

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Николенько Д.С.¹, Жолудова А.А.¹, Глоба О.В.^{1,2}, Кузенкова Л.М.^{1,2}, Савостьянов К.В.¹, Букш А.А.¹

Эпилептическая энцефалопатия *SCN8A*: обзор литературы и собственное наблюдение

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

Генетическое заболевание, обусловленное патогенетическими нуклеотидными вариантами в гене *SCN8A* (Sodium channel protein type 8 subunit alpha), который кодирует α -субъединицу Na-канала 8-го типа, включено в группу ранних эпилептических энцефалопатий. В большинстве случаев данная патология характеризуется развитием полиморфных фармакорезистентных эпилептических приступов в первый год жизни ребёнка, отставанием в психомоторном развитии или регрессом, потерей навыков. У некоторых пациентов приступы могут проявляться в первые дни жизни, тогда как у других они проявляются позже (в возрасте от 2 до 7 мес), на фоне выраженной или незначительной задержки развития. Типы приступов могут включать генерализованные, тонико-клонические приступы, инфантильные спазмы, абсансы и фокальные приступы. Другие признаки и симптомы энцефалопатии, обусловленной мутациями гена *SCN8A*, могут включать низкий мышечный тонус (гипотонию), высокий болевой порог, двигательные расстройства (такие как дистония и атаксия), умственную отсталость от лёгкой до тяжёлой степени, проблемы со сном и аутистические черты. У некоторых людей с энцефалопатией *SCN8A* сообщалось о различных других патологических изменениях в организме, включая нарушение слуха или зрения, сколиоз и трудности терморегуляции. Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу.

На сегодняшний день заболевание в системе OMIM именуется как «Энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия 13-го типа». Прежде болезнь носила название «Ранняя младенческая (инфантильная) эпилептическая энцефалопатия, тип 13». Порядковый номер «13» указывает на то, что данная форма ранней эпилептической энцефалопатии вызвана гетерозиготной мутацией в гене *SCN8A* на длинном плече хромосомы 12 в хромосомной области 12q13.13.

В данной публикации представлено также клиническое описание пациента, страдающего ранней инфантильной эпилептической энцефалопатией, тип 13.

Ключевые слова: эпилептическая энцефалопатия ранняя инфантильная 13-го типа; *SCN8A* энцефалопатия; энцефалопатия развития и эпилепсия тип 13; ранняя детская эпилептическая энцефалопатия; регресс развития; аутизм

Для цитирования: Николенько Д.С., Жолудова А.А., Глоба О.В., Кузенкова Л.М., Савостьянов К.В., Букш А.А. Эпилептическая энцефалопатия *SCN8A*: обзор литературы и собственные наблюдения. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(3): 165–174.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-3-165-174>

<https://elibrary.ru/pfxfly>

Для корреспонденции: Николенько Дарья Сергеевна, врач-ординатор невролог ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: nikolenkodaria1999@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов:

Николенько Д.С. концепция, написание текста, редактирование текста;

Жолудова А.А. концепция, написание текста, редактирование текста;

Глоба О.В. концепция, написание текста, редактирование текста;

Кузенкова Л.М. концепция, редактирование текста;

Савостьянов К.В. концепция, редактирование текста;

Букш А.А. концепция.

Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила 15.05.2023

Принята к печати 23.05.2023

Опубликована 13.10.2023

Dar'ya S. Nikolenko¹, Agata A. Zholudova¹, Oksana V. Globa^{1,2}, Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}, Kirill V. Savostyanov¹, Aleksandr A. Buksh¹

SCN8A epileptic encephalopathy: literature review and own observation

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

A genetic disease caused by pathogenetic nucleotide variants in the *SCN8A* gene (Sodium channel protein type 8 subunit alpha, also known as Na_v1.6), encoding the α -subunit of the Na channel type 8, is included in the group of early epileptic encephalopathies. In most cases, this pathology is characterized by the development of polymorphic pharmacoresistant epileptic seizures over the first year of a child's life, a lag in psychomotor development or regression, loss of skills. In some patients, seizures may appear during the first days of life, while in others they appear later (at the age of 2 to 7 months), against the background of a pronounced or slight developmental delay. Types of seizures may include generalized, tonic-clonic seizures, infantile spasms, absences and focal seizures. Other signs and symptoms of encephalopathy caused by mutations of the *SCN8A* gene may include low muscle tone (hypotension), high pain threshold, motor disorders (such as dystonia and ataxia),

mild to severe mental retardation, sleep problems and autistic traits. In some people with SCN8A encephalopathy, various other pathological changes in the body have been reported, including hearing or vision impairment, scoliosis, and thermoregulation difficulties. The disease is inherited by an autosomal dominant type.

To date, the disease in the OMIM system is referred to as «Developmental encephalopathy and epileptic encephalopathy type 13». Previously, the disease was called «Early infantile (infantile) epileptic encephalopathy, type 13». The serial number «13» indicates this form of early epileptic encephalopathy to be caused by a heterozygous mutation in the gene on the long arm of chromosome 12 in chromosome region 12q13.13. This report also presents a clinical description of a patient suffering from early infantile epileptic encephalopathy, type 13.

Keywords: epileptic encephalopathy early infantile type 13; SCN8A encephalopathy; developmental encephalopathy and epilepsy type 13; early childhood epileptic encephalopathy; encephalopathy; developmental regression; autism

For citation: Nikolenko D.S., Zhuludova A.A., Globa O.V., Kusenkov L.M., Savostyanov K.V., Buksh A.A. SCN8A epileptic encephalopathy: Literature review and own observation. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2023; 4(3): 165–174. (In Russ.)

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-3-165-174>

<https://elibrary.ru/pfxfly>

For correspondence: Darya S. Nikolenko, MD, neurologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: nikolenkodaria1999@yandex.ru

Information about authors:

Nikolenko D.S., <https://orcid.org/0009-0009-4368-432X>

Zholudova A.A., <https://orcid.org/0009-0008-8362-5394>

Globa O.V., <https://orcid.org/0000-0002-6084-4892>

Kuzenkova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Savost'yanov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Buksh A.A., <https://orcid.org/0000-0003-4251-7107>

Contribution:

Nikolenko D.S. concept, text writing, text editing;

Zholudova A.A. concept, text writing, text editing;

Globa O.V. concept, text writing, text editing;

Kuzenkova L.M. concept, text editing;

Savost'yanov K.V. concept, text editing;

Buksh A.A. concept.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received: May 15, 2023

Accepted: August 30, 2023

Published: October 13, 2023

Введение

Эпилептическая энцефалопатия (ЭЭП) или энцефалопатия развития и эпилептическая — заболевание головного мозга с началом развития в младенческом возрасте, которое проявляется:

- характерной эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) высокого индекса представленности;
- различными формами эпилептических приступов, часто не поддающихся лечению;
- умственным и неврологическим дефицитом, который имеет тяжёлое течение, а также нарушением поведения, которое может быть достаточно выраженным;
- в отдельных случаях неблагоприятным течением в детском возрасте.

Тяжёлые эпилептические приступы и характерная эпилептиформная активность при ЭЭП оказывают деструктивное влияние на развитие мозга и ведут к развитию когнитивных нарушений, отставанию в развитии и потере приобретённых навыков. Такая эпилептическая активность оказывает характерное возрастзависимое влияние на развитие головного мозга, активность клеток коры, которые отвечают за реакцию на внешние раздражители. Таким об-

разом, ответ этих клеток патологически изменён и выражается в виде фокальных или диффузных эпилептических приступов. Данный возрастзависимый эпилептогенный ответ клеток является особенностью неокортекса и изменяется в зависимости от того, на каком этапе развития он возникает. Например, в период новорождённости на ЭЭГ обнаруживается паттерн «вспышка—подавление», в первый год жизни — гипсаритмия, в раннем возрасте — медленные пик-волновые разряды. На этапе взросления может отмечаться изменение этих паттернов, их трансформация в те паттерны, которые относятся к следующему этапу развития. Признаки ЭЭП (эпилептические приступы и эпилептическая активность) могут уменьшаться или даже исчезать в пубертатном периоде, однако нередко остаются тяжёлые умственные и неврологические нарушения [1].

Наименование заболевания «энцефалопатия развития» впервые включено для характеристики группы энцефалопатий с началом развития в детском возрасте на Международном конгрессе по эпилепсии в 2017 г. При таком виде энцефалопатии умственные нарушения, а также изменения в поведении вызваны самим заболеванием (например, генетическим синдромом), и характер их не зависит от терапии противоэпилептическими препаратами (ПЭП). В основе ранней ЭЭП

могут быть разные генетические и хромосомные мутации [2].

Большинство ранних ЭЭП предполагают в первую очередь энцефалопатию развития, которая объединена с ЭЭП. В ряде случаев, несмотря на эффективное лечение эпилепсии — устранение приступов и подавление эпилептиформной активности, — характерные признаки ЭЭП купируются, но умственные нарушения стойко сохраняются как результат имеющегося заболевания, которое уже не подвергается действию внешних и внутренних стимулов, связанных с ЭЭП [1, 3].

Эпилептическая энцефалопатия SCN8A

Данное заболевание характеризуется задержкой развития, дебютом эпилептических приступов в первые 18 мес жизни (в среднем в первые 4 мес), часто приступы фармакорезистентны, полиморфны (генерализованные тонико-клонические приступы, инфантильные (эпилептические) спазмы, абсансы и фокальные приступы) [4, 5].

Молекулярно-генетические основы заболевания

Ген *SCN8A*, кодирующий альфа-субъединицу потенциалуправляемого натриевого канала 8 типа, локализован на хромосоме 12q13.13 и состоит из 27 экзонов. Кодированный белок содержит последовательность, состоящую из 1980 аминокислот, и состоит из 4 гомологичных доменов, включающих по 6 мембранных белков. В дополнение там имеются 2 цитоплазматические петли, короткие цитоплазматические ворота инактивации и цитоплазматические N-концевой и C-концевой домены. Аминокислоты в структуре Na-канала расположены в сегментах S5 и S6 каждого домена [6–8].

Эпилепсия, связанная с *SCN8A*, наследуется по аутосомно-доминантному типу [4, 9]. У большинства больных мутация возникает *de novo*. Большинство патогенных вариантов приводят к замене одной аминокислоты. Из 9 протестированных функционально патогенных вариантов 7 приводили к повышенной активности канала из-за преждевременного открытия или нарушения закрытия канала [9, 5]. Таким образом, нарушение функции данного канала приводит к повышенной возбудимости нейронов и судорогам [6, 8].

Распространённость

На данный момент точных данных по распространённости ЭЭП нет. Встречаемость мутаций *SCN8A* среди пациентов с ЭЭП вычислена как 13/1557 (около 1%) в 4 независимых исследованиях, в каждое из которых участвовало около 200 человек [9, 10]. На сегодняшний день данный тип эпилепсии описан в литературе примерно у 110 человек [5, 10].

Клиническая картина

ЭЭП *SCN8A* — это тяжёлая эпилепсия с дебютом в младенческом возрасте, включающая различные типы приступов и отставание в психомоторном развитии.

Практически у всех детей, имеющих мутацию в гене *SCN8A*, о которых сообщено на сегодняшний день, возраст дебюта приступов варьировал от 1-х суток после рождения до 2 лет (в среднем 1-й год жизни).

Заболевание может дебютировать с различных типов приступов, частота которых колеблется от 100 в сутки и вплоть до менее чем 1 за 4 нед:

- фокальные клонические приступы, переходящие в двусторонние;
- генерализованные тонико-клонические приступы;
- тонические приступы;
- инфантильные спазмы;
- миоклонические приступы.

Приступы могут иметь статусное течение, однако они не так распространены, как при синдроме Драве [4, 11]. Синдром Драве — это детская ЭЭП, которая характеризуется преимущественно билатеральными миоклоническими или генерализованными припадками, часто провоцируемыми лихорадкой. Более 80% людей с синдромом Драве имеют патогенный вариант *de novo* в *SCN1A* (родственный ген натриевого канала) [1]. Различие между эпилепсией, вызванной мутацией *SCN1A*, и эпилепсией, причиной которой является мутация в гене *SCN8A*, существенное, дифференциальная диагностика, в том числе генетическое подтверждение, имеет важное значение, поскольку тактика терапии данных состояний будет различна. Говоря о синдроме Драве, необходимо учитывать, что при данной патологии препаратов, блокаторов натриевых каналов следует избегать, т.к. они в данном случае будут провоцировать эпилептические приступы, в отличие от ЭЭП, связанной с мутацией в *SCN8A*, при которой данные препараты показаны [11, 12].

С рождения до момента начала приступов дети могут иметь нормальные темпы психомоторного развития, в дальнейшем отмечаются задержка и постепенный регресс навыков. Некоторые пациенты имеют грубую задержку развития с рождения [12]. В дальнейшем только около половины больных детей могут самостоятельно сидеть и ходить без поддержки, походка в основном нарушена, часто атактическая, возможен внезапный регресс навыков [5]. Часто у пациентов отмечается дизартрия [10].

Двигательные нарушения у пациентов могут включать гипотонию/повышение тонуса по спастическому типу, дистонию, хореоатетоз, атаксию [11, 12].

Интеллектуальная недостаточность колеблется от лёгкой до тяжёлой, при этом приблизительно у 50% пациентов отмечается выраженный когнитивный дефицит, у некоторых — расстройства аутистического спектра [7, 13]. Может развиваться гиперактивность, некоторые пациенты имеют поверхностный, чуткий сон [5, 10].

Другие симптомы, о которых сообщалось у некоторых больных:

- дисфункция вегетативной нервной системы, включая нарушение терморегуляции и тахипноэ [14];
- нарушение слухового анализатора;
- травмы опорно-двигательного аппарата (нередко возникающие ввиду длительных приступов);
- аномалии развития гортани;
- боковое искривление позвоночника;
- малый размер черепа;
- нарушение развития затылочных долей головного мозга;
- нарастание тканей десны на зубы ввиду длительного приёма противосудорожных препаратов [9, 10].

Синдром внезапной детской смерти при эпилепсии

Синдром внезапной детской смерти при эпилепсии был описан в 10% случаев при ЭЭП развития. Причина его не выявлена, однако может быть сопряжена с длительными, резистентными к терапии приступами, пороком сердца или дисрегуляцией ствола мозга [2]. Известно, что белок, кодируемый геном *SCN8A*, в малом количестве экспрессируется в кардиомиоцитах желудочков мышей, приводя к развитию сердечной аритмии.

Диагностика

В начале заболевания данные ЭЭГ-мониторинга могут соответствовать норме или демонстрировать фокальную или мультифокальную эпилептиформную активность. Далее могут возникать умеренное или выраженное замедление фона, фокальные или мультифокальные острые волны или спайки, нередко в височных областях. В отдельных случаях отмечается практически непрерывное дельта-замедление в височно-теменно-затылочной области с наложенными бета-частотами и двусторонними асинхронными спайками или острыми волнами [4, 3].

По данным МРТ головного мозга в начале заболевания могут выявляться церебральная атрофия и гипоплазия мозолистого тела. В последующих исследованиях было показано, что у некоторых больных развивается церебральная или мозжечковая атрофия [10].

Диагноз «ранняя ЭЭП, вызванная мутациями в гене *SCN8A*» подтверждается на основании выявленного патогенного (или вероятно патогенного) нуклеотидного варианта в гене *SCN8A* посредством молекулярно-генетического исследования [6–8]. При этом могут быть использованы такие методы, как исследование последовательности методом прямого автоматического секвенирования или массового параллельного секвенирования, а также путём анализа делеций/дупликаций гена методами ПЦР, ПЦР в реальном времени, мультиплексной зависимой от лигирования амплификации зонда, хромосомным микроматричным анализом [15].

Молекулярно-генетическое тестирование может включать целевое геномное тестирование (мультигенная панель [4, 5]) или геномное тестирование (комплексное секвенирование генома) [8]. Тестирование только одного гена *SCN8A* используется редко [7, 8].

Дифференциальная диагностика

ЭЭП необходимо дифференцировать со следующими заболеваниями:

1) аномалиями структуры головного мозга, выявляемыми при помощи методов нейровизуализации (магнитно-резонансная, компьютерная томография головного мозга) [14];

2) нейрометаболическими расстройствами, которые могут быть причиной ранней детской ЭЭП, в том числе:

- пиридоксинзависимая эпилепсия;
- дефицит пиридоксмин-5'-фосфатоксидазы (OMIM 610090);
- дефицит биотинидазы;
- синдром дефицита переносчика глюкозы 1;
- синдром дефицита креатина;
- дефицит голокарбоксилазсинтетазы (OMIM 253270);
- 3) нарушениями биосинтеза серина:
- дефицит фосфоглицератдегидрогеназы (OMIM 601815);
- дефицит фосфосеринаминотрансферазы (OMIM 610992);
- дефицит фосфосеринфосфата (OMIM 614023) [16].

Принципы терапии

Контроль над приступами должен осуществлять детский невролог, имеющий опыт лечения эпилепсии, знакомый с фармакотерапией *SCN8A*-ассоциированной эпилепсии с энцефалопатией и её отличиями от лечения сходных расстройств (например, синдрома Драве) [12]. На данный момент опубликованных руководств по лечению данного заболевания нет [10].

Несколько исследований показывают, что пациенты с *SCN8A*-ассоциированной ЭЭП положительно реагируют на класс ПЭП, которые блокируют натриевые каналы: фенитоин, вальпроат, карбамазепин, лакосамид, ламотриджин, руфинамид и окскарбазепин. Большинство пациентов принимают несколько препаратов из данной группы, часто с неполным контролем приступов. В одном из исследований, в котором принимали участие 4 пациента, был отмечен положительный ответ на высокие дозы фенитоина [17, 18].

Другие ПЭП:

- клобазам (одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) при синдроме Леннокса—Гасто как один из возможных методов терапии, а также является одним из стандартов лечения в Европе);
- фенобарбитал (показывает свою эффективность в качестве контроля приступов, однако плохо переносится из-за влияния на когнитивные функции);
- леветирацетам (несколько семей сообщили, что неэффективен или иногда связан с увеличением частоты приступов [12, 19]).

Если приступы не купируются приёмом комбинированных ПЭП, возможно назначение в качестве тера-

пии кортикостероидов, иммуноглобулинов, стимуляторов блуждающего нерва, кетогенной диеты, каннабиноидов [17, 12].

Бессонница может провоцировать приступы, связанные с мутацией гена *SCN8A*; таким образом, рекомендовано соблюдение режима сна. Возможно наличие апноэ во сне, что может влиять на частоту приступов, поведение и когнитивные функции. При подозрении на обструктивное или центральное апноэ во сне следует провести полисомнографию [20, 5].

Клинический случай

Пациентка С., 2011 г.р., наблюдается в отделении психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с возраста 4 лет 8 мес с диагнозом: «ЭЭП (ЭЭП, ранняя инфантильная, тип 13» (OMIM 614558).

Перинатальный анамнез. Ребёнок от 2-й беременности (1-я беременность — девочка — здорова), осложнённой гиперпролактинемией, преэклампсией лёгкой степени тяжести, *Herpes zoster*. Роды 2-е срочные оперативные (рубец на матке); при рождении масса тела 2990 г, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. В роддоме проведена нейросонография, заключение — церебральная ишемия 1 степени. Выписана домой в срок.

Наследственный анамнез: у матери в раннем детстве 1 эпизод фебрильных судорог.

Раннее развитие с задержкой: голову держит с 2 мес, не гулила, переворачивается на бок с 5 мес, сидит с 6 мес, ходит с поддержкой с 1,5 лет. В настоящее время самостоятельно не ходит, не стоит — только с поддержкой. Не говорит. Целенаправленное внимание привлекается, удерживается непродолжительно. Общение по желанию. Аналитико-синтетические процессы замедлены. В целом — выраженная задержка развития.

Анамнез заболевания и фармакологический анамнез. В возрасте 5 мес (май 2011 г.) на фоне проведённой вакцинации (АКДС) отмечено развитие пароксизмов в виде тонико-клонических судорог с фокальным началом, поворотов головы в сторону (чаще вправо) с версией глаз вверх и цианозом носогубного треугольника, длительностью до 3 мин, с частотой 4–5 раз в день (иногда серийно до 2 в серии) на протяжении 1,5 лет, купировались медикаментозно приёмом диазепама.

В возрасте 6 мес (июнь 2011 г.) инициирована противэпилептическая терапия препаратом вальпроевой кислоты 150 мг/сут — без эффекта. С июля 2011 г. к лечению добавлен окскарбазепин 300 мг/сут, фенobarбитал — динамики не отмечено.

В сентябре 2011 г. (9 мес) коррекция дозы окскарбазепина до 420 мг/сут и фенobarбитала до 20 мг/сут, на фоне чего отмечена умеренно положительная динамика — приступы стали возникать реже, до 4–5 раз в месяц.

В возрасте 1 год 1 мес (январь 2012 г.) увеличена доза вальпроевой кислоты до 500 мг/сут, снижена доза

окскарбазепина до 360 мг/сут, введён леветирацетам, отменён фенobarбитал — без эффекта.

В возрасте 1 год 2 мес (12.02.2012) — развитие эпилептического статуса. Возобновлён фенobarбитал 10 мг 2 раза в сутки. Леветирацетам был отменён. 27.02.2012 увеличена доза фенobarбитала до 40 мг/сут — без эффекта.

В марте 2012 г. до 5 раз в течение дня тонико-клонические приступы с фокальным началом с потерей сознания.

В апреле 2012 г. снижена доза фенobarбитала до 30 мг/сут, отменён препарат вальпроевой кислоты и введён топирамат до 75 мг/сут — без выраженной динамики, отмечено некоторое снижение частоты приступов в сутки, однако они сохранялись ежедневно.

С 19 по 22 мая 2012 г. ночью серия из 2 приступов с интервалом 5 мин, далее повторялись каждые 4–5 ч. 19.05.2012 была снижена дозировка топирамата до 25 мг/сут — отмечено снижение приступов до 1–2 раз в день, однако эффект был кратковременным.

С июля 2012 г. повторно введён препарат леветирацетама 600 мг/сут, фенobarбитал 0,1 1/3 табл. 2 раза длительно, топирамат 12,5 мг/сут длительно. Продолжались тонико-клонические приступы с фокальным началом в виде крика, поворотов головы в сторону (чаще вправо), цианозом носогубного треугольника, длительностью до 3 мин, частотой до 4–5 раз в сутки (могли протекать серийно до 2 в серии).

В декабре 2012 г. увеличена доза леветирацетама до 750 мг/сут — описанные выше приступы периодически возобновлялись.

В марте 2013 г. в возрасте 2 года 3 мес продолжают приступы длительностью до 3 мин. В терапию введена вальпроевая кислота в гранулах до 700 мг/сут, снижена доза леветирацетама до 500 мг/сут, фенobarбитал 37,5 мг/сут — снижение количества приступов, возникают в ответ на болевой раздражитель с частотой 2 раза в месяц.

В 3 года с 12.12.2015 снижена доза вальпроевой кислоты пролонгированного действия в гранулах до 600 мг/сут, увеличена доза леветирацетама до 1000 мг/сут.

В данный период приступы имели кластерное течение — по 3–4 дня в месяц, от 1 до 5 приступов в сутки. При этом в межприступный период на ВЭЭГМ эпилептиформная активность не фиксировалась. Также отмечалось, что пациентка после каждого кластера приступов теряла моторные и когнитивные навыки с последующим неполным восстановлением.

В сентябре 2016 г. в возрасте 4 года 9 мес, учитывая данные проведенного генетического обследования и выявление мутации в гене *SCN8A* в терапию введён препарат фенитоин.

С апреля 2017 г. на фоне терапии препаратом фенитоин приступов не наблюдалось.

Проводилась постепенная отмена леветирацетама.

В апреле 2019 г. в возрасте 7 лет матерью ребёнка инициирована полная отмена противосудорожной терапии. На этом фоне возник приступ, сопровождающийся остановкой дыхания, клоническими сокращениями мышц верхних и нижних конечностей, длительностью 2–3 мин, купирован самостоятельно. После приступа противосудорожная терапия была постепенно возобновлена.

В январе 2020 г. доза фенитоина снижена с 175 до 123 мг/сут, доза вальпроевой кислоты — с 750 до 500 мг/сут. Приступов не отмечалось.

В феврале 2020 г. начато снижение дозы вальпроевой кислоты с последующей отменой в апреле 2020 г.

Таким образом, ребёнок получал монотерапию препаратом фенитоина с положительным эффектом в виде купирования приступов и положительной динамикой в психомоторном развитии, улучшении навыков самообслуживания.

Возобновление приступов в сентябре–октябре 2020 г. на фоне низкой дозы фенитоина связано с повышением веса ребёнка. Доза препарата была скорректирована, достигнута терапевтическая концентрация в крови 10 мгк/мл (норма 10–30 мгк/мл) с купированием эпилептических приступов.

В августе 2021 г. ребёнок перенёс ротавирусную инфекцию с потерей массы тела, на фоне которой проявилось токсическое действие фенитоина в виде гепатотоксичности с резким повышением концентрации препарата (концентрация исследования по месту жительства в платной лаборатории). Потребовалась отмена препарата, на фоне чего приступы возобновились каждые 2 ч в течение суток, купировались введением диазепама. Приём фенитоина был возобновлён в низкой дозе под постоянным мониторингом концентрации его в крови. К терапии добавлен блокатор натриевых каналов — карбамазепин.

06.12.2021 в возрасте 9 лет на фоне раннего насильственного пробуждения возник пароксизм негативизма, психоэмоционального возбуждения, на фоне которого развился приступ остановки деятельности, повороты головы влево, наблюдались тоническое вытяжение рук с последующими клониями, потеря сознания длительностью до 1 мин с выходом в «заторможенность», вялость. Приступ зарегистрирован однократно. Также мама отмечает наличие подобных пароксизмов при расчёсывании волос: возбуждение, стереотипии в кистях рук, преимущественно в правой, далее остановка деятельности с поворотом головы вправо, короткие клонии в руках, заторможенность, через 20 мин — состояние полного сознания.

07.12.2021 регистрировались единичные приступы общей длительностью около 1 мин, провоцируемые расчёсыванием волос, в виде нарушения осознанности, тонического напряжения рук, с закатыванием глаз вверх, поворотов головы влево, тонического вытяжения рук с последующими клониями, потерей сознания с выходом в «заторможенность», вялость, купи-

ровались самостоятельно. Проводилась постепенная титрация карбамазепина с повышением дозировки до 17,6 мг/кг/сут.

С 18.12.2021 постепенно снижали дозу фенитоина в связи с повторным развитием гепатотоксичности на фоне интеркуррентного заболевания с кишечным синдромом. В этот период отмечались единичные приступы перед сном в виде тонического напряжения туловища с поворотами головы влево, далее клонии (билатерально-синхронные тонико-клонические приступы с фокальным началом), после — состояние вялости, заторможенности с отсутствием сна — 1 серия в месяц (1-е сутки — беспокойство, 2-е и 3-и сутки — по 10 приступов с интервалом 5–7 с и межприступным периодом 1,0–1,5 ч, затем полное исчезновение приступов на 3–4 недели). В межприступном периоде на ЭЭГ эпилептиформная активность не регистрировалась.

19.02.2022 в возрасте 10 лет произведена коррекция противосудорожной терапии — добавлен антиконвульсант перампанел (по 2 мг каждые 2 нед, до 8 мг/сут) в связи с сохранением вышеописанных эпилептических приступов.

15.04.2022 в связи с сохранением эпилептических приступов в терапию был введён лакосамид с постепенным снижением дозировки карбамазепина. На этом фоне отмечена положительная динамика — приступы стали менее продолжительными, до 2–3 с. Частота приступов осталась прежней. В дальнейшем в связи с недостаточным эффектом, учащением приступов, а также положительным эффектом карбамазепина на частоту и тяжесть приступов проведено постепенное снижение дозы лакосамида до полной отмены и повышение дозы карбамазепина.

При последней госпитализации в возрасте 11 лет в декабре 2022 г. возникали только рефлекторно-провоцируемые приступы в виде поворотов головы (переменная латерализация), далее с развитием билатерального тонико-клонического приступа купирующиеся самостоятельно. Провоцирующий фактор — расчёсывание головы. Таким образом на фоне терапии препаратами карбамазепин и перампанел достигнута относительная стабилизация состояния.

В неврологическом статусе имеются признаки нарушения когнитивного развития, навыки самообслуживания частично сформированы (просится в туалет, может самостоятельно есть), отмечается мышечная гипотония, атактический синдром, самостоятельная ходьба отсутствуют, только с односторонней поддержкой.

Со слов мамы, в настоящее время после приступов не бывает регресса навыков, имеется улучшение настроения.

Резюме фармакологического анамнеза. Девочка получала множество ПЭП в различных комбинациях. В целом данные фармакологического анамнеза показали, что приступы стали возникать реже на фоне приёма комбинаций окскарбазепин + фенobarбитал + препарат вальпроевой кислоты (до 4–5 раз в месяц),

фенобарбитал + топирамат — учащение приступов до до 1–2 раз в день. На фоне приёма комбинации вальпроевой кислота + карбамазепин наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения количества приступов. На фоне введения фенитоина отмечено прекращение приступов в течение 2 лет. Однако препарат пришлось вывести из применения в связи с выраженными побочными эффектами и ввести препараты, блокаторы кальциевых каналов (финлепсин, лакозамид), а также ввести препарат перампанел, который показал свою эффективность при сочетании фокальных и билатерально-синхронных приступов с неполной клинической эффективностью в виде сохранения редких эпилептических приступов.

Результаты обследования. Видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГМ), неоднократно проведённый в раннем возрасте, не выявлял наличия эпилептиформной активности. В возрасте 1 год 6 мес — ВЭЭГМ: отмечаются признаки ирритации и субклинические очаги эпилептиформной активности острая волна—медленная волна, острая волна и спайк в центральном отведении.

В 1 год 11 мес — ВЭЭГМ: незначительная межполушарная асимметрия, больше справа, с задержкой формирования ЭЭГ по возрасту, очагами субклинической эпилептиформной активности острая волна—медленная волна в правой лобно-центрально-передневисочной области. Прослеживается формирование возрастной фазово-структурной организации сна.

В возрасте 4 года 1 мес — ВЭЭГМ 161 ч от 26.01.2016–02.02.2016 (ЦЭН им А.А.Казаряна) в состоянии бодрствования, с записью сна: во сне зарегистрирована фокальная эпилептиформная активность в левой височной, правой заднелобно-височной области с тенденцией к распространению на электроды скуловой дуги. Индекс представленности эпилептиформной активности низкий. Во время бодрствования эпилептиформной активности не зарегистрировано. Замедление фонового ритма, эпилептиформная активность F7–T3 и F8–T4–T6. Зарегистрированы 3 приступа: миоклонико-тонический, гипомоторный, далее тонико-клонический.

В возрасте 8 лет 11 мес — ВЭЭГМ: основной ритм соответствует возрасту. Во время исследования редкие региональные замедления в виде одиночных и сгруппированных неритмичных колебаний тета-волн в левой передне-центрально-височной области. За время исследования эпилептиформной активности, эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано.

В возрасте 9 лет 11 мес — длительное ВЭЭГМ — зафиксирован эпилептический приступ: короткое замедление в правой лобно-центральной области, затем — генерализация с появлением ритмичных комплексов. Билатеральный тонико-клонический приступ с фокальным началом. Приступ был спровоцирован расчесыванием ребенка.

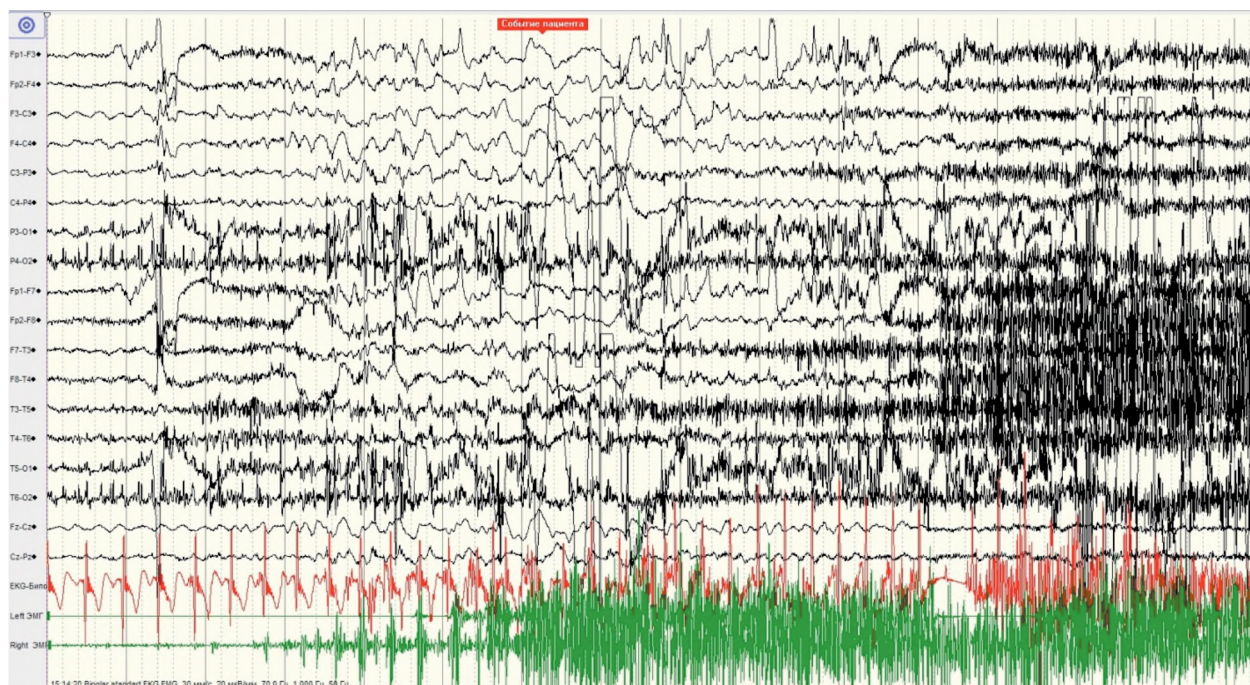


Рис. 1. ЭЭГ пациентки, 9 лет 11 мес: приступ.

Короткое замедление в правой лобно-центральной области, затем генерализация с появлением ритмичных комплексов. Билатеральный тонико-клонический приступ с фокальным началом.

Fig. 1. EEG of the 9 years 11 months girl patient: attack.

A short deceleration in the right frontal-central region, followed by generalization with the appearance of rhythmic complexes. Bilateral tonic-clonic attack with focal onset.

Анализ данных МРТ:

МРТ (2012 г.) — умеренное расширение наружных ликворных пространств. Субкортикальная лейкоэнцефалопатия.

МРТ (2013 г.): перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия лёгкой степени, расширение субарахноидальных пространств.

МРТ (2014 г.): перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия, лёгкое расширение САП, положительная динамика.

МРТ (2021 г.): МР-картина атрофических изменений гемисфер мозжечка; изменённого МР-сигнала в затылочной кости (в области синусного стока), вероятно гемангиома.



Рис. 2. ЭЭГ пациентки, 9 лет 11 мес: конец приступа.

Fig. 2. EEG of the 9 years 11 months girl patient: the end of the attack.

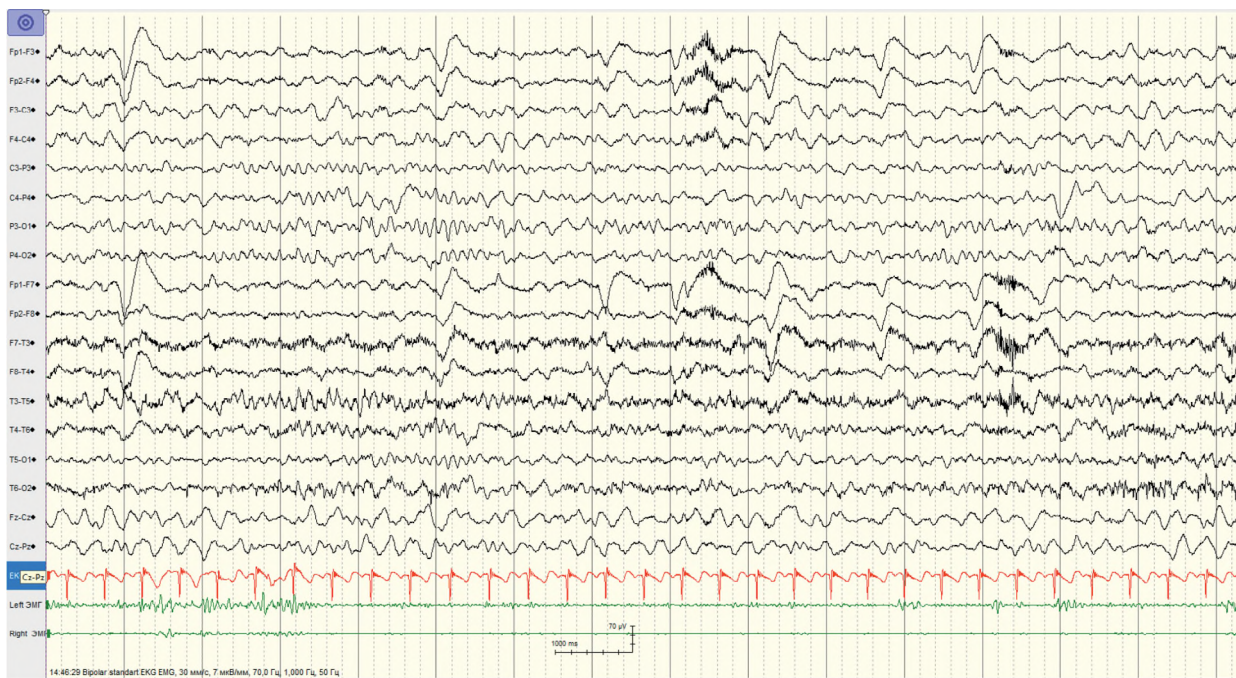


Рис. 3. ЭЭГ пациентки, 9 лет 11 месяцев: ЭЭГ бодрствования, норма.

Fig.3. EEG of the 9 years 11 months girl patient: wakefull EEG, normal.

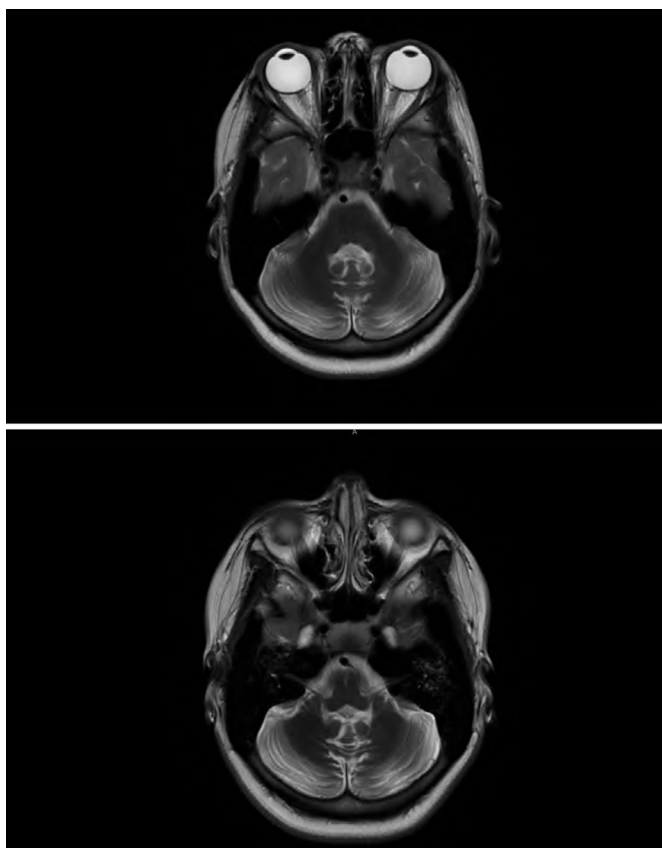


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки, 11 лет, T2-взвешенное изображение, аксиальный срез: МР-картина атрофических изменений гемисфер мозжечка; изменённого МР-сигнала в затылочной кости (в области синусного стока), вероятно гемангиома.

Fig. 4. MRI of the 11 years girl patient's brain, T2 weighted image, axial load: MRI picture of atrophic changes in the cerebellar hemispheres; an altered MR signal in the occipital bone (in the area of the sinus drain), probably a hemangioma.

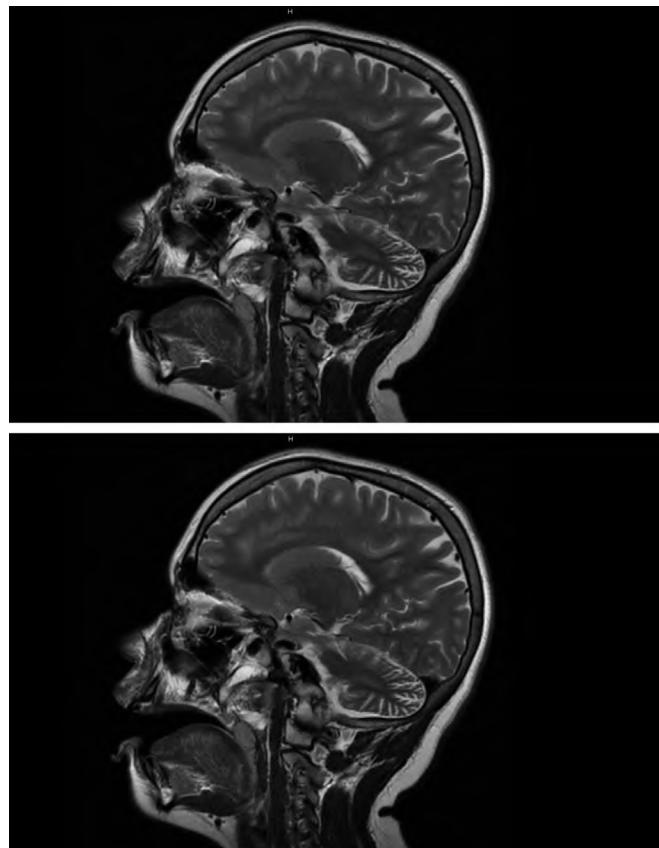


Рис. 5. МРТ головного мозга пациентки, 11 лет, T2-взвешенное изображение, сагиттальный срез: МР-картина атрофических изменений гемисфер мозжечка; изменённого МР-сигнала в затылочной кости (в области синусного стока), вероятно гемангиома.

Fig. 5. MRI of the 11 years girl patient's brain, T2 weighted image, sagittal load: MRI picture of atrophic changes in the cerebellar hemispheres; of an altered MR signal in the occipital bone (in the area of the sinus drain), probably a hemangioma.

Диагностический поиск. В связи с выявленными изменениями по данным нейровизуализации, а также учитывая данные ВЭЭГМ, был предположен структурный генез эпилепсии, поскольку отмечался фокальный характер приступов, региональные изменения, по клинической картине приступы тонико-клонические, а также определялись локальные изменения на МРТ головного мозга. Однако в связи с общим тяжёлым состоянием ребёнка по основному заболеванию с выраженной задержкой психомоторного развития и когнитивным дефицитом, дифференциальная диагностика проводилась с генетическими эпилепсиями.

В 2013 г., учитывая наличие фебрильных приступов в анамнезе у матери, альтернирующую версию головы в приступах у ребёнка, была заподозрена SCN1A-связанная эпилепсия. Также были проведены многочисленные генетические исследования для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, при которых в структуре заболевания имеется эпи-

лепсия: исследование уровня аминокислот, органических кислот и эфиров карнитина методом tandemной масс-спектрометрии, BOBS, исследование кариотипа, при анализе которых значимых патологических отклонений не было выявлено.

В 2016 г. было проведено секвенирование экзома, которое позволило выявить нуклеотидный вариант c.4443_4444 deliusTG в гене *SCN8A*, приводящий к делеции аминокислот Met и Thr и вставке Ile и Ala: p:M1481_T1482deliusIleAla. Этот вариант не был описан в мировой литературе ранее, что не позволяет провести сравнение фенотипа данного ребёнка с другими пациентами с тем же генотипом. Обнаруженный вариант был валидирован при помощи секвенирования по Сэнгеру. С целью определения семейной сегрегации мутации был проведён поиск у родителей проба́нда, который доказал её спорадический характер, тем самым была установлена мутация *de novo*. Ребёнок консультирован генетиком — д.м.н., профессором Е.Л. Дадали.

Заключение

Данный клинический случай представляет интерес, поскольку отличается от типичного течения заболевания наличием у пациентки асимметричных эпилептических приступов в виде нарушения осознанности, тоническим напряжением рук с последующим переходом в тонико-клонические приступы, провоцируемые расчёсыванием головы, т. е. рефлексорные приступы. В раннем возрасте также отмечались рефлексорно-провоцированные приступы — провокация болевым воздействием — в виде тонико-клонических приступов с фокальным началом. Такие приступы никогда не наблюдались в фенотипах, связанных с *SCN8A*, в связи с чем данный клинический случай добавляет новый симптом к спектру расстройств, связанных с эпилептической энцефалопатией *SCN8A*.

Необходимо отметить, что ВЭЭГМ в раннем возрасте, а также в последующие годы, в межприступный период нередко показывал отсутствие эпилептиформной активности, что также не характерно для данного вида ЭЭП.

Также стоит подчеркнуть, что ранее, до 2-летнего купирования приступов на фоне терапии фенитоином, каждый кластер приступов вызывал регресс развития. В настоящее время, после введения в терапию карбамазепина, имеются приступы преимущественно рефлексорно-провоцированные, не вызывающие регресса навыков.

Следует помнить, что диагностика и дифференциальная диагностика фармакорезистентных эпилепсий сложна и иногда занимает длительное время, однако необходима для поиска возможной таргетной терапии с целью уменьшения количества приступов, улучшения развития ребёнка, а также повышения качества жизни пациента и его семьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., Buchhalter J., Cross J.H., van Emde Boas W., et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676–85. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
2. Stosser M.B., Lindy A.S., Butler E., Retterer K., Piccirillo-Stosser C.M., Richard G., et al. High frequency of mosaic pathogenic variants in genes causing epilepsy-related neurodevelopmental disorders. *Genet. Med.* 2018; 20(4): 403–10. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.114>
3. SCN8A Epilepsy and related disorders. Available at: <https://www.scn8a.net/Publications/>
4. Developmental and Epileptic Encephalopathy 13 (DEE13) MCID: DVL041, MIFTS: 50. MalaCards Human Disease Database: https://www.malacards.org/card/developmental_and_epileptic_encephalopathy_13
5. Ohba C., Kato M., Takahashi S., Lerman-Sagie T., Lev D., Terashima H., et al. Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN8A mutations. *Epilepsia*. 2014; 55(7): 994–1000. <https://doi.org/10.1111/epi.12668>
6. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, an online catalog of human genes and genetic disorders. Developmental and epileptic encephalopathy 13; DEE13. Available at: <https://omim.org/entry/614558>
7. Blanchard M.G., Willemsen M.H., Walker J.B., Dib-Hajj S.D., Waxman S.G., Jongmans M.C., et al. De novo gain-of-function and loss-of-function mutations of *SCN8A* in patients with intellectual disabilities and epilepsy. *J. Med. Genet.* 2015; 52(5): 330–7. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102813>
8. Dymont D.A., Tétreault M., Beaulieu C.L., Hartley T., Ferreira P., Chardon J.W., et al. Whole-exome sequencing broadens the phenotypic spectrum of rare pediatric epilepsy: a retrospective study. *Clin. Genet.* 2015; 88(1): 34–40. <https://doi.org/10.1111/cge.12464>
9. Savostyanov K.V. Modern algorithms of genetic diagnosis of rare hereditary diseases in Russian patients: Informational materials. Scientific publication. K.V. Savostyanov. Moscow: OOO «Polygraphist and Publisher», 2022.
10. Estacion M., O'Brien J.E., Conravery A., Hammer M.F., Waxman S.G., Dib-Hajj S.D., et al. A novel de novo mutation of *SCN8A* (Nav1.6) with enhanced channel activation in a child with epileptic encephalopathy. *Neurobiol. Dis.* 2014; 69: 117–23. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.05.017>
11. de Kovel C.G., Meisler M.H., Brilstra E.H., van Berkestijn F.M., van 't Slot R., van Lieshout S., et al. Characterization of a de novo *SCN8A* mutation in a patient with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 2014; 108(9): 1511–8. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2014.08.020>
12. Gardella E., Becker F., Möller R.S., Schubert J., Lemke J.R., Larsen L.H., et al. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an *SCN8A* mutation. *Ann. Neurol.* 2016; 79(3): 428–36. <https://doi.org/10.1002/ana.24580>
13. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
14. Fung L.W., Kwok S.L., Tsui K.W. *SCN8A* mutations in Chinese children with early onset epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia*. 2015; 56(8): 1319–20. <https://doi.org/10.1111/epi.13016>
15. Chipaux M., Villeneuve N., Sabouraud P., Desguerre I., Boddaert N., Depienne C., et al. Unusual consequences of status epilepticus in Dravet syndrome. *Seizure*. 2010; 19(3): 190–4. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.01.007>
16. Frasier C.R., Wagnon J.L., Bao Y.O., McVeigh L.G., Lopez-Santiago L.F., Meisler M.H., et al. Cardiac arrhythmia in a mouse model of sodium channel *SCN8A* epileptic encephalopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2016; 113(45): 12838–43. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612746113>
17. Veeramah K.R., O'Brien J.E., Meisler M.H., Cheng X., Dib-Hajj S.D., Waxman S.G., et al. De novo pathogenic *SCN8A* mutation identified by whole-genome sequencing of a family quartet affected by infantile epileptic encephalopathy and SUDEP. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90(3): 502–10. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.01.006>
18. Boerma R.S., Braun K.P., van den Broek M.P., van Berkestijn F.M., Swinkels M.E., Hagebeuk E.O., et al. Remarkable phenytoin sensitivity in 4 children with *SCN8A*-related epilepsy: a molecular neuropharmacological approach. *Neurotherapeutics*. 2016; 13(1): 192–7. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0372-8>
19. Hammer M.F., Wagnon J.L., Mefford H.C., Meisler M.H. *SCN8A*-Related Epilepsy with Encephalopathy. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., eds. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379665/>
20. Aledo-Serrano Á., Cabal-Paz B., Gardella E., Gómez-Porro P., Martínez-Múgica O., Beltrán-Corbellini A., et al. Effect of fenfluramine on seizures and comorbidities in *SCN8A*-developmental and epileptic encephalopathy: A case series. *Epilepsia Open*. 2022; 7(3): 525–31. <https://doi.org/10.1002/epi4.12623>