



## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ МИГРИРУЮЩИЕ ПАРЦИАЛЬНЫЕ ПРИСТУПЫ МЛАДЕНЧЕСТВА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

© М.Ю. Фомина<sup>1</sup>, М.А. Ракова<sup>1</sup>, Е.А. Ефет<sup>1</sup>, О.И. Павлова<sup>1</sup>, Л.В. Лязина<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург

Для цитирования: Фомина М.Ю., Ракова М.А., Ефет Е.А., и др. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества: описание клинических наблюдений // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 73–81. <https://doi.org/10.17816/PED11173-81>

Поступила: 17.12.2019

Одобрена: 20.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

Эпилептические энцефалопатии младенчества – труднокурабельные разрушительные случаи эпилепсии у младенцев и детей раннего возраста, к которым относятся приведенные в данной статье два клинических наблюдения синдрома Коппола – Дюлака (злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества). Эпилептические энцефалопатии – генетически гетерогенная группа расстройств, которые характеризуются наличием судорожного синдрома и сопровождаются выраженными когнитивными и поведенческими нарушениями. В результате интенсивного развития методов молекулярно-генетического исследования стали меняться представления о причинах эпилепсий у детей, данное обстоятельство привело к тому, что Международная лига против эпилепсии заменила термин «идиопатическая эпилепсия» на «генетическая эпилепсия». К настоящему времени зарегистрировано около 60 фенотипических вариантов ранних эпилептических энцефалопатий у детей, в том числе связанных с мутациями генов, регулирующих функции вольтаж-зависимых кальциевых и натриевых каналов. В нашей работе рассматриваются клинические наблюдения генетических эпилептических энцефалопатий, обусловленных мутациями в генах *CACNA1A* и *SCN8A* соответственно, являющихся каналопатиями. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами, синдром Коппола – Дюлака) проявляется в раннем возрасте, с первых дней до 6 мес. жизни, характеризуется типичными мультифокальными приступами с тенденцией к смене полушарий и вовлечением противоположных конечностей. На основании анализа клинических наблюдений в 1995 г. описан новый возрастзависимый эпилептический синдром, для которого введена дефиниция – «мигрирующие парциальные приступы младенчества». В настоящее время рекомендуется употреблять термин «младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами». Мы приводим собственные клинико-нейрофизиологические наблюдения данного редкого синдрома.

**Ключевые слова:** эпилепсия; эпилептическая энцефалопатия; синдром Коппола – Дюлака; злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества.

## MALIGNANT MIGRATORY PARTIAL SEIZURES OF INFANCY: DESCRIPTION OF CLINICAL OBSERVATIONS

© M.Yu. Fomina<sup>1</sup>, M.A. Rakova<sup>1</sup>, E.A. Efet<sup>1</sup>, O.I. Pavlova<sup>1</sup>, L.V. Lyazina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

<sup>2</sup> Diagnostic Medical Genetic Center, Saint Petersburg Russia

For citation: Fomina MYu, Rakova MA, Efet EA, et al. Malignant migratory partial seizures of infancy: description of clinical observations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):73-81. <https://doi.org/10.17816/PED11173-81>

Received: 17.12.2019

Revised: 20.01.2020

Accepted: 17.02.2020

Epileptic encephalopathies of infancy are difficult-to-treat destructive cases of epilepsy in infants and young children, which include the two clinical observations of Coppola – Dulac syndrome (malignant migrating partial attacks of infancy) given in this article. Epileptic encephalopathies are a genetically heterogeneous group of disorders that are characterized

by the presence of a convulsive syndrome and are accompanied by cognitive and behavioral disorders. As a result of intensive development of methods of molecular genetic research, ideas about the causes of epilepsy in children began to change, this fact led to the fact that the international League against epilepsy replaced the term "idiopathic epilepsy" with "genetic epilepsy". To date, about 60 phenotypic variants of early epileptic encephalopathies have been registered in children, including those associated with mutations of genes that regulate the functions of voltage-dependent calcium and sodium channels. In our work, we consider clinical observations of genetic epileptic encephalopathies caused by mutations in the *CACNA1A* and *SCN8A* genes, respectively, which are channelopathy. Malignant migrating partial attacks of infancy (infant epilepsy with migrating focal attacks, Coppola – Dulac syndrome) are manifested at an early age, from the first days to 6 months of life, and are characterized by typical multifocal attacks with a tendency to change hemispheres and involve opposite limbs. G. Coppola based on the analysis of their own observations, described in 1995 a new age – dependent epileptic syndrome, introducing a definition for it – "migrating partial attacks of infancy". Currently, it is recommended to use the term "infant epilepsy with migrating focal seizures". We present our own clinical and neurophysiological observations of this rare syndrome.

**Keywords:** epilepsy; epileptic encephalopathy; Coppola – Dulac syndrome; malignant migrating partial seizures in infancy.

## ВВЕДЕНИЕ

Эпилептические энцефалопатии младенчества — труднокурабельные, в основном, разрушительные случаи эпилепсии у младенцев и детей раннего возраста, к которым относятся описанные в данной статье клинические случаи синдрома Коппола–Дюлака (злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества) [5]. В настоящее время в результате интенсивного развития методов молекулярно-генетического исследования стали экспоненциально увеличиваться знания о причинах эпилепсий у детей. Данное обстоятельство привело к тому, что Международная лига против эпилепсии (ILAE, International League Against Epilepsy) заменила термин «идиопатическая эпилепсия» на «генетическая эпилепсия» [3]. Кроме того, появляется все больше доказательств генетической природы эпилепсии вследствие структурных аномалий, таких как фокальная корковая дисплазия, гиппокампальный склероз [8]. Эпилептическая энцефалопатия (ЭЭ) — генетически гетерогенная группа тяжелых расстройств, которые характеризуются наличием судорожного синдрома и сопровождаются выраженными когнитивными и поведенческими нарушениями. К настоящему времени выявлено около 60 фенотипических вариантов ранних ЭЭ у детей, в том числе и связанных с мутациями генов, регулирующих функции вольтаж-зависимых кальциевых и натриевых каналов, описанных нами в данной работе. В клинической практике с целью поиска молекулярного дефекта все чаще используются полноэкзомное и таргетное секвенирование панелей генов [11], секвенирование генома, что и было проведено в нашем исследовании.

Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами, синдром Коппола–Дюлака) проявляется в раннем возрасте,

с первых дней до 6 мес. жизни, и первоначально характеризуется типичными мультифокальными приступами (как правило, вовлекая мускулатуру лица или кистей рук) с тенденцией к смене полушарий и вовлечением противоположных конечностей. В 1995 г. Д. Коппола и соавторы на основании анализа собственных наблюдений (14 случаев) описали новый возрастзависимый эпилептический синдром, введя для него дефиницию — «мигрирующие парциальные приступы младенчества» [4]. В настоящее время рекомендуется употреблять термин «младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами» (МЭМФП) [6]. В новой классификации эпилепсии синдром отнесен в раздел «симптоматических фокальных неокортикальных эпилепсий». Нозологическая самостоятельность синдрома не вызывает сомнений, что подтверждается не только клиническими, но и молекулярно-генетическими данными. В оригинальном описании были определены основные критерии эпилептического синдрома, которые впоследствии были дополнены другими авторами [7, 9].

1. Этиология заболевания неизвестна.
2. Дебют эпилепсии в первые 6 месяцев жизни.
3. Нормальное психомоторное развитие детей до дебюта пароксизмов.
4. Эпилептические приступы — фокальные, мигрирующие с одной стороны тела на другую, имеют тенденцию к статусному течению.
5. Быстрое прогрессирование эпилептического процесса с формированием у ребенка грубого неврологического дефицита или летального исхода.
6. Фармакорезистентность.
7. Электроэнцефалографический (ЭЭГ) паттерн — независимые, мигрирующие фокусы эпилептиформной активности в пределах одного или обоих полушариях мозга.
8. При нейровизуализации отсутствуют структурно-морфологические изменения.

По характеру течения выделяют два варианта синдрома Коппола–Дюлака:

1) мягкое (*Mild phenomen*), только с фокальными и мигрирующими судорогами;

2) тяжелое течение синдрома МЭМФП с появлением на ЭЭГ феномена «вспышка–угнетение». Частота приступов достигает 50–100 в сутки со сменой полушарий, быстро формируется эпилептическая энцефалопатия, высок риск фармакорезистентности. [1]

Частота встречаемости синдрома в популяции в настоящее время не установлена. Это редкая форма младенческой эпилепсии. Гендерные различия при синдроме не прослеживаются, приводятся единичные описания семейных случаев заболевания. Этиология синдрома в настоящее время уточняется. Учитывая неонатальный дебют, мультифокальный характер приступов, прогрессирующее отставание в развитии детей, структурно-морфологических изменений, предполагается, что в генезе могут играть роль метаболические и митохондриальные нарушения, генетические факторы, нейрональные каналопатии, нарушение созревания ГАМК-эргической системы. Ведутся поиски возможных генных мутаций как причины развития заболевания. Имеются сообщения, указывающие на роль мутации некоторых генов в возникновении синдрома Коппола–Дюлака. Например, удалось идентифицировать мутацию в гене *SLC25A22* и мутацию в гене *PLCB1*, ранее обнаруженную при криптогенном варианте синдромов Веста и Отахара. Имеются сообщения о мутации в генах *SCN1A*, *TBC1D24* при МЭМФП [3].

Вне зависимости от лечения заболевание проходит три фазы: дебют и первые клинические симптомы; период разгара клинических проявлений (стадия «эпилептического шторма»); период относительной стабилизации и исходов. Дебют клинических проявлений приходится на первые 6 мес. жизни детей (чаще до 3 мес.). Известны случаи начала заболевания на 2–4-й нед. и даже с первых суток жизни. Перинатальный и семейный анамнезы по эпилепсии не отягощены. На начальной стадии заболевания у детей преобладают относительно редкие фокальные эпилептические приступы, имеющие склонность к затяжному течению. В дальнейшем приступы учащаются и становятся ежедневными. В структуре синдрома отмечается полиморфизм клинических проявлений и неуклонно прогрессирующее течение. В период «разгара» эпилептические приступы у детей представлены полиморфными фокальными моторными феноменами, которые в пределах одного ик-

тального события могут встречаться в различных сочетаниях, при этом зачастую мигрируя по сторонам (мультифокальные клонические судороги; альтернирующие гемиклонии; адверсивные приступы; тремороподобные, мигательные движения век; орофациальные автоматизмы; глазные феномены; гипо- или гипермоторные приступы; атипичные абсансы и др.), сопровождаясь при этом вегетативными феноменами. В литературе проанализировано около 100 случаев заболевания, при этом отмечено, что эпилептические спазмы и миоклонические судороги не встречаются в дебюте заболевания, однако иногда (2–3 % случаев) могут регистрироваться в процессе прогрессирования болезни [6]. В дебюте эпилептические приступы относительно кратковременны и случаются не каждый день. Достаточно быстро их частота и длительность увеличивается, и в течение нескольких недель/месяцев приступы становятся практически постоянными, при этом характерно затяжное, статусное течение — стадия «разгара клинических проявлений». По мнению А.А. Холина, представившего наиболее полное описание синдрома МЭМФП в отечественной литературе, период «разгара» является, по сути, своеобразной формой младенческого эпилептического статуса [2]. Время начала третьей стадии (период «относительной стабилизации») колеблется в широких пределах — от одного до пяти и более лет жизни. В этот период частота эпилептических приступов снижается. Однако могут развиваться отдельные кластерные серии или эпилептические статусы. Электроэнцефалографические изменения при синдроме МЭМФП соответствуют клиническим проявлениям. В начале заболевания на межприступной ЭЭГ могут отсутствовать типичные эпилептиформные изменения, регистрируется диффузное замедление активности. Могут регистрироваться вспышки высокоамплитудных медленных  $\theta$ - $\delta$ -волн. Затем на фоне замедления основной активности регулярно регистрируются фокально-/мультифокальные разряды острых волн и спайков. В приступном периоде на ЭЭГ отмечается ритмичная эпилептиформная активность различной морфологии и локализации со склонностью к распространению и миграции («перемещению») в другие отделы мозга одного или противоположного полушария — паттерн мультифокальной мигрирующей эпилептиформной активности. На начальных этапах болезни мультифокальный паттерн может отсутствовать, то есть отмечается вовлечение только одной области полушария мозга. Иктальный паттерн преимущественно представлен мономорфной, ритмичной

активностью в диапазоне  $\alpha$ -/ $\theta$ -/ $\delta$ -частот, максимально регистрирующейся над темпоро-роландическими регионами. В периоде разгара клинических проявлений, когда эпилептические приступы приобретают перманентное, нередко статусное течение, на ЭЭГ регистрируется практически постоянная иктально-/интериктальная мультифокальная эпилептиформная активность, независимо вовлекающая различные отделы мозга. При этом в некоторых случаях практически невозможно выделить электрографическую картину фоновой ЭЭГ [2]. После нескольких лет течения заболевания фоновая ЭЭГ представлена низкоамплитудной недифференцированной активностью с субклиническими эпилептиформными разрядами. Нейровизуализация в дебюте заболевания не обнаруживает структурных изменений мозга. При этом в резидуальном периоде характерно формирование неспецифической кортикально-субкортикальной атрофии, проявляющейся вентрикуломегалией, расширением субарахноидальных пространств, гипоплазией мозолистого тела, гипомиелинизацией и уменьшением объема мозговой паренхимы и изменений МР-сигнала от подкорковых ганглиев. Стандартные антиконвульсанты, гормональная терапия и их комбинации в подавляющем большинстве случаев неэффективны при МЭМФП. Имеются наблюдения, указывающие на относительную эффективность комбинации стирипентола и высоких доз клоназепама. В ряде случаев положительные результаты получены при использовании в монотерапии высоких доз леветирацетама, использовании комбинации бромистого калия, стирипентола и леветирацетама. Показана эффективность кетогенной диеты при МЭМФП. Хирургическое лечение не рекомендовано [10]. Прогноз заболевания неблагоприятный. После дебюта приступов у детей отмечается катастрофический регресс психического и моторного развития. На первом году жизни по мере прогрессирования клинических проявлений формируется микроцефалия, спастичность с экстрапирамидными симптомами, псевдобульбарные расстройства, страбизм, грубая задержка психического и моторного развития. В последующем дети самостоятельно не передвигаются, у них отсутствуют навыки социализации и самообслуживания. В тех редких случаях, когда удается контролировать судорожные приступы, восстановления неврологических функций у ребенка не происходит. Большой процент пациентов погибает в первые годы жизни от интеркуррентных заболеваний или в состоянии эпилептического статуса [4].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Ребенок, девочка Р., осмотрена неврологом в возрасте 8 дней в консультативном отделении Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в связи с пароксизмальными состояниями. С первых дней жизни мама отметила стереотипные эпизоды следующего характера: ребенок замирает, поднимает глаза вверх, взор фиксирован, не реагирует на окружающих. Пароксизмы ежедневные, частота до нескольких раз в день в момент бодрствования, иногда также могут отмечаться эпизоды вскидывания рук с последующим напряжением, несколько раз в день. Ребенок направлен на госпитализацию в психоневрологическое отделение Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ).

Из анамнеза известно, что девочка родилась от 2-й беременности (первый ребенок — здоровый мальчик), протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета; мать резус-отрицательна (резус-отрицательный плод). Роды 2-е срочные, стремительные (до 3 ч) на 39-й (6/7) недели гестации. Масса при рождении 3850 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, мама отмечала множественные петехии на лице ребенка после рождения. В связи с развитием пароксизмальных состояний на третьи сутки жизни в роддоме проводилось обследование. При нейросонографии, компьютерной томографии головного мозга признаков церебральной патологии не обнаружено. При выполнении ЭЭГ эпилептиформных изменений не зафиксировано.

Неврологический статус при поступлении: в сознании. На осмотр реагирует негативно. Неоднократно отмечаются эпизоды поворота головы вправо, адверсия глазных яблок вверх, расходящееся косоглазие с мелкоамплитудным нистагмом. Длительность эпизодов до 15–20 с. В межприступный период ребенок взгляд фиксирует кратковременно, пытается следить за предметом, улыбается. Глазные щели D = S (в приступный период глазные щели S < D), зрачки D = S, фотореакция (+), симметричная. Лицо симметрично. Язык по средней линии в полости рта. Глубокие рефлекс D = S, оживлены. Мышечный тонус изменен по пирамидному типу, в нижних конечностях выше. Менингеальные симптомы отрицательные. Проведена МРТ головного мозга — выявленные изменения белого вещества в области лучистого венца более вероятно соответствуют последствиям гипоксически-ишемического поражения головного мозга. Ультразвуковое исследование внутренних органов: признаков патологии внутренних органов

не выявлено. Ребенок консультирован генетиком. Выполнялись диагностические тесты для исключения наследственных заболеваний обмена веществ: применение тандемной масс-спектрометрии, исследование органических кислот мочи, определение уровней очень длинноцепочечных жирных кислот, гомоцистеина, биотинидазы. По результатам проведенных исследований исключены аминокислотопатии, органические ацидурии, нарушения бета-окисления жирных кислот, пероксисомные болезни, биотинидазная недостаточность, кобаламин-зависимая форма гомоцистинурии. Семье было рекомендовано пройти исследование ДНК методом таргетного секвенирования (NGS): панель «Наследственные эпилепсии». В гене *CACNA1A* выявлена мутация с.1055T>G с неизвестным клиническим значением. Клиническая картина у девочки соответствовала характерным проявлениям, описанным при мутациях в этом гене. Для подтверждения мутации, выявленной при NGS-исследовании, и определения патогенности выявленного варианта ребенку и родителям проведено прямое секвенирование по Сэнгеру. Подтверждение наличия мутации с.1055T>G в гене *CACNA1A* у девочки и отсутствие данного варианта у родителей однозначно позволяет связать имеющуюся клиническую симптоматику у ребенка с мутацией в данном гене. Тип наследования — аутосомно-доминантный. У девочки вновь возникшая мутация. Известно, что ген *CACNA1A* кодирует кальций-зависимый канал, локализованный в нейрональных клетках. Патогенные варианты в этом гене приводят к широкому клиническому спектру неврологических расстройств, включая эпизодическую атаксию типа 2, спинocerebellарную атаксию типа 6, семейную гемиплегическую мигрень и эпилептическую энцефалопатию. В международной базе наследственных заболеваний (OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man) мутации в гене *CACNA1A* приводят к развитию ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии 42 (EIEE42). Ребенку был подтвержден диагноз: синдром Коппола–Дюлака (младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами).

Проводилось ЭЭГ-исследование в динамике. Данные ЭЭГ при поступлении в клинику (4 нед. от момента развития заболевания) представлены на рис. 1. Зарегистрирована региональная эпилептиформная активность интериктально.

Проводилось мониторирование ЭЭГ в динамике, в возрасте 5 нед. отмечалось распространение эпилептиформных паттернов в левое полушарие (рис. 2)



**Рис. 1.** Региональная эпилептиформная активность, комплексы «острая – медленная» волна в правых центровисочных отведениях. Иктальных паттернов не зарегистрировано

**Fig. 1.** Regional epileptiform activity of the acute-slow wave complexes in the right center-temporal leads. Ictal patterns are not registered



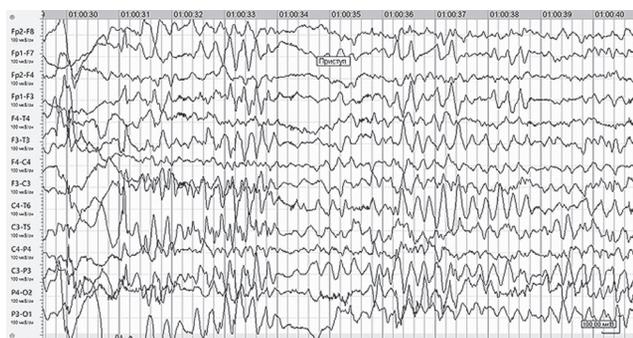
**Рис. 2.** Фрагмент электроэнцефалограммы пациентки Р., возраст 5 нед. Мультирегиональная эпилептиформная активность

**Fig. 2.** A fragment of the EEG of the patient R., age 5 weeks. Multiregional epileptiform activity

С целью регистрации иктальных паттернов проведено холтеровское мониторирование ЭЭГ во время бодрствования и сна. При пробуждении зарегистрирован приступ — девиация глазных яблок вверх, подергивания мускулатуры рук, сопровождался эпилептической активностью с амплитудным преобладанием в отведениях правого полушария, после приступа — региональное замедление частоты дельта в теменно-затылочных отведениях обоих полушарий с преобладанием по амплитуде в отведениях правого полушария с диффузным распространением. Продолжительность



a



b



c

**Рис. 3.** Электроэнцефалограмма пациентки Р. Иctalный паттерн: *a* — начало приступа. Региональное замедление ритма в лобно-височных областях правого полушария; *b* — продолжение приступа. Диффузное распространение epileptiformной активности; *c* — продолжение приступа. Генерализованная epileptiformная активность с супрессией паттерна

**Fig. 3.** EEG of the patient R. Ictal pattern: *a* — the onset of the attack. Regional slowing of the rhythm in the frontal-temporal regions of the right hemisphere; *b* — continuation of the attack. Diffuse distribution of epileptiform activity; *c* — continuation of the attack. Generalized epileptiform activity with pattern suppression

пароксизма 50 с. Данные ЭЭГ-картины во время приступа (иктальные паттерны) представлены на рис. 3, *a–c*.

За время нахождения в клинике приступы повторялись, в связи с развитием некупируемых приступов с нарушением дыхания девочка находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Ребенку проводился подбор противосудорожной терапии, ее коррекция. При попытке введения препаратов вальпроевой кислоты отмечались выраженные побочные эффекты в виде гиперферментемии и нарушения питания, в связи с чем выполнен постепенный переход на леветирацетам и барбитураты с положительным эффектом. Уменьшилось количество приступов в течение суток, появились навыки в виде четкой фиксации взгляда и слежение за предметом в межприступный период. Сохранились единичные приступы в течение дня, снизилась представленность epileptiformной активности на ЭЭГ, достигнут положительный результат в психомоторном развитии. Пациентка осматривалась неоднократно после выписки из стационара в течение последующих 4 мес. Приступы отмечаются единичные в течение дня в виде заведения глазных яблок, не сопровождающиеся патологическим паттерном на ЭЭГ. Ребенок постепенно приобретал моторные и предречевые навыки (к 4-му месяцу появилось гуление, к 5-му — освоила повороты на бок и с живота на спину). В настоящее время получает постоянную антиэпилептическую терапию, отмечается положительная клинико-энцефалографическая динамика, однако в неврологическом статусе значительное отставание в психическом и моторном развитии.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка Б., 3 мес., осмотрена неврологом СПбГПМУ впервые в возрасте 1 мес. в условиях ОРИТ. Из анамнеза известно, что девочка родилась от 1-й беременности, протекавшей без патологии, первых срочных родов, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. На 7-е сутки жизни у ребенка развился эпизод апное, генерализованный тонический приступ, в связи с чем госпитализирована в отделение патологии новорожденных. В стационаре отмечались ежедневные, не поддающиеся подсчету фокальные моторные приступы, миоклонии. Выполнено МРТ головного мозга — при исследовании патологических изменений не выявлено. При выполнении электроэнцефалографии epileptiformных изменений не выявлено. Проводилась терапия пиридоксином, препаратами вальпроевой кислоты, с возраста 1 мес. введен

леветирацетам. Приступы не купированы, отмечалась тенденция к статусному течению, развилась анемия тяжелой степени. Состояние расценено как тяжелое, пациентка переведена в ОРИТ. К терапии добавлен клоназепам с незначительным положительным эффектом. Ребенок доставлен в ОРИТ СПбГПМУ в возрасте 3 мес. в тяжелом состоянии на аппарат искусственной вентиляции легких. Неврологический статус при поступлении в состоянии медикаментозной седации: на осмотр реагирует усилением миоклоний. Отмечаются эпизоды поворота головы влево, адверсии глазных яблок. Мигрирующие сокращения мускулатуры лица, конечностей и туловища. В межприступный период ребенок кратковременно открывает глаза. Зрачки D = S, фотореакция (+), симметричная. Лицо симметрично. Язык по средней линии в полости рта. Глубокие рефлексy D < S, оживлены. Мышечный тонус диффузно снижен. Менингеальные симптомы отрицательные. МРТ головного мозга — выявлены кортикальные атрофии. Ребенок консультирован генетиком. Выполнялись диагностические тесты для исключения наследственных заболеваний обмена веществ: применение тандемной масс-спектрометрии, исследование органических кислот мочи, аминокислотный спектр плазмы. По результатам проведенных исследований исключены аминокислотапатии, органические ацидурии, нарушения бета-окисления жирных кислот. По месту жительства проведено исследование ДНК методом таргетного секвенирования (NGS): панель «Наследственные эпилепсии». В гене *SCN8A* выявлена мутация. Клиническая картина у девочки соответствовала характерным проявлениям, описанным при мутациях в этом гене — ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия. Ген *SCN8A* обеспечивает работу натриевых каналов. Эти каналы позволяют положительно заряженным атомам натрия проходить в клетки; они играют ключевую роль в способности клетки генерировать и передавать электрические сигналы. Ассоциированная с мутацией в гене *SCN8A* эпилептическая энцефалопатия характеризуется неонатальным дебютом, полиморфными приступами (миоклонии, фокальные моторные, тонико-клонические и инфантильные спазмы), частотой приступов, обычно не поддается подсчету, рефрактерными судорогами, не отвечают на терапию противосудорожными препаратами. Формируется умственная отсталость, тяжелой степени моторные нарушения. В дальнейшем проведено секвенирование генома, подтвердившее наличие мутации. Выявлен вариант с.4934C>T, с неизвестным клиническим значением. Для подтверждения

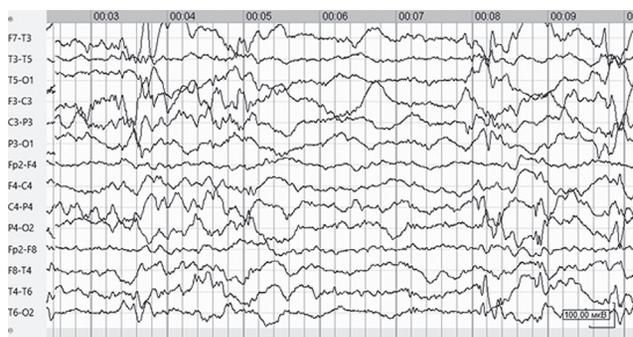


Рис. 4. Электроэнцефалограмма пациентки Б., 3 мес. Регистрируется паттерн «вспышка – угнетение». Эпилептиформная активность в структуре вспышек: спайки, острые волны, деформированные комплексы «острая – медленная» волна

Fig. 4. EEG of patient B., age 3 months. The flash-oppression pattern is recorded. Epileptiform activity in the structure of outbreaks: adhesions, sharp waves, deformed SSW complexes

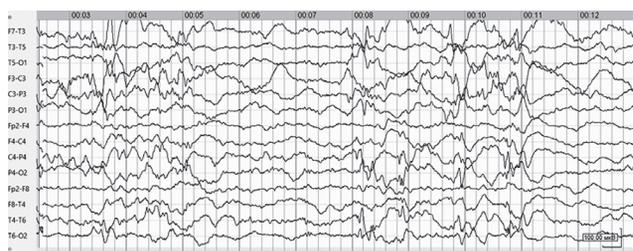


Рис. 5. Электроэнцефалограмма пациентки Б., 3 мес. Регистрируется паттерн «вспышка – угнетение». Интериктальная активность

Fig. 5. EEG of patient B., age 3 months. The flash-oppression pattern is recorded. Interictal activity

патогенности требуется обследование родителей. Клиническая картина полностью соответствует описанию фенотипа при мутации в этом гене.

Проведено ЭЭГ-исследование в динамике. Региональное замедление ритма сменилось мультифокальной эпилептиформной активностью, к 3 мес. сформировался паттерн «вспышка – угнетение». При тактильном раздражении и фотостимуляции отмечается усиление подергиваний верхних и нижних конечностей, мышц грудной клетки, мышц живота. Данные ЭЭГ на фоне внутривенного струйного введения Реланиума представлены на рис. 4, 5.

В динамике (введение Реланиума прекращено) на ЭЭГ отмечается увеличение представленности паттерна «вспышка – угнетение» (рис. 6), формирование модифицированной гипсаритмии (рис. 7).

На основании клинко-электрофизиологических данных и результатов генетического тестирования установлен диагноз: синдром Коппола – Дюлака (младенческая эпилепсия с мигрирующими

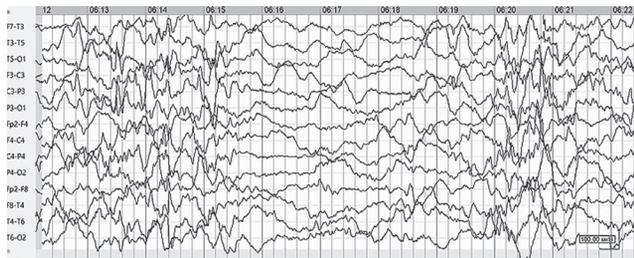


Рис. 6. Электроэнцефалограмма пациентки Б., 4 мес. Паттерн «вспышка – угнетение»

Fig. 6. EEG of patient B, age 4 months. Flash-oppression pattern

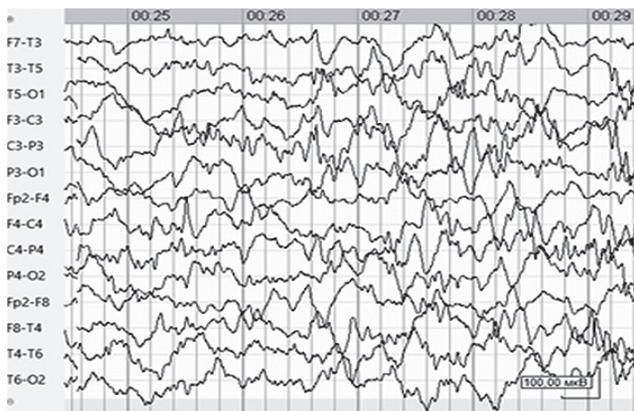


Рис. 7. Электроэнцефалограмма пациентки Б., 4 мес. Синдром Коппола – Дюлака (младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами). Паттерн модифицированной гипсаритмии

Fig. 7. EEG of patient B, age 4 months. Coppola – Dulac syndrome (malignant migratory partial seizures of infancy). Pattern of modified hypsarrhythmia

фокальными приступами). В данном случае, купирования приступов при применении комбинированной антиэпилептической и гормональной терапии не произошло, ребенок значительно отстает в психомоторном развитии (к 6 мес. моторных и предречевых навыков нет), в настоящее время нуждается в паллиативной помощи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества являются труднокурабельным эпилептическим синдромом, с дебютом в неонатальном периоде. У пациенток, чьи истории болезни описаны в данной работе, приступы дебютировали на первой неделе жизни. Наиболее часто встречаются тонические спазмы, тонические версивные приступы, миоклонии и эпизоды апное, генерализованные тонические приступы. Единичные пароксизмы в дебюте заболевания трансформируются в состояние младенческого эпилептического статуса, что и наблюдалось в представленных

клинических случаях. Приступы характеризовались полиморфизмом, сохраняя фокальные черты, высокой частотой, тенденцией к кластерному течению и резистентностью к проводимой терапии. Базовые антиэпилептические препараты, в различных комбинациях, стероидные гормоны оказываются неэффективными, кратковременный положительный эффект отмечен при применении высоких доз клоназепама, что и отмечено во втором наблюдении. Синдром является возрастзависимым, имеет четкие клиничко-нейрофизиологические характеристики. В интериктальной записи наряду с диффузным замедлением основной активности отмечаются региональные или мультирегиональные эпилептиформные разряды с формированием в итоге паттерна множественных независимых фокусов спайков, реже — наложение паттерна продолженного мигрирующего мультирегионального эпилептического статуса на «супрессивно-взрывной» тип ЭЭГ с диффузными полипик-волновыми разрядами. При нейровизуализации в большинстве случаев, описанных в литературе и наших наблюдениях, отмечались лишь негрубые атрофические изменения.

Данный синдром, относящийся к группе младенческих эпилептических энцефалопатий, характеризуется выраженным нарушением психомоторного развития, формированием тетрапареза, тяжелой умственной отсталости. Подтверждение наличия мутаций с.1055T>G в генах *CACNA1A* и *SCN8A* позволило диагностировать генетические эпилепсии (каналопатии) у младенцев. Учитывая этиопатогенетический полиморфизм синдрома Коппола–Дюлака, генетическое исследование считаем необходимым.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Понятишин А.Е. Возрастзависимые эпилептические синдромы у детей первого года жизни: принципы диагностики и лечения. – СПб: Коста, 2012. [Ponyatishin AE. *Vozrastzavisimye epilepticheskie sindromy u detey pervogo goda zhizni: printsipy diagnostiki i lecheniya*. Saint Petersburg: Kosta, 2012. (In Russ.)]
2. Холин АА. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества, или синдром Коппола–Дюлака // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 3. – С. 21–27. [Kholin AA. The syndrome of malignant partial seizures in infancy or Coppola-Dulac syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2013;113(3):21-27. (In Russ.)]
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, 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):676-685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>.
4. Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 5:49-51. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02121.x>.
  5. Dulac O, Chiron C. Malignant epileptic encephalopathies in children. *Baillieres Clin Neurol*. 1996;5(4):765-781.
  6. Dulac O. Malignant migrating partial seizures in infancy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4<sup>th</sup> ed. Ed. by J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, et al. London: John Libbey & Co Ltd; 2005. P. 73-76.
  7. Gerard F, Kaminska A, Plouin P, et al. Focal seizures versus focal epilepsy in infancy: a challenging distinction. *Epileptic Disord*. 1999;1(2):135-139.
  8. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015;385(9971):884-898. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60456-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60456-6).
  9. Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, et al. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev*. 2000;22(1):56-59. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(99\)00108-4](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(99)00108-4).
  10. Sharma S, Sankhyan N, Ramesh K, Gulati S. Child neurology: epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology*. 2011;77(4): e21-24. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182267b4f>.
  11. Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM, et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013;54(7):1270-1281. <https://doi.org/10.1111/epi.12201>.

## ◆ Информация об авторах

Мария Юрьевна Фомина — д-р мед. наук, профессор, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии. СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: myfomina@mail.ru.

Мария Александровна Ракова — ординатор, психоневрологическое отделение. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: marya.rakova@gmail.com.

Елена Анатольевна Ефет — ординатор, психоневрологическое отделение. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: e.efet@mail.ru.

Ольга Ивановна Павлова — ординатор, отделение функциональной диагностики. СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: eegenmg@mail.ru.

Лидия Викторовна Лязина — канд. мед. наук, ординатор, консультативное отделение. СПбГКУЗ МГЦ, Санкт-Петербург. E-mail: mgccons@mail.ru.

## ◆ Information about the authors

Maria Yu. Fomina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Neonatology Department with Courses of Neurology and Obstetrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: myfomina@mail.ru.

Maria A. Rakova — Resident Doctor, Neuropsychiatric Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marya.rakova@gmail.com.

Helena A. Efet — Resident Doctor, Neuropsychiatric Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: e.efet@mail.ru.

Olga I. Pavlova — Resident Doctor, Functional Diagnostics Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: eegenmg@mail.ru.

Lydia V. Liazina — MD, PhD, Resident Doctor, Advisory Office. St. Petersburg State medical establishment "Diagnostic Medical Genetic Center", Saint Petersburg, Russia. E-mail: mgccons@mail.ru.