

**Значение соотношения генотипа и фенотипа заболевания для установления клинического диагноза «синдром Драве» (на примере клинических случаев)**

**Научный руководитель – Гамирова Римма Габдульбаровна**

***Мардугалямова Мария Викторовна***

*Аспирант*

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Кафедра генетики, Казань, Россия

*E-mail: marimarichen@mail.ru*

Введение. Синдром Драве – генетический синдром, относящийся к редким моногенным эпилептическим энцефалопатиям, характеризующийся тяжелыми, зачастую фармакорезистентными приступами, которые сопровождаются когнитивными, двигательными и поведенческими нарушениями.

Более чем в 80% случаев причиной его возникновения является мутация *de novo* в одном из аллелей гена SCN1A, который кодирует  $\alpha$ -субъединицу потенциалзависимого ионного канала NaV1.1. Также существуют данные по мутациям в PCDH19 – гене, кодирующем протокадгерин-19, и мутациям в GABRG2, SCN1B, GABRA1, STXBP1 (наиболее редким).

Цель. Анализ собственных клинических случаев и имеющих в литературе данных в отношении генотипа и фенотипа SCN1A-ассоциированных заболеваний.

Материалы и методы. В базах PubMed и Google Scholar отобраны публикации с информацией о клинических случаях SCN1A- и PCDH19-ассоциированных заболеваний, вызванных различными типами мутаций. Данные сопоставлены с собственными клиническими случаями (гетерозиготные варианты мутации в гене SCN1A: с.5324Т>С у девочки 6 лет, с.4266Т>А (нонсенс) у девочки 5,5 лет).

Результаты. По данным обзора при ранних усекающих мутациях и мутациях в сайтах сплайсинга чаще наблюдается тяжёлая степень умственной отсталости и более тяжёлый эпилептический фенотип синдрома Драве, чем у пациентов с миссенс-мутациями гена SCN1A. У носителей PCDH19-мутации чаще наблюдается клиника аутизма, чем у носителей мутаций SCN1A.

Анализ собственных клинических случаев:

1. Девочка 6 лет, дебют приступов в 5 мес., первоначальный диагноз: криптогенная мультифокальная эпилепсия, статусное течение. Задержка психоречевого и моторного развития. Получала терапию различными ПЭП, приступы сохранялись.

В результате клинического секвенирования экзона в возрасте 1,5 лет обнаружен патогенный гетерозиготный вариант в гене SCN1A с.5324Т>С, ассоциированный в том числе с синдромом Драве. Выставлен диагноз «синдром Драве», назначена патогенетически обусловленная терапия – стирипентол.

2. Девочка, 5,5 лет, дебют приступов в 5 мес., первоначальный диагноз: генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс. С начала приступов получала терапию различными ПЭП, приступы сохранялись. С 4 лет –отставание в психоречевом и моторном развитии.

В результате полноэкзомного секвенирования в возрасте 4 лет обнаружен вариант (rs863225035) в гетерозиготном состоянии в 21 экзоне (из 26) гена SCN1A. Данный патогенный вариант ассоциирован с GEFS+ 2 типа и семейными фебрильными судорогами. Тем не менее при сопоставлении с клинической картиной заболевания был выставлен диагноз «синдром Драве», назначена патогенетически обусловленная терапия – стирипентол.

Заключение. Генетический анализ играет ключевую роль в диагностике редких моногенных эпилептических энцефалопатий, в том числе синдрома Драве. Однако в ряде случаев диагноз не согласуется с результатами секвенирования и может быть выставлен с опорой на клиническую симптоматику. Разрешающей способности анализа может быть недостаточно для полного объяснения этиологии заболевания.