INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

УДК 616.853-009.24-007.46-036.1 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.4.2023.1007

Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О., Берегела О.В.
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

Особливості перебігу епілептичних енцефалопатій, спричинених мутаціями гена SCN1A

Резюме. ***Актуальність.*** *Розвиток та доступність генетичних досліджень як відкривають нові можливості в діагностиці епілептичних енцефалопатій, так і потребують пошуку кореляційних зв'язків між знайденою патологічною мутацією та клініко-інструментальним обстеженням дитини. Зокрема, судомні розлади у дітей, у яких було виявлено SCN1A, охоплюють спектр, що варіює від простих фебрильних судом і генералізованої епілепсії з фебрильними судомами плюс (GEFS+) у легкій формі, що і було вперше описано в 2003 році, до тяжкої міоклонічної епілепсії раннього віку (більш відомої як синдром Драве) чи резистентної дитячої епілепсії з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC) у тяжкій формі.* ***Матеріали та методи.*** *Під час дослідження нами було проведено обстеження 4 дітей з клініко-інструментальними ознаками епілептичної енцефалопатії з резистентними нападами, що знаходились на лікуванні у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Середній вік спостережуваних дітей становив 2,2 року (± 1,55). Серед дітей було 2 хлопчиків та 2 дівчаток. Усім дітям, окрім лабораторно-інструментального обстеження, було проведено медико-генетичний аналіз (повногеномне секвенування (WES) або секвенування наступної генерації (NGS)) та виявлено мутацію гена SCN1A. У подальшому з використанням статистичних методів дослідження було проаналізовано взаємозв'язки між отриманими лабораторно-інструментальними та клініко-анамнестичними даними.* ***Результати.*** *Слід відзначити, що дебют генетично детермінованого захворювання, спричиненою SCN1A, припадає на 5,5–6-місячний вік дитини. У дебюті переважають фокальні клонічні, переважно на фоні гіпертермії судоми, які в подальшому модифікуються в генералізовані тоніко-клонічні, міоклонічні і навіть абсанси. У трьох з чотирьох випадків епілептиформна активність мала фокальний характер з переважною локалізацією в лобно-центральних відділах і подальшою генералізацією. У всіх дітей, з огляду на фокальний дебют нападів, початкова терапія проводилася з використанням карбамазепіну, що протипоказано у дітей з цією мутацією. Проаналізувавши наші випадки, ми побачили, що перебіг захворювання та резистентність нападів більш тяжкі у дівчаток. Вивчення цього феномена потребує спостереження за більшою кількістю дітей.* ***Висновки.*** *У дітей з генетично детермінованою епілептичною енцефалопатією, спричиненою мутацією SCN1A, дебют захворювання припадає на перше півріччя життя і проявляється, як правило, фокальними нападами. У дітей із мутацією SCN1A переважає фронтальна локалізація епілептиформної активності. З урахуванням цієї особливості захворювання та на основі власного багаторічного спостереження за дітьми з епілептичними енцефалопатіями раннього віку ми хотіли б застерегти від використання карбамазепінів у цієї вікової групи. Перебіг епілептичної енцефалопатії SCN1A (синдрому Драве) тяжкий, з огляду на резистентність нападів та регрес у розвитку дитини, і часто потребує використання більше ніж 2–3 протиепілептичних препаратів, але правильно підібрана комбінація дозволяє досягти тривалої ремісії.*

Ключові слова: *діти; епілептична енцефалопатія; синдром Драве*

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2023
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Мірошников О.О., Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: a.mirosch@ukr.net
For correspondence: O. Miroshnikov, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: a.mirosch@ukr.net
Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Розвиток генетики як науки значно розширив знання людства стосовно першопричини виникнення багатьох захворювань. Не обійшли ці відкриття і педіатричні науки, зокрема дитячу неврологію. Після розшифрування генома людини набув значного поширення інноваційний метод генетичної діагностики — секвенування наступної генерації (NGS), розроблені та впроваджені в практику новітні методи повногеномного (WGS) та повноекзомного секвенування (WES).

На сьогодні встановлена першопричина більшості тяжких інвалідизуючих захворювань нервової системи у дітей, як-от епілептичні енцефалопатії, лейкодистрофії, нейрометаболічні захворювання, міопатії та багато інших. Завдяки встановленню їх генетичних базисів було розроблено багато нових схем лікування, а останнім десятиліттям значного поширення набув термін «таргетна терапія», тобто терапевтичні підходи, здатні впливати на уражений патологічною мутацією ген або скорегувати аномальні ланцюги патогенезу захворювання, спричинені генетичною поломкою. Завдяки таким методам на сьогодні досягнуто значного успіху в лікуванні таких захворювань, як прогресуюча м'язова дистрофія Дюшенна, спінальна м'язова дистрофія, хвороба Помпе, Хантера, Німана — Піка та ін.

Проте, серед значної кількості отриманих відповідей в діагностиці та лікуванні захворювань нервової системи у дітей, перед фахівцями все ще стоїть значна кількість складних, невирішених запитань. Ми вже неодноразово наголошували у своїх публікаціях на тому, що окрім отримання результатів доступних методів генетичної діагностики, як-от NGS або WES, потрібно провести грамотну інтерпретацію результатів та підібрати максимально ефективний метод лікування [1]. У цій статті ми хотіли б розкрити ті проблеми, з якими може стикнутися дитячий невролог у діагностиці епілептичних енцефалопатій раннього дитячого віку, спричинених патологічними варіантами гена SCN1A.

Матеріали та методи

Під час обстеження дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями, проведеного у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» протягом 2018–2022 років, виявлено 4 дитини з верифікованими мутаціями гена SCN1A. Усі діти надходили у відділення з частими фармакорезистентними нападами та регресом психомоторного розвитку. Було проведено аналіз анамнестичних даних, неврологічний огляд та оцінку психомоторного розвитку, інструментальне обстеження з використанням ЕЕГ-відеомоніторингу сну та магнітно-резонансної томографії (МРТ), а також лабораторні і медико-генетичні (WES, NGS) обстеження. На основі отриманих даних анамнезу, клінічного огляду, інструментальних, лабораторних та медико-генетичних обстежень усім дітям було встановлено діагноз: тяжка міоклонічна епілепсія дитячого віку (синдром Драве (СД)).

Обстеження усіх пацієнтів проводилося за умови підписання батьками інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики й деонтології та норм Гельсінської декларації (2004) «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини — конвенції про біомедицину.

Середній вік обстежених дітей на момент встановлення нами діагнозу синдрому Драве становив 2,2 року (± 1,55). Серед дітей було 2 хлопчиків та 2 дівчаток. Враховуючи поширеність синдрому Драве відповідно до даних сайту Orpha.net, яка становить 1 : 15 000–40 000, ми можемо стверджувати, що у нашому відділенні за досить короткий час була значна концентрація пацієнтів з цим орфанним захворюванням.

Результати

Аналізуючи анамнестичні дані та отримані результати об'єктивних методів дослідження, ми виділили певні клініко-анамнестичні особливості перебігу СД, які наведені в табл. 1.

Проаналізувавши дані, наведені в табл. 1, ми можемо відзначити, що дебют синдрому Драве припадає на 5,5–6 міс. життя дитини. Ймовірно, це пов'язано з тим, що експресія в мозку гена SCN1A, який кодує субодиницю альфа потенціалзалежного натрієвого каналу NaV1.1, починається в кінці інтранатального періоду та досягає піку у віці 4 тижні життя дитини [2]. У дебюті переважають фокальні клонічні, переважно фебрильні напади, які в подальшому модифікуються в генералізовані тоніко-клонічні, міоклонічні і навіть абсанси. Напади, які спочатку виникали на фоні гіпертермії, у подальшому можуть трансформуватися в афебрильні. При проведенні ЕЕГ-дослідження з використанням як ЕЕГ за європротоколом (30 хв), так і відео-ЕЕГ-моніторингу нічного сну при синдромі Драве не завжди вдавалося виявити епілептиформну активність, проте у всіх випадках, що ми спостерігали, було наявне вповільнення основної активності. У 3 з 4 дітей епілептиформна активність мала фокальний характер з переважною локалізацією в лобно-центральних відділах і подальшою генералізацією. Наводимо приклад епілептиформних змін на ЕЕГ у дитини з синдромом Драве (рис. 1).

Коли ми звернули увагу на перебіг захворювання у дітей, які надходили у наше відділення з різних регіонів України, то побачили, що більшість спеціалістів, враховуючи дебют захворювання з фокальних нападів, починають терапію з використанням карбамазепіну. Ми хотіли б наголосити, що ця категорія препаратів, а саме блокатори натрієвих каналів, протипоказана у пацієнтів із синдромом Драве, оскільки може підвищити частоту та силу нападів [3].

Крім того, хотілося б висловити нашу позицію, яка сформована протягом багаторічного спостереження за дітьми з епілептичними енцефалопатіями, а саме: дітям раннього віку не рекомендовано взагалі призначати препарати карбамазепінів, окрім ситуацій, коли вони показані як таргетна терапія (наприклад, ранні

Таблиця 1. Клініко-анамнестичні особливості перебігу синдрому Драве

Вік та стать	Вік дебюту	Тип нападів у дебюті	ЕЕГ	МРТ	Динаміка судом	Мутація гена SCN1A	Терапія	Динаміка хвороби
Ч., 4 р.	5 міс.	Фокальні клонічні, які виникали на фоні гіпертермії	Комплекси спайк-хвиля 2–2,5 Гц в лобно-центральних відділах на фоні дифузного вповільнення БЕАГМ	Незначна дилатація передніх рогів БШ	Генералізовані тоніко-клонічні та міоклонічні фебрильні та афебрильні з частотою 1 раз в місяць	C.3430-2A›G (splice acceptor), гетерозигота	Дебют — CBZ; пізніше переведений на VPA + LEV	VPA + LEV + CLB — ремісія більше ніж рік, ЕЕГ (через 1 рік) — дифузне вповільнення. Клінічно — груба затримка розвитку, РАС
Ж., 1 р. 4 міс.	4 міс.	Фокальні клонічні, міоклонічні	ЕЕГ-моніторинг сну — дифузне вповільнення, дезорганізація ритму	Помірна вентрикулодилатація	Генералізовані тоніко-клонічні, міоклонічні	C.1154A›C (p.Glu385Ala), гетерозигота	Дебют — CBZ, потім VPA + LEV + TPR + CLB	VPA + LEV + TPR + CLB: максимальна ремісія — 1 міс. Після додавання STP — ремісія 2 міс. ЕЕГ — через 2 міс. епіактивність не виявлена
Ж., 9 міс.	6 міс.	Генералізовані міоклонічні	Спайк-хвиля, 3–4 Гц у центральних відведеннях парасагітально під час другої стадії ФПС	Помірне розширення БШ	Генералізовані міоклонічні	C.668C›A (p.Ala-223Glu)	Дебют — CBZ, комбінації VPA + LEV + MPS	VPA + LEV + MPS, напади зберігаються
Ч., 2 р. 6 міс.	7 міс.	Фокальні клонічні	FIRDA, гострі хвилі, комплекси спайк — повільна хвиля в лобних відведеннях справа та парасагітально	Патологічних змін не виявлено	Фокальні клонічні фебрильні, абсанси	C.2324c›t (p.Ala775Val)	Дебют — CBZ, потім VPA + LEV + VGB + MPS, потім ESM + LEV	ESM + LEV: ремісія більше ніж 3 міс.

Примітки: БЕАГМ — біоелектрична активність головного мозку; БШ — бічні шлуночки головного мозку; ФПС — фаза повільного сну; FIRDA — лобна переривчаста дельта-активність; CLB — клобазам; CBZ — карбамазепін; LEV — леветирацетам; STP — стирепентол; VPA — вальпроєва кислота; VGP — вігабатрин; ESM — етосуксимід; MPS — метілпреднізолон

епілептичні енцефалопатії, обумовлені мутаціями гена SCN2A).

Подальше лікування дітей із синдромом Драве є складним завданням, яке вимагало призначення комбінації 2 або 3 препаратів. Проаналізувавши наші клінічні випадки, ми можемо сказати, що досить ефективною є комбінація препаратів вальпроєвої кислоти та леветирацетаму. Звісно, ми розуміємо, що золотим стандартом у лікуванні синдрому Драве є стирепентол, проте, як ми бачили із власного спостереження, він не завжди є ефективним, а ціна його надзвичайно обтяжлива для батьків. Тому ми дійшли висновку, що в таких пацієнтів на початкових етапах доцільно проводити лікування з використанням доступніших препаратів, а саме комбінації вальпроєвої кислоти та леветирацетаму з топіраматом та клобазамом, та уникати призначення карбамазепінів, ламотриджину та інших блокаторів натрієвих каналів.

Прогноз лікування у дітей із синдромом Драве досить неоднозначний. Проаналізувавши наші випадки, ми побачили, що перебіг захворювання є тяжчим, частота і резистентність нападів до терапії є вищими у дівчаток. Вивчення цього феномена потребує спостереження за більшою кількістю дітей. Але, навіть при досягненні ремісії у кількості нападів і клінічному стані дітей, відмічено зниження когнітивного розвитку та наявність рухових порушень за типом атактичного синдрому. Оскільки не всі обстежені діти мали епілептиформні зміни на ЕЕГ, ми не можемо пояснити ці наслідки для розвитку лише негативним впливом епілептиформної активності на мозок. Імовірно, розвиток нейроповедінкових розладів у цієї групи дітей обумовлений також лобним порушенням роботи системи збудження та гальмування у мозку внаслідок безпосереднього впливу патогенної мутації. Таким чином, синдром Драве патогенетично являє собою поєднання розвиткової та епілептичної енцефалопатії, що обумовлює необхідність пошуків нових стратегій лікування, здатних модифікувати природний перебіг захворювання.

Обговорення

Патогенні мутації гена SCN1A (англ. Sodium voltage gated channel alpha submit) призводять до порушення синтезу субодиниці альфа натрієвого каналу — білка, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 2-ї хромосоми. Вперше він був описаний близько 20 років тому [4]. Проте, окрім відповіді, що цей ген впливає на функціонування клітинно-мембранних іонних потенціалзалежних каналів NaV1.1, залишається багато незрозумілого в проблемі кореляції патогенних мутацій SCN1A з різними клінічними фенотипами.

Зокрема, судомні розлади у дітей, у яких було виявлено SCN1A, охоплюють спектр, що варіює від простих фебрильних судом і генералізованої епілепсії з фебрильними судомами плюс (GEFS+) у легкій формі, що і було вперше описано в 2003 році, до тяжкої міоклонічної епілепсії раннього віку (синдрому Драве) та резистентної дитячої епілепсії з генералізованими тоніко-

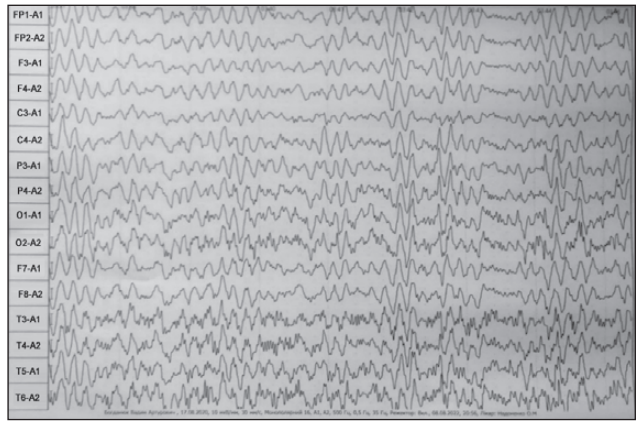


Рисунок 1. ЕЕГ-моніторинг дитини, 2 р. 6 міс., з мутацією SCN1A (синдром Драве). Епілептиформна активність у період неспання у вигляді періодичних спалахів ритмічних, високоамплітудних, загострених повільних хвиль дельта-діапазону у фронтальних відділах (патологічна повільнохвильова активність FIRDA) та періодичних розрядів гострих хвиль, комплексів спайк — повільна хвиля в лобних відведеннях справа з проведенням парасагітально

клонічними нападами (ICE-GTC). Фенотипи з резистентними судомами, включно з СД, часто пов'язані зі зниженням когнітивних функцій. Фенотипи, при яких виявляється SCN1A, можуть включати міоклонічну астатичну епілепсію (синдром Дузе), синдром Леннокса — Гасто, інфантильні спазми, епілепсію з фокальними нападами, енцефалопатію та судоми, пов'язані з вакцинацією. Крім того, було встановлено, що фенотип судомних розладів SCN1A може відрізнятися навіть у межах однієї родини [5].

Судомні розлади, спричинені мутацією гена SCN1A, успадковуються за автосомно-домінантним типом. Тобто у пробанда із судомним розладом може мати місце успадкована або *de novo* мутація SCN1A. Частка випадків, спричинених патогенними варіантами *de novo*, варіює залежно від фенотипу. Більшість пов'язаних із SCN1A випадків тяжких міоклонічних епілепсій раннього дитячого віку (SCN1A-SMEI) та резистентної дитячої епілепсії з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC) є результатом патогенного варіанта *de novo*. При автосомно-домінантному характері успадкування за наявності мутації SCN1A в одного з батьків частота успадкування у дітей становить 50 %. Проте встановлено, що не у всіх дітей з цією патологічною мутацією будуть однакові фенотипові прояви внаслідок зниженої пенетрантності [6].

Спектр судомних розладів, спричинених мутацією гена SCN1A, має певне різноманіття. Як було описано вище, перший епілептичний синдром, при якому було виявлено патогенну мутацію SCN1A, це генералізована епілепсія з фебрильними судомами плюс (GEFS+). Також мутацію гена SCN1A виявляють при резистентній дитячій епілепсії з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC); інфантильних резистентних парціальних нападах; міоклонічній астатичній епілепсії; тяжкій міоклонічній епілепсії раннього дитячого

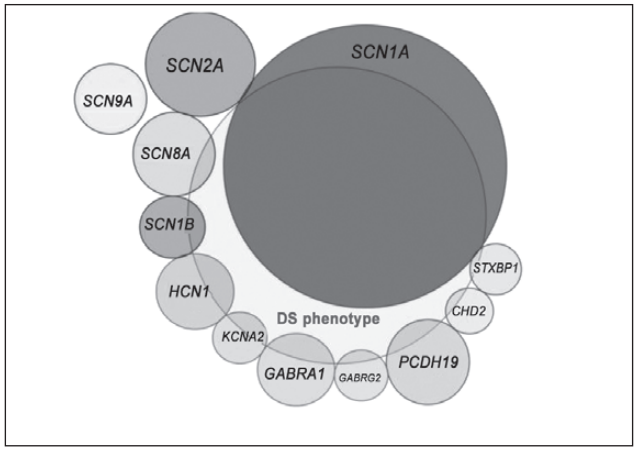


Рисунок 2. Інші гени, асоційовані з синдромом Драве [43]

віку (SMEI) (синдром Драве); простих фебрильних судомах. Тобто, як ми бачимо, судомні розлади SCN1A охоплюють спектр фенотипів, які коливаються від легких до тяжких [7].

Згідно з рекомендаціями Міжнародної протиепілептичної ліги, запідозрити наявність мутації SCN1A та скерувати пацієнта на проведення молекулярно-генетичного тестування слід при судомному синдромі з такими ознаками:

— судомні напади спричинені лихоманкою, теплом або вакцинацією;

— тривалі або геміконвульсивні напади;

— провокація судомних нападів надмірною стимуляцією або миготливим візуальним стимулом;

— погіршення стану дитини та посилення судом при застосуванні препаратів, в основі дії яких є пригнічення функції натрієвих каналів (наприклад, карбамазепін, окскарбазепін, фенітоїн, ламотриджин).

При отриманні позитивного результату щодо наявності мутації SCN1A необхідно пам'ятати, що в спектрі розладу можуть зустрічатись доброякісні форми. Проте такі діти потребують пильного спостереження [8].

До доброякісних форм належать: фебрильні судоми (прості або складні), які можуть бути першим і єдиним проявом патологічної мутації SCN1A. Хоча встановлено, що у дітей з частими фебрильними судомами перебіг розладу може прогресувати до розвитку СД. Фебрильні судоми зазвичай починаються на першому році життя, напади часті та нетривалі. Особливістю цієї фенотипової форми є відсутність проявів після 3–4-річного віку. Також доброякісною формою вважаються фебрильні судоми плюс (FS+), які характеризуються початком судом у віці до 1 року та особливостями, що відрізняють від простих фебрильних судом: збереженням нападів після 6 років, незвичайною тяжкістю (включно з епілептичними статусами) і появою неспровокованих (наприклад, афебрильних) судом будь-якого типу [6].

До варіантів з несприятливим перебігом слід віднести переважно клінічні фенотипи з генералізованими нападами, що найчастіше включають тонічні, клонічні, тоніко-клонічні, міоклонічні або абсанси:

— генералізована епілепсія з фебрильними судомами плюс (GEFS+);

— синдром Драве;

— тяжка міоклонічна епілепсія, погранична (SMEB);

— резистентна дитяча епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC);

— інфантильні парціальні напади з мігруючими фокусами [10].

Також необхідно пам'ятати про рідкісні або менш поширені прояви тяжких форм епілепсії та епілептичних енцефалопатій у дітей, спричинених мутацією SCN1A, до них належать:

— міоклонічно-астатична епілепсія (синдром Дузе);

— синдром Леннокса — Гасто;

— інфантильні спазми;

— поствакцинальна енцефалопатія та судоми [10–12].

Оскільки фенотип судомних розладів, спричинених мутацією SCN1A, не відрізняється від багатьох інших спадкових розладів із судомами, рекомендованим молекулярно-генетичним тестуванням є мультигенна панель епілепсії. Мультигенна панель епілепсії, яка включає SCN1A та інші споріднені гени, швидше за все ідентифікує генетичну причину стану, водночас обмежуючи ідентифікацію варіантів невизначеної значущості та патогенних варіантів у генах, які не пояснюють основний фенотип (рис. 2).

Встановлення правильного клінічного діагнозу за наявності патогенної мутації SCN1A вимагає клінічної майстерності або мистецтва у фахівця. Після проведення секвенування ми отримуємо ідентифікований у пробанда гетерозиготний патогенний (або ймовірно патогенний) варіант мутації SCN1A. Згідно з інструкціями Американського коледжу медичної генетики (ACMG) щодо інтерпретації варіантів, терміни «патогенні варіанти» та «імовірно патогенні варіанти» є синонімами в клінічних умовах, тобто обидва вважаються діагностичними та можуть використовуватися для прийняття клінічних рішень [8, 13].

Перебіг судомних розладів залежить від фенотипу нападів, який може варіювати від помірних форм — простих фебрильних судом і генералізованої епілепсії з фебрильними судомами плюс (GEFS+) до тяжких форм — синдрому Драве та резистентної дитячої епілепсії з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC) [14]. Фенотип може змінюватися навіть серед членів сім'ї з однаковим патогенним варіантом. Через таку змінну експресивність складно визначити довгостроковий прогноз. У своєму дослідженні Ragona et al. (2011) відзначили певні особливості, пов'язані з поганим когнітивним результатом, а саме: ранні міоклонічні та абсансні напади, як правило, мають несприятливий варіант перебігу [15]. Найбільш часті фенотипові особливості епілептичних судом, спричинених мутацією SCN1A, наведені в табл. 2 [5].

Фенотипи з частими резистентними нападами (наприклад, СД) зазвичай викликають епілептичну енцефалопатію у формі прогресуючої деменції. Основна

причина енцефалопатії невідома: вплив нападів на когнітивні функції — найбільш очевидне пояснення, проте його не можна відокремити від впливу ліків або патогенного варіанта SCN1A [16].

Окрім провокованих судомних нападів, у дітей з наявною патологічною мутацією SCN1A частим фенотиповим проявом є порушення спектра аутизму та синдром дефіциту уваги й гіперактивності, який характеризується імпульсивністю, неуважністю та відволіканням. Можливо, вони пов'язані з нездатністю системи ГАМК забезпечити гальмівний вплив у нервовій системі дитини [17].

Резистентна дитяча епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC) характеризується генералізованими нападами, включно з абсансами та генералізованими тоніко-клонічними нападами з початком у малюковому чи ранньому дитячому віці. Однак парціальні напади можуть виникати у 13 % уражених осіб. Також може спостерігатися фокальна епілепсія або чергування геміконвульсивних або складних парціальних нападів. У дітей з частими генералізованими тоніко-клонічними судомами зазвичай розвиваються когнітивні порушення. Провести чітку межу між синдромом ICE-GTC і СД досить складно навіть для досвідченого спеціаліста через подібність клінічних проявів [18].

Синдром Драве на сьогодні є найбільш вивченим клінічним фенотипом прояву мутації SCN1A. Захворюваність на СД становить близько 1 : 15 000. Це підтверджується подібними оцінками у Данії — 1 : 22 000 і трохи меншим числом, 1 : 40 900, у Великобританії [14, 17].

У дослідженні Wirrell та ін. (2017) були опубліковані рекомендації щодо клінічної діагностики синдрому Драве. Встановлено, що клінічні прояви можуть виникати у віці від 1 до 18 місяців після періоду нормального розвитку та за відсутності перинатальних ускладнень. Судомні напади часто тривалі, рецидивуючого генералізованого тоніко-клонічного або геміконвульсивного характеру. Міоклонічні напади зазвичай спостерігаються у віці до 2 років. Регрес у розвитку, поведінкові порушення та атипові абсанси часто спостерігаються після 2 років. Судоми часто спровоковані гіпертермією (наприклад, гаряча ванна, фізичне навантаження, лихоманка після вакцинації), світловими подразниками або протисудомними препаратами, що блокують натрієві канали. Епілептичний статус є поширеним явищем, а фармакологічне лікування є складним. Відмічене зменшення частоти та сили судомних нападів після періоду статевого дозрівання, однак вони рідко зникають повністю [8, 19].

Як правило, при проведенні ЕЕГ-моніторингу після перших судомних нападів відсутні патологічні зміни на ЕЕГ або можуть бути виявлені неспецифічні зміни, як-от загальне уповільнення, але з часом з'являється епілептиформна активність. Патерни можуть включати генералізовані спайкові та хвильові розряди, множинні поліспайкові й гострохвильові розряди та мультифокальні спайки. При проведенні МРТ головного мозку зазвичай патологічні зміни не виявляються, хоча описані клінічні випадки з виявленням легкої генералізованої атрофії та/або склерозу гіпокампа. Міоклонічні судоми, які мають тенденцію з'являтися пізніше, часто збігаються з появою когнітивного регресу, атаксії та розладів поведінки.

У дітей із синдромом Драве завжди спостерігається певний ступінь когнітивних порушень, від помірного до тяжкого, часто з помітною неуважністю, імпульсивністю та відволіканням. Тривога, нав'язливі риси особистості та розлад аутистичного спектра є досить поширеними. Крім того, неодноразово описані загальнофенотипові особливості — скособочена хода, гіпотонія, порушення координації та спритності, що зазвичай проявляються у віці 3–4 років [10, 20].

Наступним фенотиповим варіантом мутації SCN1A є **тяжка міоклонічна епілепсія, пограничная (SMEB)**. Цей опис іноді використовують для дітей, які мають деякі, але не всі ознаки синдрому Драве [21].

Генералізована епілепсія з фебрильними судомами плюс (GEFS+), ймовірно, має найбільш широкий спектр фенотипових проявів [19]. Як правило, GEFS+ має сімейний характер, оскільки успадкування відбувається зі змінною експресивністю та неповною пенетрантністю за автосомно-домінантним типом. Клінічні прояви мають спектр від легких (наприклад, лише фебрильні судоми) до тяжких (включно з генералізованою епілепсією, що піддається медикаментозному лікуванню, генералізованою епілепсією, резистентною до терапії, або синдромом Драве). Можуть зустрічатися проміжні фенотипи з міоклонічною епілепсією, абсансною епілепсією або фокальною епілепсією. Особи з GEFS+ часто мають фебрильні судоми (або ФС+) у ранньому дитинстві, за якими періодично йдуть тонічні, клонічні, міоклонічні або абсансні напади, які реагують на терапію та зникають у пізньому дитинстві чи ранньому під-

Таблиця 2. Особливості епілептичних нападів, спричинених мутаціями гена SCN1A

Фенотип розладу SCN1A	Частота виникнення нападів, %
Резистентна дитяча епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами (ICE-GTC)	70
Синдром Драве	33–90
Генералізована епілепсія з фебрильними судомами + (GEFS+)	5–10
Фебрильні судоми + (FS+)	Не встановлено
Прості фебрильні судоми	Не встановлено

літковому віці. Частка дітей із GEFS+, у яких перший напад спровокований імунопрофілактикою, значно більша, ніж частка дітей із фебрильними судомами, не пов'язаними з FS+ та GEFS+ [17, 19, 23].

Фебрильні судоми плюс (FS+), як уже описувалося вище, мають, як правило, доброякісний характер. Ця підгрупа фебрильних судом (простих або складних) характеризується будь-якою з таких ознак:

— початок у віці до 1 року;

— збереження нападів після 6 років;

— незвичайна тяжкість (включно з епілептичними статусами);

— поява неспровокованих (тобто афебрильних) судом будь-якого виду.

Фебрильні судоми — це дитячі судоми, які виникають лише в поєднанні з лихоманкою і мають відповідати наступним критеріям:

— початок у віці 6 місяців або пізніше;

— припинення після 5 років;

— провокуються лихоманкою вище від 38 °С (без інших ознак інфекції ЦНС);

— відсутність іншого фактора, що провокує судоми.

Фебрильні судоми поділяються на прості та складні. Фебрильні судоми вважаються складними, якщо наявні будь-які з наступних ознак:

— тривалість більше ніж 15 хвилин;

— поява більше ніж одного нападу протягом 24 годин;

— наявність будь-яких часткових (вогнищевих) ознак під час нападу.

За наявності фебрильних судом необхідно бути надзвичайно настороженим як при встановленні діагнозу, так і при призначенні лікування, оскільки вони можуть бути першим проявом дебюту деяких епілептичних синдромів, зокрема синдрому Драве [10, 20, 24].

Слід звернути увагу, що існують певні критерії перебігу фебрильних судом, за якими можна припускати вищий ризик розвитку синдрому Драве:

— початок фебрильних судом у віці до 7 місяців;

— 5 або більше епізодів фебрильних судом;

— тривалий(-і) напад(-и) — більше ніж 10 хвилин;

— характеристики фебрильних судом включають геміконвульсії, парціальні судоми, міоклонічні напади та напади, викликані гарячою водою [25, 26].

Інфантильна епілепсія з мігруючими фокальними нападами (EIMFS) — тяжкий епілептичний синдром у дітей раннього віку, який також називають мігруючими парціальними нападами в дитинстві; криптогенна фокальна епілепсія або тяжка інфантильна мультифокальна епілепсія також можуть бути проявом мутації SCN1A [27]. Мультифокальні напади часто є першим проявом розладу, однак у більшості дітей першим проявом є фебрильні судоми. Ступінь тяжкості різний, і фармакорезистентність є загальною, але не абсолютною. Міоклонічні судоми трапляються рідко, але можуть бути спровоковані введенням препаратів, які інактивують натрієві канали, як-от фенітоїн, карбамазепін або ламотриджин. Може виникнути когнітивне погіршення, особливо якщо контроль нападів неповний. Електроенцефалографія показує мультифокальні незалежні спайки; можуть спостерігатися генералізовані спайкові та хвильові розряди [28].

До менш поширених фенотипових проявів мутації SCN1A слід віднести наведені ніжче.

Міоклонічно-астатична епілепсія (синдром Дузе) визначається комбінацією міоклонічних, атонічних і атипових абсансних нападів. Зазвичай починається після 2 років (від 7 місяців до 8 років). Хоча можуть виникати як ізольовані міоклонічні, так і тонічні судоми, вони не характерні для цього синдрому (що відрізняє їх від синдрому Леннокса — Гасто). Розвиток до початку нападу часто є нормальним. Перебіг може варіювати від спонтанного зникнення судом без когнітивних порушень до резистентних нападів із тяжкою інтелектуальною недостатністю [5, 25, 28].

Синдром Леннокса — Гасто також може бути встановлений у незначної кількості осіб із патогенним варіантом SCN1A, як правило, у родині, у якій вже є особи із синдромом Драве. Для встановлення діагнозу синдрому Леннокса — Гасто необхідна наявність специфічної ЕЕГ-картини: повільні спайк-хвилі, затримка розвитку з попереднім регресом та численні типи генералізованих судом (зокрема, атипові абсанси, тонічні та атонічні напади). Дебют, як правило, відзначається в дитинстві (від 2 до 14 років). При цьому синдромі можна спостерігати будь-який тип судом; епілептичний статус є поширеним [10, 30, 31].

Синдром інфантильних спазмів також є можливим варіантом фенотипових клінічних проявів у дітей з мутацією SCN1A. На сьогодні описано одинадцять клінічниих випадків, асоційованих з місенс-варіантом SCN1A з інфантильними спазмами [28].

Енцефалопатія та судоми, пов'язані з вакцинацією, у дітей із SCN1A на сьогодні є досить дискутабельним питанням. Відкритим залишається питання стосовно впливу вакцинопрофілактики на розвиток епілептичних нападів та епілепсії. Berkovic та ін. (2010) ідентифікували патогенний варіант SCN1A в 11 з 14 дітей з діагнозом «поствакцинальна енцефалопатія» [32]. Tro-Baumann та ін. (2011) повідомили, що 19 із 70 осіб із патогенним варіантом SCN1A та фенотипом синдрому Драве мали судомні напади після вакцинації [33]. Із усіх зареєстрованих нападів після вакцинації протягом першого року життя 2,5 % були результатом патогенних мутацій у гені SCN1A. Критерії діагнозу «енцефалопатія та судоми, пов'язані з вакциною» носять дуже чіткий і регламентований характер, а саме: раптова поява судом і енцефалопатії у дітей та немовлят через 48 годин після вакцинації [31].

Лікування дітей із судомними нападами, епілептичною енцефалопатією та епілепсією, спричиненими SCN1A, вимагає ще більш диференційного підходу і майстерності, ніж встановлення діагнозу. Встановлення контролю над судомами є критично важливим, оскільки діти із судомним розладом SCN1A мають високий ризик раптової непоясненої смерті внаслідок епілепсії (SUDEP) [35].

Розуміючи патологічні зміни в іонних мембранних каналах, спричинені мутацією SCN1A, можна думати про методику таргетного лікування. Окрім безпосереднього впливу на іонні канали встановлено, що аномальні канали SCN1A непропорційно впливають на нейрони ГАМК і що пов'язані з цим напади оптимально реагують на протисудомні препарати, які мають ГАМК-ергічний вплив. Фармакологічне лікування ґрунтується на спостереженнях, що клобазам (0,2–1 мг/кг/день) схвалений FDA та може бути ефективним для лікування при синдромах Драве та Леннокса — Гасто [36].

Стирипентол (30–100 мг/кг/день) вважається ефективним терапевтичним засобом при судомних розладах, в основі яких є мутація SCN1A. Препарат був схвалений FDA у 2018 році. Він є частиною раннього стандарту лікування в Європі та використовується в США після того, як інші звичайні протисудомні препарати виявилися неефективними. Докази ефективності при епілепсії SCN1A базуються на подвійному сліпому оцінюванні зменшення нападів при синдромі Драве [37]. Стирипентол, який діє безпосередньо на рецептори ГАМК, також є потужним інгібітором печінкових ферментів CYP3A4, CYP1A2 і CYP2C19. У результаті це підвищує концентрацію в сироватці крові кількох поширених протиепілептичних препаратів, включаючи вальпроєву кислоту, клобазам та його метаболіт норклобазам. Дози вище від 50 мг/кг/добу зазвичай не призначаються при застосуванні разом з вальпроєвою кислотою та клобазамом [38]. Єдине, що не дозволяє цей препарат широко використовувати, — його висока вартість порівняно з іншими протисудомними препаратами.

Використання канабідіолу для лікування резистентних судом у дітей з мутацією SCN1A досліджується. Два подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробування продемонстрували ефективність у лікуванні судом, пов'язаних із синдромом Драве. Рекомендована доза становить 5 мг/кг/день двічі на день протягом 1 тижня, потім 10 мг/кг/день двічі на день, після цього вище від 20 мг/кг/день, якщо є показання. Середнє зниження частоти судомних нападів на місяць становило від 12,4 до 5,9 при застосуванні канабідіолу порівняно зі зниженням від 14,9 до 14,1 при застосуванні плацебо [39].

Фенфлурамін успішно використовувався для лікування синдрому Драве в Бельгії. У 8 з 12 осіб не було нападів більше одного року під час прийому фенфлураміну у комбінації з бензодіазепінами (клобазам, лоразепам), або топіраматом, або леветирацетамом, або етосуксимідом та іншими протисудомними препаратами [40].

Препарати вальпроєвої кислоти у дозі 10–30 мг/кг/день досить широко використовуються у більшості країн для лікування синдрому Драве й інших форм епілепсії, спричиненої мутацією SCN1A, хоча не було досягнуто тривалого контролю над судомами. Також було показано ефективність комбінації з леветирацетамом (20–80 мг/кг/день), що часто є ефективною, але може посилити напади у деяких осіб [41].

Використання кетогенної дієти відповідно до даних наукових досліджень дало зменшення частоти судом більше ніж на 50 % у 62,5 % людей із синдромом Драве, які дотримувалися дієти [42].

Висновки

У дітей з генетично детермінованою епілептичною та розвитковою енцефалопатією, спричиненою мутаціями гена SCN1A, окрім тяжкої міоклонічної епілептичної енцефалопатії дитинства (відомої як синдром Драве) можуть зустрічатися інші форми епілептичних енцефалопатій, що потребують проведення диференційної діагностики. Як правило, дебют захворювання, спричиненого цією каналопатією, припадає на перше півріччя життя і проявляється зазвичай фокальними нападами. У дітей з мутацією SCN1A переважає фронтальна локалізація епілептиформної активності. З урахуванням цієї особливості захворювання та на основі власного багаторічного спостереження за дітьми з епілептичними енцефалопатіями раннього віку ми хотіли б застерегти від використання карбамазепінів у цієї вікової групи, які можуть призначатися при фокальних нападах. Перебіг епілептичної енцефалопатії (синдрому Драве) тяжкий, з огляду на резистентність нападів та регрес у розвитку дитини, і часто потребує використання більше ніж 2–3 протиепілептичних препаратів, але правильно підібрана комбінація дозволяє досягти у багатьох випадках тривалої ремісії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Кирилова Л., Юзва О., Мірошников О., Бондаренко Н., Берегела О. Генетичні епілептичні та розвиткові енцефалопатії раннього віку: від симптомів до діагнозу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023. 13(1(47). 45-52. https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.7.

2. Haigh J.L., Adhikari A., Copping N.A. et al. Deletion of a non-canonical regulatory sequence causes loss of Scn1a expression and epileptic phenotypes in mice. Genome Med. 2021. 13. 69. https://doi.org/10.1186/s13073-021-00884-0.

3. Shi X.Y., Tomonoh Y., Wang W.Z., Ishii A., Higurashi N., Kurahashi H., Kaneko S., Hirose S.; Epilepsy Genetic Study Group, Japan. Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. Brain Dev. 2016 Jan. 38(1). 40-6. doi: 10.1016/j.braindev.2015.06.008. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26183863.

4. Spampanato J., et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus type 2 mutation W1204R alters voltage-dependet gating of Na(v)1.1 sodium channels. Neuroscience. 2003. 116. 37-48.

5. Miller I.O., Sotero de Menezes M.A. SCN1A Seizure Disorders. 2007 Nov 29 [updated 2022 Feb 17]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301494.

6. Ding J., Li X., Tian H., Wang L., et al. SCN1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Nar-

rative Synthesis. Front Neurol. 2021. 12. 743726. doi: 10.3389/fneur.2021.743726.

7. Chen C., Fang F., Wang X., Lv J., Wang X., Jin H. Phenotypic and Genotypic Characteristics of SCN1A Associated Seizure Diseases. Front. Mol. Neurosci. 2022. 15. 821012. doi: 10.3389/fnmol.2022.821012.

8. Wirrell E.C., Laux L., Donner E., et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. Pediatr. Neurol. 2017. 68. 18-34. e3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025.

9. Rilstone J.J., Coelho F.M., Minassian B.A., Andrade D.M. Dravet syndrome: seizure control and gait in adults with different SCN1A mutations. Epilepsia. 2012. 53(8). 1421-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03583.x.

10. Aljaafari D., Fasano A., Nascimento F.A., et al. Adult motor phenotype differentiates Dravet syndrome from Lennox-Gastaut syndrome and links SCN1A to early onset parkinsonian features. Epilepsia. 2017. 58(3). e44-e48. doi: 10.1111/epi.13692.

11. Bayat A., Hjalgrim H., Møller R.S. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. Epilepsia. 2015. 56(4). e36-9. doi: 10.1111/epi.12927.

12. Wu Y.W., Sullivan J., McDaniel S.S., et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. Pediatrics. 2015. 136(5). e1310-5. doi: 10.1542/peds.2015-1807.

13. Cornejo-Sanchez D.M., Acharya A., Bharadwaj T., Marin-Gomez L., et al. SCN1A Variants as the Underlying Cause of Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus in Two Multi-Generational Colombian Families. Genes (Basel). 2022. 13(5). 754. doi: 10.3390/genes13050754.

14. Brunklaus A., Ellis R., Reavey E., Forbes G.H., Zuberi S.M. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. Brain. 2012. 135(Pt 8). 2329-36. doi: 10.1093/brain/aws151.

15. Ragona F., Granata T., Dalla Bernardina B., et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. Epilepsia. 2011. 52(2). 386-92. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02925.x.

16. de Lange I.M., Gunning B., Sonsma A.C.M., et al. Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. Epilepsia. 2018. 59. 6. 1154-1165. https://doi.org/10.1111/epi.14191.

17. Scheffer I.E., Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. Epilepsia. 2020. 60. 3. 17-24. https:// doi.org/10.1111/epi.16386.

18. Sullo F., Pasquetti E., Patanè F. et al. SCN1A and Its Related Epileptic Phenotypes. Journal of Pediatric Neurology. 2023. 21(03). 155-167. DOI: 10.1055/s-0041-1727260.

19. Wirrell E.C., Hood V., Knupp K.G., et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. Epilepsia. 2022. 63(7). 1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274.

20. Wilmshurst J.M., Gaillard W.D., Vinayan K.P., et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. Epilepsia. 2015. 56(8). 1185-97. doi: 10.1111/epi.13057.

21. Rodda J.M., Scheffer I.E., McMahon J.M., Berkovic S.F., Graham H.K. Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. Arch. Neurol. 2012. 69(7). 873-8. doi: 10.1001/archneurol.2011.3275.

22. Fukuma G., Oguni H., Shirasaka Y., et al. Mutations of neuronal voltage-gated Na+ channel alpha 1 subunit gene SCN1A in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB). Epilepsia. 2004. 45(2). 140-8. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.15103.x.

23. Brunklaus A., Brünger T., Feng T., et al. The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. Brain. 2022. 145(11). 3816-3831. doi: 10.1093/brain/awac210.

24. Dutton S.B.B., Dutt K., Papale L.A., et al. Early-life febrile seizures worsen adult phenotypes in Scn1a mutants. Exp. Neurol. 2017. 293. 159-171. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.03.026.

25. Hattori J., Ouchida M., Ono J., Miyake S., et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. Epilepsia. 2008. 49(4). 626-33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01475.x.

26. Verbeek N.E., van Kempen M., Gunning W.B., et al. Adults with a history of possible Dravet syndrome: an illustration of the importance of analysis of the SCN1A gene. Epilepsia. 2011. 52(4). e23-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02982.x.

27. Harkin L.A., McMahon J.M., Iona X., Dibbens L., et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. Brain. 2007. 130(Pt 3). 843-52. doi: 10.1093/brain/awm002.

28. Ok Kim Y., Bellows S., McMahon Ja.M. et al. Atypical multifocal Dravet syndrome lacks generalized seizures and may show later cognitive decline. Dev. Med. & Child Neurology. 2014. 56. 1. 85-90. https://doi.org/10.1111/dmcn.12322.

29. Helbig I., Goldberg E. The dose makes the poison-Novel insights into Dravet syndrome and SCN1A regulation through nonproductive splicing. PLoS Genet. 2021. 17(1). e1009214. doi: 10.1371/journal.pgen.1009214.

30. Sadleir L.G., Mountier E.I., Gill D., et al. Not all SCN1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome Early profound Thr226Met phenotype. Neurology. 2017. 89 (10). 1035042. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004331.

31. Gowda V.K., Amoghimath R., Battina M., Shivappa S.K., Benakappa N. Case Series of Early SCN1A-Related Developmental and Epileptic Encephalopathies. J. Pediatr. Neurosci. 2021. 16(3). 212-217. doi: 10.4103/jpn.JPN_99_20.

32. McIntosh A.M., McMahon J., Dibbens L.M., Iona X., Mulley J.C., Scheffer I.E., Berkovic S.F. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. Lancet Neurol. 2010. 9 (6). 592-8. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70107-1.

33. Tro-Baumann B., von Spiczak S., Lotte J., Bast T. et al. A retrospective study of the relation between vaccination and occurrence of seizures in Dravet syndrome. Epilepsia. 2011. 52(1). 175-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02885.x.

34. Wong P.T., Wong V.C. Prevalence and Characteristics of Vaccination Triggered Seizures in Dravet Syndrome in Hong Kong: A Retrospective Study. Pediatr. Neurol. 2016. 58. 41-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.011.

35. Tsuji M., Mazaki E., Ogiwara I., et al. Acute encephalopathy in a patient with Dravet syndrome. Neuropediatrics. 2011. 42(2). 78-81. doi: 10.1055/s-0031-1279725. Epub 2011 Jun 6. PMID: 21647847.

36. Isom L.L. Is Targeting of Compensatory Ion Channel Gene Expression a Viable Therapeutic Strategy for Dravet Syndrome? Epilepsy Curr. 2019. 19(3). 193-195. doi: 10.1177/1535759719844780.

37. Wirrell E.C., Laux L., Franz D.N., Sullivan J. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. Epilepsia. 2013. 54(9). 1595-604. doi: 10.1111/epi.12303.

38. Inoue Y., Ohtsuka Y. STP-1 Study Group. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. Epilepsy Res. 2015. 113. 90-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.03.012.

39. Devinsky O., Cross J.H., Laux L., Marsh E., Miller I., Nabbout R., Scheffer I.E., Thiele E.A., Wright S.; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N. Engl. J. Med. 2017 May 25. 376(21). 2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.

40. Ceulemans B., Schoonjans A.S., Marchau F., Paelinck B.P., Lagae L. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. Epilepsia. 2016. 57(7). e129-34. doi: 10.1111/epi.13407.

41. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. CNS Drugs. 2022 Mar. 36(3). 217-237. doi: 10.1007/s40263-022-00898-1.

42. Tian X., Chen J., Zhang J., Yang X., Ji T., Zhang Y., Wu Y., Fang F., Wu X. Zhang Y. The Efficacy of Ketogenic Diet in 60 Chinese Patients with Dravet Syndrome. Front. Neurol. 2019. 10. 625. doi: 10.3389/fneur.2019.00625.

43. Steel D., Symonds J.D., Zuberi S.M., Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. Epilepsia. 2017 Nov. 58(11). 1807-1816. doi: 10.1111/epi.13889. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28880996.

Отримано/Received 14.05.2023
Рецензовано/Revised 02.06.2023
Прийнято до друку/Accepted 05.06.2023

Information about authors

L. Kirillova, MD, PhD, Professor, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9879-1132; https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57223344153

O. Yuzva, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-0918-4788

O. Miroshnikov, MD, PhD, senior researcher of the department of psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, scientific secretary of the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosch@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-7614-6335

O. Berehela, MD, Physician of the psychoneurology department for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-0918-4788

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

L.G. Kyrylova, O.O. Yuzva, O.O. Miroshnikov, O.V. Berehela
State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Features of epileptic encephalopathy caused by SCN1A mutation

Abstract. ***Background.*** The development and availability of genetic research open both new possibilities in the diagnosis of epileptic encephalopathies and require the search for correlations between detected pathological mutation and the clinical and instrumental examination of a child. In particular, seizure disorders in children in whom SCN1A has been detected cover a spectrum that varies from simple febrile seizures and mild generalized epilepsy with febrile seizures plus, which was first described in 2003, to severe myoclonic epilepsy in infancy (more commonly known as Dravet syndrome) or severe intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. ***Materials and methods.*** In our study, we examined 4 children (2 boys and 2 girls) with clinical and instrumental signs of epileptic encephalopathy with resistant seizures who were treated in the psychoneurology department for children with perinatal pathology and orphan diseases of the SI "Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". The average age of patients was 2.20 ± 1.55 years. In addition to the laboratory and instrumental examination, all children underwent a medical genetic analysis (whole exome sequencing or next-generation sequencing) and the mutation of the SCN1A gene was detected. Subsequently, the relationship between the obtained laboratory instrumental and clinical anamnestic data was analyzed using statistical research methods. ***Results.*** It should be noted that the onset of genetic disorders caused by SCN1A occurs at the age of 5.5–6 months. During the onset, focal clonic seizures predominate, mainly against the background of hyperthermia, which are later modified into generalized tonic-clonic, myoclonic ones, and even absences. In three of four cases, the epileptiform activity was focal, with a predominant localization in the fronto-central regions followed by generalization. In all children, taking into account the focal onset of attacks, therapy was started with the use of carbamazepine, which is contraindicated in children with this mutation. After analyzing our cases, we saw that the course of the disease and the resistance of attacks were more severe in girls. The study of this phenomenon requires observation of a larger number of children. ***Conclusions.*** In children with genetically determined epileptic encephalopathy caused by the SCN1A mutation, the onset of the disease occurs in the first half of life and is usually manifested itself by focal seizures. In children with SCN1A mutation, frontal localization of epileptiform activity prevails. Considering this feature of the disease and based on our own long-term observation of children with epileptic encephalopathies of early age, we would like to warn against the use of carbamazepines in this age group. The course of SCN1A epileptic encephalopathy (Dravet syndrome) is difficult, given the resistance of attacks and regression in the development of a child, and often requires the use of more than 2–3 antiepileptic drugs, but a correctly selected combination allows long-term remission to be achieved.

Keywords: children; epileptic encephalopathy; Dravet syndrome