

Т.В. Кожанова<sup>1,2</sup>, С.С. Жилина<sup>1,2</sup>, Т.И. Мещерякова<sup>1</sup>, Е.С. Большакова<sup>1</sup>, К.В. Осипова<sup>1</sup>,  
С.О. Айвазян<sup>1</sup>, И.В. Канивец<sup>3</sup>, А.Г. Притыко<sup>1,2</sup>

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ С ВАРИАНТОМ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ В ГЕНЕ *CACNA1H*

<sup>1</sup>ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ,  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова  
МЗ РФ, <sup>3</sup>ООО МГЦ «ГЕНОМЕД», г. Москва, РФ



Ген *CACNA1H* кодирует Т-тип кальциевых каналов, который участвует в функционировании таламокортикальной сети, и варианты нуклеотидной последовательности в гене *CACNA1H* могут способствовать развитию детской абсансной эпилепсии и идиопатической генерализованной эпилепсии. Авторы представляют клинический случай симптоматической фокальной эпилепсии, задержки психоречевого и моторного развития у пациента с мутацией в гене *CACNA1H*, обнаруженной методом экзомного секвенирования. Выявлена ранее неописанная гетерозиготная мутация в 10 экзоне гена *CACNA1H* (с.2183А>С, р.Тyr728Ser). Мутация валидирована секвенированием по Сэнгеру. Хромосомный микро-матричный анализ – идентифицированы протяженные участки потери гетерозиготности. При обследовании родителей данный вариант определен у матери ребенка. Собственное клиническое наблюдение соотносится с данными литературы о том, что мутации в гене *CACNA1H* могут быть важным фактором риска развития эпилепсии у детей.

**Ключевые слова:** *CACNA1H* ген, эпилепсия, экзомное секвенирование.

**Цит.:** Т.В. Кожанова, С.С. Жилина, Т.И. Мещерякова, Е.С. Большакова, К.В. Осипова, С.О. Айвазян, И.В. Канивец, А.Г. Притыко. Описание случая фокальной эпилепсии с вариантом нуклеотидной последовательности в гене *CACNA1H*. *Педиатрия*. 2019; 98 (6): 255–259.

T.V. Kozhanova<sup>1,2</sup>, S.S. Zhilina<sup>1,2</sup>, T.I. Mescheryakova<sup>1</sup>, E.S. Bolshakova<sup>1</sup>, K.V. Osipova<sup>1</sup>,  
S.O. Ayvazyan<sup>1</sup>, I.V. Kanivets<sup>3</sup>, A.G. Prityko<sup>1,2</sup>

## DESCRIPTION OF A FOCAL EPILEPSY CASE WITH A VARIANT OF THE NUCLEOTIDE SEQUENCE IN *CACNA1H* GENE

<sup>1</sup>Scientific-Practical Center of specialized medical care for children named after V.F. Voyno-Yasenetsky;  
<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>3</sup>Genetic Medical Center GENOMED, Moscow, Russia

The *CACNA1H* gene encodes a T-type of calcium channels involved in thalamocortical network functioning, and nucleotide sequence variants in the *CACNA1H* gene can contribute to the development of childhood absence epilepsy and idiopathic generalized epilepsy. Authors present a clinical case of symptomatic focal epilepsy, delayed psycho-speech and motor development in a patient with a mutation in the *CACNA1H* gene detected by exomic sequencing. A previously undescribed heterozygous mutation was detected in exon 10 of the *CACNA1H* gene (c.2183A > C, p.Tyr728Ser). The mutation was validated by Sanger sequencing. CMA identified extended sections of heterozygosity loss. Examination of parents revealed this option in child's mother. Original clinical observation correlates with literature data that mutations in the *CACNA1H* gene can be an important risk factor for epilepsy development in children.

**Keywords:** *CACNA1H* gene, epilepsy, exomic sequencing.

**Quote:** T.V. Kozhanova, S.S. Zhilina, T.I. Mescheryakova, E.S. Bolshakova, K.V. Osipova, S.O. Ayvazyan, I.V. Kanivets, A.G. Prityko. Description of a focal epilepsy case with a variant of the nucleotide sequence in *CACNA1H* gene. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 255–259.

### Контактная информация:

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н.,  
врач лабораторной генетики генетической  
лаборатории ГБУЗ «Научно-практический центр  
специализированной медицинской помощи детям  
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ  
Адрес: Россия, 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, 38  
Тел.: (926) 658-06-51, E-mail: vkozhanov@bk.ru  
Статья поступила 24.12.18,  
принята к печати 20.11.19.

### Contact Information:

Kozhanova Tatjana Viktorovna – candidate of Med.  
Sci., doctor of laboratory genetics of the genetic  
laboratory of Scientific-Practical Center of specialized  
medical care for children named after  
V.F. Voyno-Yasenetsky  
Address: Russia, 119620, Moscow, Aviatorov str., 38  
Tel.: (926) 658-06-51, E-mail: vkozhanov@bk.ru  
Received on Dec. 24, 2018,  
submitted for publication on Nov. 20, 2019

Идиопатическая эпилепсия имеет в части случаев генетическую основу и в последние десятилетия достигнут значительный успех в идентификации генов, ассоциированных с развитием судорог у детей [1]. В большинстве случаев мутации в гене возникают *de novo*, но описаны и унаследованные варианты нуклеотидной последовательности. Предполагается, что существует межгенное взаимодействие в развитии заболевания с возможным влиянием эпигенетических процессов на экспрессию генов. При редких формах эпилепсии с аутосомно-доминантным наследованием, ассоциированных с мутациями в генах *KCNA2*, *KCNT2*, *CACNA1E*, *SCN3A*, *SCN2A*, *SCN1A*, *SCN9A*, *GABRB1*, *GABRA1*, *GABRG2*, *KCNT1*, *SCN8A*, *SLC1A2*, *CACNA1A*, *KCNB1*, *KCNQ2*, существуют фенотипическая вариабельность и неполная пенетрантность, что свидетельствует о влиянии генов-модификаторов или факторов внешней среды на формирование конечного фенотипа. Предполагается, что гены-модификаторы могут также входить в структуру генетической предрасположенности эпилепсий со сложной генетикой (мультифакториальные формы) [2, 3].

Ген субъединицы рецептора GABA (*GABRD*) содержит варианты нуклеотидных замен, при которых повышается риск развития приступа [4]. Полиморфизм в промоторном регионе гена субъединицы рецептора GABA (*GABRB3*) ассоциируется с детской абсансной эпилепсией (ДАЭ) и влияет на его транскрипцию [5, 6]. Мутация в гене субъединицы калиевого канала (*KCND2*) описана у пациента с височной эпилепсией, а также у здоровых членов семьи, что позволило авторам предполагать, что это, вероятно, аллель предрасположенности к эпилепсии, а не доминантная мутация [7]. Варианты нуклеотидной последовательности в гене, кодирующем T-тип кальциевого канала, *CACNA1H*, по данным ряда авторов, были ассоциированы с развитием ДАЭ, миоклоническая/астатическая эпилепсия (МАЭ) и фебрильных судорог (ФС) у пациентов и оказывали влияние на функцию канала в эпилептогенезе [8–14].

В статье мы представляем клинический случай симптоматической фокальной эпилепсии у пациента с задержкой психоречевого и моторного развития.

#### **Клиническое наблюдение**

Девочка 1 года 8 месяцев находилась в психоневрологическом отделении ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям» ДЗМ с диагнозом: симптоматическая фокальная эпилепсия (вероятно, генетически-обусловленная). Сопутствующий: синдром детского церебрального паралича, гипотонически-астатическая форма. Задержка психоречевого и моторного развития.

Ребенок от I беременности, протекавшей на фоне анемии и гестоза в III триместре беременности, фетоплацентарной недостаточности. Роды на 40-й неделе, оперативные. Масса тела при рождении 4860 г, рост 58 см. Кефалогематома в области обеих теменных костей.

Дебют заболевания в возрасте 1 мес, когда мама стала отмечать у ребенка приступы тонического напряжения, покраснения лица, длительностью 10–20 с, 1–3 в сутки. В возрасте 5 мес отмечалось уча-

щение приступов до 1–3 серий в сутки по 10–20 приступов в серию. Ребенок был обследован, назначена противосудорожная терапия вальпроевой кислотой, на фоне применения которой отмечалась кратковременная клиническая ремиссия с последующим возобновлением приступов. С 6 мес ребенок стал получать вигабатрин, на фоне приема которого отмечено учащение приступов. В дальнейшем проводилась гормональная терапия тетракозактидом, приступов не было в течение 1 мес с последующим их возобновлением. В терапию вводился леветирацетам с временным положительным эффектом, топирамат – без эффекта. После отмены леветирацетама приступы участились.

В возрасте 5 мес выполнена КТ головного мозга: узловая гетеротопия серого вещества в области правого рога бокового желудочка. МРТ головного мозга (5 мес): умеренное расширение субарахноидальных пространств больших полушарий, углубление и расширение конвекситальных борозд; негрубо выраженное расширение боковых желудочков, обусловленное атрофической редукцией перивентрикулярно белого вещества; структурная незрелость мозга – инфантильный релаксационный паттерн от белого вещества, при этом зоны дебютной миелинизации в должной степени насыщены миелином и правильно сформированы; атрофическая редукция объема мозолистого тела; зоны избыточного повышения T2-сигнала от белого вещества, рассеянные в белом веществе височных и лобно-теменных долей с наибольшей вероятностью зоны мозаичной гипомиелинизации, отражающие постгипоксическую задержку процессов структурного созревания мозга. В целом средне-выраженные остаточные постгипоксические изменения церебральной структуры с очевидным восстановительным потенциалом. Свидетельств наличия диспластической организации мозга, очаговых или деструктивных очагов не получено.

Видео-ЭЭГ-мониторинг (6 мес): основной ритм соответствует возрасту. По ходу бодрствования отмечаются редкие короткие пробежки веретенообразной активности частотой 18–22 Гц, с акцентуацией в задне-височных отделах S>D, D>S. Мультирегиональная эпилептиформная активность с наиболее устойчивым фокусом в правой задне-височно-теменной области (T6–P4), левой задневисочно-теменной областях (T5–P3). Указанная активность на части эпох сна формирует картину модифицированной гипсаритмии.

Видео-ЭЭГ-мониторинг (8 мес): мультирегиональная эпилептиформная активность, описанная выше, во сне индекс активности не превышает 50%. Зарегистрированы вздрагивания, разведения рук в сторону, напряжения конечностей, в ряде случаев D>S. На ЭЭГ в момент данных состояний регистрируется появление диффузных, реже биокципито-парието-темпоральных разрядов с акцентом в височнотатылочных отделах (S>D) в сочетании с диффузными дельта волнами и последующим диффузным уплощением биоэлектрической активности, которые расценены в рамках эпилептических спазмов (миоклонических и асимметричных тонических).

Пациент госпитализирован в психоневрологическое отделение ГБУЗ «НПЦ специализированной

медицинской помощи детям» ДЗМ с целью обследования, определения тактики лечения и коррекции терапии.

Общее состояние средней тяжести, стабильное. Самочувствие удовлетворительное. Положение ребенка вынужденное на животе или на спине. Интеллект снижен. Моторное и речевое развитие задержано.

Неврологический статус: ребенок в сознании. Ориентация в пространстве нарушена. Приступы при осмотре отсутствуют. Общемозговые симптомы, менингеальные симптомы отсутствуют. Форма черепа обычная. ЧМН: глазные щели  $D < S$ . Конвергенция  $D = S$ , аккомодация снижена. Двигательные навыки – переворачивается на живот вправо чаще, голову удерживает, опора на стопы отсутствует. Атрофии мышц туловища и конечностей отсутствуют. Контрактуры не выявлены. Мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы торпидные  $D = S$ . Сила мышц снижена. Брюшные рефлексы средней живости  $D = S$ . Игрушки не захватывает, самостоятельно не тянется. Множественные стереотипии в руках. Дермографизм красный, гипергидроз кистей и стоп. Речи нет.

При проведении видео-ЭЭГ мониторинга отмечены выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга. Основной ритм не зарегистрирован. Зональные различия не выражены. Медленно-волновая активность представлена диффузно, преимущественно в виде тета-колебаний, амплитудой до 50 мкВ. На этом фоне зарегистрирована патологическая активность:

- продолженное региональное дельта-, тета-замедление амплитудой до 250 мкВ в затылочно-височных отведениях синхронно и асинхронно;
- региональная эпилептиформная активность в структуре замедления в правой затылочно-задневисочно-теменной области (O2-T6-P4) в виде спайков, комплексов спайк-волна амплитудой до 200 мкВ;
- региональная эпилептиформная активность в структуре замедления в левой задневисочно-затылочной области (T5-O1) в виде комплексов спайк-волна амплитудой до 230 мкВ;
- билатеральные разряды комплексов спайк-волна амплитудой до 240 мкВ в затылочно-теменно-задневисочных отведениях, без устойчивой латерализации;
- множество субклинических паттернов фокальных приступов в виде диффузных пробега *fast activity*, иногда в сочетании с дельта-волной, без видимых клинических проявлений.

Индекс эпилептиформной активности в бодрствовании высокий.

В сравнении с ранее проведенными исследованиями отмечается отрицательная динамика в виде регистрации паттернов приступов, увеличения амплитуды и индекса эпилептиформной активности.

Принимая во внимание ранний дебют заболевания, ребенок консультирован врачом-генетиком.

Фенотипические особенности – речи нет, стереотипии, интонационное гуление, команд не выполняет, диффузная мышечная гипотония, астазия-абазия, пастозность мягких тканей, высокий лоб, монголоидный разрез глаз, короткая спинка носа, пухлые щеки, опущенные книзу углы рта, арковидная верхняя губа,



Рисунок. Внешний вид пациента, 1 года 8 месяцев.

конусовидные пальчики на кистях (см. рисунок).

Ранее проведенные генетические исследования: тандемная масс-спектрометрия – данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено. Хромосомный микроматричный анализ – выявлены протяженные участки потери гетерозиготности, что может являться показателем родства родителей ребенка или их происхождения из закрытой популяции. При этом существенно возрастает риск аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний.

Секвенирование ДНК (панель генов «Наследственные эпилепсии», лаборатория ГЕНОМЕД): выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 10 экзоне гена *CACNA1H* (с.2183A>C), приводящая к замене аминокислоты в 728 позиции белка (p.Tyr728Ser). Гетерозиготные мутации в гене *CACNA1H* ассоциированы с предрасположенностью к детской абсансной эпилепсии и идиопатической генерализованной эпилепсии, тип 6 (OMIM:611942). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ExAC и gnomAD. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают выявленный вариант как вероятно патогенный (Polyphen, Provean) и вариант с неопределенной клинической значимостью (SIFT, MutationTaster).

Выявленный вариант нуклеотидной последовательности валидирован секвенированием по Сэнгеру. При обследовании родителей данный вариант обнаружен у матери ребенка, не имеющей клинических проявлений эпилепсии (видео-ЭЭГ мониторинг не проводился). В данном случае можно предположить влияние эпигенетических процессов (учитывая протяженные участки потери гетерозиготности, выявленные у пробанда) на экспрессию данного гена, что могло способствовать нейрональной возбудимости и, как следствие, развитию клинической картины заболевания.

На основании данных анамнеза (приступы с возраста 1 мес), клинического осмотра (задержка психомоторного и речевого развития, диффузная мышечная гипотония, множественные стереотипии), инструментального обследования (МРТ – средне-выраженные

остаточные постгипоксические изменения церебральной структуры с очевидным восстановительным потенциалом, данные ЭЭГ – мультирегиональная эпилептиформная активность), данных генетического исследования (выявлен вариант нуклеотидной последовательности в гене *CACNA1H*) установлен следующий диагноз: локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками (МКБ10 – G40.2), вероятно ассоциированная с вариантом нуклеотидной последовательности в гене *CACNA1H*.

При настоящей госпитализации ребенку по результатам обследования назначен окскарбазепин в начальной дозе 10 мг/кг/сут, доза увеличена до 17 мг/кг/сут, терапию переносит удовлетворительно, по приступам с незначительной положительной динамикой. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение невролога.

### Обсуждение

Альфа-1-субъединица кальциевого канала, *CACNA1H*, состоит из 4 гомологичных повторяющихся доменов, каждый из которых имеет 6 трансмембранных сегментов. Зависимость от напряжения и быстрая инактивация *CACNA1H* приводят к транзитному или Т-типу тока. Т-тип кальциевых каналов участвует в функционировании таламокортикальной сети и варианты в гене *CACNA1H* ассоциированы с ДАЭ и редкими случаями идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) [8, 9].

Первое сообщение о вариантах в гене *CACNA1H* у пациентов с ДАЭ было сделано в исследовании, выполненном Chen et al. в 2003 г. [10]. В своей работе Chen et al. идентифицировали 29 новых вариантов нуклеотидной последовательности в кодирующих регионах гена *CACNA1H* в китайской популяции пациентов. Все варианты были унаследованы от здоровых родителей и не были идентифицированы в контрольной выборке у 230 здоровых лиц, показывая низкую частоту данных замен в популяции. Выявленные нуклеотидные замены локализованы в консервативных регионах белка и влияют на его функцию. Таким образом, Chen et al. (2003) пришли к выводу, что варианты нуклеотидной последовательности в гене *CACNA1H* могут рассматриваться как варианты предрасположенности, которые включаются в этиологию эпилепсии [10].

Варианты в гене *CACNA1H* также были обнаружены у пациентов с расстройствами аутистического спектра. Данный факт говорит о том, что расстройства аутистического спектра и эпилепсия могут иметь общие аллели восприимчивости. Так, например, мутации в генах потенциал-зависимого натриевого канала *SCN1A* и *SCN2A* также описаны у пациентов с эпилепсией и аутизмом. 1/3 пациентов с аутизмом страдает эпилепсией, предполагая, что существуют общие механизмы, основанные на общих генетических детерминантах, лежащих в основе этих двух расстройств [11].

Heron et al. (2004) наблюдали взаимосвязь между вариантами нуклеотидной последовательности в гене *CACNA1H* и ИГЭ в 2 неродственных семьях [12]. В первой семье 3 пораженных индивидуума имели

гетерозиготную мутацию p.Pro618Leu, у 2 пациентов не выявлено данной нуклеотидной замены, и у одного здорового члена семьи идентифицирован вариант p.Pro618Leu. Во второй семье только у одного из 2 пораженных лиц обнаружена мутация p.Pro618Leu. Фенотипы данных пациентов были вариабельными и включали ФС и МАЭ. Данная нуклеотидная замена не была выявлена среди 96 здоровых лиц контрольной группы [12].

В 2007 г. Heron et al. идентифицировали другой гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене *CACNA1H* (p.Ala876Thr) у 4 пораженных членов семьи с ИГЭ. Специфические фенотипы были вариабельными и включали ДАЭ, ФС, височную и генерализованную эпилепсию [13].

В дальнейших исследованиях Heron et al. описали 19 новых вариантов нуклеотидной последовательности в гене *CACNA1H* среди 240 пациентов с ИГЭ и только 2 варианта четко коррелировали с фенотипом. Электрофизиологические исследования показали, что 9 из 10 вариантов в гене *CACNA1H* изменяли свойства канала по принципу увеличения активности работы канала. Heron et al. (2007) пришли к выводу, что данные 19 вариантов нуклеотидной последовательности гена *CACNA1H* способствуют восприимчивости к эпилепсии, но их присутствие не является достаточным, чтобы самостоятельно вызывать заболевание. Полученные результаты согласуются с теорией многофакторной этиологии различных подтипов ИГЭ [13].

Данные исследования показывают, что варианты гена *CACNA1H* могут приводить к нарушению функционирования канала, вызывая нейрональную гипервозбудимость в головном мозге, и рассматриваться как фактор предрасположенности к эпилепсии. Большинство вариантов, которые авторы описали, вызывало усиление функции канала, т.е. они увеличили ток кальция. Прямое следствие увеличения активности Т-типа кальциевого канала может привести к изменению возбудимости нейронов, тем самым способствуя генерации эпилептиформных разрядов. Этот эффект может проявляться как в возбуждении, так и в торможении передачи нервного импульса [14, 15].

Два варианта в гене *CACNA1H* (p.Gly983Ser и p.Ala1059Ser) были ассоциированы с потерей функции канала. Авторы отмечают, что несмотря на то, что присутствие функциональных вариантов в гене *CACNA1H* при эпилепсии представляется противоречивым, они все-таки могут вносить свой вклад в развитие судорог, изменяя время появления паттернов [14, 15].

Нуклеотидная замена в гене *CACNA1H*, идентифицированная у нашего пациента, локализована во внутриклеточной области канала – II петля. Показано, что данная область является «горячей точкой», которая регулируется калмодулин киназами и G-белками. Варианты в данном регионе могут изменять регулирование канала молекулами киназы, G-белков и фосфатаз. Такой механизм может объяснить фенотип, наблюдаемый у нашего пациента. Более того, изменения во внутриклеточных линкерах могут влиять на связь канала с другими клеточными белками, которые участвуют в поддержании функции канала.









## Заключение

Таким образом, наши данные соотносятся с литературными данными о том, что варианты нуклеотидной последовательности в гене *CACNA1H* могут рассматриваться как факторы риска развития эпилепсии у детей. Однако для понимания вовлечения вариантов в гене *CACNA1H* в патогенез заболевания необходимы их дальнейшие исследования.

**Финансирование:** источник не указан.

**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования

и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Kozhanova T.V.  0000-0001-9101-5213  
Zhilina S.S.  0000-0002-2400-0748  
Mescheryakova T.I.  0000-0002-5970-565X  
Bolshakova E.S.  0000-0002-6936-3104  
Osipova K.V.  0000-0002-5503-4529  
Ayvazyan S.O.  0000-0001-9363-8836  
Kanivets I.V.  0000-0003-0499-5167  
Prityko A.G.  0000-0001-8899-4107

## Литература

1. Heron SE, Scheffer IE, Berkovic SF, Dibbens LM, Mulley JC. Channelopathies in idiopathic epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2007; 4: 295–304.
2. Mulley JC, Scheffer IE, Harkin LA, Berkovic SF, Dibbens LM. Susceptibility genes in complex epilepsy. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14: R243–R249.
3. Dibbens LM, Heron SE, Mulley JC. A polygenic heterogeneity model for common epilepsies with complex genetics. *Gene Brain Behav.* 2007; 6 (7): 593–597.
4. Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC, Harkin LA, Hodgson BL, Scott D, Jenkins M, Petrou S, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF, Macdonald RL, Mulley JC. GABRD encoding a protein for extra or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 1315–1319.
5. Urak L, Heucht M, Fathi N, Hornik K, Fuchs K. A GABRB3 promoter haplotype associated with childhood absence epilepsy impairs transcriptional activity. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15: 2533–2541.
6. Hempelmann A, Cobilanschi J, Heils A, Muhle H, Stephani U, Weber Y, Lerche H, Sander T. Lack of evidence of an allelic association of a functional GABRB3 exon1a promoter polymorphism with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007; 74: 28–32.
7. Singh B, Ogiwara I, Kaneda M, Tokonami N, Mazaki E, Baba K, Matsuda K, Inoue Y, Yamakawa K. A Kv4.2 truncation mutation in a patient with temporal lobe epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2006; 24: 245–253.
8. Liang J, Zhang Y, Wang J, Pan H, Wu H, Xu K, Liu X, Jiang Y, Shen Y, Wu X. New variants in the *CACNA1H* gene identified in childhood absence epilepsy. *Neurosci. Lett.* 2006; 406: 27–32.
9. Khosravani H, Altier C, Simms B, Hamming KS, Snutch TP, Mezeyova J, McRory JE, Zamponi GW. Gating effects of mutations in the Ca v3.2 T-type calcium channel associated with childhood absence epilepsy. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 9681–9684.
10. Chen Y, Lu J, Pan H, Zhang Y, Wu H, Xu K, Liu X, Jiang Y, Bao X, Yao Z, Ding K, Lo WH, Qiang B, Chan P, Shen Y, Wu X. Association between genetic variation of *CACNA1H* and childhood absence epilepsy. *Ann. Neurol.* 2003; 54: 239–243.
11. Vitko I, Chen Y, Arias JM, Shen Y, Wu XR, Perez-Reyes E. Functional characterization and neuronal modelling of the effects of childhood absence epilepsy variants of *CACNA1H*, a T-type calcium channel. *J. Neurosci.* 2005; 25: 4844–4855.
12. Heron SE, Phillips HA, Mulley JC, Mazarib A, Neufeld MY, Berkovic SF, Scheffer IE. Genetic variation of *CACNA1H* in idiopathic generalized epilepsy. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 595–596.
13. Heron SE, Khosravani H, Varela D, Bladen C, Williams TC, Newman MR, Scheffer IE, Berkovic SF, Mulley JC, Zamponi GW. Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with *CACNA1H* functional variants. *Ann. Neurol.* 2007; 62: 560–568.
14. Peloquin JB, Khosravani H, Barr W, Bladen C, Evans R, Mezeyova J, Parker D, Snutch TP, McRory JE, Zamponi GW. Functional analysis of Ca v3.2 T-type calcium channel mutations linked to childhood absence epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47: 655–658.
15. Khosravani H, Bladen C, Parker DB, Snutch TP, McRory JE, Zamponi GW. Effects of Cav3.2 channel mutations linked to idiopathic generalized epilepsy. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 745–749.

## РЕФЕРАТЫ

### ЛАНГЕРГАНСОКЛЕТОЧНЫЙ ГИСТИОЦИТОЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ДАННЫЕ О СТАТУСЕ ОРГАНА РИСКА

**Задача исследования:** изучить «статус риска» лангергансоклеточного гистиоцитоза (ЛКГ) желудочно-кишечного тракта. **Материалы и методы:** результаты 43 опубликованных случаев пациентов с ЛКГ и поражением желудочно-кишечного тракта были сопоставлены с 43 пациентами с ЛКГ без вовлечения желудочно-кишечного тракта. Были проведены сравнения общей 5-летней выживаемости, определенной по кривым выживаемости Каплана–Мейера для всей когорты пациентов, а также подгрупп, определяемых отсутствием вовлечения органов риска и более позднего периода лечения (для контроля временных изменений в лечении ЛКГ). Кроме того, была исследована связь между ЛКГ желудочно-кишечного тракта и поражением органов риска. **Результаты:** общая 5-летняя выживаемость у детей с ЛКГ желудочно-кишечного тракта (45,3%) была значительно хуже, чем у детей без поражения желудочно-кишечного тракта (94,6%;  $p=0,001$ ). Это различие оставалось значительным после исключения органа риска

(53,6 против 100%;  $p=0,001$ ) и анализа диагностированных пациентов после 2000 г. (75 против 100%;  $p=0,012$ ). Наблюдалось 4-кратное увеличение поражения органов риска в связи с ЛКГ желудочно-кишечного тракта (ОШ 4,359; 95% ДИ 1,75–10,82,  $p=0,001$ ). **Выводы:** это ограниченное ретроспективное исследование предполагает, что пациенты с ЛКГ желудочно-кишечного тракта могут иметь сниженную выживаемость, независимо от вовлечения органов риска, и предоставляет доказательства в поддержку проспективного исследования для оценки статуса органа риска при ЛКГ желудочно-кишечного тракта. Данное заболевание может быть связано с 4-кратным риском поражения органов. Требуется внимание к желудочно-кишечным симптомам и ЛКГ желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста с диагнозом с ЛКГ.

Hoi Soo Yoon, MD, Jae Hee Lee, Jennifer Michlitsch, Manuel Garcia-Carega, Michael Jeng. *The Journal of Pediatrics*. 2019; 212: 66–72.