



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия 7-го типа

К.А. Казакова, к.м.н.¹, М.А. Варичкина¹, Е.К. Куликова¹, Г.В. Галстян¹,
Л.Г. Хачатрян, д.м.н., проф.¹, Г.С. Голосная, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Галина Станиславовна Голосная, ggoslnaya@yandex.ru

Для цитирования: Казакова К.А., Варичкина М.А., Куликова Е.К. и др. Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия 7-го типа. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (21): 64–67.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-21-64-67

Ранние детские эпилептические энцефалопатии представляют собой гетерогенную группу тяжелых эпилепсий со множественными приступами. Заболевание, начинающееся в младенчестве, характеризуется неблагоприятным прогнозом в отношении двигательных и когнитивных функций даже при своевременном назначении правильной терапии. В современной классификации эпилептических синдромов данное заболевание, вызванное мутацией в гене KCNQ2, фигурирует как отдельная нозология. В мировой литературе описано не более 150 случаев заболевания, в отечественной – один. В силу низкой распространенности и редкого описания примеров ведения пациентов с ранней инфантильной эпилептической энцефалопатией 7-го типа представляем клинический случай из собственной практики.

Ключевые слова: ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия 7-го типа, эволюционная и эпилептическая энцефалопатия, мутация в гене KCNQ2

Распространенность

На сегодняшний день зарегистрировано не менее 194 случаев эпилепсии, связанной с геном KCNQ2 (potassium channel, voltage-gated, KQT-like subfamily, member 2), мутациями, распределенными по всему гену, что обуславливает разную степень тяжести болезни [1]. Частота возникновения KCNQ2-DEE (KCNQ2-associated developmental and epileptic encephalopathies – ассоциированные нарушения развития и эпилептические энцефалопатии) – 10 случаев на 100 тыс. новорожденных [2].

Молекулярный патогенез и наследование

Ген KCNQ2 расположен в локусе 20q13.33 и кодирует потенциалзависимый калиевый канал в тканях головного мозга [3].

Мутации в одном и том же гене могут вызывать как доброкачественные, так и тяжелые эпилепсии. Ген KCNQ2, мутация которого приводит к доброкачественным семейным неонатальным судорогам (benign familial neonatal seizures, BFNS) [3, 4], описан также

как причина ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии 7-го типа. Обе нозологии представляют собой противоположные концы спектра эпилепсий с неонатальным началом [1]. BFNS считается доброкачественным вариантом: судороги спонтанно разрешаются через несколько недель или месяцев; у пациентов наблюдается нормальный двигательный и когнитивный исход. На противоположном полюсе находится энцефалопатия KCNQ2-DEE с трудно излечимыми судорогами и серьезной задержкой развития [5]. Оба заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу. KCNQ2-DEE чаще возникает вследствие миссенс-мутаций *de novo*.

Клинические характеристики синдрома

Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия 7-го типа – это синдром, характеризующийся следующими признаками [2]:

- начало эпилепсии в первые три месяца жизни с частыми фармакорезистентными эпилептическими судорожными припадками;



- аномальные результаты неврологического обследования, например нарушения осанки, мышечно-го тонуса;
- умеренные или глубокие психоневрологические нарушения развития, проявляющиеся в динамике в течение нескольких лет и сохраняющиеся даже в случае ремиссии приступов [6];
- аномальная межприступная электроэнцефалограмма (ЭЭГ), которая может включать паттерн «вспышка – подавление», диффузное замедление или многоочаговые разряды.

В нетяжелых ситуациях гетерозиготные мутации в гене *KCNQ2* проявляются фенотипом самокопирующейся (семейной) неонатальной эпилепсии. Приступы прекращаются к шестинедельному или, реже, шестимесячному возрасту [2].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить между спровоцированными приступами, связанными с гипоксической ишемической энцефалопатией, инфекцией, острым обратимым нарушением обмена веществ, инсультом или внутричерепным кровоизлиянием, а также другими формами эволюционной и эпилептической энцефалопатии, этиологически специфическими синдромами [2, 7].

Лечение

На сегодняшний день блокатор натриевых каналов (БНК) считается препаратом первой линии при эпилепсии, связанной с *KCNQ2*. Потенциалзависимые натриевые и калиевые каналы локализованы на нейрональной мембране. Следовательно, эффективность препаратов, действующих как БНК, может быть связана с их модулирующим эффектом на оба канала [8]. Применение препаратов указанной группы способствует ремиссии приступов. Неэффективность фенобарбитала, часто назначаемого при неонатальных судорогах, и эффективность БНК, таких как карбамазепин и фенитоин, рассматриваются в качестве одной из важнейших характеристик *KCNQ2-DEE* [2]. Карбамазепин способен стабилизировать неактивное состояние потенциалзависимых натриевых каналов, которые локализованы с калиевыми каналами *KCNQ* в нейрональных мембранах. Кроме того, препараты вальпроевой кислоты, фенитоин натрия и леветирацетам эффективны у некоторых пациентов. Ретигабин (или эзогабин), действие которого направлено на каналы *KCNQ*, был первым одобренным противоэпилептическим препаратом, способствующим активации калиевых каналов. Однако клиническое применение ретигабина было прекращено из-за его побочных эффектов [5].

Клинический случай

В педиатрическое отделение федерального центра материнства и детства по поводу ежедневных вздрагиваний по типу спазмов, генерализованных тонических приступов в анамнезе ребенок впервые поступил в возрасте трех месяцев.

Из анамнеза известно, что девочка от первой беременности, протекавшей во втором и третьем триместре на фоне гестационного сахарного диабета. В целях профилактики преэклампсии мать получала аспирин.

Роды первые, срочные, на 40-й неделе. Выполнена индукция родов окситоцином, отмечались длительный безводный промежуток (29 часов 50 минут) и преждевременный разрыв плодных оболочек. Масса тела ребенка при рождении – 2960 г, длина – 52 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Через два часа после рождения переведена в отделение для совместного пребывания с матерью.

Первый кратковременный приступ генерализованных тонико-клонических судорог отмечался на третьи сутки жизни. Приступ, сопровождавшийся изменением цвета кожных покровов, был купирован самостоятельно. В связи с развитием судорожного синдрома ребенка перевели под наблюдение в отделение реанимации и интенсивной терапии, где неоднократно фиксировались приступы тонических судорог с эпизодами десатурации до 60%, брадикардией до 90 уд/мин. Назначена терапия мидазолом, натрия тиопенталом (до 5 мг/кг/ч). Девочку подключили к аппарату искусственной вентиляции легких. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭМ), зарегистрированы прерывистый доминирующий паттерн, единичные приступы. К терапии добавили Паглюферал-1 (до 25 мг/кг/сут) и леветирацетам (до 30 мг/кг/сут).

Проведен диагностический поиск. Исключены электролитные нарушения по результатам нейросонографии и компьютерной томографии головного мозга: данных о внутрижелудочковом кровоизлиянии нет. Результаты люмбальной пункции не подтвердили инфекционный процесс в центральной нервной системе (ЦНС). На фоне проводимой комбинированной противоэпилептической терапии продолжали регистрироваться единичные судороги, появились оральные автоматизмы. ВЭМ на 7-е и 14-е сутки жизни: электрические приступы с преобладанием в центрально-височных отведениях с обеих сторон. На 19-е сутки жизни ребенок был экстубирован, а через трое суток переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных, где проводилась коррекция противосудорожной терапии: дозу Паглюферала-1 уменьшили с 25 до 20 мг/кг/сут, дозу леветирацетама оставили прежней (50 мг/кг/сут), дополнительно в схему терапии ввели препарат вальпроевой кислоты в дозе 50 мг/кг/сут.

На 21-е сутки жизни выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: картина единичных мелких очаговых изменений в теменных долях, последствия перенесенных внутримозговых кровоизлияний.

На 28-е сутки ребенка перевели в отделение неонатологии и неонатальной хирургии, где, по данным ВЭМ, зарегистрирована мультирегиональная эпилептиформная активность с мигрирующим региональным акцентом. Индекс активности высокий.



За время наблюдения в стационаре в объективном неврологическом статусе сохранялись синдром угнетения ЦНС, пароксизмальные движения глазных яблок, языка. Из-за нарушения сосательного рефлекса ребенка кормили через назогастральный зонд. Дозу Паглюферала-1 постепенно снизили до 10 мг/кг/сут, дозу препарата вальпроевой кислоты – до 35 мг/кг/сут, дозу леветирацетама увеличили до 55 мг/кг/сут. На фоне терапии клинически и по данным ВЭМ типичных эпилептиформных разрядов не выявлено. Зарегистрированы острые волны и заостренные комплексы сложной конфигурации, локализованные в левой и правой теменных областях. Индекс активности низкий.

В июне 2023 г. в возрасте трех месяцев для обследования и коррекции противосудорожной терапии ребенок поступил в педиатрическое отделение клинического центра Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. При поступлении в объективном статусе обращало на себя внимание отсутствие фиксации взора, угнетение функций ЦНС, задержка психомоторного развития. В двигательной сфере – формирование тетрапареза по спастическому типу.

Проведен ВЭМ: в период бодрствования и во сне на фоне замедления биоэлектрической активности регистрируются одиночные островолновые потенциалы (в том числе с медленной компонентой и формированием комплексов «острая – медленная волна») независимо в левой задневисочной затылочной области, в левой центральновисочной области (в частности, с периодической латерализацией по левому полушарию). Эпилептических приступов во время обследования не зафиксировано. Биоэлектрическая активность головного мозга дезорганизована, диффузно замедлена, корковые ритмы бодрствования не выражены. Сон и бодрствование дифференцированы, стадии и паттерны сна определяются, отмечается снижение индекса веретен сна по левому полушарию мозга. В целом имеют место выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности функционально-органического характера, свидетельствующие о дисфункции диэнцефально-стволовых структур, снижении уровня функциональной активности коры головного мозга.

В стационаре ребенок неоднократно консультирован врачом-неврологом. Рекомендовано постепенное снижение дозы леветирацетама до полной отмены под контролем состояния и ЭЭГ-мониторинга. В динамике за полгода доза препарата вальпроевой кислоты была снижена до 28 мг/кг/сут, Паглюферал-1 отменен. Ребенок выписан домой, даны рекомендации.

Через шесть месяцев после последней госпитализации случился длительный эпилептический приступ, потребовавший экстренной госпитализации в неврологическое отделение. Терапия леветирацетамом продолжена в дозе 28 мг/кг/сут.

На фоне коррекции терапии отмечалось стабильное состояние, судорог нет, девочка стала активнее, увеличились интервалы бодрствования, появилась

фиксация взора. Во время каждого кормления пробно получала бутылочку с молоком (5–10 мл), кратковременно сосала, не срыгивала.

Результаты генетического обследования: с учетом возраста дебюта и паттерна судорог, результата проведенного молекулярно-генетического исследования (обнаружен ранее описанный патогенный нуклеотидный вариант chr20:62073835G>A (hg19, ENST00000359125.2, c.740C>T) в гетерозиготном состоянии в гене KCNQ2, что приводит к аминокислотной замене p.Ser247Leu) у ребенка, вероятно, имеет место ранняя эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития, тип 7 (OMIM 613720). Для подтверждения диагноза и планирования дальнейшего деторождения в семье необходимо проведение генетического обследования (рекомендации даны). Девочка выписана в стабильном состоянии. Рекомендованы обязательное динамическое наблюдение у невролога-эпилептолога, контроль ЭЭГ и дальнейшая коррекция противоэпилептической терапии под контролем состояния.

В феврале 2024 г. вновь случился эпилептический приступ, потребовавший госпитализации. Терапия продолжена в прежнем объеме, увеличена доза препарата вальпроевой кислоты с учетом изменения массовых показателей.

Ребенок госпитализирован в педиатрическое отделение в возрасте 1 года 1 месяца (в мае 2024 г.). На фоне коррекции терапии в объективном статусе отмечалась положительная динамика: состояние девочки стабильное, судорог нет, ребенок стал активнее, увеличились интервалы бодрствования, наблюдалась фиксация взора. Результаты ВЭМ на момент наблюдения (май 2024 г.): биоэлектрическая активность мозга дезорганизована, диффузно замедлена, типичной эпилептиформной активности не выявлено, основная активность низкоамплитудная, фрагментарная. Сон и бодрствование дифференцированы, стадии и паттерны сна выражены слабо. В целом отмечались выраженные диффузные изменения функционально-органического характера, свидетельствовавшие о дисфункции диэнцефально-стволовых структур, диффузном замедлении биоэлектрической активности головного мозга. Эпилептических приступов не зарегистрировано. На основании полученных данных противосудорожную терапию рекомендовано продолжить в прежнем объеме.

Плановая госпитализация в возрасте 1 года 11 месяцев (через шесть месяцев, ноябрь 2024 г.) для обследования, оценки эффективности терапии и при необходимости ее коррекции не выявила каких-либо значимых для терапии изменений. Клинически – спастический тетрапарез, грубая задержка психоэмоционального и моторного развития. Самостоятельно непродолжительно удерживает голову, пытается повернуться на бок. Эмоциональное развитие соответствует двум-трем месяцам жизни. Ребенок ежемесячно наблюдается в лечебно-диагностическом отделении.



Заключение

На основании изложенного можно сделать следующие выводы. В представленном клиническом случае дебют заболевания зарегистрирован в первые дни жизни, что справедливо для KCNQ2-DEE [2]. Зафиксирован быстрый и стойкий эффект на фоне приема препарата вальпроевой кислоты, блокирующей натриевые потенциалзависимые каналы. Эффективность БНК – один из важных критериев KCNQ2-DEE в отличие от других DEE [7]. Однако следует отметить, что при снижении дозы препаратов вальпроевой кислоты и левитирацетама судорожный синдром возобновлялся. МРТ головного мозга не показала клинически значимых структурных изменений, что в большей степени характерно для KCNQ2-DEE [2]. Итак, проанализировав основные критерии ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии 7-го типа и препараты первой линии, приходится констатировать, что прогноз с точки зрения

психоневрологического развития ребенка с подобным заболеванием неблагоприятный. Раннее выявление энцефалопатии KCNQ2 с последующим наиболее подходящим эффективным лечением может сыграть важную роль в снижении нарушений нервно-психического и моторного развития ребенка, связанных с этим расстройством. Верификация диагноза имеет значение для репродуктивного планирования в семье. *

Вклад авторов. Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Получено информированное согласие законного представителя о публикации клинического случая.

Литература

1. Chokvithaya S., Caengprasath N., Buasong A., et al. Nine patients with KCNQ2-related neonatal seizures and functional studies of two missense variants. Sci. Rep. 2023; 13 (1): 3328.
2. Zuberi S.M., Wirrell E., Yozawitz E., et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022; 63 (6): 1349–1397.
3. Biervert C., Steinlein O.K. Structural and mutational analysis of KCNQ2, the major gene locus for benign familial neonatal convulsions. Hum. Genet. 1999; 104 (3): 234–240.
4. Singh N.A., Charlier C., Stauffer D., et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. Nat. Genet. 1998; 18 (1): 25.
5. Pisano T., Numis A.L., Heaven S.B., et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. Epilepsia. 2015; 56 (5): 685–691.
6. Малов А.Г., Калашникова Т.П., Вдовина Н.А. Клинические особенности эволюционной и эпилептической энцефалопатии, вызванной мутацией в гене KCNQ2. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2023; 15 (4): 354–360.
7. Блинов Д.В. Эпилептические синдромы: определение и классификация Международной противоэпилептической лиги 2022 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022; 14 (2): 101–182.
8. Chen J., Tao Q., Fan L., et al. Pyridoxine-responsive KCNQ2 epileptic encephalopathy: additional cases and literature review. Mol. Genet. Genomic Med. 2022; 10 (10): e2024.

Early Infantile Epileptic Encephalopathy Type 7

K.A. Kazakova, PhD¹, M.A. Varichkina¹, Ye.K. Kulikova¹, G.V. Galstyan¹, L.G. Khachatryan, PhD, Prof.¹, G.S. Golosnaya, PhD, Prof.^{1,2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

Contact person: Galina S. Golosnaya, ggolosnaya@yandex.ru

Early childhood epileptic encephalopathies are a heterogeneous group of severe epilepsies with multiple seizures. The disease, which begins in infancy, is characterized by an unfavorable prognosis in terms of motor and cognitive functions, even with the timely appointment of proper therapy. In the modern classification of epileptic syndromes, this disease, caused by a mutation in the KCNQ2 gene, is isolated as an independent nosology. There are no more than 150 cases of the disease described in the world literature, and one in the domestic literature. Due to the low prevalence and rare description of examples of management of patients with early infantile epileptic encephalopathy type 7, we present a clinical case from our own practice.

Keywords: early infantile epileptic encephalopathy type 7, evolutionary and epileptic encephalopathy, mutation in the KCNQ2 gene