



## Наблюдения из практики / Observation from practice

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.831.31-009.24 : 577.23-02 : 615.272.4-008.46

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-4-79-90

Т. В. Мелашенко<sup>1</sup>, С. А. Лаптиева<sup>1\*</sup>, Д. И. Малекон<sup>1</sup>, М. Ю. Фомина<sup>1</sup>, О. Г. Новоселова<sup>2,3</sup>, Р. А. Биканов<sup>2</sup>, Д. С. Цибульская<sup>4</sup>, А. В. Смирнова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Акционерное общество «Ферст Генетикс», Москва, Россия

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>4</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Диджитал Дженомикс», Москва, Россия

## РАННЯЯ ФОРМА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНЫМ ДЕФИЦИТОМ КОЭНЗИМА Q10

Поступила в редакцию 25.09.2023 г.; принята к печати 25.12.2023 г.

### Резюме

Эпилептические энцефалопатии (ЭЭ) — группа генетических моногенных заболеваний, ведущим признаком которых является труднокурабельная эпилепсия с дебютом в раннем возрасте и развитие нейрокогнитивного дефицита. Благодаря развитию молекулярно-генетических методов диагностики идентифицировано более 90 наследственных форм ЭЭ, большее число которых открыто за последнюю декаду. ЭЭ могут быть связаны с нарушением молекулярной функции транспортеров нейтронов (потенциал-зависимые и лиганд-зависимые переносчики), нарушениями обмена веществ, хромосомными болезнями. Среди моногенных ЭЭ выделяют группу заболеваний, при которых повреждение головного мозга и развитие эпилепсии обусловлено наследственными нарушениями митохондриальных функций. Учитывая большое разнообразие форм митохондриальных дисфункций, отсутствие специфических проявлений, различный возраст манифестации, диагностика этой группы заболеваний не является рутинным процессом и требует генетических методов исследования, в том числе расширенных методов ДНК-диагностики (полно-экзомные/-геномные, панели генов). С созданием новых препаратов, корректирующих митохондриальные нарушения, своевременная диагностика митохондриальных дисфункций, определение генетического нарушения способствуют своевременному началу патогенетического лечения, выбору антиэпилептического препарата, что может снизить риск летальности и степень инвалидизации пациента. Мы описываем случай ранней неонатальной эпилепсии в структуре наследственной недостаточности коэнзима Q10. Однако, к сожалению, поздно начатая специальная энерготропная терапия и тяжелое течение болезни привели к раннему летальному исходу. Наследственные дефекты коэнзима Q являются редкой генетической патологией. В этой связи для врачей, ведущих больную, обнаружение именно этого дефекта было скорее всего «неожиданной» находкой. Учитывая сложность выполнения и длительность проводимого полноэкзомного исследования, тяжесть фенотипа и отсрочку энерготропной терапии, течение заболевания у ребенка оказалось крайне неблагоприятным. Представление клинического случая, по нашему мнению, будет иметь важное значение для практикующих врачей, редко сталкивающимися с данным видом патологии.

**Ключевые слова:** медицина, неонатология, реаниматология, неврология, генетика, молекулярная биология

**Для цитирования:** Мелашенко Т. В., Лаптиева С. А., Малекон Д. И., Фомина М. Ю., Новоселова О. Г., Биканов Р. А., Цибульская Д. С., Смирнова А. В. Ранняя форма митохондриальной эпилептической энцефалопатии, обусловленной первичным дефицитом коэнзима Q10. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2023; 30(4):79–90. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-79-90.

\* Автор для связи: Сергей Александрович Лаптиева, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: s.laptiev@icloud.com.

Tatyana V. Melashenko<sup>1</sup>, Sergey A. Laptiev<sup>1\*</sup>, Damir I. Malekov<sup>1</sup>, Marina Yu. Fomina<sup>1</sup>, Olga G. Novoselova<sup>2,3</sup>, Roman A. Bikanov<sup>2</sup>, Daria S. Tsibulskaya<sup>4</sup>, Anna V. Smirnova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> First Genetics, Moscow, Russia

<sup>3</sup> N.F. Filatov Children's City Hospital, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Digital Genomics, Moscow, Russia

## EARLY FORM OF MITOCHONDRIAL EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY DUE TO PRIMARY DEFICIENCY OF COENZYME Q10

Received 25.09.2023; accepted 25.12.2023

### Summary

Epileptic encephalopathy (EE) is a group of genetic monogenic diseases with leading feature of intractable epilepsy with onset at an early age and the development of neurocognitive deficit. Thanks to the development of molecular genetic diagnostic methods, more than 90 hereditary forms of EE have been identified, more of which have been discovered over the past decade. EE can be associated with impaired molecular function of neuron transporters (voltage-dependent and ligand-dependent transporters), metabolic disorders, and chromosomal diseases. Among monogenic EE, a group of diseases is distinguished, in which brain damage and the development of epilepsy are caused by hereditary disorders of mitochondrial functions. Given the wide variety of forms of mitochondrial dysfunctions, the absence of specific manifestations, different age of manifestation, the diagnosis of this group of diseases is not a routine process and requires DNA test (whole-exome/genome sequencing, gene panels). With the creation of new drugs that correct mitochondrial disorders, in-time diagnosis of mitochondrial dysfunctions, identification of a genetic disorder contributes to the in-time manage of pathogenetic treatment, the choice of an antiepileptic drug, which can reduce the risk of mortality and the degree of patient disability. We describe the case of early neonatal epilepsy in the structure of hereditary deficiency of coenzyme Q10. However, unfortunately, the late started specific energotropic therapy and the severe course of the disease led to an early death. Hereditary defects in coenzyme Q are rare genetic disorders. In this regard, for the specialists leading the patient, the discovery of this particular defect was most likely an "unexpected" finding. Considering the complexity and duration of the whole exome study, the severity of the phenotype and the delay in energotropic therapy, the course of the disease in the child turned out to be extremely unfavorable. The presentation of the clinical case, in our opinion, will be important for practitioners who rarely encounter this type of pathology.

**Keywords:** medicine, neonatology, neurology, genetics, molecular biology

**For citation:** Melashenko T. V., Laptiev S. A., Malekov D. I., Fomina M. Yu., Novoselova O. G., Bikanov R. A., Tsibulskaya D. S., Smirnova A. V. Early form of mitochondrial epileptic encephalopathy due to primary deficiency of coenzyme Q 10. The Scientific Notes of Pavlov University. 2023;30(4):79–90. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-79-90.

\* **Corresponding author:** Sergei A. Laptiev, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: s.laptiev@icloud.com.

### ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие наблюдается активное изучение генетических причин ранних эпилептических энцефалопатий (РЭЭ). РЭЭ — тяжелые генетически обусловленные заболевания головного мозга, развивающиеся у детей раннего возраста (дебют заболевания может быть в неонатальном возрасте), проявляющиеся тяжелыми фармакорезистентными полиморфными эпилептическими приступами и нарушением электробиологической активности (ЭБА), нарушением психо-моторного, когнитивного и речевого развития, в отдельных случаях заканчивающиеся летально.

Одной из этиологических причин развития РЭЭ может быть болезнь митохондрий или митохондриальная дисфункция. Митохондриальные заболевания представляют клинически и генетически гетерогенную группу нозологий с частотой выявления до 1,6: 5000 живорожденных новорожденных [1, 2]. Известно более 400 генов, которые могут обуславливать развитие митохондриальных дисфункций [1]. Клиническая картина митохондриальных заболеваний разнообразна, часто протекает с вовлечением центральной нервной системы, и прежде всего с развитием труднокурабельной эпилептической энцефалопатии, нарушением мышечного тонуса, повреждением сердца, внутренних органов [3].

Эпилепсия может быть одним из первых и доминирующих проявлений болезни митохондрий у детей раннего возраста, в этих случаях характеризуется фармакорезистентностью, тяжелым течением, усугубляя нарушение церебрального развития ребенка. Частота возникновения эпилепсий среди пациентов с митохондриальными дисфункциями детского возраста достигает 60 % [4]. В отдельных случаях клинико-параклинические проявления митохондриальных нарушений у детей раннего возраста, помимо эпилептической энцефалопатии, могут отсутствовать или быть мало выраженными.

Возникновение ранней эпилепсии у пациентов с митохондриальными дисфункциями связано с нарушением клеточного дыхания, окислительного фосфорилирования, недостаточностью АТФ, при которых изменяется функция натрий-калиевых и кальциевых каналов клеток головного мозга, повышается активность глутаматных нейротрансмиттеров и снижается синтез ГАМК-ингибиторов [5]. Современные возможности клинико-биохимической оценки функций митохондрий в условиях практической медицины не всегда позволяют своевременно выявить митохондриальные заболевания. Сложность диагностики ранних форм эпилептических энцефалопатий, обусловленных митохондриальной патологией, определяет

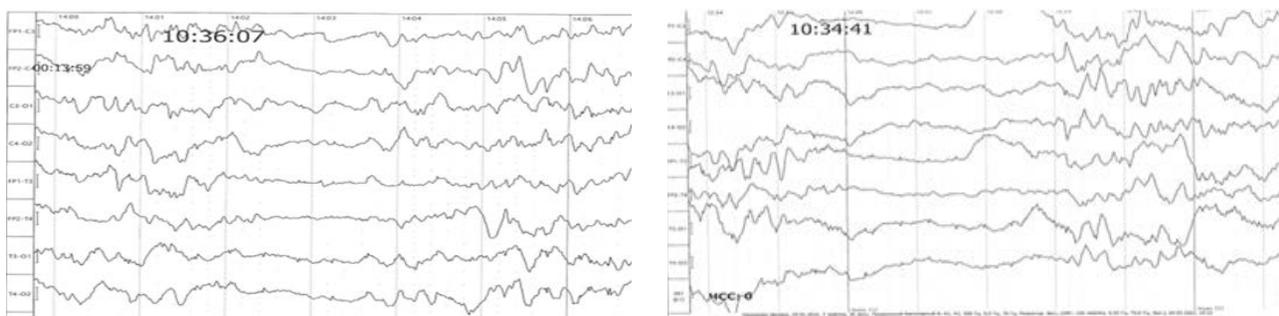


Рис. 1. Формирование паттерна «вспышка — угнетение»

Fig. 1. Formation of the «flash-oppression» pattern

необходимость освещения клинических случаев таких нарушений.

**Целью** настоящей работы является клиничко-генетическое описание случая ранней эпилептической энцефалопатии, обусловленной первичным дефицитом коэнзима Q10 тип 7.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент (девочка) в возрасте 3 месяцев поступила в отделение перинатального центра (ПЦ) в связи с тяжелым течением энцефалопатии с судорожным синдромом. Семейный анамнез по эпилепсии, наследственным заболеваниям ЦНС не отягощен. Ребенок от 6 беременности, 3 преждевременных родов на 32 неделе путем операции кесарева сечения, показаниями для оперативного родоразрешения явились течение преэклампсии у матери, тазовое предлежание и гипоксия плода. Вес при рождении — 1100 г, окружность головы 28 см, оценка по шкале Апгар 5/7/8 баллов. Состояние при рождении тяжелое, обусловленное респираторными нарушениями, незрелостью, перенесенной умеренной асфиксией. В первые 3 суток жизни проводилась неинвазивная респираторная поддержка. На 2 день жизни отмечены судороги (фрагментарные приступы — орально-букально-лингвальные, оральные автоматизмы — сосание, причмокивание, движения языком и клонические пароксизмы мышц шеи и головы), купировались препаратами бензодиазепиновой группы (сибазоном) 0,1 мг/кг/в на введение и фенобарбиталом (5 мг/кг/с). В неонатальном периоде электролитных нарушений, гипогликемии, системных воспалительных изменений, структурной патологии головного мозга по данным краниальной сонографии не выявлено. Обследование на TORCH-инфекции отрицательные. В неонатальном периоде также отмечался синдром угнетения ЦНС, который сохранялся в течение всего периода жизни.

Возобновление судорог произошло в возрасте 1 месяца 5 дней на фоне проводимой антиэпилептической терапии (АЭТ) (фенобарбитал 5 мг/кг/с), характер судорожных приступов сохранялся прежним, дополнительно назначен леветирацетам (15 мг/кг/с). В связи с сохраняющимся синдромом угнетения ЦНС, приступами судорог на фоне про-

водимой АЭТ, ребенок переведен в перинатальный центр (ПЦ) СПб ГПМУ в возрасте 9 недель (пост-концептуальный возраст (ПКВ) 41 неделя).

При поступлении в ПЦ состояние ребенка тяжелое, стабильное. На осмотр реагировала умеренным усилением двигательной активности, бодрствование короткое. Сосала самостоятельно, в весе прибавляла хорошо. Грубых врожденных пороков развития не выявлено. Отмечались множественные малые аномалии развития, а именно — долихоцефалическая форма черепа, высокое готическое небо, уплощение переносицы, гипертелоризм сосков. Черепная иннервация без патологии, кратковременная фиксация взгляда, за предметами не следила, гуления нет. Диффузная гипотония мышц конечностей и аксиальной мускулатуры. Спинальные рефлексы ослабленные, глубокие рефлексы оживленные, без асимметрий. Выявлены миоклонические гиперкинезы в конечностях, которые со временем развития заболевания нарастали и имели тенденцию к генерализации. Отмечалась задержка психомоторного развития. Консультация офтальмолога — глазное дно, оптические среды глаза без патологии.

В ПЦ сохранялись неврологические нарушения на фоне продолжающейся АЭТ: синдром угнетения ЦНС, мышечная гипотония конечностей, нарушение глотания/сосания, судороги (моторные полифокальные клонические приступы с частотой до 10 раз в сутки). После назначения препарата вальпроевой кислоты (депакин — сироп, 20 мг/кг) и отмены леветирацетама отмечалось ухудшение состояния с аггравацией приступов — появились генерализованные тонические моторные приступы с латеральной девиацией глазных яблок и длительными апноэ. На фоне терапии вальпроевой кислотой отмечались гепатотоксические нарушения — умеренная гипераммониемия (78 ммоль/л), умеренная гиперферментемия (АЛТ 103 Ед/л, АСТ 76 Ед/л). В связи с нарастанием респираторных нарушений и генерализацией судорожных приступов ребенок переведен на инвазивную респираторную терапию, проведена коррекция АЭТ (появление гипераммониемии потребовало отмены депакина, выполнено увеличение дозы фенобарбитала 20 мг/кг/с, назначение леветирацетама

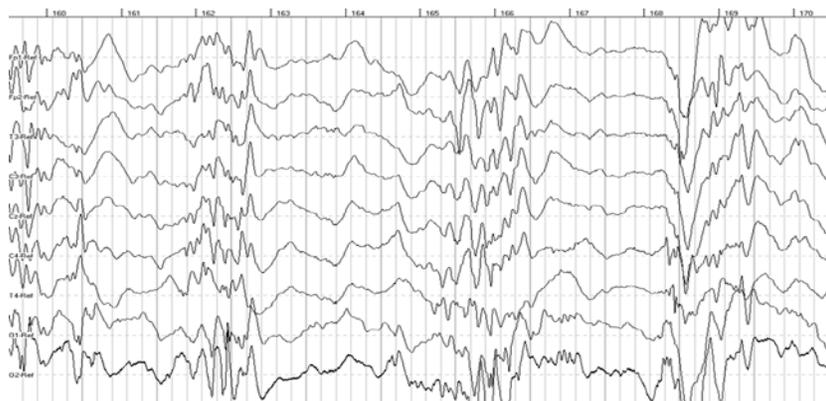


Рис. 2. Интериктальный паттерн «вспышка — угнетение»  
Fig. 2. Interictal «flash-oppression» pattern

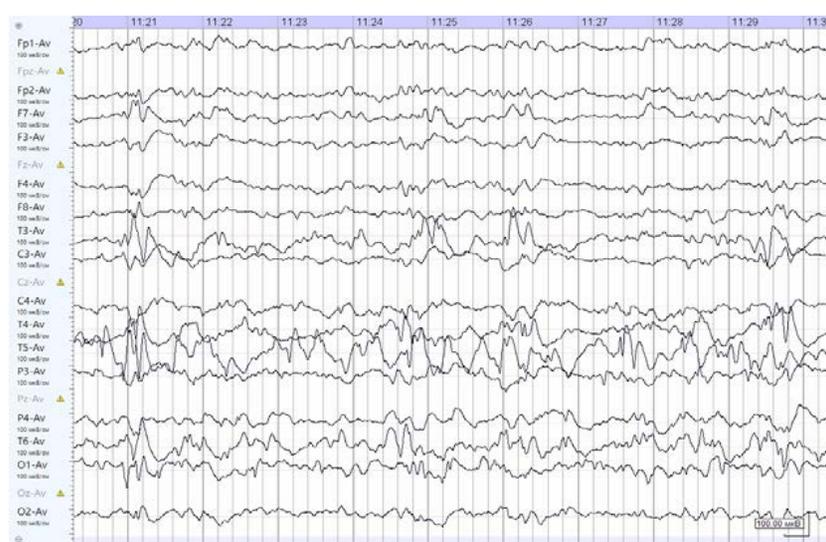


Рис. 3. Трансформация паттерна вспышка-угнетение в региональную эпилептиформную активность. Региональное замедление частота дельта, тета в задневисочных затылочных отведениях обоих полушарий больше левого. Эпилептиформная активность на фоновой ЭЭГ устойчиво регистрируется над задневисочными, затылочными отведениями обоих полушарий с большей амплитудой в отведениях левого полушария в виде вспышек комплексов «острая волна — медленная волна»

Fig. 3. Transformation of the flash-oppression pattern into regional epileptiform activity. Regional deceleration the frequency of delta, theta in the posterior temporal occipital leads of both hemispheres is greater than the left one. Epileptiform activity on the background EEG is steadily recorded over the posterior temporal, occipital leads of both hemispheres with a greater amplitude in the leads of the left hemisphere in the form of flashes of «sharp wave — slow wave» complexes

15 мг/кг/с с последующим наращиванием дозы до 40 мг/кг/с, мидазолам 0.15 мг/кг/ч). При дальнейшем подборе АЭТ выполнен курс гормональной терапии (преднизолон 1 мг/кг/с), назначен топирамат (начальная доза 0,5 мг/кг/с с последующей титрацией до 3,5 мг/кг/с), проведен короткий курс карбамазепина (10 мг/кг/с), диакарба. Необходимо отметить клинико-электрографическую агрессию течения эпилепсии при назначении карбамазепина (учащение судорожных приступов, билатеральная генерализация КОМВ), в связи с чем препарат отменен.

Коррекция АЭТ не позволила купировать приступы судорог. В дальнейшем наблюдались

полиморфные пароксизмальные приступы: полифокальные миоклонии лицевой мускулатуры (причмокивание, зажмуривание глаз конечностей, оральные автоматизмы), генерализованные приступы с открыванием глаз, застыванием взгляда и тоническим напряжением конечностей диафрагмы, гиперсаливация. Отмечался выраженный неврологический дефицит — сохранение синдрома угнетения, нарушение сознания (сопор), диффузная мышечная гипотония, брадикинезия, оживление глубоких рефлексов.

Динамика результатов ЭЭГ мониторинга: при поступлении в ПЦ (в возрасте 9 недель/ПКВ 41 неделя) патологическая активность не реги-

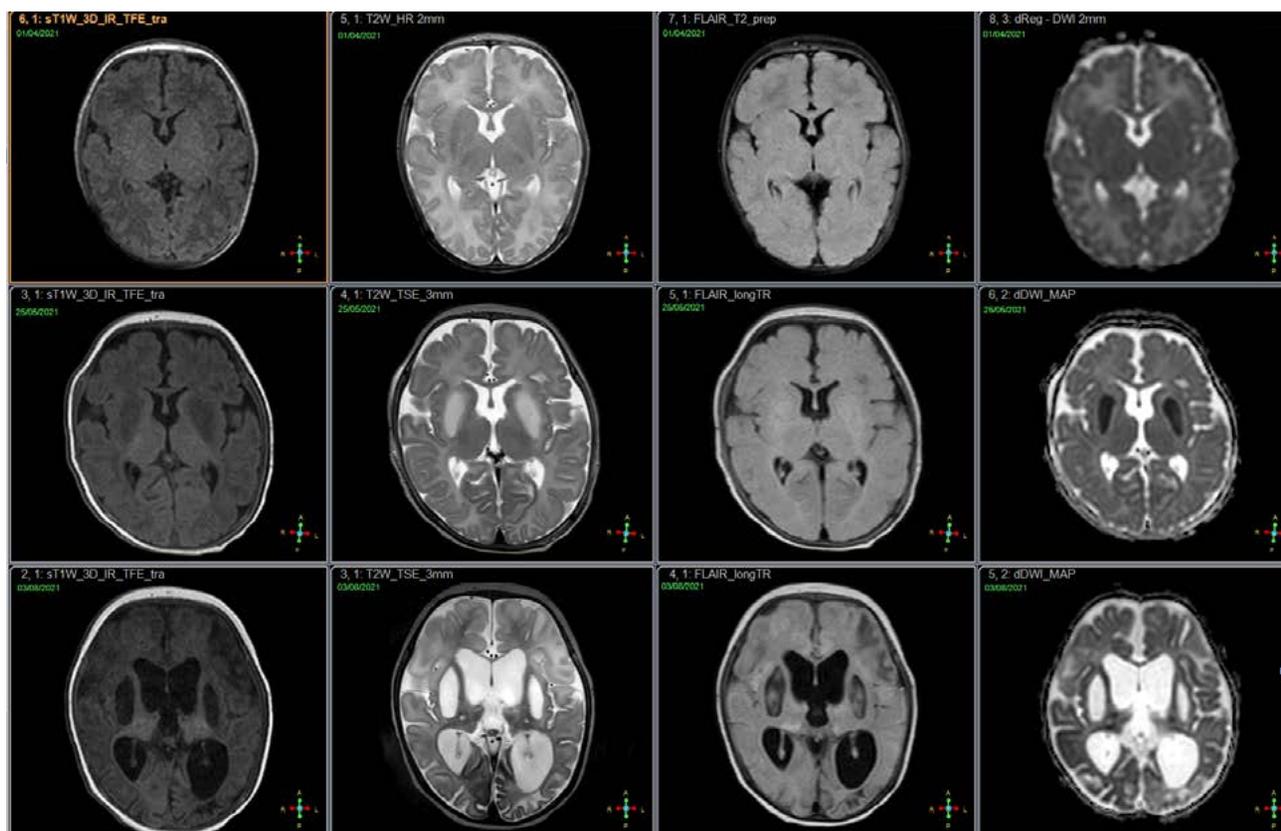


Рис. 4. По данным МРТ на рисунке представлена динамика исследований в строке изображения слева направо T1, T2, FLAIR, карта ДВИ соответственно, в колонке сверху вниз динамика исследований от ранней до исходной с прогрессированием процесса. На представленных изображениях после поступления в ПЦ нет признаков патологических изменений

Fig. 4. According to MRI data, the figure shows the dynamics of studies in the image row from left to right T1, T2, FLAIR, DVI map, respectively, in the column from top to bottom, the dynamics of studies from early to initial with the progression of the process. There are no signs of pathological changes in the presented images after admission to the PC

стрировалась, основной ритм представлен низкоамплитудными волнами в диапазоне 5–9 Гц. В возрасте 13 недель /ПКВ 45 недель появилась патологическая активность в виде участков паттерна «вспышка – подавление», с повышением амплитуды вспышек, и включением в их состав заостренных тета-волн, КОМВ. На 14 неделе жизни/ПКВ 46 недель патологический паттерн «вспышка – подавление» регистрировался на всем протяжении записи, иктальной активности не выявлено. Во время записи ЭЭГ отмечались множественные клинические события в виде вертексной адверсии глазных яблок, всхлипываний, «тарашение глаз», которые не сопровождалась иными электрографическими паттернами.

Супрессивно-взрывной характер ЭБА продолжал регистрироваться до 30 недели жизни, после которой сформировалась уплощенная быстрая активность до 40 мкВ без зональных различий, дифференциации циклов сна и бодрствования не регистрировались. Иктальная активность представлена КОМВ с фокальным началом и диффузным распространением.

Нейровизуализация (рис. 4, 5) – серия МРТ головного мозга позволила оценить динамику

развития структурных церебральных нарушений у пациентки: в возрасте 9 недель выявлена смешанная умеренная заместительная гидроцефалия, расширение периваскулярных пространств в области чечевицеобразного ядра справа.

Вторая МРТ, выполненная в 4 месяца, диагностировала билатеральное поражение базальных ядер (скорлупы и бледного шара) – гиперинтенсивный сигнал Т1ВИ, гипоинтенсивный сигнал Т2ВИ, Flair, с признаками рестрикции диффузии (DWI). Аналогичные изменения сигнала отмечались в области колена внутренней капсулы с 2 сторон. Сохранялось расширение перивентрикулярных пространств. По данным спектроскопии выявлено снижение NAA и повышение липидно-лактатного комплекса от зон изменения МР-сигналов.

В возрасте 6 месяцев отмечалась отрицательная динамика МР-картины головного мозга: в виде нарастания патологических изменений МР-сигналов (повышение интенсивности Т2ВИ, понижения Т1ВИ, Flair) в области базальных ядер – скорлупы, бледного шара, внутренней капсулы с 2 сторон. Атрофически-некротические изменения выявлены по ходу проводящих путей в области покрышки

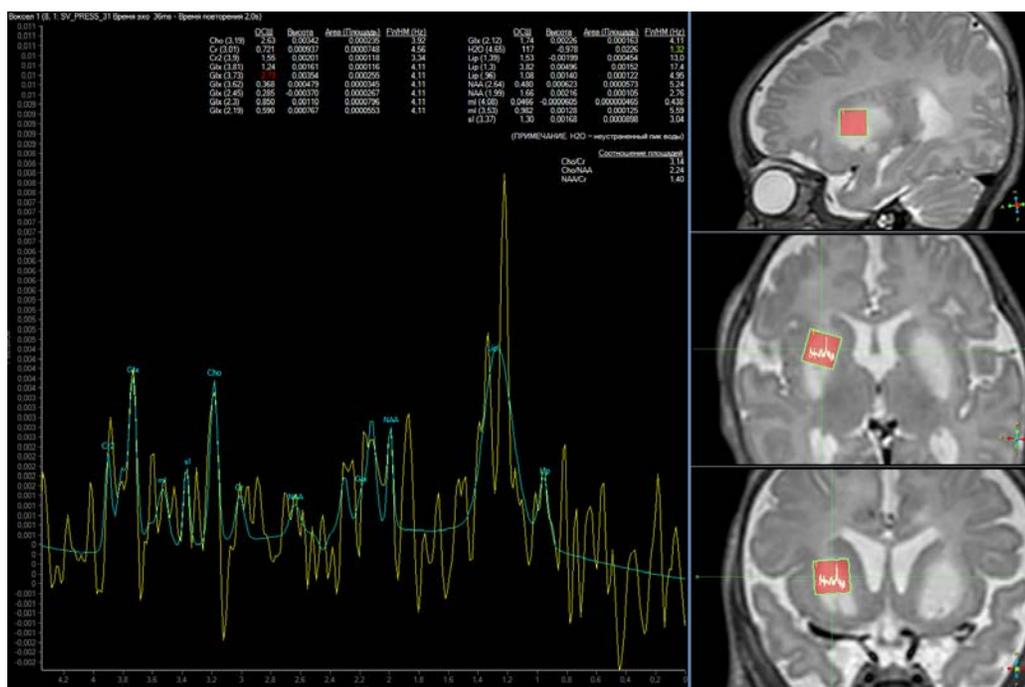


Рис. 5. При исследовании MR H+ (моновоксельная протонная спектроскопия) на область базальных ядер справа. Деформация кривой за счет неполного подавления воды в кистозно измененных базальных ядрах. Результат снижение пиков NAA, высокий пик липидо-лактатного комплекса

Fig. 5. In the study of MR H+ (monovoxel proton spectroscopy) on the region of basal nuclei on the right. Deformation of the curve due to incomplete suppression of water in cystically altered basal nuclei. The result is a decrease in NAA peaks, a high peak of the lipid-lactate complex

мозга и моста — визуализируются ликворные полости. Изменение MR-сигнала от белого вещества лобных, теменных, височных и затылочных долей больших полушарий в виде диффузной гиперинтенсивности на T2ВИ, Flair, и гипоинтенсивности T1ВИ. В субкортикальных отделах визуализируются ликворные полости. Наблюдались прогрессирующие атрофические изменения белого вещества головного мозга с истончением мозолистого тела, развитием гипоплазии мозжечка, нарастание смешанной гидроцефалии.

В динамике было выявлено симметричное нарастание атрофии больших полушарий головного мозга с преимущественным изменением в области лобных и височных долей. При исследовании в динамике отмечались поражение базальных ядер с ограниченной диффузией и кистозными изменениями, атрофия гиппокампов, истончение мозолистого тела, внутренняя заместительная гидроцефалия. Субтенториальная область без признаков поражения на всей серии полученных изображений.

ЭХОКГ, ультразвуковая диагностика внутренних органов и забрюшинного пространства патологии не выявили.

Также отмечалась гиперферментемия на фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты, после отмены которой наблюдались колебания значений АЛТ, АСТ (не превышающая референсных значений более чем в 1,5 раза). Примечательно, что лактат-ацидоза, гипогликемии у пациента за время

наблюдения не выявлено. Выполнена люмбальная пункция — патологических изменений не отмечено (цитоз, белок, глюкоза, электролиты в пределах возрастной нормы).

Во время госпитализации в ПЦ ребенок консультирован генетиком. Методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) проведен анализ спектра ацилкарнитинов и аминокислот в сухих пятнах крови методом газовой хрома-масс-спектрометрии (ГХ-МС) исследован спектр органических кислот мочи. По результатам диагностики выявлены изменения, характерные для нарушения В-окисления жирных кислот: в сухих пятнах крови — повышение глутарилкарнитина (CSDC — 0,6 мкМ/л, референсные значения — до 0,47 мкМ/л), в моче отмечалось увеличение экскреции 2-оксоглутаровой кислоты (1515 ммоль/моль креатинина).

С целью выявления молекулярно-генетической причины заболевания пациенту было выполнено секвенирование экзона на базе лаборатории First Genetics. Для подготовки библиотеки использовалась система целевого обогащения Agilent SureSelect Human All Exon V7 (по протоколу производителя), а затем было проведено секвенирование нового поколения на системе Illumina (MGISEQ-2000). Эффективная глубина покрытия составила 122X, а процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием больше 10X — 96,0%. Полученные данные были обработаны на программном конвейере для биоинформатической

обработки данных полноэкзомного секвенирования. В качестве референсной сборки использовала сборка генома человека GRCh38 (PMID: 28396521). Анализ данных включал поиск вариантов, отличных от референсной сборки генома человека, располагающихся в генах, связанных с направительным диагнозом. Все найденные варианты были классифицированы в соответствии со стандартами и рекомендациями по интерпретации вариантов последовательностей Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) (PMID: 25741868). В результате анализа и интерпретации данных было выявлено 2 гетерозиготных варианта в гене *COQ4*: ранее описанный вариант *COQ4* (9:g.128333565C>T (GRCh38), c.718C>T (ENST00000300452.8); p.Arg240Cys (ENSP00000300452.3), rs143441644) и ранее не описанный вариант *COQ4* (9:g.128325886G>A (GRCh38), c.402 + 5G>A (ENST00000300452.8)). Патогенные биаллельные варианты в гене *COQ4* приводят к развитию аутосомно-рецессивного первичного дефицита коэнзима Q10, тип 7 (OMIM # 616276).

Вариант rs143441644 ранее был описан у пациентов с данным заболеванием в гомозиготном состоянии (PMID: 26185144) и в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими вариантами в гене *COQ4* (PMIDs: 33704555, 26741492, 25658047). Вариант встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.2 (PMID: 32461654) с относительно низкой частотой (25 носителей), располагается в консервативном сайте и может оказывать патогенный эффект на белок как показывает биоинформатический анализ PolyPhen (PMID: 23315928), SIFT (PMID: 12824425), PROVEAN (PMID: 25851949), MutationTaster (PMID: 33893808), LRT (PMID: 19602639). Вариант аннотирован патогенным или вероятно патогенным в базе данных ClinVar 7 лабораториями: variation ID: 189201 (PMID: 29165669). В соответствии с критериями ACMG вариант можно классифицировать как патогенный генетический вариант. Второй выявленный вариант приводит к изменению в 4 интроне из 8 интронов в донорном сайте сплайсинга и, согласно предсказанию биоинформатических алгоритмов varSEAK (www.varSEAK.bio, developed by JSI medical systems GmbH, Ettenheim, Germany) и SpliceAI (PMID: 30661751), с высокой вероятностью приведет к разрушению этого донорного сайта, что может привести к потере функции соответствующей копии гена. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.2 и не описан в литературе. Согласно критериям ACMG его можно классифицировать как вариант с неизвестным клиническим значением. Обнаруженные варианты в гене *COQ4* могут формировать компаунд-гетерозиготу и приводить к соответствующему фенотипу, однако сегрегационный анализ в этом исследовании не проводился.

Учитывая течение заболевания, клиническую картину (раннее начало респираторных нарушений, фармакорезистентные полиморфные судороги с ранним неонатальным началом, тяжелое неврологическое состояние – синдром угнетения ЦНС, синдром мышечной гипотонии, миоклонические гиперкинезы, грубая ЗППР); данные ЭЭГ (формирование патологических паттернов – вспышка-подавление, эпилептиформные и иктальные изменения в структуре уплощения основного ритма ЭБА), структурные изменения головного мозга (некротически-атрофические изменения базальных ядер, белого вещества больших полушарий, мозжечка, проводящих путей головного мозга), особенности клинко-электрографического и параклинического (умеренная гипераммониемия) ответа на терапию препаратами вальпроевой кислоты, результаты молекулярно-генетической диагностики, установлен следующий диагноз: энцефалопатия развития с эпилепсией/генетическая ранняя эпилептическая энцефалопатия, фармакорезистентное течение, с двухсторонним некрозом базальных ядер, ассоциированная с первичным дефицитом коэнзима Q 10, тип 7 (OMIM # 616276).

Исходя из патогенеза заболевания была предпринята попытка метаболической коррекции нарушений дыхательной цепи митохондрий (III комплекс) восстановленной формой коэнзима Q (убихинол), который является кофактором для ферментов митохондрий. Однако проводимая комплексная терапия (антиэпилептическая, заместительная, поддерживающая) не привела к положительным изменениям, и ребенок в возрасте 6,5 месяцев при переводе в стационар по месту жительства погиб.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Первичный дефицит CoQ10 представляет собой генетически гетерогенную группу редко встречающихся аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся снижением уровней кофермента Q10 в тканях или культивируемых клетках. На сегодняшний день известно не менее 9 генов, биаллельные патогенные варианты, в которых приводят к нарушению биосинтеза кофермента Q10 (*COQ2*, *COQ4*, *COQ6*, *COQ7*, *COQ8A*, *COQ8B*, *COQ9*, *PDSS1*, *PDSS2* – в совокупности называемых «гены COQ») [6].

Коэнзим Q (CoQ), также известный как убихинон, представляет собой гидрофобный компонент электрон-транспортной цепи митохондрий и функционирует как переносчик электронов в метаболических процессах, таких как окислительное фосфорилирование,  $\beta$ -окисление жирных кислот и метаболизм холина [7]. Кроме того, CoQ является общим липофильным антиоксидантом, который участвует в защите от самоокисления липидов и регенерации витамина E, еще одного низкомолекулярного антиоксиданта (рис. 6, 8) [8].

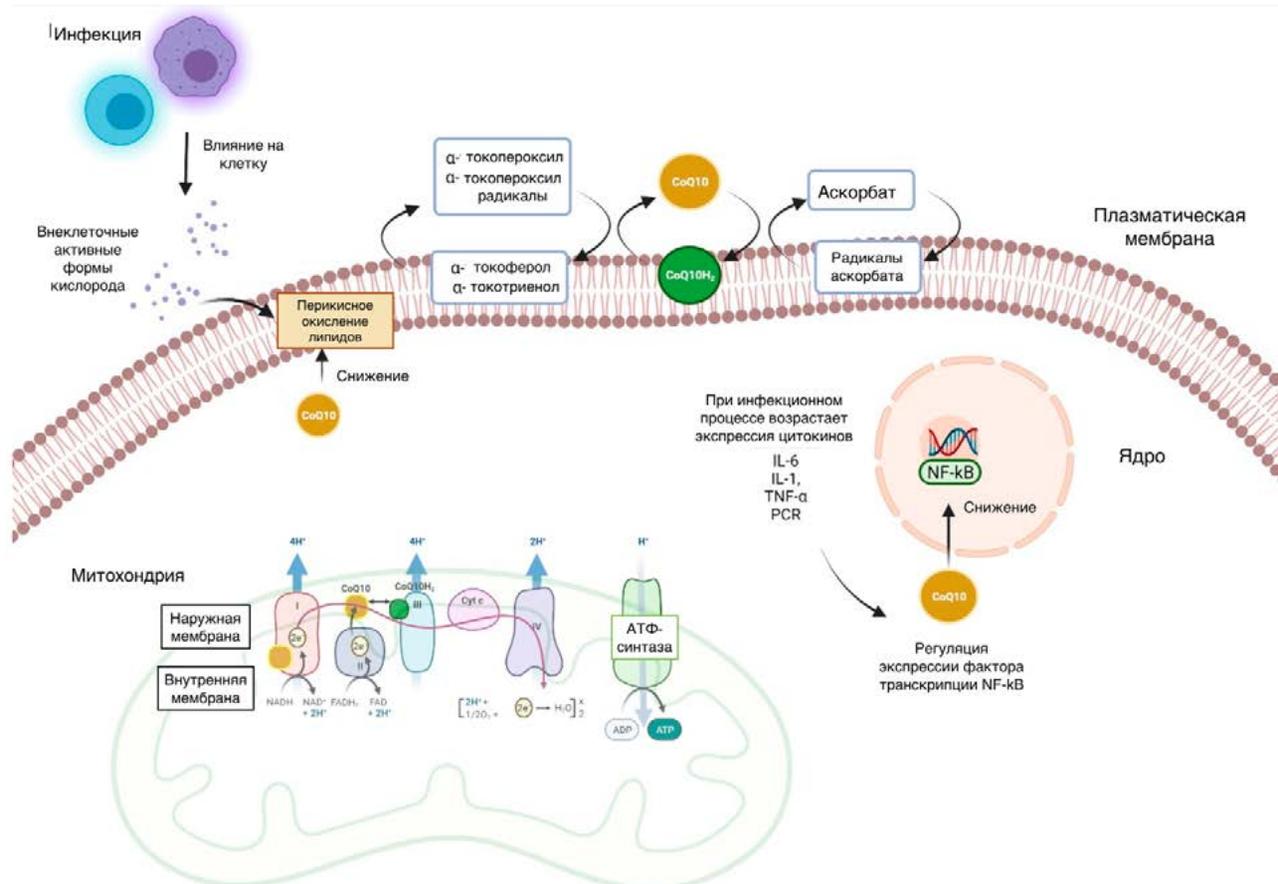


Рис. 6. Биологическая роль коэнзима Q10 (описание в тексте) [8]  
 Fig. 6. The biological role of coenzyme Q10 (description in the text) [8]

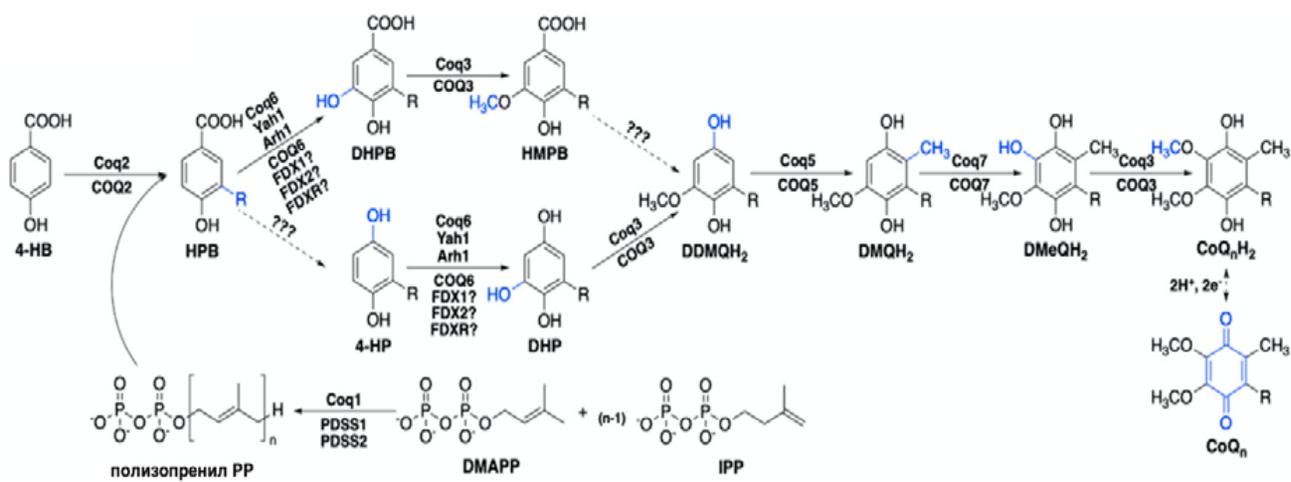


Рис. 7. Биосинтез коэнзима Q10 (описание в тексте) [9]  
 Fig. 7. Biosynthesis of coenzyme Q10 (description in the text) [9]

Совсем недавно было также установлено, что CoQ играет роль в подавлении ферроптоза [9].

У человека биосинтез CoQ начинается с 4-гидроксибензойной кислоты, производного тирозина. Основная часть биосинтеза CoQ происходит в митохондриальном матриксе, где по крайней мере 13 полипептидов COQ, кодируемых ядерными генами (PDSS1, PDSS2, COQ2-COQ7, COQ8A (ADCK3), COQ8B (ADCK4), COQ9, COQ10A и

COQ10B), связаны с внутренней митохондриальной мембраной (рис. 7). Полипептиды COQ3 – COQ7 и COQ9 собираются в высокомолекулярный комплекс, называемый комплексом CoQ [9].

Мутации в генах, кодирующих полипептиды CoQ, приводят к первичному дефициту CoQ10, так как напрямую влияют на биосинтез CoQ. Это редкое ауто-сомно-рецессивное состояние, сопровождающееся очень вариабельными клиническими проявлениями,

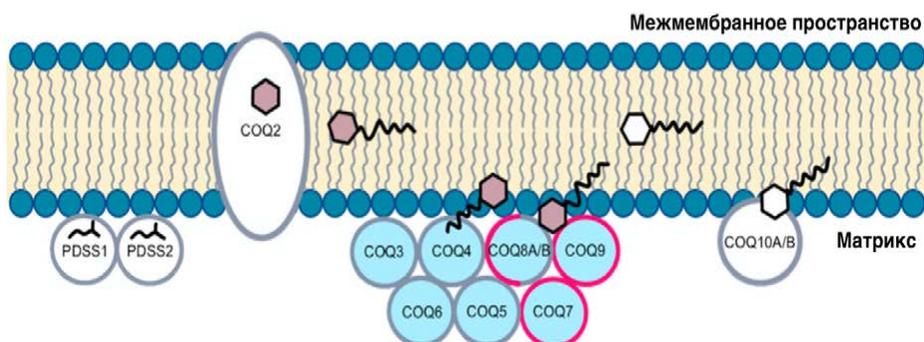


Рис. 8. Комплекс коэнзима Q10 на внутренней мембране митохондрий (описание в тексте) [9]  
Fig. 8. Coenzyme Q10 complex on the inner membrane of mitochondria (description in the text) [9]

начиная от изолированных патологий, например, почек или центральной нервной системе (ЦНС), до фатальных мультисистемных расстройств [10]. Клинический полиморфизм может быть связан как с другими генетическими и негенетическими факторами, так и с различными уровнями тканеспецифичной экспрессии, а также и различной степенью патогенности для каждого патогенного варианта и их сочетанием (генотипом). Системы и ткани, на которые обычно влияет первичный дефицит CoQ10, включают ЦНС, сердце, периферическую нервную систему (ПНС), почки и мышцы (рис. 9).

Некоторые более редкие проявления могут включать поражение легких, печени, щитовидной железы и более общие метаболические или сердечно-сосудистые нарушения [7].

На сегодняшний день в литературе описано около 200 пациентов с первичным дефицитом CoQ10, охватывающим мутации в 10 из 14 генов, кодирующих полипептиды COQ. Кроме того, вторичный дефицит CoQ10 может быть результатом старения или лечения статинами, а также связан с мутациями в таких генах, как *APTX*, *BRAF*, *ETFDH* и *MUT*, которые не связаны напрямую с биосинтезом CoQ10. В настоящее время единственным методом лечения дефицита CoQ10 является экзогенная добавка высоких доз CoQ10 (5–50 мг/кг/сут). Однако терапевтические преимущества экзогенных добавок ограничены из-за крайней гидрофобности и низкой биодоступности CoQ10. Дотация CoQ10 может только замедлить или остановить прогрессирование заболевания [12, 13].

Нарушение функции гена *COQ4* (9q34.11) ассоциировано с фенотипом синдрома Альперса — Гуттенлохера, синдромом Лея, дефицитом пируватдегидрогеназного комплекса. Для заболеваний характерна широкая вариабельность клинической картины. У большинства пациентов с состояниями, ассоциированными с геном *COQ4* (выявленными компаунд-гетерозиготными или гомозиготными патогенными вариантами, отмечается раннее начало заболевания с развитием энцефалопатии (грубая задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, судорожный синдром, патологический ритм ЭЭГ), респираторными нарушениями,

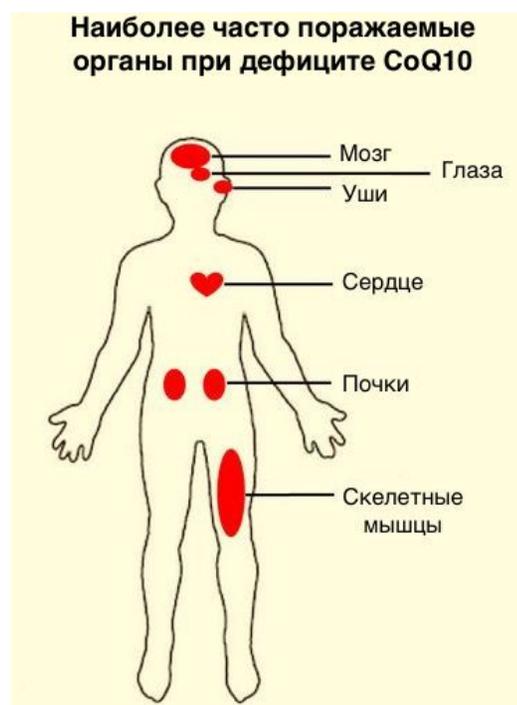


Рис. 9. Наиболее часто поражаемые органы при дефиците CoQ10 [11]  
Fig. 9. The most frequently affected organs in deficiency CoQ10 [11]

отсутствием поражения почек, тяжелой кардиомиопатией, летальным исходом. Описаны пациенты, у которых наблюдались неонатальные судороги, энцефалопатия, атрофические изменения головного мозга [14], в других ведущих проявлениями в клинической картине отмечены ранняя атаксия и невропатия [15]. Также представлены сведения о нескольких пациентах с патогенными вариантами гена *COQ4*, у которых в раннем неонатальном периоде отмечалась тяжелая кардиореспираторная недостаточность, приведшая к летальному исходу в первые дни после рождения, в 2 случаях выявлена повышенная секреция 2-оксоглутаровой кислоты в моче [16]. У нашего пациента также отмечена патологическая экскреция 2-оксоглутаровой кислоты (1515 ммоль/моль креатинина).

Эпилептические приступы у пациентов с первичными митохондриальными нарушениями ха-

рактируются комбинацией различных типов пароксизмов, как и у представленного пациента. ЭЭГ изменения наблюдаются у 90 % больных, включают замедление основной активности, эпилептиформной активностью в межиктальный период и фокальными и полифокальными иктальными изменениями [17]. У нашего пациента выявлены значимые изменения ЭБА с 13 недели жизни – формирование патологического паттерна «вспышка – подавление» с последующей трансформацией в выраженное замедление основной активности и регистрацией иктальной активности. Примечательно, что патологическое изменение ЭБА появилось значительно позже клинического проявления эпилептических приступов.

В клинической картине приведенного случая помимо тяжелого эпилептического синдрома отмечались неврологические нарушения, характерные для митохондриальных дисфункций – мышечная гипотония, грубая задержка ПМР. Отдельные авторы отмечают у детей раннего возраста с первичными митохондриальными нарушениями наряду с фармакорезистентной тяжелой эпилепсией и мышечной гипотонией появления миоклонических гиперкинезов, которые считаются также обязательным признаком первичных митохондриальных заболеваний [18]. У нашего пациента также наблюдались миоклонические гиперкинезы, которые по мере развития заболевания имели отрицательную динамику.

Для пациентов с заболеваниями, ассоциированными с геном *COQ4*, характерны структурные изменения головного мозга. Ряд МР-исследований головного мозга выявил у индивидуумов с патогенными биаллельными вариантами гена *COQ4* и ранним началом манифестации энцефалопатии (неонатальный период) атрофические церебральные изменения, развитие микроцефалии [19]. У нашего пациента некротические изменения базальных ядер (двухстороннее поражение скорлупы, бледного шара) диагностированы только в возрасте 4 месяцев (по результатам первого МРТ исследования головного мозга структурных изменений выявлено не было). В 6 месяцев отмечалась выраженная отрицательная динамика с обширным повреждением белого и серого вещества больших полушарий, мозжечка, ствола мозга. Некротические изменения базальных ядер, обнаруженные у нашего пациента, сходны со структурными изменениями головного мозга, которые описаны у пациентов раннего возраста с болезнью Лея, ассоциированной с геном *COQ4* [20].

## ВЫВОДЫ

Представленное описание клинического случая дефицита коэнзима Q10 демонстрирует фенотипическое разнообразие нозологических форм, ассоциированных с нарушением функции гена *COQ4*. Ключевыми симптомами в данном примере стали

такие неспецифические проявления, как: эпилептическая энцефалопатия, выраженная мышечная гипотония, изменение чечевицеобразных ядер, атрофические изменения головного мозга, супрессивный тип ЭЭГ. Важно отметить, отсутствие основных клинико-биохимических изменений, характерных для митохондриальных заболеваний (за исключением умеренной гипераммониемии, индуцированной введением препаратов вальпроевой кислоты), а также отсутствие положительного эффекта заместительной метаболической терапии. Идентификация данной формы эпилептической энцефалопатии стала возможной благодаря широкому использованию новых методов молекулярно-генетической диагностики моногенных заболеваний.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stenton S. L., Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis // *EBioMedicine*. – 2020. – Vol. 56. – P. 102784. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102784.
2. Tan J., Wagner M., Stenton S. L. et al. Lifetime risk of autosomal recessive mitochondrial disorders calculated from genetic databases // *EBioMedicine*. – 2020. – Vol. 54. – P. 102730.
3. Wesol-Kucharska D., Rokicki D., Jezela-Stanek A. Epilepsy in mitochondrial diseases-current state of knowledge on aetiology and treatment // *Children*. – 2021. – Vol. 8. – P. 532. DOI: 103390.
4. Lim A., Thomas R. H. The mitochondrial epilepsies // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2020. – Vol. 24. – P. 47–52.
5. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A. et al. Operational classification of seizure types by the International League against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58. – P. 522–530.
6. Marbois B., Gin P., Gulmezian M., Clarke C. F. The yeast Coq4 polypeptide organizes a mitochondrial protein complex essential for coenzyme Q biosynthesis // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2009. – Vol. 1791, № 1. – P. 69–75.
7. Gherardi G., Corbioli G., Ruzza F., Rizzuto R. CoQ10 and resveratrol effects to ameliorate aged-related mitochondrial dysfunctions // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – P. 4326. DOI: 10.3390/nu14204326.

8. Sifuentes-Franco S., Sanchez-Marcias D. C., Carrillo-Ibarra S. et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Infectious Diseases // *Healthcare*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. 487. DOI: 10.3390/healthcare10030487.

9. Wang S., Jain A., Novales N. A. et al. Predicting and Understanding the Pathology of Single Nucleotide Variants in Human COQ Genes // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11. – P. 2308. DOI: 10.3390/antiox11122308.

10. Alcázar-Fabra M., Rodríguez-Sánchez F., Trevisson E., Brea-Calvo G. Primary Coenzyme Q deficiencies: A literature review and online platform of clinical features to uncover genotype-phenotype correlations // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 167, № 1. – P. 141–180.

11. Wang Y., Hekimi S. The efficacy of coenzyme Q10 treatment in alleviating the symptoms of primary coenzyme Q10 deficiency: a systematic review // *J Cell Mol Med*. – 2022. – Vol. 26, № 17. – P. 4635–4644. DOI: 10.1111/jcmm.17488.

12. Wesól-Kucharska D., Rokicki D., Jezela-Stanek A. Epilepsy in mitochondrial diseases – current state of knowledge on aetiology and treatment // *Children*. – 2021. – Vol. 8. – P. 532. DOI: 10.3390/children8070532.

13. Campisi L., La Motta C. The use of the Coenzyme Q10 as a food supplement in the management of fibromyalgia: a critical review // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11, №10. – P. 1969. DOI: 10.3390/antiox11101969.

14. Chung W. K., Martin K., J alas C. et al. Mutations in COQ4, an essential component of coenzyme Q biosynthesis, cause lethal neonatal mitochondrial encephalomyopathy // *J Med Genet*. – 2015. – Vol. 52. – P. 627–35.

15. Bosch A. M., Kamsteeg E.-J., Rodenburg R. J. et al. Coenzyme Q10 deficiency due to a COQ4 gene defect causes childhood-onset spinocerebellar ataxia and stroke-like episodes // *Mol. Genetics and Metabolism Report*. – 2018. – Vol. 17. – P. 19–21.

16. Brea-Calvo G., Haack T. B., Karall D. et al. COQ4 Mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency // *The American J of Human Genetics*. – 2015. – Vol. 96. – P. 309–317.

17. Ticci C., Sicca F., Ardisson A. et al. Mitochondrial epilepsy: A cross-sectional nationwide Italian survey // *Neurogenetics*. – 2020. – Vol. 2. – P. 87–96.

18. Lopprione P., Gomes F., Montano V. et al. Mitochondrial epilepsy, a challenge for neurologists // *Inf J. Ned Sci*. – 2022. – Vol. 23. – P. 13216. DOI: 103390.

19. Sondheimer N., Newson S., Cameron J. M. et al. Novel recessive mutations in COQ4 cause severe infantile cardiomyopathy and encephalopathy associated with CoQ10 deficiency // *Mol Genetics and Metabolism Report*. – 2017. – Vol. 12. – P. 23–27.

20. Yu M. H., Tsang M. H., Lai S. et al. Primary coenzyme Q10 deficiency-7: expanded phenotypic spectrum and a founder mutation in southern Chinese // *NPJ Genom Med*. – 2019. – Vol. 4. – P. 18. DOI: 10.1038/s41525-019-009s.

4. Lim A., Thomas R. H. The mitochondrial epilepsies // *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2020;24:47–52.

5. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A. et al. Operational classification of seizure types by the International League against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. 2017;58:522–530.

6. Marbois B., Gin P., Gulmezian M., Clarke C. F. The yeast Coq4 polypeptide organizes a mitochondrial protein complex essential for coenzyme Q biosynthesis // *Biochim. Biophys. Acta*. 2009;1791(1):69–75.

7. Gherardi G., Corbioli G., Ruzza F., Rizzuto R. CoQ10 and resveratrol effects to ameliorate aged-related mitochondrial dysfunctions // *Nutrients*. 2022;14:4326. DOI: 10.3390/nu14204326.

8. Sifuentes-Franco S., Sanchez-Marcias D. C., Carrillo-Ibarra S. et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Infectious Diseases // *Healthcare*. 2022;10(3):487. DOI: 10.3390/healthcare10030487.

9. Wang S., Jain A., Novales N. A. et al. Predicting and understanding the pathology of single nucleotide variants in human COQ genes // *Antioxidants*. 2022;11:2308. DOI: 10.3390/antiox11122308.

10. Alcázar-Fabra M., Rodríguez-Sánchez F., Trevisson E., Brea-Calvo G. Primary Coenzyme Q deficiencies: a literature review and online platform of clinical features to uncover genotype-phenotype correlations // *Free Radical Biology and Medicine*. 2021;167(1):141–180.

11. Wang Y., Hekimi S. The efficacy of coenzyme Q10 treatment in alleviating the symptoms of primary coenzyme Q10 deficiency: a systematic review // *J Cell Mol Med*. 2022;26(17):4635–4644. DOI: 10.1111/jcmm.17488.

12. Wesól-Kucharska D., Rokicki D., Jezela-Stanek A. Epilepsy in mitochondrial diseases – current state of knowledge on aetiology and treatment // *Children*. 2021;8:532. DOI: 10.3390/children8070532.

13. Campisi L., La Motta C. The use of the coenzyme Q10 as a food supplement in the management of fibromyalgia: a critical review // *Antioxidants*. 2022;11(10):1969. DOI: 10.3390/antiox11101969. 2022.

14. Chung W. K., Martin K., J alas C. et al. Mutations in COQ4, an essential component of coenzyme Q biosynthesis, cause lethal neonatal mitochondrial encephalomyopathy // *J Med Genet*. 2015;52:627–35.

15. Bosch A. M., Kamsteeg E.-J., Rodenburg R. J. et al. Coenzyme Q10 deficiency due to a COQ4 gene defect causes childhood-onset spinocerebellar ataxia and stroke-like episodes // *Mol. Genetics and Metabolism Report*. 2018;17:19–21.

16. Brea-Calvo G., Haack T. B., Karall D. et al. COQ4 mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency // *The American J of Human Genetics*. 2015;96:309–317.

17. Ticci C., Sicca F., Ardisson A. et al. Mitochondrial epilepsy: A cross-sectional nationwide Italian survey // *Neurogenetics*. 2020;2:87–96.

18. Lopprione P., Gomes F., Montano V. et al. Mitochondrial epilepsy, a challenge for neurologists // *Inf J. Ned Sci*. 2022;23:13216. DOI: 103390.

19. Sondheimer N., Newson S., Cameron J. M. et al. Novel recessive mutations in COQ4 cause severe infantile cardiomyopathy and encephalopathy associated with CoQ10 deficiency // *Mol Genetics and Metabolism Report*. 2017;12:23–27.

20. Yu M. H., Tsang M. H., Lai S. et al. Primary coenzyme Q10 deficiency-7: expanded phenotypic spectrum and a founder mutation in southern Chinese // *NPJ Genom Med*. 2019;4:18. DOI: 10.1038/s41525-019-009s.

## REFERENCES

1. Stenton S. L., Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis // *EBioMedicine*. 2020;56:102784. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102784.

2. Tan J., Wagner M., Stenton S. L. et al. Lifetime risk of autosomal recessive mitochondrial disorders calculated from genetic databases // *EBioMedicine*. 2020;54:102730.

3. Wesol-Kucharska D., Rokicki D., Jezela-Stanek A. Epilepsy in Mitochondrial Diseases -Current State of Knowledge on Aetiology and Treatment // *Children*. 2021;8:532. DOI: 103390.

### Информация об авторах

**Мелашенко Татьяна Владимировна**, врач — детский невролог высшей категории, ПЦ (перинатальный центр), Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6693-8710; **Лаптиев Сергей Александрович**, кандидат биологических наук, врач-генетик КДЦ (клинико-диагностический центр), ассистент кафедры медицинской биологии и генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0004-0163-0271; **Малеков Дамир Асиятович**, врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики №1, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия); **Фомина Мария Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии с курсами акушерства-гинекологии ФП ДПО, врач детский невролог высшей категории, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия); **Новоселова Ольга Григорьевна**, кандидат медицинских наук, врач-генетик, зав. МГЦ (медико-генетический центр), Детская городская клиническая больница им. Н. Ф. Филатова (Москва, Россия); **Биканов Роман Андреевич**, генетик-биолог, зав. Медико-генетической лаборатории Ферст Генетик (Москва, Россия); **Цибульская Дарья Сергеевна**, кандидат биологических наук, ведущий специалист отдела биоинформатики Диджитал Дженомикс (Москва, Россия); **Смирнова Анна Викторовна**, научный сотрудник Диджитал Дженомикс (Москва, Россия).

### Information about authors:

**Melashenko Tatyana V.**, Pediatric Neurologist of the Highest Category, Perinatal Center, St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6693-8710; **Laptiev Sergey A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Geneticist of the Clinical and Diagnostic Center, Assistant of the Department of Medical Biology and Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0004-0163-0271; **Malekov Damir A.**, Radiologist, Head of the Department of Radiation Diagnostics № 1, St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia); **Fomina Marina Y.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neonatology with Courses of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Pediatric Neurologist of the Highest Category, St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia); **Novoselova Olga G.**, Cand. of Sci. (Med.), Geneticist, Head of Medical and Genetic Center, N.F. Filatov Children's City Hospital (Moscow, Russia); **Bikanov Roman A.**, Geneticist and Biologist, Head of Medical and Genetic Laboratory «First Genetics» (Moscow, Russia); **Tsibulskaya Daria S.**, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Specialist of the Bioinformatics Department of «Digital Genomics» (Moscow, Russia); **Smirnova Anna V.**, Research Fellow at «Digital Genomics».