

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 14-го типа: три случая эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами, обусловленными мутациями гена *KCNT1*

© А.А. ХОЛИН^{1,2}, Н.Н. ЗАВАДЕНКО¹, И.Д. ФЕДОНИЮК^{1,2}, А.В. АНТОНЕЦ³, К.Ю. МУХИН⁴, А.Г. МАЛОВ⁵, М.И. ВШИВКОВ⁶, Г.В. АНИСИМОВ⁷, Е.С. ИЛЬИНА^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³Медико-генетический центр «Геномед», Москва, Россия;

⁴ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

⁶ГБУЗ ПК «Детская клиническая больница №9 им. П.И. Пичугина», Пермь, Россия;

⁷Первый Медико-педагогический центр «Лингва Бона», Пермь, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение клинко-электроэнцефалографических особенностей ранней младенческой эпилептической энцефалопатии (РМЭЭ) 14-го типа, обусловленной мутациями гена *KCNT1*.

Материал и методы. За период 2017—2019 гг. обследованы 3 неродственные девочки (М.В. — 3 года и 3 мес, Т.В. — 9 мес и М.У. — 5 мес) с клинической картиной эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами (ЭММФП) и идентифицированными мутациями в гене *KCNT1*. Секвенирование ДНК нового поколения (панель Наследственные эпилепсии) осуществлялось на платформе IlluminaNextSeq 500 (США). Мониторинг видео-ЭЭГ проводился посредством системы Энцефалан-Видео на базе РМ-ЭЭГ-19/26 ЭНЦЕФАЛАН-РМ (НПКФ «Медиком МТД», Россия).

Результаты и заключение. У М.В. выявлена ранее не описанная мутация в 12-м экзоне гена *KCNT1* (chr9:138656907C>T) с аминокислотной заменой Arg356Trp. У Т.В. определена ранее известная мутация в 9 хромосоме 138651532G>A с аминокислотной заменой глицина на серин в 288 позиции — Gly288Ser (OMIM: 608167.0010). У М.У. обнаружена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 15-м экзоне гена *KCNT1* (chr9:138660712A>G), приводящая к аминокислотной замене в 480-й позиции белка (Asp480Gly). У М.В. дебют РМЭЭ был отмечен в возрасте 4 мес с гипомоторных диалептических и тонических версивных приступов. Эпилепсия у Т.В. дебютировала в возрасте 4,5 мес с гипомоторных приступов с офтальмоклониями и гиперемией лица. У М.У. отмечались неонатальные судороги с билатеральными тонико-клоническими приступами, цианозом, с последующим развитием эпилептического статуса альтернирующих гемиконвульсий. В дальнейшем у всех девочек развивались полиморфные приступы мультирегионального генеза вплоть до мигрирующего эпилептического статуса с характерной электро-клинической картиной ЭММФП. Таким образом, сделан вывод, что ген *KCNT1* является, возможно, основным геном, детерминирующим развитие РМЭЭ.

Ключевые слова: эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 14-го типа, ген *KCNT1*.

Сведения об авторах:

Холин Алексей Александрович — e-mail: drkholin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2379-3739>

Заваденко Николай Николаевич — e-mail: zavadenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

Федониюк Инесса Дмитриевна — e-mail: inessadoc@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9818-6154>

Антонец Анна Валерьевна — e-mail: a.antnts@geno-med.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8074-1890>

Мухин Константин Юрьевич — e-mail: center@epileptologist.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Малов Александр Германович — e-mail: malovag1959@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2946-9158>

Вшивков Михаил Иванович — newrolog.m@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6900-4320>

Анисимов Григорий Владимирович — e-mail: lingva-bona@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3109-6493>

Ильина Елена Степановна — e-mail: doc_ilina_ec@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5469-605X>

Как цитировать:

Холин А.А., Заваденко Н.Н., Федониюк И.Д., Антонец А.В., Мухин К.Ю., Малов А.Г., Вшивков М.И., Анисимов Г.В., Ильина Е.С. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 14-го типа: три случая эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами, обусловленными мутациями гена *KCNT1*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7, вып. 2):74-82. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907274>

Автор, ответственный за переписку: Холин Алексей Александрович — e-mail: drkholin@mail.ru

Corresponding author: Kholin A.A. — e-mail: drkholin@mail.ru

Early infantile epileptic encephalopathy type 14: three cases of epilepsy in infancy with migrating focal seizures due to *KCNT1* mutations

© A.A. KHOLIN^{1,2}, N.N. ZAVADENKO¹, I.D. FEDONYUK^{1,2}, A.V. ANTONETS³, K.YU. MUKHIN⁴, A.G. MALOV⁵, M.I. VSHIVKOV⁶, G.V. ANISIMOV⁷, E.S. IL'INA^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Children Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Center of Medical Genetics «Genomed», Moscow, Russia;

⁴Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow, Russia;

⁵Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

⁶Pichugin Children Clinical Hospital №9, Perm, Russia;

⁷First Medical Pedagogical Centre «Lingva Bona», Perm, Russia

Abstract

Objective. To study clinical and neurophysiological data of early infantile epileptic encephalopathy type 14 caused by *KCNT1* mutations. **Material and methods.** For the period 2017 to 2019, 3 non-relative girls with clinical characteristics of epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS) and mutations in the *KCNT1* gene are identified and studied. DNA sequencing was performed using the Hereditary epilepsy panel (Next Generation Sequencing on platform IlluminaNextSeq 500, USA). Dynamical video-EEG monitoring was done with "Encephalan-Video" RM-19/26 ("Medicom MTD", Russia). **Results and Conclusion.** De novo *KCNT1* mutations are identified and studied in three unrelated Russian girls: M.V., 3 years and 3 month old, T.V., 9 month old and M.A., 5 month old. M.V. has the previously unknown mutation in exon 12 (chr9:138656907C>T) with amino acid substitution Arg356Trp. T.V. has the previously described mutation in chromosome 9: 138651532G>A with amino acid substitution Gly288Ser (OMIM: 608167.0010). M.U. has the previously unknown mutation in exon 15 (chr9:138660712A>G) with amino acid substitution Asp480Gly. M.V. has seizure onset at the age of 4 month with behavioral arrest seizures and tonic versive seizures. T.V. developed seizures at 4,5 month in the manner of behavior arrest and ophthalo-clonic seizures with hyperemia of face. M.U. has neonatal seizures with bilateral tonic-clonic seizures, cyanosis and further development of status epilepticus of alternating hemiconvulsive seizures. Further all the girls develop polymorphic seizures of multiregional genesis up to migrating status epilepticus with typical electro-clinical pattern of EIMFS. Therefore, *KCNT1* is likely to be a major gene causing this rare and severe epileptic syndrome.

Keywords: epilepsy of infancy with migrating focal seizures, early infantile epileptic encephalopathy type 14, *KCNT1* gene.

Information about the authors:

Kholin A.A. — e-mail: drkholin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2379-3739>

Zavadenko N.N. — e-mail: zavadenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

Fedonyuk I.D. — e-mail: inessadoc@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9818-6154>

Antonets A.V. — e-mail: a.antnts@geno-med.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8074-1890>

Mukhin K.Yu. — e-mail: center@epileptologist.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Malov A.G. — e-mail: malovag1959@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2946-9158>

Vshivkov M.I. — e-mail: newrolog.m@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6900-4320>

Anisimov G.V. — e-mail: lingva-bona@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3109-6493>

Il'ina E.S. — e-mail: doc_ilina_ec@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5469-605X>

To cite this article:

Kholin AA, Zavadenko NN, Fedonyuk ID, Antonets AV, Mukhin KYu, Malov AG, Vshivkov MI, Anisimov GV, Il'ina ES. Early infantile epileptic encephalopathy type 14: three cases of epilepsy in infancy with migrating focal seizures due to *KCNT1* mutations. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7, vyp 2):74-82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907274>

Эпилептические энцефалопатии — группа патологических состояний различной этиологии, проявляющихся нейрокогнитивным дефицитом, при которых эпилептиформная активность сама по себе приводит к прогрессирующему нарушению функции мозга [1]. Наиболее тяжелыми являются ранние младенческие формы эпилептических энцефалопатий, способствующих не только интеллектуальным, но и часто к выраженным нарушениям двигатель-

ных функций. Еще несколько десятилетий назад ранние младенческие эпилептические энцефалопатии (РМЭЭ) имели исключительно клинко-электроэнцефалографическую (ЭЭГ) классификацию, но к 2016 г. было идентифицировано 35 генов, ответственных за возникновение ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии (РИЭЭ), а для ряда мутаций были разработаны дифференцированные подходы к терапии [2]. В настоящее время в Международную

базу наследственных болезней человека с менделевским наследованием (ОММ) внесено уже 70 генетических вариантов РИЭЭ с идентифицированным моногенным типом наследования, поиск новых постоянно продолжается, а база ОММ постоянно пополняется. Из 70 типов РИЭЭ описано 35 вариантов с аутосомно-доминантным типом наследования, 28 вариантов с аутосомно-рецессивным типом, 4 варианта имеют Х-сцепленный рецессивный и 3 варианта — Х-сцепленный доминантный тип наследования [3].

РМЭЭ 14-го типа с номером фенотипа по классификации ОММ 614959, обусловлена мутацией гена *KCNT1*. Ген *KCNT1* ответственен за натрий-активируемые калиевые каналы и расположен в локусе 9q34.3; по классификации ОММ гену присвоен номер 608167. Первое клиническое описание РМЭЭ 14-го типа и 4 первых варианта идентифицированных мутаций гена *KCNT1* принадлежат G. Garcia и соавт. [4]. Мутации гена *KCNT1* имеют аутосомно-доминантный тип наследования, и описанные в мировой литературе клинические случаи обусловлены мутациями, возникшими *de novo*. Клинически РМЭЭ 14-го типа проявляется мигрирующими фокальными приступами младенчества.

Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами (ЭММФП; *Epilepsy of infancy with migrating focal seizures — EIMFS*) — достаточно редкий и обычно остающийся нераспознанным эпилептический синдром младенческого возраста. ЭММФП дебютирует в первые 6 мес жизни и характеризуется наличием практически постоянных приступов, исходящих из различных независимых очагов в обеих гемисферах, а также задержкой психомоторного развития. Впервые в 1995 г. G. Coppola и соавт. [5] на базе невропедиатрического отделения Университета Рене Декарта (Париж) представили клиническое наблюдение 14 младенцев обоего пола с ранее не описанным эпилептическим синдромом, характеризующимся практически непрерывными мультифокальными приступами. В 2005 г. O. Dulac [6] обобщил опыт обследования 24 пациентов (самый большой в мире по числу верифицированных случаев) в клинике Saint Vincent de Paul (Париже). Авторами, описавшими первые случаи, а также в большинстве мировых публикаций эта форма эпилепсии обозначена термином «злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества» (ЗМПМ) (*Malignant migrating partial seizures in infancy — MMPSI*).

С учетом нежелательности употребления таких терминов, как «злокачественная» и «парциальные» в дефиниции эпилептических синдромов, Международная противоэпилептическая лига после вступления в силу резолюции конгресса ILAE в Барселоне в 2017 г. в принятой в том же году классификации определила эту форму эпилепсии как ЭММФП в группе эпилептических энцефалопатий и энцефалопатий развития, а также в подгруппе электро-клини-

ческих синдромов младенчества [7]. С учетом вклада ученых G. Coppola, впервые описавшего эту форму эпилепсии, и O. Dulac, давшего наиболее подробное описание клинических и нейрофизиологических критериев, предложена следующая дефиниция: синдром Коппола—Дюлака (*Coppola—Dulac syndrome*) [8].

ЭММФП является редкой формой эпилепсии и на сегодняшний день в мировой литературе описано около 100 случаев этой патологии. Вместе с тем число публикаций неуклонно растет в последние годы. Следует вновь подчеркнуть, что в подавляющем большинстве работ до 2017 г. дефиниция этих клинических случаев звучит именно как ЗМПМ. Очевидно, что это тяжелое заболевание встречается чаще, чем диагностируется, ввиду малой известности среди клиницистов. Так, по результатам исследования [9], из 267 пациентов с дебютом эпилептического статуса (ЭС) до 3-летнего возраста были выявлены 13 (4,9%) детей с ЭММФП (ЗМПМ), а в структуре младенческого ЭС — 8,8%.

Изначально предполагалось, что ЭММФП имеют генетическую природу, и по мере внедрения в диагностику эпилепсии генетических обследований с применением методик секвенирования ДНК нового поколения накапливается все больше данных за моногенную природу этой патологии, но с широким генетическим полиморфизмом.

К настоящему времени описаны мутации следующих генов при ЭММФП, внесенные в ОММ [3]:

— Ген *SLC25A22*, локализация 11p15.5, кодирует митохондриальный глутамат/протоновый переносчик, фенотип ОММ 609304 (РИЭЭ, 3-й тип, модифицированные варианты), тип наследования — аутосомно-рецессивный [10].

— Ген *SCN1A*, локализация 2q24.3, ответственен за вольтажзависимые натриевые каналы, фенотип ОММ 607208 (РИЭЭ, 6-й тип, модифицированные варианты), тип наследования — аутосомно-доминантный [11, 12]. Мутации гена *SCN1A* также ответственны за синдром Драве и генерализованную эпилепсию с фебрильными судорогами +, тип 2.

— Ген *PLCB1*, локализация 20p12.3, кодирует фосфолипазу С-β, фенотип ОММ 613722 (РИЭЭ 12-го типа), тип наследования — аутосомно-рецессивный [13].

— Ген *SCN8A*, локализация 12q13.13, ответственен за вольтажзависимые натриевые каналы, фенотип ОММ 614558 (РИЭЭ 13-го типа), тип наследования — аутосомно-доминантный [14].

— Ген *KCNT1*, локализация 9q34.3, ответственен за натрий-активируемые калиевые каналы, ОММ 614959 (РИЭЭ 14-го типа), тип наследования — аутосомно-доминантный [4, 15, 16].

— Ген *TBC1D24*, локализация 16p13.3, играет роль в клеточном транспорте, фенотип ОММ 615338 (РИЭЭ 16-го типа), тип наследования — аутосомно-рецессивный [17].

Многенные мутации как этиологический фактор ЭММФП/ЗМПМ/синдром Копполо—Дюлака, внесенные в базу данных OMIM
Monogenic mutations as etiological factor in epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS/MMPSI/Coppolo—Dulac syndrome) introduced in the OMIM database

Фенотип по генетической классификации OMIM	Номер фенотипа по классификации OMIM	Наименование гена	Номер гена по классификации OMIM	Локализация гена	Вариант мутации	Тип наследования	Исследователи
PMЭЭ 3-го типа (EIEE3)	609304	<i>SLC25A22</i>	609302	11p15.5	gly110arg; (.0003)	AP	A. Poduri и соавт., 2013 [10]
PMЭЭ 6-го типа (EIEE6)	607208	<i>SCN1A</i>	182389	2q24.3	ala1669gly (.0023) arg862gly (.0024)	AD	E. Freilich и соавт., 2011 [11] D. Cagranza Rojo и соавт., 2011 [12]
PMЭЭ 13-го типа (EIEE13)	614558	<i>SCN8A</i>	600702	12q13.13	phe846ser	AD	C. Ohba и соавт., 2014 [14]
PMЭЭ 14-го типа (EIEE14)	614959	<i>KCNT1</i>	608167	9q34.3	arg428glm (.0001) ala934thr (.0002) arg474his (.0003) ile760met (.0004) phe932ile (.0009) gly288ser (.0010)	AD	Barcia G. и соавт., 2012 [4] A. Vanderver и соавт., 2014 [16] A. Ishii и соавт., 2013 [15]
PMЭЭ 16-го типа (EIEE16)	615338	<i>TBC1D24</i>	613577	16p13.3	phe229ser (.0005) + cys156ter (.0006)	AP	M. Milh и соавт., 2013 [17]
Микроцефалия, прогрессирующие приступы, церебральная и cerebellar атрофия (MSCCA)	615760	<i>QARS</i>	603727	3p21.31	tyr57his (.0003) + arg515trp (.0004)	AP	X. Zhang и соавт., 2014 [18]

Примечание. AP — аутосомно-рецессивный тип наследования; AD — аутосомно-доминантный типа наследования.

— Ген *QARS*, локализация 3p21.31, кодирует аминоксил-тРНК-синтетазу I класса, фенотип OMIM 615760, синдром микроцефалии, прогрессирующих приступов, церебральной и cerebellar атрофии (Microcephaly, progressive, seizures, and cerebral and cerebellar atrophy — MSCCA), тип наследования — аутосомно-рецессивный [18].

Сводные данные о случаях ЭММФП (ЗМПМ), внесенных в базу данных OMIM, представлены в **таблице**.

Следует отметить, что мутации в гене *KCNT1* также детерминируют развитие другой формы эпилепсии — аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии 5-го типа. Однако виды мутаций при данной форме отличаются от таковой при PMЭЭ 14-го типа и им в базе OMIM присвоены номера .0005— .0008 (Arg928Cys, Tyr796His, Arg398Gln and Met896Ile).

В 2018 г. P. Madaan и соавт. [19] выявили новую точечную мутацию у ребенка с ЭММФП (ЗМПМ) в 10-м экзоне гена *KCNT1* (chr9:138650308; с.808C>C/G (p.Q270E)), пока еще не внесенную в базу данных

OMIM. В этом случае заболевание протекало с выраженной фармакорезистентностью, отсутствием реакции на кетогенную терапию и терапию хинидином и в итоге закончилось смертью младенца в возрасте 9 мес.

Следует отметить, что оба пола примерно в равной степени подвержены заболеванию. Так, O. Dulac [6] наблюдал 20 детей с ЭММФП (ЗМПМ), среди которых были 9 девочек и 11 мальчиков. По собственным наблюдениям [22, 23] 36 случаев ЭММФП выявлено следующее распределение по полу: 16 мальчиков и 20 девочек. Возраст дебюта приступов при ЭММФП (ЗМПМ) варьировал от 1 сут постнатальной жизни до 6 мес (в среднем около 3 мес). За период от 1 до 10 мес приступы становились очень частыми, носили фокальный характер с различными клиническими характеристиками и исходили из разных кортикальных регионов. На ЭЭГ отмечались многочисленные эпилептиформные разряды, возникающие независимо и перемещающиеся из одного кортикального региона в другой в ходе следующих при-

ступов. Следует иметь в виду, что многие приступы едва заметны визуально и часто остаются нераспознанными для родителей и медицинского персонала. В частности, это такие «минимальные» приступы, как кратковременные задержки дыхания, эпизоды закрывания глаз либо отведения глаз в сторону, покраснение лица и др. Наряду с классическими постприступными парезами Тодда, у детей с ЭММФП отмечались иктальные парезы (ингибиторные приступы). Лишь видео-ЭЭГ-мониторинг позволял доказать эпилептический генез этих пароксизмальных феноменов. У пациентов отмечался регресс в психомоторном развитии с развитием тетрапареза. Была отмечена высокая летальность в течение года после дебюта заболевания [5, 6, 20, 21].

В исследовании А.А. Холина [23], проведенном в 2013 г. и включавшем 19 больных, было показано, что наиболее частыми при дебюте ЭММФП являлись тонические спазмы (6 пациентов, 31,6%), приступы апноэ с цианозом (4 пациента, 21,1%), тонические версивные приступы (3 пациента, 15,7%), а также миоклонические приступы (3 пациента, 15,7%). В 1 (5,3%) случае заболевание начиналось с офтальмо-тонических приступов, в 1 (5,3%) — с диалептических и в 1 (5,3%) случае — с билатеральных тонико-клонических приступов. Были также отмечены широкий полиморфизм эпилептических приступов (от 5 типов и более) и высокая их частота в дальнейшем. В развернутой стадии заболевания дети находились в состоянии мигрирующего мультифокального клинко-ЭЭГ ЭС. У всех наблюдаемых 19 (100%) детей был отмечен ЭС мигрирующих малых моторных приступов, а также следующие варианты: ЭС тонических спазмов — у 8 (42,1%), ЭС ингибиторных приступов (длительный >30 мин иктальный парез) — у 6 (31,6%), миоклонический ЭС — у 7 (36,8%), ЭС билатеральных тонико-клонических судорог — у 4 (21,1%), гемиконвульсивный ЭС — у 3 (15,8%) детей. ЭММФП практически является особой разновидностью младенческого ЭС.

Лечение ЭММФП представляет большую сложность, так как это резистентная к терапии форма эпилепсии, характеризующаяся тяжелым прогнозом. В большинстве случаев базовые, старые и новые противоэпилептические препараты в различных комбинациях, а также стероидные гормоны оказываются неэффективными, при этом препараты карбамазепиновой группы и вигабатрина склонны вызывать аггравацию приступов [6]. J. Perez и соавт. [24] в своей работе писали о пользе применения стирипентола и высоких доз клоназепама. K. Okuda и соавт. [25] продемонстрировали эффективность применения препарата «добарбитуровой эры» — бромистого калия. Приступы при ЭММФП также резистентны к кетогенной диете. Хирургическое лечение представляется нецелесообразным ввиду диффузного характера поражения головного мозга и отсутствия четкого ло-

кального структурного дефекта и доминирующего очага [6].

Наблюдаемые авторами ранее [22, 23] случаи ЭММФП (ЗМПМ) также свидетельствуют о фармакорезистентности этой патологии. Монотерапия не оказывала существенного эффекта на течение заболевания у всех пациентов. Ни одного пациента не удалось полностью избавить от эпилептических приступов, при этом противоэпилептическая терапия была полностью неэффективной в 57,9%, снижение приступов более 50% отмечалось у 31,6% пациентов, более 75% — лишь у 10,5% пациентов. Относительно эффективными оказались комбинации вальпроатов с барбитуратами (фенобарбитал, гексамидин) и бензодиазепинами. Из препаратов бензодиазепиновой группы наибольшей эффективностью обладал фризидум в дозировке 1 мг/кг/сут. У 2 пациентов положительный эффект отмечался на фоне комбинации фризидума с леветирацетамом, в 1 случае произошло улучшение на фоне комбинации бензодиазепинов с топираматом. У 1 пациента урежение приступов наблюдалось на фоне применения бромида натрия (30 мг/кг/сут), однако выявлялись побочные эффекты в виде гиперсомнии. Применение высоких доз витамина В₆ было умеренно позитивным в 2 случаях. Этосуксимид, ламотриджин, руфинамид и фенитоин не оказывали существенного позитивного эффекта. Также был зафиксирован случай у младенца с криптогенной фокальной лобной эпилепсией на фоне применения карбамазепина фармакоиндуцированной трансформации заболевания в ЭММФП. Гормональная терапия вызывала лишь временный умеренный позитивный эффект в 8 случаях, а в 5 случаях была абсолютно неэффективной [9, 22, 23].

В экстренном купировании ЭС при ЭММФП (а это в первую очередь касалось статуса билатеральных тонико-клонических судорог и гемиконвульсивного статуса) бензодиазепины (реланиум, мидазолам) у 12 (63,2%) также были эффективны лишь временно, а у 7 (36,8%) пациентов полностью неэффективны. Позитивный эффект на ЭС при ЭММФП оказывало применение гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) (натрия оксидат) в дозировке 100—150 мг/кг со скоростью 400 мг/мин: у 4 детей с билатеральным тонико-клоническим и у 3 — гемиконвульсивным ЭС, у 6 детей, резистентных к бензодиазепинам, с временным регрессом либо уменьшением клинко-энцефалографических приступных явлений (у 1 ребенка). У 3 пациентов с ЭММФП существенный позитивный эффект в купировании ЭС оказывали инъекционные вальпроаты (конвулекс), особенно в случаях тонико-вегетативных приступов с эпизодами апноэ с аггравацией на фоне применения бензодиазепинов [9].

В последние годы накапливается опыт дифференцированного применения противоэпилептических препаратов при различных генетических мутациях. Так, перспективным в случае эпилепсии с му-

тацией гена *KCNT1* может оказаться назначение хинидина. Однако и этот препарат не является панацеей. В 2018 г. E. Abdelnour и соавт. [26], наряду с публикацией собственного опыта применения хинидина у 3 детей с РМЭЭ 14-го типа, обобщили данные мировой литературы об эффективности этого препарата при мутации гена *KCNT1*. Из 11 детей только 1 пациента удалось избавить от приступов (что условно контрастирует с данными о невозможности достижения ремиссии при этом типе эпилептической энцефалопатии), у 4 детей было достигнуто существенное улучшение клинической картины заболевания; однако у 5 пациентов не было существенного улучшения течения заболевания, а у 1 ребенка наступила аггравация приступов с более чем 10-кратным их учащением. Применяли хинидин с постепенной титрацией дозы препарата от 10 до 34–73 мг/кг/сут с концентрацией препарата в крови в границах 0,4–5,0 мкг/мл; суточную дозу делили на 3 приема. Побочные эффекты заключались в депигментации кожных покровов и удлинении интервала QT на ЭКГ, что требовало частого динамического контроля ЭКГ.

Цель настоящего исследования — выявление клинических и нейрофизиологических особенностей эпилептической энцефалопатии, обусловленной мутациями гена *KCNT1*, описание терапевтических тактик при этом редком заболевании.

Материал и методы

За период 2017–2019 гг. обследованы 3 неродственные девочки русской национальности (*M.B.* — 3 года и 3 мес, *T.B.* — 9 мес и *M.Y.* — 5 мес) с клинической картиной эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами (ЭММФП) и идентифицированными мутациями в гене *KCNT1*. Секвенирование ДНК нового поколения (панель Наследственные эпилепсии) осуществлялось на платформе IlluminaNextSeq 500 (США). Мониторинг видео-ЭЭГ проводился посредством системы Энцефалан-Видео на базе РМ-ЭЭГ-19/26 ЭНЦЕФАЛАН-РМ (НПКФ «Медиком МТД», Россия).

Результаты и обсуждение

То, что все приведенные клинические случаи РМЭЭ 14-го типа с картиной ЭММФП принадлежали к женскому полу, вероятно было случайным, поскольку мутация является аутосомно-доминантной и предполагает равную вероятность распределения по полу.

У девочки *T.B.* была обнаружена ранее известная мутация в 9-й хромосоме 138651532G>A с аминокислотной заменой глицина на серин в 288 позиции — Gly288Ser (OMIM: 608167.0010). У пациентки *M.B.* выявлена ранее не описанная мутация в 12-м экзоне гена *KCNT1* (chr9:138656907C>T) с аминокислотной

заменой Arg356Trp. У больной *M.Y.* определили ранее не описанную гетерозиготную мутацию в 15-м экзоне гена *KCNT1* (chr9:138660712A>G), приводящую к аминокислотной замене в 480-й позиции белка (p.Asp480Gly).

У *M.B.* был отмечен дебют заболевания в возрасте 4 мес с гипомоторных диалептических и тонических версивных приступов. Эпилепсия у *T.B.* дебютировала в возрасте 4,5 мес с гипомоторных приступов с офтальмоклониями и гиперемией лица. У *M.Y.* отмечались неонатальные судороги на 2-е сутки жизни с билатеральными тонико-клоническими приступами, цианозом, с последующим развитием ЭС альтернирующих гемиконвульсий. В дальнейшем у всех девочек развились полиморфные приступы мультирегионального генеза вплоть до мигрирующего ЭС с характерной электро-клинической картиной ЭММФП (ЗМПМ). Характерный ЭЭГ-паттерн представлен на рисунке.

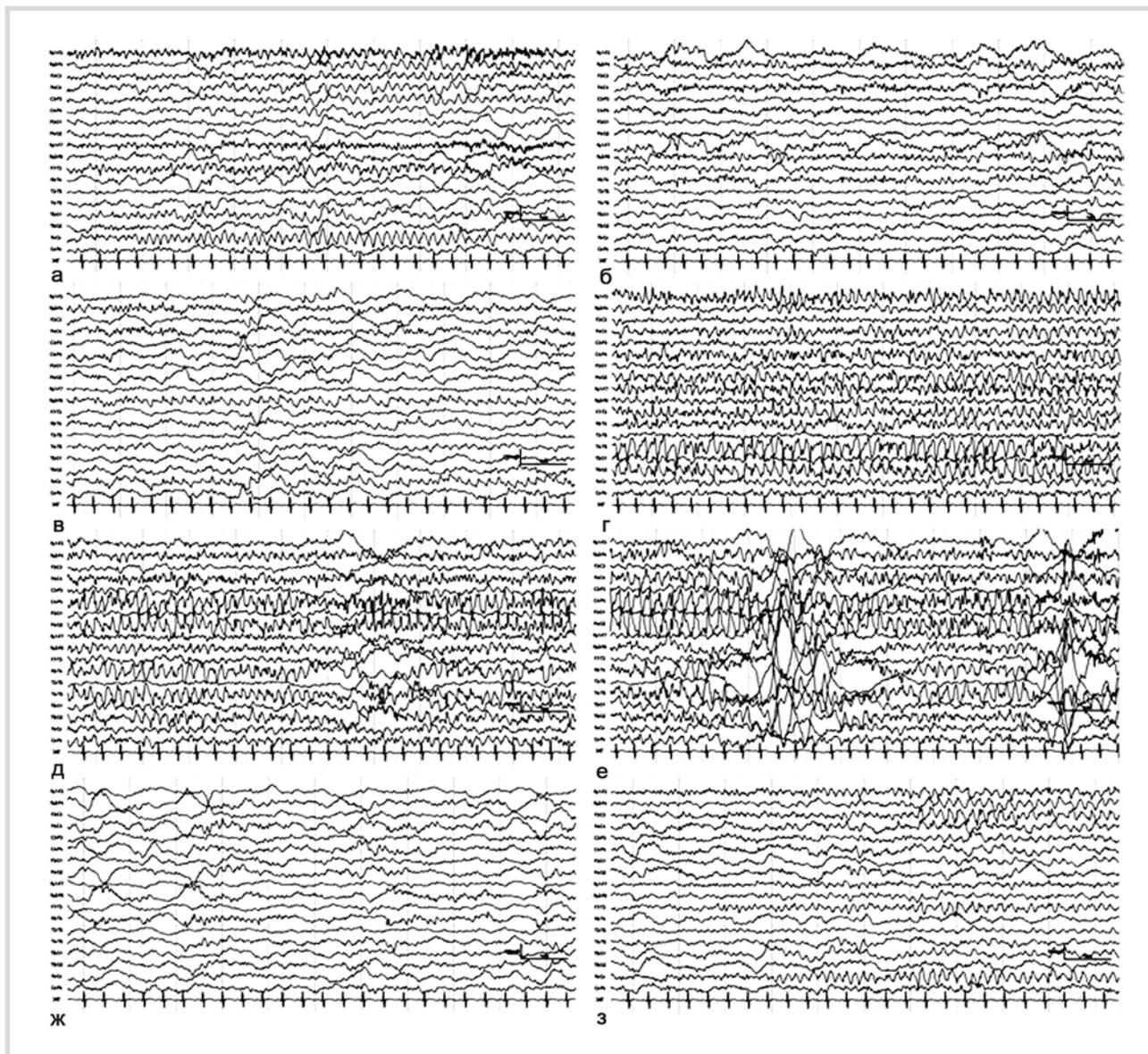
В структуре кинематики эпилептических приступов у пациентки *M.B.* наблюдались гипомоторные диалептические, тонические версивные с альтернативной латерализацией (преимущественно правосторонние, с отведением правой руки и версией головы вправо), серийные тонические экстензорные спазмы, тонико-вегетативные приступы с апноэ и цианозом, билатеральные тонические с гиперемией кожных покровов, гипомоторные с оральными автоматизмами, асимметричные тонические с присоединением клонического компонента, альтернирующей латерализации и переходом в билатеральные тонико-клонические приступы, а также так называемые «тонико-вибраторные» варианты приступов вслед за тоническими спазмами.

У пациентки *T.B.* отмечались гипомоторные приступы с офтальмоклониями и гиперемией лица, фокальные миоклонии в левых конечностях, асимметричные тонические версивные альтернативной латерализации, ингибиторные (тормозные) приступы с иктальными парезами конечностей.

У больной *M.Y.* развились неонатальные судороги с билатеральными тонико-клоническими приступами, цианозом, с последующим возникновением ЭС альтернирующих гемиконвульсий, серийные тонические спазмы, офтальмотонические и альтернирующие асимметричные тонические и версивные приступы.

При нейровизуализации (МРТ на аппаратах 1,5 Тл) у пациенток не выявляла диспластических изменений головного мозга, а также каких-либо грубых структурных изменений выявлено не было. Наблюдалась лишь субатрофия в сочетании с умеренной задержкой показателей миелинизации.

Применение противоэпилептических препаратов у всех пациенток было неэффективным с невозможностью добиться клинической ремиссии приступов. Тем не менее продолжались попытки подбора



ЭЭГ при статусном течении фокальных приступов по типу ингибиторных, малых моторных и тонических спазмов с версивым левосторонним компонентом пациентки Т.В., 9 мес, с диагнозом РМЭЭ 14-го типа.

а — появление регионального иктального ЭЭГ-паттерна в левой лобной области в виде регулярной пилообразной активности α 1-поддиапазона с переходом в θ -диапазон с билатеральным распространением; б — смена латерализации иктальной активности в лобных отделах на правополушарную в виде быстрой эпилептиформной активности с включением спайков, а также присоединением аркообразных и пилообразных α - и θ -форм; в левой лобной области иктальный паттерн накладывается на иррегулярное δ -замедление; в — временное «стихание» иктального паттерна в левой лобной области. Правополушарная иктальная аркообразная и пилообразная активность лобной акцентуации вовлекает височные регионы, а также наблюдается диффузное повышение δ -форм; г — диффузное распространение иктальной эпилептиформной активности с включением множественных спайков и быстрых регулярных пик-волновых комплексов. При этом отмечается независимое сочетание иктальных паттернов региональной правополушарной задневисочной и левополушарной лобной акцентуаций; д — иктальный паттерн доминирует в правой теменно-височной области с клиническим левосторонним версивным компонентом приступа; е — иктальный паттерн в правом теменно-височно-лобном регионе с возникновением периодических спазмов с левосторонним версивным компонентом; ж — фрагментация иктального паттерна в правой лобно-височно-теменной области с присоединением иррегулярного δ -замедления; з — реактивация иктальной активности в левой лобной области с правосторонним версивным компонентом приступа.

Patient T.V., girl, 9 months old. Early infantile epileptic encephalopathy type 14. EEG recording during status epilepticus of focal seizures inhibitor, minor motor types and also tonic with versive left-side component.

а — appearance of regional ictal EEG pattern in left frontal region in the manner of regular sawtooth activity of the alpha-1-subdiapason with transition to the theta-diapason with bilateral spreading; б — change of lateralization of ictal activity in frontal regions on right-side in the manner of fast epileptiform activity with inclusion of spikes and joining the arcuate and sawtooth alpha- and theta-forms; in the left frontal region ictal pattern is superimposed on the irregular delta-slowing; в — temporary «subsiding» of ictal pattern in the left frontal region. Ictal arcuate and sawtooth activity in right hemisphere with frontal accentuation involves temporal regions, and also observed a diffuse increasing of delta-waves; г — diffuse spreading of ictal epileptiform activity with the inclusion of multiple spikes and regular fast spike-wave complexes. Is observed an independent combination of regional ictal patterns in right posterior temporal region and in left frontal regions; д — ictal pattern dominates in the right parietal-temporal region with the clinical expression in left-sided versive component of the seizure; е — ictal pattern in the right parietal-temporal-frontal region with the appearance of cluster spasms with the left-sided versive component; ж — fragmentation of ictal pattern in the right frontal-temporal-parietal region with the appearance of irregular delta-slowing; з — reactivation of ictal activity in the left frontal region with the right-side versive component of the seizure.

более эффективных препаратов с учетом отечественного и мирового опыта, в том числе обсуждался вопрос о возможности применения хинидина.

У пациентки *М.В.* обнаружилась резистентность к вальпроатам, ламотриджину, топирамату, левитирацетаму, окскарбазепину, этосуксимиду, зонизамиду, бензодиазепинам и кортикостероидам, но выявился умеренный положительный эффект на комбинированную терапию: прием барбитурата (паглюферал 1) 37,5 мг 2 раза в сутки и введение руфинамида с постепенной титрацией дозы до 150 мг 2 раза в сутки.

У *Т.В.* были отмечены невосприимчивость к вальпроатам и кортикостероидам, аггравация на применение левитирацетама, окскарбазепина и барбатурафов (паглюферал 1), но умеренный позитивный эффект на комбинацию бензодиазепина (нитразепам 2,5 мг 2 раза в сутки) и топирамата (топамакс 12,5 мг 2 раза в сутки).

У *М.У.* наблюдался временный позитивный ответ на вальпроаты (депакин в сиропе) и левитирацетам (кепра в сиропе) с последующим эффектом «ускользания» от терапии, а также непродолжительный положительный эффект на гормональную пульс-терапию (дексаметазон). На фоне применения окскарбазепина в сиропе (трилептал) вслед за временным периодом улучшения была зафиксирована аггравация эпилептических приступов с их умеренным снижением на фоне отмены препарата. В настоящее время паци-

ентка принимает комбинированную терапию: барбитурат и топирамат (фенобарбитал 75 мг 3 раза в сутки + топамакс 12,5 мг 2 раза в сутки) с умеренным позитивным эффектом, чередованием положительных и отрицательных результатов.

Таким образом, ген *KCNT1* является главным геном, детерминирующим развитие такого редкого тяжелого эпилептического синдрома, как ЭММФП (ЗМППМ)/синдром Копполо—Дюлака. Все дети с фармакорезистентной эпилептической энцефалопатией нуждаются в комплексном обследовании, включающем видео-ЭЭГ-мониторирование в динамике, нейровизуализацию хорошего качества и обязательное генетическое обследование методами экзомного секвенирования нового поколения, такими как панель «наследственные эпилепсии», клиническое и полноэкзомное секвенирование. Накопление международного опыта о дифференцированном подходе к лечению эпилепсий, обусловленных различными генетическими мутациями, позволит повысить шансы на избавление от эпилептических приступов, улучшить показатели психического и моторного развития, что в итоге повысит качество жизни пациентов и их родителей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Engel JR, International League Against Epilepsy (ILAE). A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
- Шарков А.А., Шаркова И.В., Белоусова Е.Д., Дадали Е.Л. Генетика и дифференцированное лечение ранних эпилептических энцефалопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(9-2):67-73. Sharkov AA, Sharkova IV, Belousova ED, Dadali EL. Genetics and treatment of early infantile epileptic encephalopathies. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(9-2):67-73. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169267-73>
- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) — An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated February 1, 2019. <https://omim.org/phenotypicSeries/PS308350?sort=phenotype>
- Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, Gazula V-R, Brown MR, Langouet M, Chen H, Kronengold J, Abhyankar A, Cilio R, Nitschke P, Kaminska A, Boddaert N, Casanova J-L, Desguerre I, Munnich A, Dulac O, Kaczmarek LK, Colleaux L, Nabbout R. De novo gain-of-function *KCNT1* channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. *Nature Genet*. 2012;44:1255-1259. <https://doi.org/10.1038/ng.2441>
- Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia*. 1995;36(10):1017-1024.
- Dulac O. *Malignant migrating partial seizures in infancy*. In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (4rd ed.). John Libbey; 2005.
- Scheffer IE, Berkovich S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Mosche SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Kholin AA. *Malignant migrating partial seizures in infancy or Coppola-Dulac syndrome*. Materials of 29-th International Epilepsy Congress. Rome; 2011.
- Холин А.А. *Эпилептический статус в младенческом и раннем детском возрасте*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2000. Kholine AA. *Epileptic status in infancy and early childhood*: Dis. ... kand. med. nauk. M. 2000.
- Poduri A, Heinzen EL, Chitsazzadeh V, Lasorsa FM, Elhosary PC, LaCoursiere CM, Martin E, Yuskaitis CJ, Hill RS, Atabay KD, Barry B, Partlow JN, Bashiri FA, Zeidan RM, Elmaliq SA, Kabiraj MM, Kothare S, Stöberg T, McTague A, Kurian MA, Scheffer IE, Barkovich AJ, Palmieri F, Salih MA, Walsh CA. *SLC25A22* is a novel gene for migrating partial seizures in infancy. *Ann Neurol*. 2013;74(6):873-882. <https://doi.org/10.1002/ana.23998>
- Freilich ER, Jones JM, Gaillard WD, Conry JA, Tsuchida TN, Reyes C, Dib-Hajj S, Waxman SG, Meisler MH, Pearl PL. Novel *SCN1A* mutation in a proband with malignant migrating partial seizures of infancy. *Arch Neurol*. 2011;68(5):665-671. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.98>
- Carranza Rojo D, Hamiwka L, McMahon JM, Dibbens LM, Arsov T, Suls A, Stöberg T, Kelley K, Wirrell E, Appleton B, Mackay M, Freeman JL, Yendle SC, Berkovic SF, Bienvenu T, De Jonghe P, Thorburn DR, Mulley JC, Mefford HC, Scheffer IE. De novo *SCN1A* mutations in migrating partial seizures of infancy. *Neurology*. 2011;77(4):380-383. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318227046d>
- Poduri A, Chopra SS, Neilan EG, Elhosary PC, Kurian MA, Meyer E, Barry BJ, Khwaja OS, Salih MA, Stöberg T, Scheffer IE, Maher ER, Sahin M, Wu BL, Berry GT, Walsh CA, Picker J, Kothare SV. Homozygous *PLCB1* deletion associated with malignant migrating partial seizures in infancy. *Epilepsia*. 2012;53(8):146-150. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03538.x>
- Ohba C, Kato M, Takahashi S, Lerman-Sagie T, Lev D, Terashima H, Kubota M, Kawawaki H, Matsufuji M, Kojima Y, Tateno A, Goldberg-Stern H, Straussberg R, Marom D, Leshinsky-Silver E, Nakashima M, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Matsumoto N, Saitu H.

- Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN8A mutations. *Epilepsia*. 2014;55(7):994-1000. <https://doi.org/10.1111/epi.12668>
15. Ishii A, Shioda M, Okumura A, Kidokoro H, Sakauchi M, Shimada S, Shimizu T, Osawa M, Hirose S, Yamamoto T. A recurrent KCNT1 mutation in two sporadic cases with malignant migrating partial seizures in infancy. *Gene*. 2013;531(2):467-471. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.08.096>
 16. Vanderver A, Simons C, Schmidt JL, Pearl PL, Bloom M, Lavenstein B, Miller D, Grimmond SM, Taft RJ. Identification of a novel de novo p. Phe932Ile KCNT1 mutation in a patient with leukoencephalopathy and severe epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2014;50(1):112-114. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.06.024>
 17. Milh M, Falace A, Villeneuve N, Vanni N, Cacciagli P, Assereto S, Nabout R, Benfenati F, Zara F, Chabrol B, Villard L, Fassio A. Novel compound heterozygous mutations in TBC1D24 cause familial malignant migrating partial seizures of infancy. *Hum Mutat*. 2013;34(6):869-872. <https://doi.org/10.1002/humu.22318>
 18. Zhang X, Ling J, Barcia G, Jing L, Wu J, Barry BJ, Mochida GH, Hill RS, Weimer JM, Stein Q, Poduri A, Partlow JN, Ville D, Dulac O, Yu TW, Lam AT, Servattalab S, Rodriguez J, Boddaert N, Munnich A, Colleaux L, Zon LI, Söll D, Walsh CA, Nabout R. Mutations in QARS, encoding glutamyl-tRNA synthetase, cause progressive microcephaly, cerebral-cerebellar atrophy, and intractable seizures. *Am J Hum Genet*. 2014;94(4):547-558. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.03.003>
 19. Madaan P, Jauhari P, Gupta A, Chakrabarty B, Gulati S. A quinidine non responsive novel KCNT1 mutation in an Indian infant with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Brain Dev*. 2018;40(3):229-232. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.09.008>
 20. Veneselli E, Perrone MV, Di Rocco M, Gaggero R, Biancheri R. Malignant migrating partial seizures in infancy. *Epilepsy Res*. 2001;46(1):27-32.
 21. Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia*. 2009;50(5):49-51.
 22. Холин А.А., Ильина Е.С., Колпакчи Л.М., Федонюк И.Д., Михайлова С.В., Семькина Л.И., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Клиническое наблюдение 6 случаев. *Русский журнал детской неврологии*. 2007; 2(2):25-38. Kholin AA, Il'ina ES, Kolpakchi LM, Fedonyuk ID, Mikhailova SV, Semykina LI, Mukhin KYu, Petruhin AS. Malignant migrating partial seizures in infancy. Clinical observation of 6 cases. *Russian Journal of Child Neurology*. 2007;2(2):25-38.
 23. Холин А.А. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества или синдром Коппола—Дюлака. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(3):21-27. Kholin AA. The syndrome of malignant migrating partial seizures in infancy or Coppola-Dulac syndrome (19 cases). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(3):21-27. (In Russ.)
 24. Perez J, Chiron C, Musial C, Rey E, Blehaut H, d'Athis P, Vincent J, Dulac O. Stiripentol: efficacy and tolerability in epileptic children. *Epilepsia*. 1999;40(11):1618-1622.
 25. Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, Araki A, Kitamura N, Kobayashi Y. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev*. 2000;22(1):56-59.
 26. Abdelnour E, Gallentine W, McDonald M, Sachdev M, Jiang YH, Mikati MA. Does age affect response to quinidine in patients with KCNT1 mutations? Report of three new cases and review of the literature. *Seizure*. 2018;55:1-3. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.11.017>

Поступила 19.03.19

Received 19.03.19

Принята к печати 10.07.19

Accepted 10.07.19