

## Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014: 37–38, 80–83.
2. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. М.: РУДН, 2014: 182.
3. Hanaa H Banjar. Association of Cystic Fibrosis with Other Diseases: The Experience in Saudi Arabia. Kuwait Medical Journal. 2004; 36 (2): 103–107.
4. Rusakow LS, Guarin M, Lyon R, Splaingard ML. Syringomyelia and Chiari malformation presenting as scoliosis in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1995; 19: 317–318.
5. Rizzari C, Conter V, Jankovic M, D'Angelo P, Masera G, Costantini D, Betenilli M, Giunta A. Acute lymphoblastic Leukemia in a child with cystic fibrosis. Hematologica. 1992; 77: 427–429.
6. Pollack LF, Hamilton RL, Fitz C, Orenstein DM. An intrasylvian «fibroma» in a child with cystic fibrosis: case report. Neurosurgery. 2000; 46: 744–747.
7. Mascaro JM, Ferrando J, Bombi JA, Lambruschini N, Mascaro JM. Congenital generalized follicular hamartoma associated with alopecia and cystic fibrosis in three siblings. Arch. Dermatol. 1995; 131: 454–458.
8. Mathew P, Cherian, Nouriya A. Al-Sanna'a. Unusual occurrence of cystic fibrosis and alobarholoprosencephaly. Neurosciences. 2008; 13 (2): 169–173.
9. Parviz Tabatabaie; Gholam-Hossein Fallahi; Fatemeh Farahmand; Kambiz Eftekhari; Maedeh Ahmadi; Faezeh Ahmadi; Fatemeh Bazvand; Nima Rezaeil. Congenital choledochal cyst in an infant with cystic fibrosis. Annals of Hepatology. 2009; 8 (2): 156–157.
10. Kakish K. Cystic fibrosis and Infantile hypertrophic pyloric stenosis: Is there an association? Pediatr. Pulmonol. 2002; 33: 404–405.

© Коллектив авторов, 2016

Е.А. Домбровская<sup>1</sup>, К.А. Пуголовкин<sup>2</sup>

## СИНДРОМ ДРАВА – ТЯЖЕЛАЯ МИОКЛОНИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ МЛАДЕНЧЕСТВА: ОПЫТ ДОСТИЖЕНИЯ 2-ЛЕТНЕЙ РЕМИССИИ У РЕБЕНКА 2 ЛЕТ 7 МЕСЯЦЕВ

<sup>1</sup>Управление делами Президента РФ ФГБУЗ «Поликлиника № 1»,  
<sup>2</sup>ФГБУЗ «Российский реабилитационный Центр «Детство», Москва, РФ

Синдром Драве – тяжелая форма эпилепсии раннего детского возраста, характеризующаяся фармакорезистентным течением и полиморфизмом приступов. Представлен клинический случай достижения 2-летней ремиссии у ребенка на фоне применения политерапии антиконвульсантами в сочетании с диакомитом с последующей постепенной отменой нескольких противосудорожных препаратов. Данный случай подтверждает оправданность агрессивной терапии на инициальной стадии лечения с целью улучшения его прогноза и ограничения когнитивного снижения.

**Ключевые слова:** эпилепсия, синдром Драве, фармакорезистентность, политерапия, ремиссия.  
**Цит.:** Е.А. Домбровская, К.А. Пуголовкин. Синдром Драве – тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества: опыт достижения 2-летней ремиссии у ребенка 2 лет 7 месяцев. Педиатрия. 2016; 95 (5): 168–171.

Е.А. Dombrovskaya<sup>1</sup>, К.А. Pugolovkin<sup>2</sup>

## DRAVET SYNDROME – SEVERE MYOCLONIC EPILEPSY OF INFANCY: EXPERIENCE OF 2-YEAR REMISSION IN A CHILD AGED 2 YEARS 7 MONTHS

<sup>1</sup>Polyclinic № 1, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation;  
<sup>2</sup>Russian Rehabilitation Center «Childhood», Moscow, Russia

### Контактная информация:

Домбровская Екатерина Андреевна – врач-невролог отделения амбулаторной педиатрии Управление делами Президента РФ ФГБУЗ «Поликлиника № 1»  
Адрес: Россия, 119002, г. Москва, пер. Сивцев Вражек, 26/28  
Тел.: (499) 241-16-19, E-mail: xr\_xr@mail.ru  
Статья поступила 21.03.16, принята к печати 30.06.16.

### Contact Information:

Dombrovskaya Ekaterina Andreevna – Neurologist, Outpatient Pediatrics Department, Polyclinic № 1, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation  
Address: Russia, 119002, Moscow, Pereulok Sivtsev Vrazhek, 26/28  
Tel.: (499) 241-16-19, E-mail: xr\_xr@mail.ru  
Received on Marh. 21, 2016, submitted for publication on Jun. 30, 2016.

**Dravet syndrome is severe form of epilepsy in early childhood, characterized by drug-resistant course and seizures polymorphism. The article describes clinical case of 2-year remission in a child by anticonvulsant polytherapy combined with diacomit followed by gradual withdrawal of several anticonvulsants. This case confirms reasonability of aggressive therapy at an initial treatment stage in order to improve its prognosis and cognitive decline limitation.**

**Keywords:** *epilepsy, Dravet syndrome, drug-resistant, polytherapy, remission.*

**Quote:** *E.A. Dombrovskaya, K.A. Pugolovkin. Dravet syndrome – severe myoclonic epilepsy of infancy: experience of 2-year remission in a child aged 2 years 7 months. Pediatrics. 2016; 95 (5): 168–171.*

В настоящей статье приводится клинический случай наблюдения и лечения ребенка с синдромом Драве – тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества. Данный случай представляет интерес тем, что к моменту написания статьи клинко-электрографическая медикаментозная ремиссия у ребенка сохраняется более 2 лет, тогда как и в отечественной литературе описаны единичные пациенты детского возраста, достигшие столь длительной ремиссии. Наш опыт оправдывает применение политерапии антиконвульсантами на инициальном этапе терапии у данной категории пациентов. Также приводится опыт применения в комплексной противозепилептической терапии препарата стирепентол.

Синдром Драве (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества) – заболевание, впервые описанное Шарлоттой Драве и соавт. в 1982 г. По данным мировой литературы, частота встречаемости данной патологии составляет 1:30 000 новорожденных и 6% всех форм эпилепсии с ранним дебютом (до 3 лет) [1].

Манифестирует заболевание, как правило, на первом году жизни с типичных или атипичных фебрильных или альтернирующих гемиконвульсий. В начальной стадии заболевания все приступы являются фебрильно-провоцированными, после чего наступает фаза афебрильных приступов (т.е. возникающих на фоне соматического благополучия ребенка). Характерным клиническим признаком синдрома Драве является полиморфизм приступов уже на ранних стадиях болезни. К ним относятся альтернирующие гемиклонии, фокальные моторные приступы, атипичные абсансы, генерализованные судорожные приступы. Но все же ядром клинической картины, как следует из названия, является эпилептический миоклонус (как активный, так и негативный). Все приступы имеют тенденцию к статусному течению (30 мин и более). С момента нарастания частоты приступов отмечается значительная ретардация психического развития ребенка с последующим регрессом ранее приобретенных психоречевых навыков, при этом двигательное развитие, как правило, существенно не нарушается [1, 2].

Заболевание имеет неблагоприятный прогноз. Как говорилось выше, случаи длительной ремиссии единичны, поэтому в первую очередь перед детским неврологом стоит задача минимизировать частоту приступов и развитие эпилептического статуса. В результате злокачественного течения болезни персистирует выраженный интеллектуально-мнестический дефицит, что приводит к разной степени нарушения социальной адаптации.

Ребенок, о котором идет речь в данной статье, наблюдался в неврологическом отделении стационара г. Москвы, далее – в амбулаторных условиях.

Мальчик Д. 2 года 7 мес. Ребенок с отягощенным перинатальным анамнезом – от III беременности (девочки 13 и 9 лет здоровы), протекавшей на фоне токсикоза, двойного обвития пуповины, роды срочные осложнились слабостью родовой деятельности, длительным безводным промежутком. Масса тела при рождении 3580 г, длина 54 см, закричал сразу, выписан из роддома в срок. Раннее психомоторное развитие соответствовало возрасту, отмечалась гиперактивность в поведении.

Дебют заболевания в 9 месяцев, когда появились повторные фебрильные судороги, продолжавшиеся до возраста 1 год 6 мес. Затем появились афебрильные генерализованные судорожные приступы с периодичностью 1 раз в 1–2 месяца, в связи с чем ребенку была назначена вальпроевая кислота в средней терапевтической дозе (30 мг/кг/сут). На фоне монотерапии вальпроатами отмечалось около 10 вышеописанных приступов. К возрасту 2 лет в структуре приступов появились редкие миоклонически-астатические приступы. С момента возникновения миоклонических приступов стала отмечаться ретардация психоречевого развития. На амбулаторно проведенной ЭЭГ регистрировались редкие острые волны в состоянии сна в лобно-передневисочных областях билатерально с преобладанием в левой лобно-передневисочной области. На МРТ головного мозга выявлены участки гипо- и дисмиелинизации субкортикального белого вещества полюсов височных долей и правого височного оперкулюма, при проведении МРТ в динамике через 1 год участков гипо- и дисмиелинизации не отмечено.

В дальнейшем отмечалось нарастание частоты генерализованных приступов (до 10 раз в месяц). По этой причине ребенок был госпитализирован в неврологическое отделение многопрофильного детского стационара Москвы, где проводилась попытка введения фенобарбитала. На фоне приема барбитуратов усилились поведенческие нарушения, выросла расторможенность, появились гримасы, в связи с чем фенобарбитал был заменен на комбинацию окскарбазепина в дозе 10 мг/кг/сут и клоназепама в дозе 0,016 мг/кг/сут. В связи с тяжестью состояния, выражавшейся резким учащением приступов и нарастанием когнитивного дефицита и поведенческих нарушений, проводилась пульс-терапия метипредом. Для коррекции гипердинамического синдрома был рекомендован прием неулептила.

На указанной дуотерапии приступы имели тенденцию к учащению, в связи с чем ребенок был госпитализирован по экстренным показаниям в Морозовскую ДГКБ.

При поступлении состояние расценено как среднетяжелое за счет неврологического статуса — обра- щали внимание диффузная мышечная гипотония,

экстрапирамидные расстройства в виде тремора рук, задержка психоречевого развития и поведенческие нарушения. В соматическом статусе отклонений выявлено не было. На проведенном дневном ЭЭГ-видеомониторинге регистрировалась эпилептиформная активность в виде комплексов спайк-волна в правой лобно-височной области с распространением на левую лобную область, в виде изолированных острых волн в структуре замедления. Во сне отмечалось нарастание индекса эпилептиформной активности прежней локализации.

С учетом регионального характера эпилептиформной активности, отсутствия феномена вторичной билатеральной синхронизации была проведена коррекция антиконвульсантной терапии с увеличением дозы вальпроатов до 40 мг/кг/сут и переводом на пролонгированный карбамазепин в адекватной дозе 20 мг/кг/сут. На этом фоне приступы были купированы и отмечалась положительная динамика в эмоционально-поведенческой сфере.

Тем не менее вскоре отмечался рецидив миоклонически-астатических и сложных фокальных приступов с аутомоторными автоматизмами, наряду с этим отмечалось появление приступов активного эпилептического миоклонуса до 150 раз в сутки, вновь выросли эмоционально-поведенческие нарушения. Данное состояние было расценено как аггравирующее действие карбамазепина, в связи с чем препарат был одномоментно отменен. Оценка последовательности трансформации приступов, начиная с дебюта болезни, параклинические данные и коморбидный фон позволили сформировать клиническое ядро синдрома в рамках тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (синдрома Драве).

Очередные данные ЭЭГ-видеомониторинга коррелировали с ухудшением клинической картины – регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность в виде острых волн, полиспайков, комплексов «спайк-волна». Обращало внимание значительное замедление фоновой физиологической активности головного мозга до 4–5 Гц.

Проведена принципиальная коррекция терапии с назначением клобазама 0,8 мг/кг/сут и топирамата 3,9 мг/кг/сут. Дальнейшая отрицательная динамика полиморфных приступов с тенденцией к переходу их в статусное течение, нарастание когнитивного дефицита и поведенческих нарушений подтверждали клиническую форму данного эпилептического синдрома. В терапии использовалась инфузионная терапия, пульс-терапия стероидами с временным относительным эффектом.

На фоне политерапии антиконвульсантами – клобазам 15 мг/сут (1,2 мг/кг/сут), леветирацетам 47 мг/кг/сут, вальпроевая кислота 47 мг/кг/сут, этосуксимид 39 мг/кг/сут была достигнута положительная динамика со снижением частоты и длительности приступов, а также увеличением межприступного интервала с 5 до 12 суток и стабилизацией общего состояния ребенка. Сохранявшиеся приступы продолжали характеризоваться полиморфизмом – генерализованные судорожные приступы, серийные миоклонические приступы, сложные фокальные адверсивные приступы, нередко с последующей вторичной генерализацией.

В связи с неполным эффектом проводимой политерапии, согласно международным рекомендациям, было принято решение о назначении препарата Стирипентол. С учетом особенностей отечественного законодательства оформлялось информированное согласие родителей. Доза стирипентола постепенно титровалась до 39 мг/кг/сут, на фоне чего приступы полностью купированы в течение месяца. При проведении ЭЭГ-видеомониторинга отмечалась отчетливая положительная динамика в виде отсутствия региональных изменений и эпилептиформной активности, формирования физиологической возрастной корковой ритмики.

Одновременно с купированием приступов был проведен ряд анализов для определения «реабилитационного потенциала» головного мозга, проводилось исследование уровня нейроспецифических белков, цитокинового профиля и антиоксидантной системы крови. Несмотря на тяжелый инвалидизирующий диагноз, показатели нейроспецифических белков оставались в пределах нормы, цитокиновый профиль – без особенностей, обращала внимание некоторая несостоятельность антиоксидантной системы в виде повышения уровня глутатионпероксидазы, пограничные значения малонового диальдегида (см. таблицу).

В дальнейшем ребенок наблюдался неврологом амбулаторно, регулярно проводились ЭЭГ-исследования, демонстрировавшие нормальную корковую ритмику и отсутствие эпилептиформной активности, скрининг функций печени и почек (биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости и почек) ввиду большой лекарственной нагрузки. Переносимость терапии оставалась удовлетворительной. Через 12 месяцев полной клинико-электроэнцефалографической ремиссии проводилась последовательная постепенная отмена стирипентола, этосуксимида и, наконец, клобазама. В настоящее время ребенок получает дуотерапию антиконвульсантами – вальпроевая кислота пролонгированная форма 750 мг/сут и леветирацетам 750 мг/сут. К моменту написания данной статьи полная ремиссия сохраняется на протяжении 27 месяцев.

За весь период наблюдения контролировались функции печени и почек. Лабораторные показатели и данные ультразвуковых исследований оставались в пределах нормы.

С момента наступления ремиссии отмечался значительный прогресс в психоречевом развитии ребенка: на фоне занятий с психологом, логопедом к 4 годам стала формироваться фразовая речь, значительно увеличился словарный запас, мальчик стал доступен для конструктивной игровой деятельности и диалога. К 5 годам овладел многими новыми знаниями и навыками, знает цвета, животных, собирает сложные пазлы с большим количеством фрагментов, пользуется интерактивными игрушками, хорошо координирован, знает много песен и стихов, посещает детский сад компенсирующего вида (для детей с нарушениями речи), находит контакт со сверстниками.

В настоящее время сохраняются поведенческие особенности в виде обидчивости, с периодами немотивированной замкнутости и угрюмости, которые сменяются периодами психомоторного возбуждения, временами с элементами агрессии. Тем не менее,

Таблица

## Результаты обследования пациента

Показатели	Значение у больного	Норма
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	4,1	2,2–4,8
Нейронспецифическая енолаза, мкмоль/л	14,8	0–17
Белок S-100, мкмоль/л	0,092	0–0,105
Супероксиддисмутаза, мкмоль/л	1232,7	1092–1817
Глутатионпероксидаза, мкмоль/л	11700	4171–10881
Фактор некроза опухоли (TNF), мкмоль/л	1,6	менее 8,1

эмоционально привязан к родителям, эмоции выразительные, при общении с врачом спокоен, застенчив, эпизодов агрессии к посторонним за весь период наблюдения не отмечено.

Следует отметить, что генетический анализ на наличие мутации гена *SCN1A* не проводился. В настоящее время проведение данного исследования не позволяет достоверно подтвердить или опровергнуть диагноз синдрома Драве, поскольку мутация в гене потенциал-зависимых натриевых каналов обуславливает общую предрасположенность индивидуума к фебрильно-провоцированным приступам и не является специфичной для данного заболевания, что подтверждается данными мировой литературы.

В частности, как следует из публикации S.F. Berkovic и соавт. [3], в результате исследования ДНК у 14 детей с фебрильными приступами (ФП) выявили мутации гена *SCN1A* у 11 детей. Наблюдения авторов свидетельствовали о том, что лихорадка, связанная с вакцинацией, может вызвать первый судорожный эпизод, лежащий в основе таких генетических заболеваний, как генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс (ГЭФП+) или син-

дром Драве, которые часто дебютируют с развития ФП [4]. Мутации генов, кодирующих потенциал-зависимые натриевые каналы, не являются специфичными и могут вызвать развитие различных эпилептических синдромов у человека, при этом в большом числе случаев это мутации гена *SCN1A*, передающиеся по наследству аутосомно-доминантно и приводящие либо к потере функции (чаще при синдроме Драве) или изменению функции (например, при ГЭФП+) каналов [5]. На основе проведенных исследований этих двух синдромов на животной модели (лабораторные мыши) показано, что снижение активности ингибирующей цепи является одним из основных факторов, способствующих развитию генерализованных судорог у мышей и, соответственно, у больных с ГЭФП+ и синдромом Драве [6]. Нарушение ингибирования вольтаж-зависимых натриевых каналов может быть общим следствием мутаций *SCN1A*, вызывающих эпилепсию [7]. Также описаны случаи выявления мутаций в генах *PCDH19*, *GABRG2* и *SCN1B*. В публикации Ш. Драве и Р. Геррини сообщается, что частота встречаемости мутации гена *PCDH19* (картируется на длинном плече X-хромосомы) составляет 5% из общей группы лиц с синдромом Драве и у 16–25% среди обследуемых лиц только женского пола) [8]. Также в литературе описаны пациенты с синдромом Драве с мутациями генов *GABRG2* и *SCN1B* [9, 10].

## Заключение

Данный клинический случай демонстрирует оправданность назначения политерапии антиконвульсантами при синдроме Драве с целью максимально быстрого достижения и поддержания ремиссии, и, тем самым, улучшения исхода заболевания, уменьшения степени выраженности когнитивного дефицита. Данное положение подтверждается и рядом других авторов [8]. Настоящим клиническим примером продемонстрирована возможность и целесообразность последующего после периода агрессивной терапии поэтапного перехода на комбинацию меньшего числа антиконвульсантов. Также нами выявлены хорошая эффективность и переносимость препарата Диакомит в комплексной терапии эпилептических приступов.

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. М.: Системные решения, 2008: 224.
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011: 680.
3. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, Pelekanos JT, Zuberi SM, Wirrell EC, Gill DS, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE. De-novo mutations of the sodium channel gene *SCN1A* in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *The Lancet Neurology*. 2006; 5 (6): 488–492.
4. Baum L, Haerian BS, Ng HK, Wong VC, Ng PW, Lui CH, Sin NC, Zhang C, Tomlinson B, Wong GW, Tan HJ, Raymond AA, Mohamed Z, Kwan P. Case-control association study of polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN1B*, and *SCN2B* and epilepsy. *Human Genetics*. 2014; 133 (5): 651–659.
5. Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K. Cation-chloride cotransporters and neuronal function. *Neuron*. 2009; 61 (6): 820–838.
6. Waruiri C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Archives of Disease in Childhood*. 2004; 89 (8): 751–756.
7. Haerian BS, Baum L, Kwan P, Tan, HJ, Raymond AA, Mohamed Z. *SCN1A*, *SCN2A* and *SCN3A* gene polymorphisms and responsiveness to antiepileptic drugs: a multicenter cohort study and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2013; 14 (10): 1153–1166.
8. Drave Ch, Guerrini R. Dravet syndrome. Paris: John Libbey Eurotext, 2011: 120.
9. Shi X, Yasumoto S, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Missense mutation of the sodium channel gene *SCN2A* causes Dravet syndrome. *Brain Dev. Journal*. 2009; 31 (10): 758–762. PMID: 19783390.
10. Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, Dibbens L. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev. Journal*. 2009; 31 (5): 394–400. PMID: 19203856.