

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Семейный случай
недостаточности
декарбоксилазы
L-ароматических
аминокислот**

NEUROMUSCULAR 4

ТОМ 12 2 0 2 2

**АБВ
ПРЕСС**

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-88-98



Семейный случай недостаточности декарбоксилазы L-ароматических аминокислот

О.Б. Кондакова, К.А. Казакова, А.А. Лялина, Н.В. Лапшина, А.А. Пушков, Н.Н. Мазанова, Ю.И. Давыдова, Д.И. Гребенкин, И.В. Канивец, К.В. Савостьянов

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119296 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Контакты: Ольга Борисовна Кондакова kondakova.ob@nczd.ru

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) – редкое аутосомно-рецессивное нейрометаболическое заболевание, обусловленное генерализованным комбинированным дефицитом серотонина, дофамина, норадреналина и адреналина. Заболевание характеризуется мышечной гипотонией, задержкой моторного развития, окулогирными кризами, расстройствами вегетативной нервной системы. Лабораторная диагностика дефицита AADC в России основана на определении концентрации 3-О-метилдофамина в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии, а также поиске патогенных вариантов в гене *DDC* методом секвенирования по Сэнгеру либо высокопроизводительного секвенирования.

Терапия дефицита AADC включает комбинацию препаратов, улучшающих образование дофамина, тормозящих его обратный захват и увеличивающих остаточную активность фермента. Препаратами 1-й линии являются селективные агонисты дофамина, ингибиторы моноаминоксидазы типа В и препараты витамина В₆.

Представлен собственный клинический опыт наблюдения и лечения пациентов с недостаточностью AADC. На фоне комбинированной терапии пиридоксаль-5-фосфатом, прамипексолом и селегилином наблюдалось улучшение состояния пациента. Впервые была достигнута выраженная положительная динамика на фоне терапии пиридоксаль-5-фосфатом.

Ключевые слова: дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, окулогирные кризы, мышечная гипотония, мышечная дистония, 3-О-метилдофамин, пиридоксаль-5-фосфат, апстаза

Для цитирования: Кондакова О.Б., Казакова К.А., Лялина А.А. и др. Семейный случай недостаточности декарбоксилазы L-ароматических аминокислот. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):88–98. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-88-98

Family case of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

O.B. Kondakova, K.A. Kazakova, A.A. Lyalina, N.V. Lapshina, A.A. Pushkov, N.N. Mazanova, Yu.I. Davydova, D.I. Grebenkin, I.V. Kanivets, K.V. Savostyanov

National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia

Contacts: Olga Borisovna Kondakova kondakova.ob@nczd.ru

Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency is rare autosomal recessive neurometabolic disorder. It caused by generalized combined deficiency of serotonin, dopamine, norepinephrine and adrenaline. This disorder is characterized by muscular hypotonia, motor development delay, oculogyric crises and impairment of the autonomic nervous system.

Laboratory diagnostic of AADC deficiency in Russian Federation includes determination of the concentration of 3-O-methyldopamine in dried blood spots by tandem mass spectrometry and molecular analysis of the *DDC* gene by Sanger sequencing or next generation sequencing.

Therapy of AADC deficiency includes combination of drugs which increase the formation of dopamine, inhibit its reuptake and increase the residual activity of the enzyme. The first-line drugs are selective dopamine agonists, monoamine oxidase inhibitors of type B and vitamin B₆ supplements.

We present the case of management and treatment of patients with AADC deficiency. The patient's condition was improved by using of combination therapy with pyridoxal-5-phosphate, pramipexole and selegiline. Significant positive dynamics was achieved on pyridoxal-5-phosphate therapy for the first time.

Keywords: deficiency of aromatic L-amino acid decarboxylase, aromatic L-amino acid decarboxylase, oculogyric crises, hypotonia, dystonia, 3-O-methyldopamine, pyridoxal-5-phosphate, upstaza

For citation: Kondakova O.B., Kazakova K.A., Lyalina A.A. et al. Family case of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(4):88–98. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-88-98

Недостаточность декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) (OMIM: 608643) – редкое наследственное нейрометаболическое заболевание, обусловленное нарушением обмена нейромедиаторов, с аутосомно-рецессивным типом наследования. Клиническая картина обусловлена генерализованным комбинированным дефицитом серотонина, дофамина и других катехоламинов (адреналина и норадреналина) и характеризуется мышечной гипотонией, задержкой моторного развития, окулогирными кризами (ОГК), расстройствами вегетативной нервной системы [1–4].

Заболевание впервые описано К. Хайленд и П. Клейтон в 1990 г. у 2 монозиготных близнецов [2]. Сегодня диагностировано уже более 320 пациентов с дефицитом AADC [1]. Точная частота заболевания до сих пор неизвестна. Примерная частота дефицита AADC, оцениваемая по данным неонатального скрининга, составляет 1:42 000 [5]. Данные по соотношению полов противоречивы, среди заболевших в большинстве случаев преобладают мальчики [2–4].

Фермент AADC кодируется геном *DDC*, расположенным на коротком плече хромосомы 7, в хромосомной области 7p12.2–p12.1 [3, 6]. AADC – это пиридоксаль-фосфатзависимый фермент, отвечающий за декарбоксилирование L-3,4-дигидроксифенилаланина (L-DOPA) и 5-гидрокситриптофана (5-HTP) при образовании нейромедиаторов дофамина и серотонина соответственно, что, в свою очередь, опосредованно влияет на образование норэпинефрина и эпинефрина [4, 7, 8].

Заболевание имеет широкий фенотипический спектр [4, 9] и варьирует от тяжелых форм с грубой задержкой моторного развития, ранней мышечной гипотонией, двигательными нарушениями и вегетативной дисфункцией (до 70 % случаев) до умеренных (13 %) и легких форм (5 %) с преимущественно вегетативными симптомами, при которых пациенты способны разговаривать и ходить самостоятельно [3, 4, 10].

Симптомы возникают, как правило, в первые месяцы жизни [3], средний возраст манифестации – 2,7 мес [2]. Описаны неонатальные проявления, включающие мышечную гипотонию, трудности с сосанием, птоз век, гипогликемию, нарушение послеродовой адаптации [11].

Двигательные нарушения являются ведущим клиническим признаком дефицита AADC и включают мышечную гипотонию, чаще осевую (95 %), гипертонус конечностей (44 %), дистонию (53 %), инфантиль-

ный паркинсонизм, гипо- и брадикинезию, задержку моторного развития (дети позже начинают держать голову, сидеть, ползать и стоять) [9, 12].

Окулогирные кризы – устойчивое дистоническое сопряженное и обычно восходящее отклонение глаз, продолжающееся от нескольких секунд/минут до нескольких часов – 2-й по частоте симптом при дефиците AADC, который встречается у пациентов всех возрастов в 78–97 % случаев [3, 4]. В основе ОГК лежит нарушение как дофаминергической, так и холинергической системы. Часто ОГК сопровождаются также непроизвольными движениями лица, шеи, туловища или конечностей. Примерно у 1/4 пациентов симптомы ОГК ограничены областью головы и шеи, а у остальных захватывают туловище и конечности. ОГК могут быть первым симптомом болезни. Тяжелые ОГК могут быть причиной распространенной дистонии всего тела и угрожать жизни пациента. Как правило, самые тяжелые ОГК встречаются в раннем детстве, с возрастом их тяжесть и частота снижается [3, 13–15]. ОГК – ключевой клинический признак дефицита AADC и других нарушений нейромедиаторного обмена: дефицита тирозингидроксилазы, синдрома дефицита дофамина-вого транспортера, ВН4-дефицитной гиперфенилаланинемии [15]. Кризы также могут быть обусловлены побочным эффектом лекарственных препаратов (например, нейролептиков), поражением ствола головного мозга (при энцефалите или рассеянном склерозе), их необходимо дифференцировать от распространенных тонических отклонений глаз в контексте эпилептических припадков, от окулярных тиков и пароксизмального тонического закатывания глаз [16].

Нарушение нервно-психического развития и поведения встречается в 35 % случаев. Характерны чрезмерная раздражительность, дисфория, плаксивость, аутистические черты поведения. У некоторых пациентов описан регресс моторных и психических навыков [4].

Вегетативные нарушения при дефиците AADC представлены гиперсаливацией, гипергидрозом, птозом век, температурной нестабильностью, диареей, запорами, гастроэзофагеальным рефлюксом, нарушениями сна, респираторной дисфункцией, заложенностью носа, апноэ во сне. Больше половины пациентов имеют трудности с питанием. Один из частых симптомов – нарушения сна, которые имеют тенденцию меняться в зависимости от возраста пациента: для младенцев

характерна чрезмерная сонливость, в то время как у детей старше 2 лет наблюдается бессонница [1, 3, 4, 9, 11].

Эндокринные нарушения включают повышение уровня пролактина, гипогликемию и дефицит гормона роста. Повышение уровня пролактина обусловлено нарушением образования дофамина, поскольку последний является ингибитором его секреции. Гипогликемия, как правило, интермиттирующая, развивается или усугубляется на фоне интеркуррентной инфекции [3, 4] (см. таблицу).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга не обнаруживает специфических изменений при дефиците AADC и не является информативной [4].

Заподозрить заболевание можно по сочетанию двигательных нарушений, особенно мышечной гипотонии, ОГК, задержки моторного развития с вегетативной дисфункцией и изменениями состояния пациента

в течение суток, особенно при нормальных показателях МРТ головного мозга [3, 4].

По данным литературы, средний возраст постановки диагноза недостаточности AADC составляет 3,2 года [4]. Лабораторная диагностика дефицита AADC основана на нескольких биохимических и молекулярно-генетических тестах: определении нейромедиаторов в спинномозговой жидкости, анализе специфического фермента в плазме, секвенировании гена *DDC* и определении концентрации 3-О-метилдофамина (3-ОМД) в сухих пятнах крови при скрининге на недостаточность AADC [2, 6, 17].

В настоящее время в России лабораторная диагностика дефицита AADC, как и многих других наследственных болезней обмена, состоит из 2 этапов [18, 19]. На 1-м этапе проводится определение концентрации 3-ОМД в сухих пятнах крови методом тандемной

Сравнительная частота клинических симптомов при дефиците AADC по данным литературы, %

Comparative incidence of clinical symptoms in AADC deficiency by publications, %

Параметр Parameter	Brun, 2010 (n = 78)	Wassenberg, 2017 (n = 117)	Pearson, 2020 (n = 64)	Rizzi, 2022 (n = 261)
Мышечная гипотония Muscular hypotonia	95	78	75	73
Мышечная дистония Muscular dystonia	53	54	—	—
Окулогирные кризы Oculogyric crises	86	78	97	67
Гипокинезия Hypokinesia	32	34	—	42
Задержка развития Developmental delay	63	72	62	72
Трудности с питанием, глотанием Feeding and swallowing problems	42	—	54	19
Дизартрия, трудности с речью Dysarthria, speech difficulties	41	—	—	—
Бессонница Insomnia	37	—	86	37
Раздражительность Irritability	35	—	44	—
Гипергидроз Hyperhidrosis	65	—	44	—
Заложенность носа Nasal congestion	31	—	42	—
Гиперсаливация Hypersalivation	41	—	—	—
Температурная нестабильность Temperature instability	29	—	—	—
Птоз век Ptosis	39	—	—	26
Сонливость Drowsiness	—	—	50	—

масс-спектрометрии с высокоэффективной жидкостной хроматографией, на 2-м этапе — подтверждающая молекулярно-генетическая диагностика методом секвенирования по Сэнгеру.

По данным литературы, большинство пациентов с дефицитом AADC получают стандартную терапию [4]. Приводим схему лечения, которая имеет ограниченную эффективность, но тем не менее позволяет улучшить состояние большинства больных с недостаточностью AADC. Обычно пациент нуждается в комбинации из препаратов разных групп: улучшающих образование дофамина, тормозящих его захват и увеличивающих остаточную активность фермента. Общие принципы лечения, которых следует придерживаться, подразумевают поэтапное введение препаратов, индивидуальный подбор дозы и последовательность, т. е. постепенное медленное увеличение и снижение дозы препаратов [2–4].

Препаратами 1-й линии являются селективные агонисты дофамина, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO) типа В и препараты витамина В₆ [4, 9]. Пиридоксаль-5-фосфат (pyridoxal 5'-phosphate, PLP) — активная форма пиридоксина (витамина В₆), которая является кофактором AADC, что определяет его применение у данной группы пациентов. Существует 2 формы витамина В₆: пиридоксин и PLP. Пиридоксин является чаще всего используемым препаратом для лечения дефицита AADC (80 % пациентов получали его в разных схемах терапии) благодаря своей низкой цене и доступности [3]. Положительная динамика при этом зарегистрирована у 38 % пациентов [9], тогда как о значительном улучшении состояния сообщается только у 7 % больных [3]. Зарубежные публикации содержат информацию о единичных пациентах, принимающих PLP без очевидного клинического улучшения состояния [4]. В России PLP не является лекарственным средством, что следует учитывать при назначении данной формы.

По данным мировой литературы, более 50 % пациентов с дефицитом AADC достигли улучшения состояния при использовании комбинации агонистов дофаминовых рецепторов и ингибиторов MAO [9]. Агонисты дофаминовых рецепторов (ропинирол, прамипексол, бромокриптин и др.) непосредственно активируют постсинаптические рецепторы дофамина, что в результате приводит к стимуляции дофаминергической передачи в центральной нервной системе (ЦНС). Препараты этой группы позволяют улучшить контроль произвольных движений, уменьшить мышечную гипотонию, а также частоту и тяжесть ОГК, облегчить проявления вегетативных симптомов [2].

Ингибиторы MAO типа В (селегилин, паргилин и пр.) преимущественно связывают MAO типа В, окисляющую катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин), и образуют метаболиты (амфетамин, метамфетамин), подавляющие обратный захват дофамина

в синапсах. В результате этого повышается концентрация дофамина в ЦНС и устраняется его дефицит. Таким образом, ингибиторы MAO предотвращают распад дофамина и серотонина, тем самым повышая доступность моноаминов. По данным литературы, у 1/3 пациентов на фоне терапии ингибиторами MAO повышалась активность, улучшались мышечный тонус и произвольные движения [3, 4]. Однако в России данная группа препаратов зарегистрирована для ограниченного круга нозологий, что требует информирования родителей пациента.

Дополнительные симптоматические средства, применяемые для лечения дефицита AADC, включают антихолинергические препараты, мелатонин, бензодиазепины, блокаторы α -адренорецепторов, препараты фолиевой кислоты, назальные сосудосуживающие средства [4].

В 2022 г. European Medicines Agency (EMA) был одобрен препарат для терапии пациентов в возрасте старше 18 мес с генетически подтвержденным дефицитом AADC — эладокаген эксупарвовек (апстаза). Эладокаген эксупарвовек представляет собой рекомбинантный аденоассоциированный вирус типа 2, содержащий кДНК гена *DDC* человека. Введение препарата осуществляется посредством нейрохирургической стереотаксической операции, при которой эладокаген эксупарвовек вводится в область стриатума головного мозга. В результате переноса гена, кодирующего выработку фермента AADC, в головном мозге повышается образование дофамина и серотонина, что способствует улучшению двигательных и когнитивных навыков у пациентов. Преимущество генной терапии заключается в том, что препарат непосредственно вводится в участок мозга, в котором действует фермент AADC [20–22]. У всех пациентов с дефицитом AADC, получивших терапию эладокагеном эксупарвовек, отмечается развитие новых функций и навыков, а также улучшение имеющихся когнитивных и двигательных функций [9, 20].

Клинические признаки у пациентов с моноаминовыми нейромедиаторными нарушениями сходны с симптомами, наблюдающимися при других неврологических нарушениях, что часто приводит к поздней диагностике заболевания. Дифференциальный диагноз следует проводить с последствиями структурного поражения вещества головного мозга (детский церебральный паралич (ДЦП), последствия гипоксии и ишемии, объемные новообразования головного мозга и пр.), эпилептическими энцефалопатиями, дегенеративными заболеваниями с пароксизмальными нарушениями, нервно-мышечными заболеваниями и другими наследственными болезнями обмена веществ (в том числе нарушениями обмена витамина В₆ и его производных).

В первую очередь дифференциальный диагноз следует проводить с другими нарушениями обмена нейромедиаторов в головном мозге, такими как дефицит

тирозингидроксилазы. Дифференцировать данные заболевания на основании клинической картины затруднительно из-за сходства большинства симптомов: задержки моторного развития, осевой мышечной гипотонии, гипокинезии, ОГК, мышечного гипертонуса в конечностях, птоза век, гипергидроза и слюнотечения, флуктуации клинических проявлений на протяжении суток [15]. Отличительными признаками являются наличие различных по рисунку пароксизмальных состояний и отсутствие стойкого положительного ответа на терапию препаратами леводопы в начале лечения. Исключением является ДОФА-нечувствительная форма при дефиците тирозингидроксилазы, при которой отсутствует ответ на небольшие дозы препаратов леводопы. Правильный диагноз помогают поставить проведение биохимического скрининга на 3-ОМД и подтверждающая генетическая диагностика.

Недостаточность AADC необходимо дифференцировать с гиперкинетической и атонически-астатической формами ДЦП. Сходными симптомами являются задержка темпов моторного и психоречевого развития, судороги, двигательные нарушения, представленные мышечной гипотонией и дистонией. Отличительными симптомами при дефиците AADC являются ОГК, вегетативные симптомы и типичные изменения состояния пациента в течение суток. Помощь в диагностике оказывает МРТ головного мозга, при которой у пациента с ДЦП выявляются структурные нарушения ЦНС (гипоксический-ишемический или постгеморрагический характер) или врожденные пороки развития головного мозга.

По данным литературы, у 27 % пациентов с дефицитом AADC ошибочно диагностировали эпилепсию [3]. Судороги являются редким симптомом при дефиците AADC и регистрируются в 8 % случаев [4]. ОГК и дистонические атаки могут расцениваться специалистами как приступы судорог. Дифференцировать эпилептические припадки от неэпилептических помогает видео-ЭЭГ-мониторинг с учетом анамнеза и клинических признаков болезни.

Симптомами, характерными как для недостаточности AADC, так и для митохондриальных заболеваний, являются мышечная гипотония, птоз век и судороги. Для митохондриальных болезней характерны специфические изменения по данным МРТ головного мозга, наличие лактат-ацидоза при ряде форм, отсутствие ОГК и флуктуации симптомов в течение суток.

Дефицит AADC может имитировать многие нервно-мышечные болезни, например врожденные миастенические синдромы и миопатии. Клиническими признаками, характерными для обоих состояний, являются мышечная гипотония, птоз век и утомляемость. При проведении дифференциального диагноза с группой нервно-мышечных болезней в первую очередь следует обращать внимание на наличие мышечной слабости, контрактур суставов, дыхательных наруше-

ний, которые нехарактерны для нарушений нейромедиаторного обмена. Выявление специфических для нервно-мышечной патологии изменений при стимуляционной и/или игольчатой миографии и проведение молекулярно-генетической диагностики позволяют поставить точный диагноз.

Приводим результаты собственных наблюдений 2 пациентов с дефицитом AADC из одной семьи.

Клинический случай

Пациент А. в возрасте 6 мес поступил в отделение патологии раннего детского возраста ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с жалобами на пароксизмальные состояния в виде вытягивания рук, запрокидывания головы с частотой несколько раз в сутки, эпизоды заведения взгляда вверх, задержку моторного и психоречевого развития, повышенную сонливость, неустойчивый стул, постоянную заложенность носа, гиперсаливацию, птоз (рис. 1).

Ребенок от 5-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, анемии I степени. Роды 5-е, срочные, оперативные, путем планового кесарева сечения. Масса тела при рождении 2688 г, длина тела 48 см, окружность головы 32 см, окружность груди 31 см. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов.

В родословной: девочка от 1-й беременности имела схожую клиническую симптоматику, умерла в возрасте 6 лет. В семье есть еще 2 здоровых детей. Брак не кровнородственный.

Раннее психомоторное развитие с выраженной задержкой: ребенок на момент первой госпитализации самостоятельно не удерживает голову при вертикализации, не переворачивается, посаженный корпус не удерживает, но при этом гулит, улыбается, дифференцирует своих



Рис. 1. Гипомимия, птоз век и гиперсаливация у пациента с дефицитом AADC в возрасте 10 мес

Fig. 1. Hypomimia, eyelid ptosis and hypersalivation in a patient with AADC deficiency at the age of 10 months

и чужих. Родители впервые обратили внимание на эпизоды заведения головы и глаз вверх и в стороны в возрасте 2,5 мес. Сначала длительность приступов составляла 1,5–2,0 ч с периодичностью каждые 1–2 дня. По мере прогрессирования болезни продолжительность приступов увеличилась до 4–5 ч с периодичностью каждые 3 дня.

При электроэнцефалографии (ЭЭГ) на момент дебюта приступов отмечалась эпилептиформная активность в левых задневисочно-затылочных отделах с низким индексом представленности. По месту жительства назначена вальпроевая кислота в дозе 205 мг/сут, без клинического эффекта.

Через месяц в связи с сохраняющимися эпизодами заведения взора и присоединившимися пароксизмальными состояниями в виде напряжения и вытягивания рук продолжительностью до 30–60 мин, а также периодическими резкими вздрагиваниями (по типу рефлекса Моро) в терапию добавлен леветирацетам 400 мг/сут, также без эффекта. При повторной ЭЭГ эпилептогенный генез пароксизмов был подвергнут сомнению, поскольку во время исследования отмечались заведение головы и глаз влево, тоническое напряжение рук, но при этом эпилептиформной активности не зарегистрировано.

В возрасте 5 мес по данным ЭЭГ в состоянии бодрствования эпилептиформная активность не зарегистрирована, во сне — зарегистрирована с невысоким индексом представленности в центральной лобной области. Зарегистрировано 5 эпизодов ритмичного подергивания левой руки с отведением головы и глаз вправо в течение 5–8 с. ЭЭГ-паттерн — высокоамплитудная дельта-активность биокипитально.

Поскольку на фоне проводимой противоэпилептической терапии положительной динамики не получено, в возрасте 7 мес по месту жительства вальпроевая кислота была заменена на окскарбазепин в дозе 180 мг/сут, также без положительной динамики.

С 1-го месяца жизни отмечалась периодическая диарея. Во 2-м полугодии жизни диарея сменилась запорами.

До поступления в клинику ребенку были проведены следующие генетические анализы: исследование кариотипа, тандемная масс-спектрометрия (аминокислоты, ацилкарнитины органических кислот), энзимодиагностика частых лизосомных болезней накопления; исключены хромосомные болезни, аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального β -окисления жирных кислот, частые лизосомные болезни накопления.

При поступлении в клинику при осмотре: физическое развитие среднее, гармоничное; асимметрия черепа, практически постоянная заложенность носа, гиперсаливация, склонность к запорам, в остальном без особенностей. В неврологическом статусе: грубая задержка психомоторного развития, голову держит неуверенно, не переворачивается, не сидит, выраженная диффузная мышечная гипотония с высокими сухожильными рефлексам без расширения рефлексогенных зон, мышечная дистония больше в верхних конечностях с дистоническими установками

кистей рук, орофациальная дистония, птоз век, больше выраженный слева. При осмотре периодические ОГК, сопровождающиеся ритмическими подергиваниями верхних конечностей, раскидыванием рук в стороны (по типу рефлекса Моро), периодическими резкими откидываниями головы и корпуса назад по типу «опистотонической» позы.

У ребенка отмечался сниженный интерес к окружающему, зрительный контакт кратковременный, быстро истощался. Голосовая активность на протяжении дня представлена маломодулированными вокализациями. При эмоционально-речевом обращении на ласковый голос матери мимика оживлялась, мальчик смотрел на нее, прислушивался, после длительной речевой и сенсорной стимуляции возникали голосовые реакции. Отмечены повышенная сонливость и истоцаемость на протяжении дня к вечеру. Большую часть суток мальчик спал (суммарно около 20 ч в сутки с 3 эпизодами дневного сна). Матери иногда приходилось будить мальчика, чтобы покормить.

На протяжении дня у ребенка наблюдалось несколько вариантов пароксизмальных состояний. Первый вариант — типичные ОГК (рис. 2) продолжительностью от 1–2 до 15–20 мин, иногда сопровождающиеся орофациальной дистонией с открыванием рта и опистотонической позой с запрокидыванием головы, подергиваниями в руках. При этом ребенок находился в сознании, реагировал на прикосновение и обращенную речь, продолжал сосать соску.

Второй вариант приступов — состояния по типу дистонических атак, в течение которых ребенок находился в вынужденном положении с поворотом головы и корпуса в одну сторону (без глазодвигательных нарушений), продолжительностью 15–20 мин и более). Такие эпизоды возникали до нескольких раз в сутки. При этом до окончания приступа мать не могла вернуть ребенка



Рис. 2. Окулогирный криз у пациента с дефицитом AADC

Fig. 2. Oculogiric crisis in patient with AADC deficiency

в исходное положение, но ребенок находился в сознании, реагировал на голос и улыбался.

Третий вариант приступов — пароксизмальные состояния длительностью до 4–5 ч, которые возникли у мальчика в возрасте 2,5 мес, их продолжительность и периодичность изменялись по мере прогрессирования болезни. Описанный вариант приступа всегда возникал во второй половине дня или ночью, когда ребенок был уставшим. Иногда приступы провоцировались зрительными раздражителями и эмоциональным перенапряжением (например, встречей со знакомыми людьми, выходом на прогулку, кратковременным просмотром телевизора). Эти многочасовые состояния начинались с обмякания, замедления движений, утраты активной деятельности, фиксации взора в одну сторону без потери сознания, нарастания мышечной гипотонии. При этом ребенок находился в сознании, реагировал на мать, мог принимать пищу. Далее ребенок засыпал и с утра просыпался в нормальном состоянии.

В отделении в возрасте 6 мес проведен видео-ЭЭГ-мониторинг сна и бодрствования: частота основной активности не замедлена относительно возрастной нормы. Функциональные пробы не вызвали патологических изменений корковой ритмики. Сон дифференцирован на стадии и фазы. Физиологические паттерны сна сформированы. За время исследования эпилептиформной активности эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано. МРТ головного мозга не выявила структурной патологии. По результатам обследования ребенку начали отменять противосудорожную терапию из 2 препаратов (сначала отменен окскарбазепин), начата инфузионная терапия пиридоксина гидрохлоридом в дозе 100 мг/сут. При выписке рекомендованы постепенная отмена 2-го противосудорожного препарата (леветирацетам) и постоянный прием пиридоксина в дозе 100 мг/сут *per os* с разделением на 2 приема. Для уточнения диагноза ребенок направлен на полноэкзомное секвенирование.

Секвенирование полного экзона выявило в гене *DDC* нуклеотидный вариант с.1040G>A (chr7:50476625C>T), приводящий к аминокислотному варианту p.Arg347Gln в гомозиготном состоянии, описанный ранее [2, 3].

Повторная госпитализация в отделение патологии раннего детского возраста ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в возрасте 10 мес. При поступлении отмечена минимальная положительная динамика в моторном развитии: ребенок дольше удерживает голову, периодически переворачивается на живот. Сохраняются выраженная задержка психомоторного развития и симптомы со стороны вегетативной нервной системы (сонливость, заложенность носа, гиперсаливация) и птоз век. Пароксизмальные эпизоды сохраняются с той же частотой.

Во время госпитализации в лаборатории медицинской геномики была проведена валидация выявленного варианта в гене *DDC* у ребенка и его родителей методом секве-

нирования по Сэнгеру. Выявленный гомозиготный нуклеотидный вариант с.1040G>A (p.Arg347Gln) подтвержден у пробанда, а его родители являются гетерозиготными носителями.

Определение концентрации 3-ОМД в сухих пятнах крови выявило значительное превышение концентрации метаболита — 1181,60 нг/мл (норма ≤305 нг/мл).

Таким образом, на основании клинической картины, данных биохимического и молекулярно-генетического исследования ребенку установлен диагноз дефицита *AADC*.

Проведена коррекция медикаментозной терапии: постепенная отмена леветирацетама под контролем ЭЭГ. В медикаментозную терапию включены PLP в дозе 100 мг/сут в 2 приема, через несколько дней добавлен стимулятор дофаминергической передачи в ЦНС прамипексол 0,125 мг по 1/12 табл/сут (0,005 мг/кг/сут) с постепенной титрацией дозы. Все препараты назначены *off-label* с информированием и с письменного согласия родителей ребенка. На фоне введения в терапию PLP отмечено выраженное улучшение состояния ребенка уже в первые 2 сут: значительно уменьшились птоз век, сонливость, вялость, на несколько часов сократился дневной сон, снизилась частота ОГК, ребенок стал активнее, эмоциональнее, появился интерес к окружающему, участились вокализации. Мальчик выписан из стационара с положительной динамикой, с рекомендациями постепенного повышения дозы прамипексола и добавлением в терапию селегилина гидрохлорида.

В анамнезе отмечалась положительная динамика в виде приобретения устойчивого контроля головы, переворота, попыток подъема корпуса в положение на животе, при вертикализации и поддержке под мышками — попыток ходьбы с хорошим выносом ноги, увеличения заинтересованности окружающим миром и игрушками, вокализациями в ответ на речь со стороны взрослого, формирования устойчивого зрительного контакта. Со слов родителей, мальчик стал меньше спать и больше двигаться, рассматривает игрушки и картинки. Сократилась длительность акинетических приступов (максимально до 2–3 ч) с цикличностью 1 раз в 3 дня. На фоне положительной динамики также возрос мышечный тонус по экстрапирамидному типу, отмечены усиление и учащение дистонических атак в виде многочасовых вынужденных поворотов головы к правому плечу и дистонических установок рук, без утраты сознания. Также при вокализациях (попытках коммуникации с окружающими) стали отмечаться и постепенно нарастать насильственные движения в виде широкого открывания рта и запрокидывания головы. Со слов матери, в возрасте 1 года 2 мес ребенок перенес острую респираторную вирусную инфекцию (возможно, вызванную COVID-19), сопровождающуюся повышением температуры тела, с последующим регрессом приобретенных в межгоспитальный период моторных навыков, учащением дистонических приступов, нарастанием гиперсаливации и птоза.

При госпитализации в отделение патологии раннего детского возраста ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в возрасте 1 года 3 мес состояние пациента с минимальной положительной динамикой относительно последней госпитализации. Ребенок самостоятельно не продолжительно удерживает голову, переворачивается, активно взаимодействует с окружающими, гулит. Обращает на себя внимание деформация черепа в виде скошенного справа затылка, требующего ортопедической коррекции.

Значительно сократились частота и продолжительность ОГК. Сохраняются редкие эпизоды заведения взгляда вверх в течение суток длительностью несколько секунд, реже стали наблюдаться приступы в виде поворота головы; эпизоды с утратой активных движений длительностью до 1,5–2,0 ч продолжаются с прежней частотой, при активных вокализациях наблюдаются насильственное открывание рта и выраженная гиперсаливация.

В терапию добавлен ингибитор МАО селегилина гидрохлорид 5 мг (из расчета 0,1 мг/кг/сут) по 1/5 табл за 2 приема в сутки (утром и в обед), с постепенной титрацией дозы на 0,1 мг/кг/сут через 2 нед. В медикаментозной терапии продолжен прием PLP и прамипексола в соответствующих рекомендованных дозах. С учетом регресса моторных навыков на фоне перенесенного инфекционного заболевания ребенку рекомендовано проведение инфузионной терапии в период болезни, включающей пиридоксин и глюкозу. Мать ребенка обучена измерению глюкозы в крови домашним глюкометром, ребенку рекомендован контроль уровня глюкозы в крови в течение суток во время болезни, перелетов и активной физической реабилитации, профилактика длительных промежутков между приемами пищи в период интеркуррентных инфекций.

В межгоспитальный период мальчик перенес коклюш с затяжным течением, с повторным регрессом моторных навыков (ранее данные рекомендации по ведению пациента в условиях интеркуррентных заболеваний соблюдены не были).

Следующая госпитализация в отделение патологии раннего детского возраста ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в возрасте 1 года 8 мес. При поступлении в отделение отмечается грубая задержка психомоторного развития: мальчик плохо держит голову, не переворачивается, не сидит посаженный, отмечается выраженная диффузная мышечная гипотония, выражены сонливость, птоз век. Значительно изменились характер и периодичность акинетических приступов: их длительность сократилась до 30 мин, но они стали ежедневными или с частотой через день. Обращало на себя внимание наличие лающего затяжного кашля, значительно истощающего пациента, особенно в ночные часы. Проведен кардиореспираторный мониторинг, патологических отклонений не выявлено. С целью купирования навязчивого кашля перед сном назначен паглюферал.

По данным литературы, у пациентов, имеющих патогенный вариант в L-ДОФА-связывающем сайте AADC, наблюдается значительное улучшение состояния при назначении препаратов леводопы [4]. Поэтому в медикаментозную терапию был добавлен комплексный препарат леводопы и карбидопы (наком). Со 2-х суток приема препарата в дозе 15 мг/сут по леводопе (1/16 табл накома) отмечалось значительное повышение мышечного тонуса, ребенок хорошо удерживает голову вертикально, уменьшился птоз, бьет ногами по поверхности, пытается манипулировать руками. Выписан с положительной динамикой, с рекомендациями по дальнейшему увеличению дозы накома до 30 мг 2 раза в сутки по леводопе под контролем невролога и активной двигательной реабилитации.

За время всего периода динамического наблюдения за мальчиком особое внимание обращает на себя волнообразное течение болезни в зависимости от соматического состояния. При интеркуррентных заболеваниях, несмотря на продолжающуюся медикаментозную терапию с ранее положительной динамикой, происходит регресс приобретенных навыков и последующее длительное их восстановление. Впервые с приемом препаратов леводопы у пациента появились активные целенаправленные движения в руках и попытка манипулировать руками. Преобладавшая ранее диффузная мышечная гипотония постепенно стала сменяться повышенным по пластическому типу мышечным тонусом и дистоническими атаками. Заложенность носа требует постоянного применения сосудосуживающих капель и в последующем оперативного лечения (подслизистая вазотомия). Запоры беспокоят значительно реже, чаще всего — после смены диеты.

По данным медицинской документации, **старшая сестра пробанда** поступила в отделение психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в возрасте 1 года 6 мес (2008 г.) с жалобами на судороги в виде заведения глаз наверх, иногда сопровождающиеся жевательными движениями, тоническими подергиваниями, движениями по типу взмахов руками и ногами по несколько раз в течение дня, задержку психомоторного развития, сонливость, вялость.

Раннее моторное развитие без особенностей. После плановой вакцинации в возрасте 3 мес отмечался регресс моторных навыков, появились приступы в виде запрокидывания головы, тонического напряжения рук и заведения их назад с частотой 5–6 раз в день. В возрасте 4,5 мес присоединились приступы в виде полиморфных кивков, инфантильных спазмов, оперкулярных автоматизмов, заведения глаз наверх с частотой 3–4 раза в день. На 1-м году жизни имели место неоднократные госпитализации по поводу патологии желудочно-кишечного тракта (неуточненная кишечная инфекция, гастроэнтерит).

В возрасте 8 мес видео-ЭЭГ-мониторинг выявил мультирегионарные разряды комплексов острая — медленная

волна, пик — медленная волна, сложные полифазные комплексы, супрессивно-взрывной паттерн в виде коротких эпизодов. Ребенку была назначена противоэpileптическая терапия: вальпроевая кислота (депакин сироп) в дозе 240 мг/сут. В возрасте 10 мес в лечение добавлен клоназепам 0,5 мг 2 раза в день.

При поступлении в клинику ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в возрасте 1 года 6 мес у пациентки отмечается грубая задержка психомоторного развития (голову не держит, не сидит, игрушками не интересуется), спонтанная двигательная активность снижена, девочка вялая, сонливая. В неврологическом статусе: диффузная мышечная гипотония, сухожильные рефлексы с рук и ног высокие, двусторонний птоз век, множественные миоклонии, гиперкинезы по типу взмахов рук и ног, насильственные повороты головы.

По данным ЭЭГ регистрируется эпилептиформная активность в виде комплексов спайк — медленная волна в небольшом количестве в правой лобно-височно-теменно-центральной области с периодическим распространением на билатеральные отделы.

За время нахождения в отделении проводился дифференциальный диагноз с наследственными болезнями обмена веществ: исключены аминокислотопатии, органические ацидурии, нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот (тандемная масс-спектрометрия), лизосомные болезни накопления: нейрональный цероидный липофусциноз 1-го и 2-го типа, GM1-ганглиозидоз (молекулярно-генетическая и энзимодиагностика), а также митохондриальные болезни: синдромы Ли, MELAS, MERRF (частые мутации).

С учетом данных клиники и проведенных исследований девочке был поставлен диагноз: синдром ДЦП, атонически-астатическая форма, псевдобульбарный синдром, грубая задержка психомоторного и речевого развития, симптоматическая фокальная эпилепсия. На момент выписки девочка получала комбинацию 3 противоэpileптических препаратов.

После курса реабилитации в Китае в возрасте 5 лет девочка начала увереннее держать голову, посаженная, могла кратковременно сидеть. Умерла в возрасте 6 лет во сне, вероятно вследствие сердечной недостаточности, обусловленной нарушениями ритма или ишемическими повреждениями миокарда.

В клинической картине дефицита AADC важное место занимают как неврологические, так и вегетативные симптомы. Экстраневральные проявления вносят значительный вклад в клиническую картину и снижа-

ют качество жизни пациентов. К таким симптомам относятся гипергидроз, температурная нестабильность, заложенность носа, нарушения сна, диарея и др.

Проводя анализ клинической картины у описанных нами сибсов, следует подчеркнуть, что первыми симптомами недостаточности AADC были вегетативные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, которые расценивались как кишечная инфекция.

Особое внимание при постановке диагноза следует уделять сочетанию мышечной гипотонии и других двигательных нарушений с задержкой моторного развития, особенно при наличии ОГК и изменения симптомов у пациента в течение суток. Необходимо подчеркнуть важность ранней диагностики болезни, поскольку при назначении симптоматической терапии в большинстве случаев удастся уменьшить выраженность клинических проявлений, а при патогенетической терапии с использованием AAV-ассоциированного вектора — значительно улучшить состояние пациентов. При этом успех генной терапии при лечении дефицита AADC в первую очередь будет зависеть от своевременной диагностики болезни.

Таким образом, учитывая широкий полиморфизм клинической картины при недостаточности AADC, можно предположить, что значительное число пациентов до сих пор наблюдаются с ошибочными диагнозами и не получают соответствующего лечения.

При проведении симптоматической терапии у нашего пациента отмечена положительная динамика при применении сочетания PLP, прамипексола и селлегилина в течение первых месяцев лечения. Особенно следует подчеркнуть, что в нашем наблюдении, в отличие от зарубежных публикаций, впервые была зарегистрирована выраженная положительная динамика в состоянии пациента на фоне терапии PLP.

Трудность диагностики дефицита AADC обусловлена клиническим полиморфизмом, а также сочетанием поражения нервной системы с не неврологическими проявлениями. Стандартная симптоматическая терапия, включающая селективные агонисты дофамина, ингибиторы MAO типа B и препараты витамина B₆, позволяет добиться улучшения состояния у большинства пациентов.

Настороженность врачей в отношении этого редкого тяжелого заболевания позволит обеспечить раннюю верификацию диагноза и достигнуть максимального положительного эффекта патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Buesch K., Zhang R., Szczepańska K. et al. Burden and severity of disease of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin* 2022;18:1–12. DOI: 10.1080/03007995.2022.2072090
2. Himmelreich N., Montioli R., Bertoldi M. et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab* 2019;127(1):12–22. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.03.009
3. Pearson T.S., Gilbert L., Opladen T. et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J Inher Metab Dis* 2020;43(5):1121–30. DOI: 10.1002/jimd.12247
4. Wassenberg T., Molero-Luis M., Jeltsch K. et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):12. DOI: 10.1186/s13023-016-0522-z
5. Hyland K., Reott M. Prevalence of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in at-risk populations. *Pediatr Neurol* 2020;106:38–42. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019
6. Burlina A., Giuliani A., Polo G. et al. Detection of 3-O-methyldopa in dried blood spots for neonatal diagnosis of aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency: The northeastern Italian experience. *Mol Genet Metab* 2021;133(1):56–62. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.03.009
7. Montioli R., Borri Voltattorni C. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: the added value of biochemistry. *Int J Mol Sci* 2021;22(6):3146. DOI: 10.3390/ijms22063146
8. Hasegawa Y., Nishi E., Mishima Y. et al. Novel variants in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: Case report of sisters with mild phenotype. *Brain Dev* 2021;43(10):1023–8. DOI: 10.1016/j.braindev.2021.07.002
9. Rizzi S., Spagnoli C., Frattini D. et al. Clinical features in aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: a systematic review. *Behav Neurol* 2022;2022:2210555. DOI: 10.1155/2022/2210555
10. Abdenur J.E., Abeling N., Specola N. et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: unusual neonatal presentation and additional findings in organic acid analysis. *Mol Genet Metab* 2006;87(1):48–53. DOI: 10.1016/j.ymgme.2005.09.007
11. Brun L., Ngu L.H., Keng W.T. et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010;75(1):64–71. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e620ae
12. Barow E., Schneider S.A., Bhatia K.P., Ganos C. Oculogyric crises: etiology, pathophysiology and therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;36:3–9. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.11.012
13. Mahal P., Suthar N., Nebhinani N. Spotlight on oculogyric crisis: a review. *Indian J Psychol Med* 2021;43(1):5–9. DOI: 10.1177/0253717620942096
14. Pearson T.S., Gupta N., San Sebastian W. et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. *Nat Commun* 2021;12(1):4251. DOI: 10.1038/s41467-021-24524-8
15. Furukawa Y., Kish S. Tyrosine Hydroxylase Deficiency. In: *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, 1993–2022.
16. Wang H., Li J., Zhou J. et al. Oculogyric crisis mimicked epilepsy in a Chinese aromatic L-amino acid decarboxylase-deficiency patient: A case report. *Front Neurol* 2022;13:919583. DOI: 10.3389/fneur.2022.919583
17. Chen P.W., Lee N.C., Chien Y.H. et al. Diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by measuring 3-O-methyldopa concentrations in dried blood spots. *Clin Chim Acta* 2014;431:19–22. DOI: 10.1016/j.cca.2014.01.034
18. Chistiakov D.A., Savostyanov K.V., Kuzenkova L.M. et al. Molecular characteristics of patients with glycosaminoglycan storage disorders in Russia. *Clin Chim Acta* 2014;436:112–20.
19. Moiseev S., Fomin V., Savostyanov K. et al. The prevalence and clinical features of Fabry disease in hemodialysis patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. *Nephron* 2019;141(4):249–55. DOI: 10.1159/000495886
20. Kojima K., Nakajima T., Taga N. et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain* 2019;142(2):322–33. DOI: 10.1093/brain/awy331
21. Pearson T.S., Gupta N., San Sebastian W. et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. *Nat Commun* 2021;12(1):4251. DOI: 10.1038/s41467-021-24524-8
22. Tai C.H., Lee N.C., Chien Y.H. et al. Long-term efficacy and safety of eladocagene exuparovec in patients with AADC deficiency. *Mol Ther* 2022;30(2):509–18. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.11.005

Вклад авторов

О.Б. Кондакова: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;
К.А. Казакова, Н.В. Лапшина: сбор и обработка материала;
А.А. Лялина: написание и редактирование статьи, сбор и обработка материала;
А.А. Пушков: обработка материала, написание и редактирование статьи;
Н.Н. Мазанова: получение данных для исследования, редактирование статьи;
Ю.И. Давыдова: написание статьи, оформление демонстрационных материалов;
Д.И. Гребенкин: сбор и обработка материала, написание статьи, оформление демонстрационных материалов;
И.В. Канивец: получение данных для исследования, обработка материала, редактирование статьи;
К.В. Савостьянов: написание и редактирование статьи, обработка материала.

Authors' contributions

O.B. Kondakova: concept and design of the study, data collection and processing, article writing and editing;
K.A. Kazakova, N.V. Lapshina: data collection and processing;
A.A. Lyalina: article writing and editing, data collection and processing;
A.A. Pushkov: data processing, article writing and editing;
N.N. Mazanova: obtaining data for research, article editing;
Yu.I. Davydova: article writing, designing demo materials;
D.I. Grebenkin: data collection and processing, article writing, design demonstration materials;
I.V. Kanivets: data acquisition for research, material processing, article editing;
K.V. Savostyanov: article writing and editing, data processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Б. Кондакова / O.B. Kondakova: <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>
 К.А. Казакова / K.A. Kazakova: <https://orcid.org/0000-0003-4657-7879>
 А.А. Лялина / A.A. Lyalina: <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>
 Н.В. Лапшина / N.V. Lapshina: <https://orcid.org/0000-0002-4935-6943>
 А.А. Пушков / A.A. Pushkov: <https://orcid.org/0000-0001-6648-2036>
 Н.Н. Мазанова / N.N. Mazanova: <https://orcid.org/0000-0002-3473-2897>
 Ю.И. Давыдова / Yu.I. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X>
 Д.И. Гребенкин / D.I. Grebenkin: <https://orcid.org/0000-0002-0551-5869>
 И.В. Канивец / I.V. Kanivets: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>
 К.В. Савостьянов / K.V. Savostyanov: <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patients signed informed consent for the publication of their data.



Статья поступила: 13.10.2022. **Принята к публикации:** 14.11.2022.
Article submitted: 13.10.2022. **Accepted for publication:** 14.11.2022.

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт».

Авторские права на настоящие материалы принадлежат ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Несмотря на то, что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как предписывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению.

[illegible]

МОЖЕТ ЛИ ЭТО БЫТЬ ДЕФИЦИТ ААДС?

Важно выяснить причину снижения мышечного тонуса у ребенка

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (дефицит ААДС) – тяжелейшее аутосомно-рецессивное заболевание центральной нервной системы.

Чаще всего ААДС проявляется следующими симптомами¹⁻³:

- › Снижение мышечного тонуса
- › Двигательные нарушения
- › Задержка развития
- › Окулогирные кризы



ПОДОЗРЕВАЕТЕ ДЕФИЦИТ ААДС?

Позвоните по номеру
горячей линии 8 800 100 17 60
и закажите бесплатное
лабораторное исследование.
Начните действовать сейчас!



Список литературы: 1. Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. J Inher Metab Dis. 2009;32(3):371-380. 2. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. Orphanet j Rare Dis. 2017;12(1):12. doi: 10.1186/s13023-016-0522-z. 3. Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Neurology. 2010;75(1):64-71.

Логотип РТС является товарным знаком компании «ПиТиСи Терапьютикс» (PTC Therapeutics).
© «ПиТиСи Терапьютикс», 2021. Все права защищены. RU-CORP-0210 | 08/21

Материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

Бесплатный телефон службы медицинской информации PTC Therapeutics: 8 800 551 03 97 Эл. почта: medinfo@ptcbio.com
ООО «ПиТиСи Терапьютикс», 123112, Москва, Пресненская набережная, 12, этаж 46, оф. 1



Дата подготовки: февраль 2023 г. | RU-AADC-0207

Логотип PTC является торговой маркой PTC Therapeutics/© 2023 PTC Therapeutics. Все права защищены.

ООО «ПиТиСи Терапьютикс» 123112, Москва, Пресненская набережная, 12, этаж 46, оф. 1.

Материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

Контактное лицо от имени PTC Therapeutics для принятия претензий, в том числе информации о нежелательных явлениях:

ООО «Биомапас», Россия, 105064, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 9, эт. 4 пом. II, комн. 84.

Тел: +7 499 500 56 93.

При возникновении вопросов по медицинской информации, пожалуйста, обращайтесь по телефону: 8 800 551 03 97 или на почту: medInfo@ptcbio.com