) соответствуют тяжелой энцефалопатии.

Фармакологический анамнез. Противосудорожная терапия началась сразу при появлении первых симптомов заболевания. В дебюте эпилептических приступов по месту жительства был назначен карбамазепин в дозе 200 мг/сут, но на фоне лечения приступы не прекратились. В дальнейшем была введена вальпроевая кислота в дозе 40 мг/кг/сут, что привело к учащению приступов. Поэтому вальпроат был отменен и назначен левитирацетам в дозе 40 мг/кг/сут. Это привело к временному урежению приступов (атипичных абсансов и клонических приступов), однако затем они участились. В связи с ухудшением состояния пациентки в марте 2024 г., в возрасте 2 лет, родители обратились в нашу клинику для обследования и коррекции терапии ребенка. Нами был дополнительно назначен топирамат в дозе 5 мг/кг/сут, без эффекта. В возрасте 2 года 3 мес пациентке назначен фенобарбитал (ФБ) в монотерапии в дозе 3 мг/кг/сут: в течение 1 мес частота приступов всех типов уменьшилась на 50 %. Затем доза ФБ постепенно была увеличена до 4 мг/кг/сут, в результате приступы (тонические, клонические и частично атипичные абсансы) купировались на 80 %. Дальнейшее повышение дозы вызывало побочные эффекты в виде сонливости и вялости, в связи с чем терапия была продолжена в дозе 4 мг/кг/сут, и в качестве дополнительной терапии повторно назначен левитирацетам в дозе 40 мг/кг/сут. На фоне приема данной комбинации препаратов приступы прекратились.

Дополнительные методы исследования. Эхокардиография — без особенностей. Ультразвуковое исследование внутренних органов — без особенностей.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: наружная гидроцефалия, расширение ретроцереbellарной цистерны (рис. 1). Других данных, указывающих на органическое поражение головного мозга, не выявлено.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг дневного сна и бодрствования (сентябрь 2024 г.): регистриру-

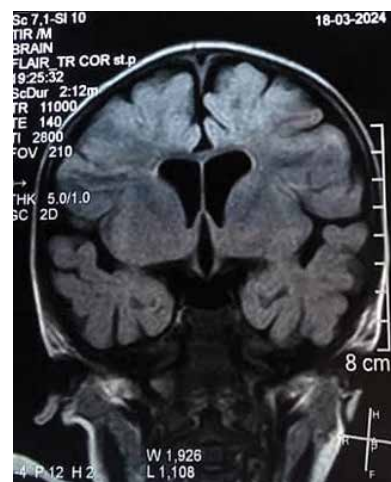


Рис. 1. Пациентка К.А., 2 года. Диагноз: энцефалопатия развития и эпилептическая; генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене HECW2. Магнитно-резонансная томография головного мозга, мощность 1,5 Тл, режим FLAIR, коронарный срез. Отмечается умеренное расширение субарахноидальных пространств, межполушарной щели и ретроцереbellарной цистерны, без других структурных изменений

Fig. 1. Patient K.A., female, 2 years old. Diagnosis: developmental and epileptic encephalopathy; genetic epilepsy caused by a mutation in the HECW2 gene. Brain magnetic resonance imaging, 1.5 T, FLAIR sequence, coronal slice. Moderate widening of the subarachnoid spaces, interhemispheric fissure, and retrocerebellar cistern is noted, with no other structural abnormalities

ются диффузные билатерально-асинхронные и мультирегиональные эпилептиформные разряды (рис. 2).

Генетическое исследование. В рамках диагностического поиска проведено полноэкзомное секвенирование (whole exome sequencing), охватывающее >85 % кодирующих последовательностей генома. По результатам полноэкзомного секвенирования выявлена гетерозиготная миссенс-мутация в гене HECW2 (с.3988C>T, p.Arg1330Trp), расположенная на длинном плече 2-й хромосомы в локусе chr2:196225800G>A (рис. 3). Мутации в данном гене ассоциированы с нарушением развития нервной системы с гипотонией, судорогами и отсутствием речи (код OMIM: 617268).

Консультации специалистов. По результатам консультации генетика установлен диагноз: ЭРЭ, обусловленная мутацией в гене HECW2.

Консультация окулиста: сходящееся косоглазие, двустороннее. При осмотре глазного дна выявлена атрофия диска зрительного нерва.

Данные катамнестического наблюдения. За период наблюдения продолжительностью 1,5 года отмечена относительная стабилизация неврологического статуса без признаков регресса приобретенных навыков. Однако отсутствие отрицательной динамики в виде утраты имеющихся минимальных навыков или появления новых

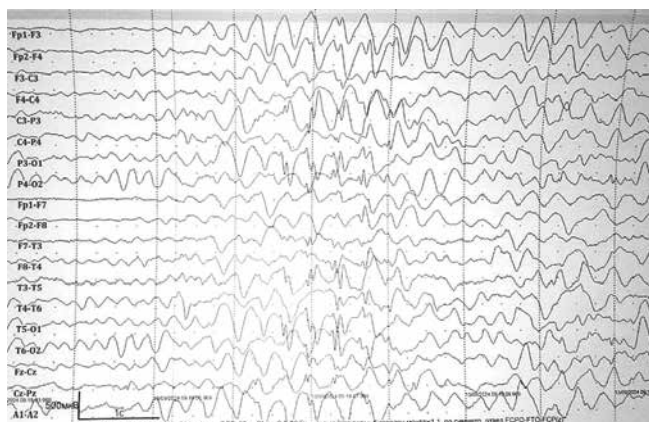


Рис. 2. Пациентка К.А., 2 года. Диагноз: энцефалопатия развития и эпилептическая; генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене HECW2. Видеозлектроэнцефалографический мониторинг дневного сна, II стадия NREM-сна. Транзиты сна слабо дифференцированы. Регистрируются диффузные билатерально-асинхронные разряды различной степени синхронизации в виде комплексов пик- и острая—медленная волна, с амплитудным акцентом в левых теменно-височно-затылочных отведениях; региональные комплексы в левой центральной области и независимо в правой теменно-височной области

Fig. 2. Patient K.A., female, 2 years old. Diagnosis: developmental and epileptic encephalopathy; genetic epilepsy caused by a mutation in the HECW2 gene. Videoelectroencephalographic monitoring of daytime sleep, stage 2 of NREM sleep. Sleep transitions were poorly differentiated. The recording shows diffuse bilaterally asynchronous discharges with varying degrees of synchronization, appearing as spike-and-wave and sharp-and-slow-wave complexes with amplitude predominance in left parieto-temporo-occipital leads; independent regional complexes in left central region and right parieto-temporal region

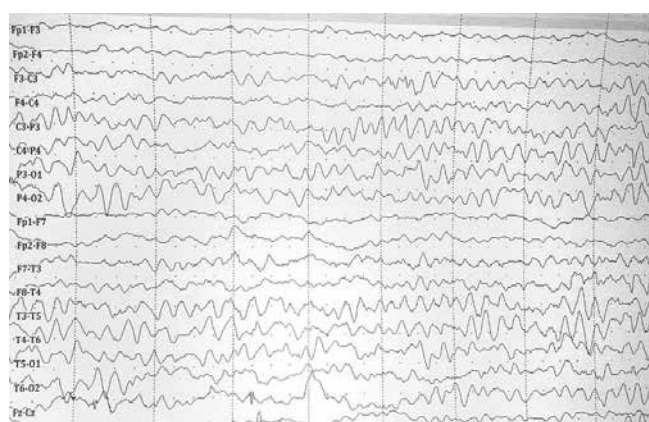


Рис. 4. Пациентка К.А., 2 года 6 мес. Диагноз: энцефалопатия развития и эпилептическая; генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене HECW2. Видеозлектроэнцефалографический мониторинг дневного сна, I стадия NREM-сна. По сравнению с предыдущей электроэнцефалограммой наблюдается положительная динамика: эпилептиформная активность (в виде региональных редуцированных комплексов пик—медленная волна) регистрируется низким индексом

Fig. 4. Patient K.A., female, 2 years 6 months old. Diagnosis: developmental and epileptic encephalopathy; genetic epilepsy caused by a mutation in the HECW2 gene. Videoelectroencephalographic monitoring of daytime sleep, stage 1 of NREM sleep. Compared to the previous electroencephalogram, positive changes were observed, with regional reduced spike-and-wave complexes registered at a low index

ЗАКЛЮЧЕНИЕ						
по результатам исследования ДНК методом клинического секвенирования						
Номер договора: 154144		Дата забора материала: 25.09.2024 г.				
Пациент: К		Дата поступления материала в лабораторию:				
Дата рождения: 10.07.2022 Пол: Женский		26.09.2024 15:28				
Вид биоматериала: Кровь EDTA		Дата готовности исследования: 20.10.2024 г.				
Вид исследования: 1466 Большая неврологическая панель						
Направительный диагноз: Эпилепсия. Задержка развития.						
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ						
1. Варианты, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания						
chr2:196225800G>A	Гетерозиготный	HECW2	ENST00000644978	c.3988C>T	p.Arg1330Trp	31
Признаки патогенности варианта: Отсутствует в популяционных БД (EXAC, GnomAD, GENOMED) Приводит к аминокислотной замене в позиции где обнаружены другие патогенные аминокислотные замены Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают патогенность. Влияния варианта на функцию гена Расположен в горячей точке рядом с другими патогенными вариантам Классификация ACMG: Pathogenic. Классификация CLINVAR: Pathogenic (not provided - 2, Pathogenic - 6).						
Заболевания, ассоциированные с геном: Neurodevelopmental disorder with hypotonia, seizures, and absent language (617268), AD						

Рис. 3. Пациентка К.А., диагноз: энцефалопатия развития и эпилептическая; генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене HECW2. Результаты исследования секвенирования экзота: гетерозиготная миссенс-мутация в гене HECW2

Fig. 3. Patient K.A., female. Diagnosis: developmental and epileptic encephalopathy; genetic epilepsy caused by a mutation in the HECW2 gene. Whole exome sequencing results: heterozygous missense mutation in the HECW2 gene

патологических симптомов можно рассматривать как относительно благоприятный признак в контексте данного генетического заболевания.

Показатели шкалы развития младенцев Бейли III:

- когнитивная шкала: 60 баллов (глубокая задержка);
- рецептивная речь: <50 баллов (ниже измеримого диапазона);
- моторные навыки: 65 баллов (крупная моторика), 60 баллов (мелкая моторика).

Такая клиническая картина соответствует типичному течению *HECW2*-ассоциированной энцефалопатии. В отношении эпилептического синдрома отмечена клиническая стабильность. Несколько раз в месяц родители наблюдают у ребенка остановку двигательной активности на несколько секунд (вероятно, короткие эпилептические приступы в виде абсансов). На ЭЭГ в динамике (10.12.2024) отмечен регресс диффузных эпилептиформных разрядов, низким индексом регистрировались региональные эпилептиформные разряды (рис. 4).

У наблюдаемой нами пациентки клиническая картина полностью соответствовала описанным в литературе проявлениям *HECW2*-ассоциированной энцефалопатии. Дебют заболевания в возрасте 3 мес характеризовался развитием резистентных эпилептических приступов различных типов, включая тонические, атипичные абсансы и фокальные моторные приступы. Неврологический осмотр выявил задержку психомоторного развития, мышечную гипотонию и характерные дисморфические черты лица. На ЭЭГ регистрировались диффузные билатерально-асинхронные и мультирегиональные эпилептиформные разряды. Генетическое исследование методом полноэкзомного секвенирования идентифицировало гетерозиготную миссенс-мутацию в гене *HECW2*.

Несмотря на известные нежелательные явления, включая седацию, когнитивные нарушения и риск развития зависимости, применение ФБ в данном клиническом случае остается оправданным ввиду ограниченности терапевтических альтернатив. В условиях отсутствия доступа к новым антиэпилептическим препаратам вследствие финансовых или регуляторных ограничений, а также при недостаточной эффективности доступных средств, таких как вальпроевая кислота, леветирацетам и топирамат, ФБ может рассматриваться как препарат выбора при *HECW2*-ассоциированной эпилепсии [1].

Фармакологическое обоснование применения ФБ при *HECW2*-ассоциированной эпилепсии связано с прямым воздействием на β -субъединицы $GABA_A$ -

рецепторов, которые могут сохранять функциональную активность даже на фоне нарушенного убиквитинирования, обусловленного мутацией в гене *HECW2*. В отличие от $\gamma 2$ -субъединиц, на которые преимущественно влияет данная мутация, β -субъединицы остаются мишенью для ФБ, что обеспечивает его противосудорожный эффект [4]. Дополнительным преимуществом является длительный период полувыведения препарата, обеспечивающий стабильную концентрацию в плазме крови, что особенно важно у пациентов с возможными сопутствующими нарушениями метаболизма лекарственных средств.

Фенобарбитал демонстрирует эффективность при миоклонических и генерализованных приступах, которые преобладают в фенотипе *HECW2*-ассоциированной эпилепсии. В литературе описаны лишь единичные случаи данного заболевания, что затрудняет формирование стандартизированных терапевтических протоколов. В имеющихся исследованиях сообщается о высокой частоте развития фармакорезистентности к традиционно применяемым антиэпилептическим препаратам, таким как вальпроевая кислота и леветирацетам [1, 6]. В то же время в отдельных случаях отмечался положительный ответ на комбинацию леветирацетама с вальпроатом и топираматом [13].

Учитывая потенциальные риски терапии, включая седативный эффект и влияние на когнитивные функции, рекомендуется постепенное титрование дозы ФБ под контролем неврологического статуса и электроэнцефалографических показателей. Для минимизации нежелательных явлений целесообразна оптимизация комбинированной терапии, включая возможное снижение дозы вальпроата при достижении контроля приступов, а также сохранение в схеме лечения леветирацетама ввиду его синергического действия через модуляцию белка SV2A (Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A).

В условиях ограниченных терапевтических возможностей и недостаточной эффективности стандартных схем лечения *HECW2*-ассоциированной эпилепсии ФБ может быть рассмотрен в качестве обоснованного выбора при данном заболевании. Решение о назначении ФБ должно приниматься с учетом индивидуального баланса пользы и рисков, с обязательным информированным согласием пациента или его законных представителей.

Полученные данные подчеркивают необходимость продолжения исследований в нескольких направлениях. Требуется уточнение влияния ФБ на долгосрочный прогноз у пациентов с *HECW2*-ассоциированными энцефалопатиями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сивкова С.Н., Мухин К.Ю., Зайкова Ф.М. Эффективность лечения фокальных форм эпилепсии у детей противосудорожными препаратами разных генераций. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011;111(6):42–8. DOI: 10.17116/jnevro20111116242-48
Sivkova S.N., Mukhin K.Yu., Zaykova F.M. Efficiency of treatment of focal forms of epilepsy in children with antiepileptic drugs of different generations. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2011;111(6):42–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20111116242-48
2. Acharya A., Kavus H., Dunn P. et al. Delineating the genotypic and phenotypic spectrum of *HECW2*-related neurodevelopmental disorders. J Med Genet 2022;59(7):669–77. DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-107774
3. Berko E.R., Cho M.T., Eng C. et al. *De novo* missense variants in *HECW2* are associated with neurodevelopmental delay and hypotonia. J Med Genet 2017;54(2):84–6. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104104
4. Cherubini E., Di Cristo G., Avoli M. Dysregulation of GABAergic signaling in neurodevelopmental disorders: targeting cation-chloride co-transporters to re-establish a proper E/I balance. Front Cell Neurosci 2022;15:813441. DOI: 10.3389/fncel.2021.813441
5. Ellison J.W., Rosenfeld J.A., Shaffer L.G. Genetic basis of intellectual disability. Ann Rev Med 2013;64(1):441–50. DOI: 10.1146/annurev-med-042711-140053
6. Halvardson J., Zhao J.J., Zaghlool A. et al. Mutations in *HECW2* are associated with intellectual disability and epilepsy. J Med Genet 2016;53(10):697–704. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103814
7. Heide E.C., Puk O. et al. A novel likely pathogenic heterozygous *HECW2* missense variant in a family with variable expressivity of neurodevelopmental delay, hypotonia, and epileptiform EEG patterns. Am J Med Genet Part A 2021;185(12):3838–43. DOI: 10.1002/ajmg.a.62439
8. Krami A.M., Bouzidi A., Charif M. et al. A homozygous nonsense *HECW2* variant is associated with neurodevelopmental delay and intellectual disability. Eur J Med Genet 2022;65(6):104515. DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104515
9. Marrus N., Hall L. Intellectual disability and language disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2017;26 (3):539–54. DOI: 10.1016/j.chc.2017.03.001
10. Miyazaki K., Ozaki T., Kato Ch. et al. A novel HECT-type E3 ubiquitin ligase, NEDL2, stabilizes p73 and enhances its transcriptional activity. Biochem Biophys Res Commun 2003;308(1):106–13. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)01347-0
11. Nakamura H., Uematsu M., Numata-Uematsu Yu. et al. Rett-like features and cortical visual impairment in a Japanese patient with *HECW2* mutation. Brain Dev 2018;40(5):410–4. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.12.015
12. Niklison-Chirou M.V., Steinert J.R., Agostini M. et al. TAp73 knockout mice show morphological and functional nervous system defects associated with loss of p75 neurotrophin receptor. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110(47):18952–7. DOI: 10.1073/pnas.1221172110
13. Rodríguez-García M.E., Cotrina-Vinagre F.J., Bellusci M. et al. First splicing variant in *HECW2* with an autosomal recessive pattern of inheritance and associated with NDHSAL. Hum Mutat 2022;43(10):1361–7. DOI: 10.1002/humu.24426
14. Ullman N.L., Smith-Hicks C., Desai S., Stafstrom C. *De novo* *HECW2* mutation associated with epilepsy, developmental decline, and intellectual disability: case report and review of literature. Pediatr Neurol 2018;85:76–8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.005
15. Wright C.F., Fitzgerald T., Jones W. et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. Lancet 2015;385(9975):1305–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61705-0
16. Yang A., Walker N., Bronson R. et al. P73-deficient mice have neurological, pheromonal and inflammatory defects but lack spontaneous tumours. Nature 2000;404(6773):99–103. DOI: 10.1038/35003607
17. Yanagishita T., Hirade T., Shimajima Yamamoto K. et al. *HECW2*-related disorder in four Japanese patients. Am J Med Genet A 2021;185(10):2895–902. DOI: 10.1002/ajmg.a.62363

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Батыров / M.A. Batyrov: <https://orcid.org/0009-0003-0533-5264>
 Х. Пер / Kh. Per: <https://orcid.org/0000-0001-9904-6479>
 Э.М. Мамытова / E.M. Mamytova: <https://orcid.org/0000-0002-4322-5555>
 У.А. Нурбекова / U.A. Nurbekova: <https://orcid.org/0000-0001-9671-7564>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. 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 пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Parents of patient signed an informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 14.04.2025. Принята к публикации: 12.05.2025. Опубликовано онлайн: 31.07.2025.
 Article submitted: 14.04.2025. Accepted for publication: 12.05.2025. Published online: 31.07.2025.