

УДК 616.853

## НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ НА ФОНЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Приезжева Елена Сергеевна<sup>1</sup>, Русина Екатерина Александровна<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup>elena\_priezjeva@mail.ru

### Аннотация

**Введение.** Согласно последним исследованиям, у пациентов с подтверждённым синдромом Драве вероятность заражения новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) составляет 41%. Количество клинических исследований по COVID-19 растёт, но текущее осознание того, как НКВИ влияет на ведение больных с эпилепсией ограничено в силу относительно малого количества исследований в этой области. **Цель исследования** - описание клинического случая синдрома Драве с оценкой клинико-лабораторной картины заболевания. **Материалы и методы.** Рассмотрен клинический случай больного с новой коронавирусной инфекцией на фоне некупируемых фармакологически судорог у пациента с подозрением на синдром Драве. **Результаты.** На фоне НКВИ у ребёнка с подозрением на синдром Драве участились приступы атипичных абсансов. **Обсуждение.** Вероятно, причиной учащения приступов явился общий инфекционно-токсический синдром, характерный для данной инфекции. **Выводы.** Важным аспектом представленного описания клинического случая является необходимость изучения влияния НКВИ на наиболее уязвимые группы населения, в том числе с тяжёлыми неврологическими заболеваниями. Учёт сложных случаев поможет спрогнозировать возможный ответ на вакцинацию особых групп пациентов, проанализировать ответ на типичную терапию с возможной коррекцией последней с целью повышения эффективности лечения.

**Ключевые слова:** фармакорезистентная эпилепсия, синдром Драве, тяжёлая миоклоническая эпилепсия младенчества, COVID-19.

## NEW CORONAVIRAL INFECTION ON THE BACKGROUND OF PHARMACORESISTENT EPILEPSY: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

Priezzheva Elena Sergeevna<sup>1</sup>, Rusina Ekaterina Aleksandrovna<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

<sup>1</sup>elena\_priezjeva@mail.ru

### Abstract

**Introduction.** According to a case study, patients with confirmed Dravet syndrome have a 41% chance of contracting a novel coronavirus infection (NCVI). The number of new studies related to COVID-19, the realization that NCVI leads to epilepsy, is limited due to the relatively small number of studies in this area. **The aim of the study** – to describe of the disease with Dravet's clinical syndrome with an assessment

of the clinical and laboratory picture of the disease. **Materials and methods.** A clinical case of a patient with a new coronavirus infection against the background of pharmacologically intractable seizures in a patient with suspected Dravet syndrome was considered. **Results.** Against the background of NCVI in a child with suspected Dravet syndrome, attacks of atypical absences became more frequent. **Discussion.** The occurrence, the cause of the seizures was a common infectious-toxic syndrome, characteristic of this infection. **Conclusions.** An important aspect of the presented description of clinical detection is the study of the NCVI study on the most vulnerable groups of the population, including those with severe neurological groups of the population. Accounting for complex cases will help predict the possible response to vaccination of individual groups of patients, the overall response to typical therapy with a possible correction to achieve the maximum effectiveness of treatment.

**Key words:** drug-resistant epilepsy, Dravet syndrome, severe myoclonic epilepsy of infancy, COVID-19.

## ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества – форма эпилепсии, которая была впервые описана во Франции в 1978 г. Поскольку миоклонический компонент этой эпилепсии не всегда присутствует, а также в силу вариабельности симптомов, название было изменено на синдром Драве в 1989 г.. Генетическая этиология этой эпилепсии была открыта в 2001 г., и с тех пор многочисленные исследования способствовали лучшему пониманию этого заболевания. Порядка 70% пациентов являются носителями мутации альфа-субъединицы гена SCN1A. Точный анализ клинических особенностей позволяет различать типичные и атипичные формы с одинаковым неблагоприятным прогнозом и одинаковым генетическим фоном. Тем не менее, проводится множество исследований для установления корреляции между фенотипами и генотипами и для понимания факторов, лежащих в основе когнитивных нарушений у пораженных пациентов. [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. 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. [2]

Согласно последним исследованиям, у пациентов с подтверждённым синдромом Драве вероятность заражения новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) составляет 41%. При этом у 50% пациентов с синдромом Драве, у которых развились возможные или вероятные симптомы НКВИ, сообщалось об усилении приступов в виде увеличения частоты или продолжительности приступов или того и другого. Выделение факторов риска тяжелых форм НКВИ и как следствие людей, наиболее уязвимых к инфицированию, является важным шагом для разработки надлежащих стратегий клинического ведения пациентов. Количество клинических исследований по COVID-19 растет, но текущее осознание того, как НКВИ влияет на ведение больных с эпилепсией ограничено в силу относительно малого количества исследований в этой области. [3]

**Цель исследования** — описание клинического случая синдрома Драве с оценкой клиничко-лабораторной картины заболевания.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В статье представлены данные областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Екатеринбург. Протокол исследования включал: данные анамнеза, неврологический и соматический статус, данные лабораторно-инструментальных методов обследования. Тип исследования — клинический случай. Критерии отбора пациента — пациент с тяжёлой неврологической патологией на фоне НКВИ с целью последующего изучения влияния одного состояния на другое. Руководствуясь этическими принципами, было получено вербальное согласие со стороны одного из родителей на изучение клинического случая ребёнка, сохраняя при этом право на конфиденциальность личных данных.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Пациент, 1 г. 6 мес., находился на стационарном лечении в Детской клинической больнице №11 г. Екатеринбург с 4 октября 2021 г. с диагнозом: «НКВИ, легкое течение. Бронхообструктивный синдром. Генетическая фокальная эпилепсия. Синдром Кавасаки, полная форма, подострое течение. Персистирующая герпетическая инфекция. Паллиативный статус. Субфебрилитет неинфекционного генеза. Селективная гипогаммаглобулинемия А». Из хронических заболеваний у пациента нейросенсорная тугоухость слева 4 степени, справа 1-2 степени. Поступал в тяжелом состоянии за счет синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), неврологической симптоматики. Отмечались эпизоды с апноэ, с 6 июля 2021 г. по 7 октября 2021 г. – лечение в условиях отделения интенсивной терапии. По результатам положительного ПЦР исследования кДНК коронавируса SARS-CoV-2 от 26 октября 2021 г. переведен в перепрофилированное под НКВИ-отделение ОДКБ г. Екатеринбург для дальнейшей терапии.

Необходимо отметить, что на момент поступления в стационар ребёнок 4 недели болел остро-респираторной вирусной инфекцией с характерными проявлениями, такими как малопродуктивный кашель, насморк, температура тела до 37,7°C. По результатам мазка ПЦР от 6 октября 2021 г. РНК респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вируса парагриппа 1, 2, 3 и 4 типа, РНК вирусов гриппа А, В, Influenza virus А, риновирусов,

коронавирусов видов NL-63/E229 и НКU-I/OC43 не были обнаружены. Также не были выявлены ДНК аденовирусов групп В, С и Е, бокавируса, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. Персистирующая герпетическая инфекция была подтверждена в ходе серологического исследования на аутоантитела к цитомегаловирусу, выявленные в количестве IgG=1,3АЕ/мл, IgM=0,36КП. В ходе качественного определения ДНК вируса Эпштейн-Барр и ДНК цитомегаловируса от 15 октября 2021 г. – оба не были обнаружены.

В анализе крови - увеличение нейтрофилов на 6% выше верхней границы нормы, увеличение С-реактивного белка на 30%; снижение лимфоцитов на 34% ниже нижней границы нормы, моноциты – на 45%, эозинофилы – на 38%. Также было отмечено увеличение уровня глюкозы на 48%.

По результатам проведённой магнитно-резонансная томографии (МРТ) головного мозга от 12 января 2021 г. патологических изменений не было выявлено. А на МРТ во время приступа эпилепсии от 20 октября 2021 г. были выявлены специфические изменения, что свидетельствует о прогрессировании дегенеративных процессов. На серии МРТ головного мозга от 20 октября 2021 г. в 3 плоскостях на фоне незавершённой миелинизации отмечались зоны повышенного МР-сигнала в перивентрикулярных областях у задних рогов боковых желудочков, более выраженные изменения слева. Отмечалось лёгкой степени расширение периваскулярных пространств в белом веществе полушарий. Конвекситальные субарахноидальные ликворные пространства в лёгкой степени были расширены. Был выявлен лёгкой степени отёк слизистой в формирующихся гайморовых пазухах. Ячейки сосцевидных отростков пневматизированы. На основании МРТ выписано заключение: Перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия, умеренной степени, более выраженная слева (*исход перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга*). Лёгкая дилатация боковых желудочков.

На электроэнцефалограмме от 8 октября 2021 г. биоэлектрическая активность головного мозга соответствовала возрасту.

УЗИ-картина лёгких от 28 октября 2021 г. могла соответствовать двусторонней полисегментарной пневмонии. Интерстициальные изменения в полях R7,8-L7,8.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты лабораторной диагностики соответствовали картине системного воспаления. за счёт НКВИ Увеличение уровня глюкозы на фоне НКВИ на 48% представляет интерес за дальнейшим наблюдением по этому показателю.

В ходе оценки неврологического статуса от 8 октября 2021 г. отмечался регресс навыков ходьбы и самообслуживания, после купирования судорожного синдрома нарушение сознания проявлялось оглушением. На момент поступления в ОДКБ г. Екатеринбург у пациента отмечались симптомы апноэ с десатурацией. 29 октября 2021 г. отмечалось вялость ребёнка, 4 эпизода атипичных абсансов; апноэ, судорожных приступов не отмечалось. 1 ноября 2021 г. после очередного характерного эпизода абсанса ребенок упал, ударился головой; после удара эпизодов потери сознания, рвоты не было. Отмечался

высокий риск судорожных припадков на фоне субфебрильной температуры и с жаропонижающей целью были назначены местное охлаждение и ибупрофен в дозировке 100,0 мг внутрь.

В некоторых случаях при синдроме Драве позитивная динамика отмечалась на фоне кетогенной диеты, подразумевавшей потребление большого количества жиров и строгое ограничение углеводов в связи с чем пациенту был назначен протёртый стол №16 по Певзнеру. [3] Терапия была назначена следующая: (1) Цефотаксим 500 мг в/в капельно 2 раза в сутки, (2) Смектит диоктаэдрический по 3,0 г. внутрь 1 раз в сутки, (3) Вальпроевая кислота 120 мг 3 раза в сутки внутрь, (4) Леветирацетам 200 мг утром и 250 мг вечером внутрь, (5) Топиромат 50 мг 2 раза в сутки внутрь, (6) Ибупрофен 100,0 мг внутрь при повышении температуры тела свыше 37,5 °C внутрь. При сатурации 95% и менее – кислород через лицевую маску с потоком 2 л/мин.

Для подтверждения синдрома Драве биологический материал пациента был отправлен на кариотипирование с определением мутации генов SCN1A (в 95% мутации спорадические), кодирующем натриевые каналы, а также других генов синдрома Драве GABRG2, SCN1B, SCN2A.

### **ВЫВОДЫ**

1. На фоне новой коронавирусной инфекции у ребёнка с подозрением на синдром Драве участились приступы атипичных абсансов. Вероятно, причиной учащения приступов явился общий инфекционно-токсический синдром, характерный для данной инфекции.

2. Важным аспектом представленного описания клинического случая является необходимость изучения влияния новой коронавирусной инфекции на наиболее уязвимые группы населения, в том числе с тяжёлыми неврологическими заболеваниями. Учёт сложных случаев поможет спрогнозировать возможный ответ на вакцинацию особых групп пациентов, проанализировать ответ на типичную терапию с возможной коррекцией последней с целью повышения эффективности лечения.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Dravet, C. Dravet syndrome history. *Developmental Medicine and Child Neurology*. - 2011; 53(1): 1-6.
2. Домбровская Е.А., Пуголовкин К.А. Синдром Драве - тяжёлая миоклоническая эпилепсия младенчества: опыт достижения 2-летней ремиссии у ребёнка 2 лет 7 месяцев. *Педиатрия*. - 2016. Т.95, №5. - С.168-171.
3. The impact of COVID-19 in Dravet syndrome: A UK survey / S. Balestrini, G. Wilson, C. Eldred et al. // *Acta Neurologica Scandinavica*. - 2021. 143(4): 389-395.

### **Сведения об авторах**

Е.С. Приезжева — студентка

Е.А. Русина — ассистент кафедры

### **Information about the authors**

E.S. Priezzheva — student

E.A. Rusina — Assistant of the Department