

**МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР**

Юр. адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 50/12, стр. 1

Факт. адрес: 115419, г. Москва, ул. Донская, д. 28, помещ. 3/1

+7 800 333-45-38

office@genomed.ru

www.genomed.ru

**Компетентное независимое мнение  
врача невролога-эпилептолога-нейрогенетика  
по представленным медицинским документам от 31.08.2023  
без осмотра пациента для уточнения диагноза,  
выбора врача (организации) и метода лечения**

**Пациент:** Глушко Богдан Николаевич**Д.р.** 3 года (25.07.2020 г.р.)**Анамнез****Жалобы** на возобновление приступов**Цель консультации:** (1) обсуждение результатов генетики, (2) подбор терапии**Семейный анамнез:** не отягощен**Перинатальный анамнез** – 1Б – б/о, 1Р – на 40 нед, естественные,  
МПР 3050г, 54 см, А 8/9б.**Ранний адаптационный период:** б/о**Раннее развитие:** по возрасту, сел в 6,5 мес, пошел в 11 мес, мелкая и крупная моторика по возрасту, гуление, лепет по возрасту, зрительный контакт устойчивый, после года – первые слова, фразовая речь к 1,5 лет. Разделенное внимание по возрасту.**Сопутствующие заболевания:** в 3 мес перенес деструктивную гнойную пневмонию с сепсисом и левосторонним пневмотораксом, наблюдался в стационаре 1 мес – выписан в удовлетворительном состоянии.**В 01.2021** ЗЧМТ (ушиб ГМ, вдавленный перелом костей свода черепа, в правой лобной области) – без потери сознания.

Рецидивирующий фурункулез трижды за первый год, установлен диагноз ПИД

**Течение заболевания:** 29.12.21 – перенес ОРВИ, болел до 25.01.22, после контакта с больным ОРВИ (01.02.2022) - через пару часов начал себя странно вести: стал возбужденным, бегал по дому, включал свет везде, вздрагивал, пугался, не мог долго заснуть (до 2 ночи). На следующий день появились был более в спокойном состоянии, взаимодействовал с родителями, но появились стереотипные движения тазом (выгибания), 03.02 – поднялась температура до 38С, появилась вялость, апатия.**04.02.2022** впервые возник приступ в виде причмокивания, слюнотечения, вялости в течение 15-20 минут, к врачу не обратилась. Вечером 04.02.22 - рвота.Ночью (**05.02.2022**) из сна появились ритмичные "хрюкания", клокачащее дыхание, далее дыхание неравномерное с трудностями, был неразбудимый, длительностью до 1,5 часов. По пути в больницу присоединились клонии в левой кисти. В приемном покое рвота, затем начал нормально начал дышать, снижение тонуса мышц шеи, голову не держал («отвисала назад»). Далее приступы гемиклоний слева, гемифациальные клонии слева, эпизода слюнотечения в течение дня.

Перевод в ОРИТ, сибазон без эффекта, сопор(?), из медицинской документации описываются гемиклонии переменной сторонности, с нарушением сознания, вводился оксibuтират, пропофол, переведен на ИВЛ. На фоне инфузионного введения Конвулекса 100 мг/сут с 14.02.22 – приступы стали менее продолжительными, провоцировались мед.манипуляциями, снят с ИВЛ.

Введение пропофола, бензодиазефина, оксibата натрия до 16.02.

В РО проводилась терапия ацикловиром, Дексаметазон 5 мг/кг, подбор противоэпилептической терапии (Кеппра, Топамакс, Клоназепам, Сейзар, Фенобарбитал),

С **24.02.22** нарастание очагового неврологического дефицита в виде центрального тетрапарез с ригидно-спастическим гипертенусом, с 26.02.22 приступы отмечаются реже, появились дистонические гиперкинезы с версией туловища влево.**КТ ГМ 05.02.22** – без патологии.**ЭЭГ (07.02.22)** – «генерализованные разряды с акцентом в правой гемисфере».

**Лактат** натощак 1,8, с нагрузкой 2,9, ЛДГ 1131.

**Ликвор общий** – цитоз 2 кл, р-ция Панди, хлориды 108, белок 0,195.

**ПЦР ликвора** и крови на IgM/IgG герпес-вирусы, ВЭБ, ЦМВ – отриц.

**Ликвор** от 05.02 – стерильный.

**МРТ ГМ** 18.02.22 – тотальное поражение полушарий БГ и таламусов.

**МРТ ГМ** 05.03.22 – отмечалось нарастание корково-подкорковой атрофии.

Анализ крови на антинейрональные АТ, NMDA АТ и CASPR2 – не обнаружено.

**ЭЭГ 25.02.22** – при пересмотре кривых – фон дезорганизован, физиологические паттерны не определяются, доминирует диффузная медленоволновая активность с наложением мультирегиональной и генерализованной ЭА в виде КОМВ (в том числе медленных КОМВ), индекс не указан, впечатление о среднем индексе.

**ТМС, ацилкарнитины, орг.к-ты** – без клинически значимых изменений.

Наблюдался в ДГКБ им Середавина (Самара) до апреля 22 с диагнозом «Энцефалит, вероятно герпетической этиологии, тяжелое течение. Гемиклонические приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы статусного течения.

Суперрефрактерный эпилептический статус (07.02-24.02.2022)».

Палиативный статус.

Начали приём Левитирацетам, топамакс, по приступам с положительным эффектом. С апреля появились тяжелые приступы в виде причмокиваний, клоний в левой руке, далее (05.04.2022) тоническое напряжение конечностей 5-7 минут, серийного течения.

Ввели Фенобарбитал 2 р/сут по 1/8 таб, большие приступы кончились, появились приступы в виде вздрагиваний и резких поворотов головы при пробуждении в течении 10-15 мин.

**22.04.22** наблюдаются в реабилитационном центре «три сестры»,

**29.04** ввели Депакин (отмена фенобарбитала). Фризиум с 27.05 (т.к. плачет от судорог, болезненные), болевые судороги ушли, перестал плакать, но остались приступы при пробуждении, 4-5 раз за ночь, днем около 2. Сабрил с 28.05 мая - без значительного эффекта.

Последний приступ 30.06.2022 вздрагивания, повороты головы, мидриаз, периодически взгляд вправо, холодный нос через 10 минут после пробуждения.

**Фармакоанамнез:** Левитирацетам, депакин, топамакс, сабрил, фризиум, фенобарбитал, сибазон, гормонотерапия.

**ВЭМ** 1 ч 31.05.2022: диффузная и мультирегиональная активность в левой и правой лобной, правой затылочно-задневисочной, левой затылочной. Модифицированная гипсаритмия. 8 фокальных асимметричных тонических спазмов. НВЭМ 24.04.2022: во сне и в бодрствовании модифицированная гипсаритмия с преимущественной локализацией разрядов в правой и левой теменно-центральной и теменно-височной областях, заднепроекционно, с тенденцией к латерализации. Индекс во сне нарастает до высокого. На части эпох формирование паттерна «вспышка-подавление». Вероятные субклинические паттерны эпилептических спазмов.

**МРТ:** 06.04.2022: МР-картина энцефалита с зонами геморрагии в лобно-теменных, затылочных, височных и островковых долях, таламических областях справа и слева. МР признаки отека головного мозга. Смешанная гидроцефалия. Атрофия коры головного мозга и полушарий мозжечка. Отсутствие ограничения диффузии.

**ВЭМ (Геномед)** - Корковая ритмика дезорганизована медленноволновой и эпилептиформной активностью, основной ритм отчетливо не регистрируется.

Сон слабо дифференцирован от бодрствования. Физиологические паттерны представлены неудовлетворительно.

В бодрствовании и во сне зарегистрирована мультирегиональная эпилептиформная активность. Наиболее отчетливо определяются следующие фокусы: (С4-Р4-Сз), часто с распространением на соседние регионы; (О1-Р3); диффузная, заднепроекционная и переднепроекционная активность. Индекс эпилептиформной активности варьирует в пределах средних-высоких значений, в бодрствовании составляя около 30%, во сне нарастая до 70% с дезорганизацией фоновой ритмики – с формированием паттерна «модифицированной гипсаритмии».

**Клинические события:** Зарегистрировано более 40 эпилептических приступов (например, 21:25:54, 23:10:18, 05:22:47) – асимметричных флексорных спазмов разной степени выраженности. Отмечается тенденция к формированию серий при пробуждении (например, в 23:01:38, более 20 приступов за 6 минут). По ЭЭГ все приступы сопровождались высокоамплитудной дельта-волной и диффузным электродекрементом, с появлением ритмичной активности бета- и альфа-диапазона бифронтально. Латерализационные и локализационные симптомы: значимых нет. Зона начала приступа: не определяется. Региональный акцент в структуре иктального паттерна: бифронтально.

Также зарегистрировано множество (более 15) аналогичных паттернов субклинических приступов (например, 21:22:14, 21:30:06, 23:16:17) без отчетливых клинических проявлений. Кроме того, родителями дважды отмечены эпизоды двигательного беспокойства (23:17:48, 00:49:39), не сопровождавшееся появлением патологической активности в ЭЭГ.

Во сне по ЭКГ-отведению зарегистрирована аритмия.

**В июле 22г** на фоне введения Ривотрил 4 кап и замены на оригинальный немецкий Сабрил в дозе 1500 мг/сут – приступов не было неделю, при снижении Сабрил – приступы постепенно вернулись в полном объеме, видоизменились – появились экстензорные спазмы, серия поворот головы в стороны (иногда с тоническим напряжением руки), также появились асимметричные дистонические установки тела до 20 мин, с плачем и негативной эмоциональной реакцией (расслабляется после мочеиспускания или облегчения кишечника).

При повышении Ривотрил до 8 кап – повышение слюнотечения, мокроты – значимого эффекта не отмечали.

Также вводили Артан 0,5 мг – значимый эффект по дистоническим гиперкинезам, стал реже просыпаться по ночам от гиперкинезов.

На введение Файкомпы 6 мг – выраженное психическое возбуждение, обильное слюноотделение, хаотичные движения конечностями.

Проходили реабилитацию в Три Сестрах - проводили работу над жеванием, удержанием головы с неполной эффективностью.

**С 7.10.22** в Морозовской ДГКБ проводилась гормональная пульс-терапия Метилпреднизолоном 30 мг/кг №5, с переходом на таблетированный прием – приступы сохранялись, но стали короче, менее выраженные, но появилась ажитация, психомоторное возбуждение. Вимпат 200 мг/сут – б/э.

**На момент 2022г** сохраняется серия спазмов, асимметричный фокальный приступов, дистонические гиперкинезы и эпизоды психомоторного возбуждения – ежедневно.

**12.2022г** – отмена Вимпат, ввод Сабрил (Чехия) – эффективность на 50-70%.

**С осени 2022г** активная реабилитация в РЦ «3 сестры», с положительной динамикой.

**ВЭМ 03.07.23** - Выявлена мультирегиональная эпилептиформная активность в бодрствовании и во сне, ОВ, КОМВ в правой лобно-центральной области и по вертексам, в правой затылочно-височной области, независимо в левой затылочно-височной области. Индекс эпилептиформной активности в бодрствовании 30-35%, на большей части эпох регистрируется паттерн “модифицированной гипсаритмии”, сон не дифференцирован на стадии, высокий индекс, на некоторых эпохах индекс достигает 100%. Корковая ритмика дезорганизована медленноволновой активностью, ОР представлен низким индексом. Асимметричные эпилептические спазмы.

**Текущие приступы:** на фоне приема Ривотрил, Артан, Сабрил - уредились серии фокальных приступов, серия приступов уменьшилась до 8 сек, одиночные приступы или серии уредились до 5 в сутки, преимущественно перед сном и при пробуждении, стал активнее (игнорирует правую половину туловища), бодрее, издает звуки, очень редкие дистонические гиперкинезы.

**Полногеномное секвенирование** (Геномед, 21г): вероятно-патогенная мутация в *HCN1*, chr5:45262270TG>T, ENST00000303230 c.2323delC p.His775fs.

Варинат выявлен у отца при секвенировании по Сэнгеру.

При пересмотре полногеномного секвенирования в лаборатории Fgenetics также выписаны варианты в генах *CDH1* (5-98899510-T-A), ассоциирован с АД-с-м

Пиларовски-Бьерноссона, Вариант выявлен у матери по Сэнгеру трио в гене *PCL0* (7-82950786-G-A и 7-82953221-C-T), ассоциирован с AP-понтocerebellарной гипоплазией.

**При осмотре:** на обращение временами реагирует, за игрушкой не прослеживает, мышечный тонус дистоничный, дистонические гиперкинезы. Вес 18 кг.

**Текущая терапия:** Ривотрил 2,1 мг/сут, Артан 6,25 мг/сут, Сабрил 2500 мг/сут.

### **Заключение**

Фокальная (мультирегиональная) эпилепсия, неизвестной этиологии, вероятно комбинированной (структурная и иммунная).

Состояние после суперрефрактерного эпилептического статуса (вероятнее всего перенесенный FIREs - Эпилептический синдром, индуцированный фебрильной инфекцией или последствия перенесенного инфекционного энцефалита). Эпилептическая энцефалопатия. Дистонические гиперкинезы.

**Клинический комментарий:** варианты в *HCN1* и *CDH1* являются доброкачественными вариантами, не объясняющие клиническую картину.

### **Назначения и рекомендации**

1. Продолжить прием противосудорожной терапии: Ривотрил 2,1 мг/сут, Артан 6,25 мг/сут, Сабрил 2500 мг/сут.
2. Следует рассмотреть модифицированную кетогенную диету, в том числе с использованием смеси Кетокал – оформлять через ВК по м/ж.
3. С учетом картины эпилептической энцефалопатии следует рассмотреть введение в/в иммуноглобулинов 40% (Октагам 40%) в дозе 2 г/кг, деленные на 5 дней, в стационаре, однако следует получить разрешение от иммунолога.
4. Препарат запаса – Зонисамид, Бензонал.
5. При сохранении нарушения мочеиспускания рассмотреть постепенную отмену Артан на 2 мг в неделю, далее рассмотреть переход на Тетрабензидин (офф-лейбл, с 18 л, оформление через ВК по м/ж) с 12,5 мг/сут на 3 приема, с повышением на 12,5 мг/сут каждую неделю до эффективной/переносимой дозировки, не превышая 50 мг/сут (разрешен с 18 л, оформление в региональном или федеральном центре через ВК).  
Из побочных эффектов следить за злокачественным нейролептическим синдромом (клиническим проявлениям ЗНС относятся гипертермия, мышечная ригидность, психические расстройства и вегетативные нарушения (нестабильные пульс и артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение, нарушение сердечного ритма), ЭКГ (Удлинение интервала QTc), дисфагия).
6. Консультация невролога Жанна Паллак, консультация нейроуролога – Чайка, ДГКБ №9. Рассмотреть введение цитрата калия для профилактики МКБ.
7. Консультация генетика перед планированием беременности – Канивец Илья Вячеславович.

**Врач:** Шарков А.А.

[Epileptologist@list.ru](mailto:Epileptologist@list.ru)

