

Т.В. Кожанова^{1,2}, С.С. Жилина^{1,2}, Т.И. Мещерякова¹, С.О. Айвазян¹, К.В. Осипова¹,
Л.М. Сушко¹, Е.Г. Лукьянова¹, Е.А. Пырьева¹, А.Г. Притыко^{1,2}

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗЫ ТИПА I У ПАЦИЕНТОВ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ

¹ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»,
²ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
МЗ РФ, Москва, РФ

В статье приводится описание 6 клинических случаев синдрома дефицита транспортера глюкозы тип 1 (GLUT1, болезнь Де Виво) у детей, поступивших в психоневрологическое отделение НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ. В ходе обследования диагностированы фармакорезистентная эпилепсия, двигательные расстройства, отставание в психомоторном и интеллектуальном развитии, снижение уровня глюкозы в спинномозговой жидкости. При проведении таргетного секвенирования у 4 пациентов обнаружены различные типы мутаций в гене *SLC2A1*. В настоящее время кетогенная диета является весьма эффективным методом патогенетической терапии, позволяющим уменьшить клинические проявления описываемой патологии – купирование судорог, улучшение речи и движений.

Ключевые слова: синдром дефицита GLUT1, эпилепсия, альтернирующая гемиплегия, дизартрия, микроцефалия, таргетное секвенирование, ген *SLC2A1*.

Цит.: Т.В. Кожанова, С.С. Жилина, Т.И. Мещерякова, С.О. Айвазян, К.В. Осипова, Л.М. Сушко, Е.Г. Лукьянова, Е.А. Пырьева, А.Г. Притыко. Клиническая и молекулярно-генетическая диагностика синдрома дефицита транспортера глюкозы типа I у пациентов психоневрологического отделения. Педиатрия. 2017; 96 (1): 156–164.

T.V. Kozhanova^{1,2}, S.S. Zhilina^{1,2}, T.I. Mescheryakova¹, S.O. Ayvazyan¹, K.V. Osipova¹,
L.M. Sushko¹, E.G. Lukyanova¹, E.A. Pyryeva¹, A.G. Prityko^{1,2}

CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS OF GLUCOSE TRANSPORTER DEFICIENCY SYNDROME TYPE I IN PATIENTS OF NEUROPSYCHIATRIC DEPARTMENT

¹Scientific-Practical Center of specialized medical care for children named after V.F. Voino-Yasenetsky;
²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Контактная информация:

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н.,
врач лабораторной генетики ГБУЗ «НПЦ
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 25.07.16,
принята к печати 8.09.16.

Contact Information:

Kozhanova Tatyana Viktorovna – Ph.D., doctor
of laboratory genetics, Scientific-Practical Center
of specialized medical care for children named after
V.F. Voino-Yasenetsky
Address: Russia, 119620, Moscow,
Aviatorov str., 38
Tel.: (926) 658-06-51, E-mail: vkozhanov@bk.ru
Received on Jul. 25, 2016,
submitted for publication on Sep. 8, 2016.

The article describes 6 clinical cases of glucose transporter deficiency syndrome type 1 (GLUT1, De Vivo disease) in children admitted to neuropsychiatric department of Scientific-Practical Center of specialized medical care for children. After examination they were diagnosed with drug-resistant epilepsy, movement disorders, retarded psychomotor and intellectual development, reduced glucose levels in cerebrospinal fluid. The targeted sequencing detected different types of *SLC2A1* gene mutations in 4 patients. Now the ketogenic diet is a very effective method of pathogenetic therapy that can reduce clinical manifestations of described pathology – to stop seizures, to improve speech and movements.

Keywords: *GLUT1 deficiency syndrome, epilepsy, alternating hemiplegia, dysarthria, microcephaly, targeted sequencing, SLC2A1 gene.*

Quote: *T.V. Kozhanova, S.S. Zhilina, T.I. Mescheryakova, S.O. Ayvazyan, K.V. Osipova, L.M. Sushko, E.G. Lukyanova, E.A. Pyryeva, A.G. Prityko. Clinical and molecular genetic diagnosis of glucose transporter deficiency syndrome type I in patients of neuropsychiatric department. PEDIATRIA. 2017; 96 (1): 156–164.*

В последнее время увеличилось число больных, наблюдаемых врачами-эпилептологами по поводу пароксизмальных состояний эпилептической и неэпилептической природы с резистентным к антиэпилептическим препаратам (АЭП) течением. Одним из них является синдром дефицита транспортера глюкозы, впервые описанный Де Виво в 1991 г. В настоящее время в связи с внедрением в клиническую практику новых молекулярно-генетических методов диагностики появилась возможность обследовать ранее не диагностированных пациентов с клиническими критериями, указывающими на данный синдром в группе резистентных к АЭП больных.

Клинические проявления и диагностические критерии. Синдром дефицита транспортера глюкозы тип 1 (GLUT1 deficiency syndrome, болезнь Де Виво, OMIM #606777, ORPHA71277) характеризуется развитием ранней детской энцефалопатии, симптоматической эпилепсии с резистентностью к АЭП, формированием микроцефалии, психомоторной задержкой со спастичностью, атаксией, дизартрией и альтернирующей гемиплегией [1, 2]. Распространенность данной патологии в настоящее время неизвестна. Синдром дефицита транспортера глюкозы тип 1 впервые был описан в 1991 г. [3]. С того времени в мире было описано 100 пациентов [4–6].

Синдром дефицита GLUT1 представлен двумя клиническими формами:

1) классическая форма (~90% больных). Судороги обычно начинаются в возрасте от 1 месяца до 2 лет в ~90%, а в возрасте старше 2 лет – в ~10% случаев. Данная форма синдрома характеризуется задержкой психомоторного развития, дизартрией, формированием микроцефалии и двигательных расстройств, включая атаксию, альтернирующую гемиплегию, гиперкинезы по типу дистонии и хореи [5, 6];

2) неэпилептическая форма (~10–15% больных). Пациенты имеют более мягкие проявления, с отсутствием судорожного синдрома и ярко выраженными пароксизмальными дискинезиями, включая перемежающуюся атаксию, хореоатетоз, дистонию и альтернирующую гемиплегию [7–9].

Клинические симптомы синдрома дефицита GLUT1 провоцируются физической нагрузкой, голодом или увеличением промежутков между приемами пищи с некоторым улучшением состояния после еды.

Пациенты с классическим течением синдрома дефицита GLUT1, рожденные от физиологически протекавшей беременности и родов, имеют нормальную массу тела при рождении и высокую оценку по шкале Апгар [9–11].

Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, низкой концентрации глюкозы в спинномозговой жидкости (СМЖ) и нормальных показателей глюкозы в крови (<60 мг/дл во всех случаях, зарегистрированных на сегодняшний день; <40 мг/дл в >90%; 41–52 мг/дл в ~10%). Обнаружение мутаций в гетерозиготном или биаллельном состоянии в гене *SLC2A1* подтверждает диагноз. Если ни один патогенный вариант не идентифицирован, то исследуется поглощение 3-О-метил-D-глюкозы в эритроцитах (35–74% от нормы). Анализ поглощения 3-О-метил-D-глюкозы в настоящее время рассматривается в качестве диагностического «золотого стандарта» для этого заболевания [5].

Судорожный синдром. Приступы при ранней классической форме синдрома дефицита GLUT1, которые обычно начинаются в возрасте 1–6 месяцев, часто являются первым клиническим признаком дисфункции мозга. У некоторых детей началу судорожного синдрома могут предшествовать эпизоды апноэ и аномальные движения глазных яблок, не отличимые от опсиклонуса, и атонические приступы, клинически не отличимые от эпизодов пароксизмальной миоплегии. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) демонстрирует мультифокальные спайк-волновые разряды, поли-спайк волновые разряды и билатерально синхронные. Описаны несколько типов судорог: генерализованные тонические или клонические, фокальные, миоклонические, атипичные абсансы, атонические и неклассифицируемые [12].

Частота приступов среди пациентов варьирует от ежедневных до приступов, которые наблюдаются раз в несколько дней, недель или месяцев

и не коррелирует с тяжестью других проявлений [12, 13].

Интеллектуальные нарушения. У всех пациентов наблюдается различная степень выраженности нарушения речи. Дизартрия сопровождается чрезмерно прерывистой речью. Когнитивные нарушения варьируют от снижения обучаемости ребенка до тяжелой умственной отсталости. Социальное адаптивное поведение сохранено. Пациенты с синдромом дефицита GLUT1, как правило, хорошо адаптированы в коллективе [4–6].

Микроцефалия. У 32 из 58 человек с синдромом дефицита GLUT1 была микроцефалия, начиная от легкой (<1 SD ниже среднего у 14 больных), умеренной (<2 SD ниже среднего значения у 10) до тяжелой (<3 SD ниже среднего значения у 8) [2].

Двигательные расстройства. Двигательные нарушения при синдроме дефицита GLUT1 представлены атаксией, дистонией, хореей и могут быть постоянными или пароксизмальными. Основными факторами, которые провоцируют или усиливают их проявления, являются длительный период голодания, стресс и инфекционные заболевания [8, 11, 14]. Pons et al. [11] описали двигательные нарушения у 57 пациентов с синдромом дефицита GLUT1. Клинические проявления включали нарушение походки в сочетании со спастичностью и атаксией или изолированно (89%), дистонию конечностей (86%), хорею (75%), мозжечковый тремор (70%), неэпилептические пароксизмы (28%), диспраксию (21%), миоклонус (16%).

Пароксизмальная дискинезия и эпилепсия (ранее известная как дистония тип 18 [15]) и пароксизмальный хореоатетоз со спастичностью (ранее известный как дистония тип 9 [DYT9] [14]) в настоящее время рассматриваются как часть фенотипического спектра синдрома дефицита GLUT1.

DYT18 клинически отличается от классического синдрома дефицита GLUT1 тем, что у большинства пациентов в межприступный период не выявляется очаговой неврологической симптоматики и они могут компенсировать индуцированные дискинезии. Судороги появляются в более позднем возрасте [14, 15]. Концентрация глюкозы в СМЖ, как правило, выше (41–52 мг/дл), чем при классической форме синдрома дефицита GLUT1.

При биохимическом исследовании СМЖ у пациентов с синдромом дефицита GLUT1 отме-

чается снижение уровня глюкозы ниже порогового уровня – 2,2–3,3 ммоль/л.

Молекулярная генетика. *SLC2A1* – единственный ген, мутации в котором связаны с развитием синдрома дефицита GLUT1. Ген *SLC2A1*, кодирующий белок GLUT1, состоит из 10 экзонов и 9 интронов, локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1p34.2) [16]. Описано более 150 мутаций в гене *SLC2A1*, являющихся причиной синдрома дефицита GLUT1 [8]. Патогенные варианты представлены миссенс-, нонсенс-мутациями, могут включать небольшие внутригенные делеции/инсерции, а также вариантами сайтов сплайсинга (табл. 1).

В исследовании, выполненном Leen et al. [8] мутации в гене *SLC2A1* были определены у 54/132 (41%) пациентов с синдромом дефицита GLUT1. В 89% (48/54) случаев патогенные варианты были представлены миссенс-, нонсенс-мутациями, вариантами сайта сплайсинга, сдвига рамки считывания и инициации трансляции. У 11% (6/54) пациентов изменениями в гене были внутригенные делеции и дупликации.

В большинстве случаев заболевание связано с *de novo* мутациями в гене *SLC2A1*. Описаны случаи синдрома дефицита GLUT1 с аутосомно-доминантным типом наследования [1, 2].

Транспорт водорастворимых молекул через тканевые барьеры привлекает повышенный интерес исследователей с 1952 г., когда Widdas et al. предположили, что для проникновения глюкозы через мембрану эритроцита необходимы особые белки-переносчики для облегчения ее диффузии. В последние десятилетия были открыты два основных семейства транспортеров глюкозы [17].

Одним из основных являются сочетанные транспортеры глюкозы и ионов Na⁺ (SGLT), иначе известные как активные котранспортеры или симпортеры. Выделяют три типа SGLT: SGLT1, SGLT2 и SGLT3. SGLT1 (локус 22q13.1) отвечает за абсорбцию глюкозы из желудочно-кишечного тракта. SGLT2 (локус 16p11.2), также обозначаемый как SLC5A2, вместе с SGLT1 отвечает за абсорбцию глюкозы в почечных канальцах. SGLT3 (локус 22q12.2-q12.3) локализуется в плазматической мембране нейронов кишечника и скелетных мышц [18].

Другим большим семейством белков-переносчиков глюкозы является группа белков GLUT. Эти белки-транспортеры облегчают пассивную диффузию глюкозы через тканевые барьеры с помощью энергонезависимых механизмов [19].

Таблица 1

Частота выявления различных типов патогенных вариантов в гене *SLC2A1* [8]

Ген	Метод исследования	Доля пациентов с патогенными вариантами
<i>SLC2A1</i>	Секвенсный анализ	48/54 (89%)
	Анализ делеций/дупликаций	6/54 (11%)

Группа включает в себя 12 белков GLUT. GLUT1 экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов, входящих в состав гематоэнцефалического барьера и отвечает за проникновение глюкозы в головной мозг; GLUT2 ассоциирован с синдромом Фанкони–Бикель; GLUT3 отвечает за проникновение глюкозы через мембрану нейрональной плазмы; GLUT4 является инсулин-регулирующим транспортером глюкозы жировой ткани, сердечной мышцы и скелетных мышц и отвечает за инсулиноопосредованный транспорт глюкозы; GLUT5 экспрессируется в кишечнике, тестикулах и почках; функция GLUT7 на данный момент неизвестна [18-20].

Описание клинических случаев. В психоневрологическом отделении ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» наблюдаются 4 пациента с подтвержденным синдромом дефицита транспортера глюкозы типа I (болезнь де Виво), ассоциированного с мутациями в гене *SLC2A1* (табл. 2).

На проведение исследования получено разрешение Этического комитета ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ после подписания родителями добровольного информированного согласия.

Клинический случай № 1

Девочка (6 лет на момент осмотра), родилась от I беременности, протекавшей на фоне анемии. Масса тела при рождении 2990 г, рост 50 см. Наследственность не отягощена. Раннее развитие ребенка в пределах возрастной нормы: голову держит с 3 месяцев, сидит с 10 месяцев, ходит с 1 года 3 месяцев.

Дебют заболевания в возрасте 6 месяцев, когда впервые зарегистрированы приступы в виде «медленных кивков», чаще в первой половине суток, серийные (до 40 кивков, 1–2 серии) и одиночные. На фоне терапии приступы сохранялись. Впервые в НПЦ специализированной медицинской помощи детям ребенок был госпитализирован в июне 2011 г., в возрасте 2 лет, для подбора противоэпилептической терапии (этосуксимид, вальпроат, топирамат, ламотриджин). Поскольку медикаментозной ремиссии на АЭП не наступило, по всем международным критериям установлена фармакорезистентность, и ребенок переведен на кетогенную диету (кетогенное соотношение 4:1). В течение 3 лет отмечается положительная динамика: 100% ремиссия по приступам, улучшение психоэмоционального (девочка адекватно реагирует на поставленные вопросы, выполняет команды, улучшился эмоциональный фон, появилась мотивация к общению) и моторного развития (увеличилась двигательная активность, улучшилась мелкая моторика, исчезли явления атаксии при ходьбе). Уровень кетонов в моче 15 ммоль/л. Гипогликемии и диспепсии не отмечалось. Учитывая стойкую ремиссию, с января 2016 г. начато постепенное снижение кетогенного соотношения (3:1), на фоне которого отмечены снижение кетонов в моче до 5–8 ммоль/л и появление миоклонических приступов и абсансов. В неврологи-

ческом статусе: очаговой неврологической симптоматики нет. Психическая сфера: ребенок контактен, различает своих и чужих, выполняет инструкции, играет в игрушки, рассматривает книжки. Речь развита по возрасту. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) изменений со стороны головного мозга не выявлено.

При проведении видео-электроэнцефалографии (видео-ЭЭГ-мониторинга) – основной ритм сформирован соответственно возрасту, в бодрствовании и во сне зарегистрирована эпилептиформная активность в виде генерализованных (реже диффузных с акцентом в лобных отделах) разрядов комплексов пик-, полипик-медленных волн, сопровождавшихся минимальными клиническими проявлениями в виде прикрывания век, типичных абсансов.

Учитывая характер течения заболевания (развитие болезни с 6 месяцев, фармакорезистентное течение эпилепсии, отставание в психоэмоциональном и моторном развитии), ребенок консультирован генетиком. Рекомендовано проведение таргетного экзомного секвенирования генов, ассоциированных с ранними формами эпилептической энцефалопатии, в генетической лаборатории НПЦ, а также измерение уровня глюкозы в СМЖ. При биохимическом анализе СМЖ отмечено снижение уровня глюкозы (1,8 ммоль/л, норма 2,2–3,3 ммоль/л).

Пациенту проведено таргетное экзомное секвенирование 34 генов, ассоциированных с ранними формами эпилептической энцефалопатии, в генетической лаборатории НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ. Обнаружена мутация в гене *SLC2A1*, представленная инсерцией (вставкой) дополнительных 6 нуклеотидов в последовательность гена – с.1305-1306insTGAAGA (p.V435VFI). Программы предсказания оценили мутацию как патогенную.

Учитывая анамнез, характер течения заболевания, данные видео-ЭЭГ-мониторинга, отсутствие изменений на МРТ головного мозга, наличие мутации в гене *SLC2A1* и сниженного содержания глюкозы в СМЖ, ребенку установлен диагноз: (G 93.4) синдром дефицита транспортера глюкозы типа I (GLUT 1), эпилепсия симптоматическая генерализованная, состояние кетоза на фоне кетогенной диеты, задержка психоречевого развития.

Клинический случай № 2

Девочка (3 года 3 мес), родилась от I беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 16 недель, ОРВИ на 20–22-й и 39-й неделях, с фебрильной температурой, выраженной интоксикацией, бронхитом. Роды срочные, самостоятельные. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса тела при рождении 2900 г, рост 50 см. Наследственность не отягощена.

С 1,5 месяцев родители стали отмечать у ребенка задержку развития, выраженную мышечную гипотонию. В дальнейшем ребенок развивался с задержкой психомоторного развития: голову держит с 5 месяцев, переворачивается с 9 месяцев, ползает с 12 месяцев, сидит с 1,5 лет, с 1 года 10 мес стоит у опоры. С 1,5 месяцев стали отмечаться короткие пароксизмальные эпизоды в виде прерывистого дыхания, замираний, стереотипных вращательных движений глазных

яблок, с 6 месяцев – стереотипные частые миоклонические эпизоды в виде резкого приподнимания рук в бодрствовании и при засыпании. После стимулирующей терапии впервые возник типичный эпилептический тонический приступ, длительностью 5 мин. На фоне противосудорожной терапии (конвулексе) приступы не повторялись.

В 2014 г. (1 год) девочка наблюдалась в НЦЗД с диагнозом: митохондриальная энцефалопатия. Задержка моторного и психоречевого развития. Эпилепсия симптоматическая фокальная.

С апреля 2015 г. (2 года) в НПЦ в терапию введена кетогенная диета (медленное введение, 3:1) с положительной динамикой в отношении психоэмоционального и моторного развития.

В 2016 г. (3 года) для дальнейшего обследования, определения тактики лечения, установления диагноза ребенок повторно госпитализируется в НПЦ специализированной медицинской помощи детям.

В неврологическом статусе: микроцефалия, окружность головы 46 см. Ребенок в сознании. Общемозговой и менингеальной симптоматики на момент осмотра нет. Черепно-мозговые нервы – периодическое легкое альтернирующее сходящееся косоглазие OD>OS. Объем движений в конечностях несколько снижен, хуже справа. Мышечный тонус повышен по типу дистонии D>S. Сухожильные и периостальные рефлексы высокие, с расширением рефлексогенных зон в дистальных отделах, D>S. Симптом Бабинского D>S. Вальгусная установка стоп. Гиперкинезы, умеренно выраженная статическая и динамическая атаксия, периодически легкая интенция при захвате предмета. Голову держит, переворачивается, ползает, сидит, стоит и ходит самостоятельно с сентября 2015 г. (2,5 года), танцует, самостоятельно ест. Вегетативно-трофическая система: дермографизм розовый, легкий гипергидроз кистей и стоп. Функции тазовых органов не нарушены. Психическая сфера: эмоциональная, активно подражает, понимает обращенную речь, выполняет бытовые команды, речь слоговая.

МРТ головного мозга: лейкопатия больших полушарий головного мозга с явлениями дисмиелинизации, в динамике повышение уровня миелинизации белого вещества. Минимальная асимметричная венотрикуломегалия боковых желудочков.

Видео-ЭЭГ-мониторинг – в бодрствовании и во сне зарегистрирована региональная эпилептиформная активность, морфологически соответствующая «доброкачественным эпилептиформным разрядам детства» (ДЭРД) в правой передневисочной, передневисочно-центральной области. Эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов за время исследования не зарегистрировано.

В 2015 г. ребенок консультирован врачом-генетиком. При проведении цитогенетического исследования – нормальный женский кариотип – 46, XX. Ребенок обследован в МГНЦ РАМН, где методом прямого секвенирования выявлен полиморфный вариант в гетерозиготном состоянии в гене *SLC2A1* – с.1278+30_1278+31insATTTCTCACC. Обнаружено ранее не описанное изменение с.115-2A>G (IV S2-2A-G), патогенность которого высоковероятна.

При обследовании родителей данной мутации не выявлено.

Учитывая анамнез, характер течения заболевания, фенотипические особенности, данные видео-ЭЭГ-мониторинга, наличие изменений на МРТ головного мозга, выявления мутации в гене *SLC2A1*, ребенку установлен диагноз: (G 93.4) синдром дефицита транспортера глюкозы типа I (GLUT 1), обнаружена мутация *SLC2A1*, эпилепсия симптоматическая фокальная, состояние кетоза на фоне кетогенной диеты, статико-динамическая атаксия, задержка психоречевого развития.

Клинический случай № 3

Мальчик (9 лет 9 мес) родился от I беременности, протекавшей с токсикозом, угрозой прерывания в I триместре. Роды первые на 42-й неделе гестации, самостоятельные. Масса тела при рождении 3500 г, рост 52 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Наследственность не отягощена. Развивался с задержкой психомоторного развития. К 1 году говорил несколько слов, фразовая речь с 3,5 лет.

С 1,5 лет отмечаются эпизоды падений, с 2 лет – вздрагивания при засыпании и пробуждении, ежедневные миоклонические приступы в виде кивков головой во время бодрствования, которые нарастали по частоте во время голода. В период между приемами пищи ребенок становился вялым, сонливым, учащались приступы. Состояние ребенка нормализовывалось после еды.

Ребенок был госпитализирован в ДГЦ в Санкт-Петербурге для лечения эпилепсии. При биохимическом анализе СМЖ выявлено снижение уровня глюкозы – 1,7 ммоль/л. Уровень глюкозы крови 5,8 ммоль/л, соотношение глюкозы ликвора к глюкозе крови 0,29 (при норме более 0,4). Выставлен диагноз: синдром дефицита транспортера глюкозы тип 1, эпилепсия симптоматическая, задержка психического развития.

Ребенок в 6,5 лет поступил в НПЦ для обследования, решения вопроса о проведении кетогенной диеты.

В неврологическом статусе: ребенок в сознании. Диффузная мышечная гипотония без снижения мышечной силы. Сходящееся косоглазие слева. Задержка формирования речи, нарушение звукопроизношения. Гиперактивность. Частые падения. Дефицит произвольного контроля внимания.

МРТ головного мозга без патологических изменений.

Видео-ЭЭГ-мониторинг: региональная эпилептиформная активность.

Ребенок консультирован и обследован в МГНЦ РАМН, где методом прямого секвенирования гена *SLC2A1* в гетерозиготном состоянии выявлены полиморфные варианты – с.1278+30_1278+31insATTTCTCACC и с.45C>T и патогенная мутация с.101A>G (p.Asn34Ser), описанная в базе данных HGMD (CM052363).

Учитывая клиническую картину заболевания, данные видео-ЭЭГ-мониторинга, наличие мутации в гене *SLC2A1* и снижение уровня глюкозы в СМЖ, ребенку установлен диагноз: (G 93.4) синдром дефици-

та транспортера глюкозы типа I (GLUT 1). Эпилепсия симптоматическая фокальная. Задержка психоречевого развития. Состояние кетоза на фоне кетогенной диеты.

Клинический случай № 4

Мальчик (4 года) от I нормально протекавшей беременности. Роды I в срок, стремительные. Масса тела при рождении 3270 г, рост 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Наследственность не отягощена. До года развивался с задержкой психомоторного развития (сидит с 9 мес, ходит с 2 лет, фразовая речь появилась с 3,5 года).

Дебют эпилепсии в 1 год 2 мес, тонико-клонические приступы с версией головы влево, длительностью 4–5 мин. Последний приступ в декабре 2013 г. в возрасте 2 лет на фоне приема трилептала (всего было 6 приступов). Видео-ЭЭГ-мониторинг от 16.12.2015: диффузные разряды, часто с устойчивым акцентом в правой лобной области, редко изолированные в правой лобной области и бифронтальные, индекс средний. МРТ головного мозга от 18.04.2015: отчетливых структурных нарушений нет.

В неврологическом статусе: диффузная мышечная гипотония без снижения мышечной силы; походка дискоординированная; хореоатетоз; задержка развития речи.

Учитывая данные анамнеза (дебют эпилепсии в 1 год 2 мес), клинические данные (отсутствие эпилептических приступов с декабря 2013 г.), данные видео-ЭЭГ-мониторинга (в динамике ухудшение), отсутствие изменений на МРТ головного мозга, рекомендовано исследование уровня глюкозы в СМЖ.

Ликвор: бесцветный, прозрачный, белок 0,14 г/л, цито 0/3, эритроцитов нет, глюкоза 2,0 ммоль/л (норма 2,2–3,3 ммоль/л). Проведено ДНК исследование: обнаружена мутация в гене *SLC2A1* – с.400G>A (p.Gly134Ser).

Установлен диагноз: (G 93.4) синдром дефицита транспортера глюкозы типа I (GLUT 1), обнаружена мутация *SLC2A1*, эпилепсия симптоматическая фокальная, состояние кетоза на фоне кетогенной диеты, задержка психоречевого и моторного развития.

Клинический случай № 5

Мальчик (5 лет), родился от I беременности, протекавшей на фоне обострения мочекаменной болезни, ОРВИ в I триместре, старения плаценты в III триместре. Роды I в срок. Масса тела при рождении 2880 г, рост 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. До 1 года рос и развивался по возрасту. Наследственность не отягощена.

Дебют заболевания в 1,5 года, отмечались повышенная возбудимость, агрессивность, плохой сон. С 1 года 7 мес периодические эпизоды слабости в нижних конечностях (парезы) справа или слева, нарушения походки с атактическим компонентом, длительностью до 1 ч, частота 2–3 раза в месяц, которые сопровождалась выраженной головной болью, рвотой. На фоне реабилитационной терапии (ЛФК, массаж, неотропы) эффекта не отмечалось. Фразовая речь с 3 лет 6 мес. В 4 года при госпитализации в НПЦ ПНО выставлен диагноз: эпилепсия, предположительно,

симптоматическая фокальная (правая височно-заднелобная область). Характер приступов – утрата сознания, деуринация, поворот головы вправо, правосторонние гемиклонии. Длительность приступов 2,5 ч. В терапию введен конвулекс 300 мг/сут, на фоне этого частота пароксизмальных эпизодов оставалась без изменений, однако уменьшились их длительность и интенсивность.

В неврологическом статусе: многочисленные гиперкинезы, мышечный тонус с тенденцией к гипотонусу. Сухожильные рефлексы средней живости на верхних конечностях, повышены на нижних конечностях. Укорочение левой ноги на 1 см. Координаторная сфера: моторно неловкий, отмечается дисметрия при четких движениях. Атаксия статическая и динамическая. Концентрация и устойчивость внимания недостаточные, гипердинамичен. Импрессивная речь – понимание по возрасту, простые инструкции выполняет. Экспрессивная речь – простые фразы, речь дизартричная.

МРТ головного мозга: небольших размеров корковая гипоатрофия нижнего полюса правой височной доли, перивентрикулярная лейкопатия.

Видео-ЭЭГ-мониторинг: региональная эпилептиформная активность.

Ребенок консультирован врачом-генетиком. Принимая во внимание характерную клиническую картину – альтернирующие гемиплегии, дизартрия, атаксия, задержка психомоторного развития, рекомендовано исследование уровня глюкозы в СМЖ. При биохимическом анализе СМЖ выявлено снижение уровня глюкозы – 1,3 ммоль/л. Рекомендовано: кетогенная диета, поиск мутаций в гене *SLC1A* при информированном согласии родителей. Не получено информированное согласие родителей на проведение подтверждающей ДНК-диагностики. Принимая во внимание резистентность к АЭП, кетогенная диета была введена в терапию с 6.06.16 в возрасте 5 лет.

Учитывая клиническую картину заболевания, данные видео-ЭЭГ-мониторинга и снижение уровня глюкозы в СМЖ, ребенку установлен диагноз: (G93.4) синдром дефицита транспортера глюкозы типа I – GLUT1 (G96.8). Задержка психоречевого развития (G80.4). Динамическая атаксия, альтернирующие гемиплегии (G40.2). Эпилепсия симптоматическая. Состояние кетоза на фоне кетогенной диеты.

Клинический случай № 6

Мальчик (3 года 8 мес), родился от I нормально протекавшей беременности. Ребенок ходит самостоятельно с 1,5 лет.

Дебют заболевания в 11 мес, когда у ребенка появились состояния в виде наклонов головы (инфантильные спазмы?), ребенок был обследован в Тушинской больнице, выставлен диагноз: эпилепсия криптогенная фокальная. Получал конвулекс, на фоне которого приступы не повторялись. С 2015 г. препарат полностью отменен. У ребенка отмечается выраженная статико-динамическая атаксия при физической нагрузке. Периодически на фоне длительной нагрузки (долго гуляет) появляются «шаткая» походка и «подкашиваются» ноги. Общая слабость при голодании. На фоне ОРВИ отмечалась длитель-

Результаты клинического и молекулярно-генетического тестирования пациентов с синдромом дефицита GLUT1

Признаки	Наличие признаков у пациентов					
	пациент 1	пациент 2	пациент 3	пациент 4	пациент 5	пациент 6
Пол	девочка	девочка	мальчик	мальчик	мальчик	мальчик
Возраст на момент осмотра	6 лет 9 мес	3 года 3 мес	9 лет 9 мес	4 года	5 лет	3 года 8 мес
Начало приступов	6 мес	1,5 мес	1,5 года	1 год 2 мес	1,5 года	11 мес
Тип приступов	Медленные кивки, прикрывание век, абсансы	Пароксизмальные эпизоды в виде прерывистого дыхания, замираний, стереотипных вращательных движений глазных яблок, миоклонус	Эпизоды падений, вздрагивание, кивки головой	Тонико-клонические приступы	Утрата сознания, деуринация, поворот головы вправо, правосторонние гемиклонии	Наклоны головы, длительная атака «скручивание всего тела» без потери сознания, миоклонии
Психомоторная задержка	+	+	+	+	+	+
Нарушение речи	-	+	+	+	+	+
Микроцефалия	-	+	-	-	-	-
Атаксия	-	+	-	-	+	+
Спастичность	-	+	-	-	-	-
Альтернирующая гемиплегия	-	+	-	-	+	+
Уровень глюкозы в СМЖ, ммоль/л	1,8	Н.д.	1,7	2	1,3	1,7
Длительность кетогенной диеты	3 года	1 год	3 года	2,5 мес.	1 мес	В плане
Эффективность кетогенной диеты	Отсутствие приступов, улучшение психомоторного развития	Отсутствие приступов, улучшение психомоторного развития, дискоординация, дизартрия	Отсутствие приступов, улучшение психомоторного развития	Отсутствие приступов, улучшение психомоторного развития, дизартрия	Н.д.	Н.д.
Мутация в гене <i>SLC2A1</i>	c.1305-1306insTGAAGA (p.V435VF1)	c.115-2A>G (IV S2-2A-G)	c.101A>G (p.Asn34Ser)	c.400G>A (p.Gly134Ser)	рекомендовано	рекомендовано

ная атака в виде «скручивания всего тела» без потери сознания. Ребенок говорит отдельные слова, отмечаются миоклонии, гиперкинезы в руках при выполнении проб.

Видео-ЭЭГ: диффузные разряды с акцентом в лобных и затылочных отделах в бодрствовании и при засыпании.

МРТ головного мозга без патологических изменений.

Наследственность: ребенок воспитывается бабушкой, отец инвалид по психическому заболеванию, мать инвалид по эпилепсии, получает депакин.

Ребенок консультирован врачом-генетиком. Для исключения синдрома дефицита GLUT1 показано проведение люмбальной пункции. При биохимическом анализе СМЖ выявлено снижение уровня глюкозы – 1,7 ммоль/л. Информированного согласия опекунов на проведение подтверждающей ДНК-диагностики не получено, а консультация биологических родителей не проведена вследствие их отказа. Учитывая данные анамнеза (в 11 месяцев дебют эпилепсии), клинические данные (статико-динамическая атаксия

при физической нагрузке), данные видео-ЭЭГ-мониторинга (диффузные разряды с акцентом в лобных и затылочных отделах), а также отсутствие изменений на МРТ головного мозга, в неврологическом статусе – диффузная мышечная гипотония, задержка психоречевого развития, установлен диагноз: (G 93.4) синдром дефицита транспортера глюкозы типа I (GLUT 1), эпилепсия симптоматическая фокальная, статико-динамическая атаксия при физической нагрузке, задержка психоречевого развития.

Результаты клинического и молекулярно-генетического тестирования пациентов представлены в табл. 2.

Заключение

Таким образом, диагноз синдрома дефицита GLUT1 у 4 описанных пациентов основывался на клинической картине, данных биохимического анализа СМЖ (снижение уровня глюкозы ниже порогового уровня – 2,2–3,3 ммоль/л) и обнаружении патогенных мутаций в гене *SLC2A1*. Двум больным диагноз установлен по клини-

ческим критериям, поскольку не было получено информированное согласие на генетическое тестирование.

Дифференциальную диагностику синдрома дефицита GLUT1 проводили с другими патологическими состояниями, вызывающими нейрогликопению (хроническая или преходящая гипогликемия при семейном гиперинсулизме), судороги у новорожденных и микроцефалию, в частности, ранние проявления синдрома Ретта, синдром Ангельмана, инфантильными формами нейронального цероид-липофуциноза; синдромом опсоклонус–миоклонус; криптогенной эпилептической энцефалопатией с задержкой в развитии; семейной эпилепсией с аутосомно-доминантным типом наследования; эпизодами пароксизмальной неврологической дисфункции в ответ на потребление углеводов, особенно сочетающимися с чередующимися гемипарезом, атаксией, когнитивными нарушениями или судорогами; двигательными расстройствами, включая дистонии.

Синдром дефицита GLUT1, связанный с нарушением транспорта глюкозы в головной мозг, как результат мутаций в гене *SLC2A1*, приводит к неврологическим расстройствам с большим фенотипическим разнообразием. Спинальная пункция должна быть выполнена у каждого пациента с подозрением на синдром дефицита GLUT1 с измерением уровня глюкозы в СМЖ. Снижение концентрации глюкозы в ликворе менее 2 ммоль/л является показанием для молекулярно-генетического исследования гена *SLC2A1* и раннего введения кетогенной диеты.


В настоящее время кетогенная диета является весьма эффективным методом патогенетической терапии, позволяющим уменьшить клинические проявления описываемой патологии: купирование судорог, улучшение речи и движений. Кетоновые тела проникают через гематоэнцефалический барьер посредством другого белка-транспортера и, таким образом, обеспечивают мозг необходимым количеством энергии для метаболизма. Кетогенная диета, как правило, хорошо переносится пациентами. Прогноз благоприятный, если кетогенная диета начинается в раннем детстве. У наблюдаемых нами пациентов выявлены разные по типу мутации в гене *SLC2A1*. В связи с малым числом наблюдений не представляется возможным провести гено-фенотипические корреляции. Все пациенты получают кетогенную диету, на фоне которой отмечен положительный эффект в лечении эпилепсии, однако психоневрологический дефицит в виде дискоординации и дизартрии сохраняется.

Медико-генетическое консультирование семьи, в которой ребенок имеет подтвержденный синдром GLUT1, важно при планировании следующей беременности. Тип наследования аутосомно-доминантный, риск передачи патогенной мутации от родителей к ребенку составляет 50%. При выявлении мутации в гене *SLC2A1* у пробанда рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования его родителей, поскольку родители могут иметь субклиническую форму заболевания.

Конфликт интересов: авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Литература

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <http://www.omim.org/>
2. ORPHANET. <http://www.orpha.net/>
3. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood–brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *New England Journal of Medicine*. 1991; 325: 703–709.
4. De Vivo DC, Wang D, Pascual JM, Ho YY. Glucose transporter protein deficiency syndromes. *International Review of Neurobiology*. 2002; 51: 259–288.
5. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome impaired glucose transport into brain – a review. *European Journal of Pediatrics*. 2002; 161: 295–304.
6. Pascual JM, Wang D, De Vivo DC. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. De Vivo disease. *Gene Reviews Database*. 2002. online at www.geneclinics.org.
7. Chinnery PF. Defining neurogenetic phenotypes (or how to compare needles in haystacks). *Brain*. 2010; 133: 649–651.
8. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, van Engelen BG, Wevers RA, Arthur T, Bahi-Buisson N, Ballhausen D, Bekhof J, van Bogaert P, Carrilho I, Chabrol B, Champion MP, Coldwell J, Clayton P, Donner E, Evangelidou A, Ebinger F, Farrell K, Forsyth RJ, de Goede CG, Gross S, Grunewald S, Holthausen H, Jayawant S, Lachlan K, Laugel V, Leppig K, Lim MJ, Mancini G, Marina AD, Martorell L, McMenamin J, Meuwissen ME, Mundy H, Nilsson NO, Panzer A, Poll-The BT, Rauscher C, Rouselle CM, Sandvig I, Scheffner T, Sheridan E, Simpson N, Sykora P, Tomlinson R, Trounce J, Webb D, Weschke B, Scheffer H, Willemsen MA. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*. 2010; 133: 655–670.
9. Yang H, Wang D, Engelstad K, Bagay L, Wei Y, Rotstein M, Aggarwal V, Levy B, Ma L, Chung WK, De Vivo DC. Glut1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Ann. Neurol*. 2011; 70: 996–1005.
10. De Vivo DC, Leary L, Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects. *J. Child. Neurol*. 2002; 17: 15–23.
11. Pons R, Collins A, Rotstein M, Engelstad K, De Vivo DC. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov. Disord*. 2010; 25: 275–281.
12. Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr, Engelstad K, De Vivo DC. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia*. 2003; 44: 701–707.
13. von Moers A, Brockmann K, Wang D, Korenke CG, Huppke P, De Vivo DC, Hanefeld F. EEG features of glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia*. 2002; 43: 941–945.
14. Weber YG, Kamm C, Suls A, Kempfle J, Kotschet K, Schüle R, Wuttke TV, Maljevic S, Liebrich J, Gasser T, Ludolph AC, Van Paesschen W, Schöls L, De Jonghe P, Auburger G, Lerche H. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology*. 2011; 77: 959–964.
15. Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D, Kempfle J, Wuttke TV, Weber Y, Lerche H, Afawi Z, Vandenbergh W, Korczyn AD, Berkovic SF, Ekstein D, Kivity S, Ryvlin P, Claes LR, Deprez L, Maljevic S, Vargas A, Van Dyck T, Goossens D, Del-Favero J, Van Laere K, De Jonghe P, Van Paesschen W. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in *SLC2A1*, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain*. 2008; 131: 1831–1844.
16. UCSC Human Genome Project. <http://genome.cse.ucsc.edu>.
17. Widdas WF. Inability of diffusion to account for pla-



central glucose transfer in the sheep and consideration of kinetics of a possible carrier transfer. *J. Physiol.* 1952; 118: 23–29.

18. *Joost HG, Bell GI, Best JD, Birnbaum MJ, Charron MJ, Chen YT, Doege H, James DE, Lodish HF, Moley KH, Moley JF, Mueckler M, Rogers S, Schürmann A, Seino S, Thorens B.* Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism.* 2002; 282: 974–976.

19. *Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, Panico M, Blench I, Morris HR, Allard WJ, Lienhard GE, Lodish HF.* Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science.* 1985; 229: 941–945.

20. *Ho Y, Wang D, De Vivo D.* Glucose transporters. *Wiley Encyclopedia of Molecular Medicine.* 2001; 5: 1441–1446.