

Рахманина О.А.<sup>1,2</sup>, Левитина Е. В.<sup>1</sup>, Лебедева Д.И.<sup>1,2</sup>,  
Джумаева Г.Ш.<sup>1</sup>

УДК 616.853-053  
DOI 10.25694/URMJ.2018.11.29

## Генетическая коморбидность: клинический случай сочетания эпилепсии и миастении в детском возрасте

1 — ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ», г. Тюмень, 2 — ГАУЗ ТО Областной лечебно-реабилитационный центр, г. Тюмень

Rakhmanina O.A., Levitina E. V., Lebedeva D.I., Dzhumaeva G.Sh.

### Genetic comorbidity: clinical case of the combination of epilepsy and myasthenia gravis in children

#### Резюме

Эпилепсия – полиэтиологическая, высоко коморбидная патология, которая может сочетаться с другими трудно курабельными заболеваниями. При этом причинно-следственные связи между разными болезнями могут быть обусловлены случайным сочетанием, генетической коморбидностью или следствием друг друга. В представленном клиническом наблюдении генетическая эпилепсия у ребенка сочеталась с юношеской миастенией. Данное наблюдение сочетания двух генетических, подтвержденных заболеваний: эпилепсии и нервно-мышечного заболевания – является достаточно редким, в связи с этим представляет интерес для врачей клиницистов. Динамическое наблюдение, правильная тактика ведения пациента позволили добиться стойкой медикаментозной ремиссии обоих заболеваний.

**Ключевые слова:** эпилепсия, миастения, генетика, коморбидность

#### Summary

Epilepsy – polyethylene, highly comorbid pathology, which it can be combined with intractable pathologies. In this case, cause-effect relationships between different diseases can be caused by a random combination, genetic comorbidity or a consequence of each other. In the presented clinical case, genetic epilepsy in a child was combined with youthful myasthenia gravis. This observation of a combination of epilepsy and neuromuscular disease is quite rare, and therefore of interest to clinicians. Dynamic observation, correct tactics of management of the patient allowed to achieve stable medical remission of these diseases.

**Keywords:** epilepsy, myasthenia, genetics, comorbidity

#### Введение

Термином «коморбидность» или синтропия, обозначают сочетание различных, преимущественно патологических состояний, ухудшающих прогноз жизни пациента [1]. Среди патогенетических механизмов коморбидности рассматриваются системное воспаление, оксидативный стресс, мезенхимальные дисплазии, молекулярно-генетические механизмы с вовлечением общих сигнальных путей клетки и другие. Сложности ведения коморбидного пациента заключается в постоянном динамическом наблюдении, лечении, возможном влиянием терапии одного заболевания на течение другого, ухудшение прогноза и качества жизни пациента.

Эпилепсия – полиэтиологическая, высоко коморбидная патология. Данные клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют, что мигрень и эпилепсия часто коморбидны друг другу, и пациенты,

страдающие одним из этих заболеваний, имеют как минимум вдвое больше шансов заболеть вторым [2]. Так же представлены исследования сочетания тикозных расстройств и эпилепсии, что подтверждается данными видео-ЭЭГ-мониторинга [3]. В тяжелых случаях, эпилепсия, являясь довольно распространенной на сегодняшний день патологией, может сочетаться с трудно курабельными патологиями: миастения, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз и т.д. [4]. Причинно-следственные связи между данным заболеваниями могут быть как следствием случайного сочетания, генетической коморбидности, а также следствием друг друга.

Миастения – редкое аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого в виде слабости и патологической утомляемости обусловлены явлением аутоагрессии с образованием антител, направленных к различным антигенным мишеням периферического ней-

ромоторного аппарата поперечнополосатой мускулатуры [6-8]. В работах, посвященных клинике и диагностике ювенильной миастении, отмечается, что у 75% детей заболевание начинается в возрасте 10 лет и старше [5]. Дети и подростки до 17 лет составляют 9-15% больных миастенией. В 10-18% случаев отмечается коморбидность миастении с другими аутоиммунными расстройствами, особенно с патологией щитовидной железы (гипер- или гипотиреоз), ревматоидным артритом, красной волчанкой и диабетом [9]. Сочетание эпилепсии и миастении описано в единичных случаях.

### Клиническое наблюдение

Вашему вниманию представлено клиническое наблюдение, которое демонстрирует сочетание двух независимых генетических неврологических патологий – эпилепсия и локальная миастения.

Пациентка А., 10 лет. В течение 5 лет (с декабря 2013 г. по июнь 2018 г.) наблюдалась в Тюменском Областном лечебно-реабилитационном центре с диагнозом: Генетическая эпилепсия, фебрильные судороги плюс, подтвержденным фенотипом заболевания и молекулярно-генетическим исследованием.

Больна с 2-х летнего возраста, когда впервые у ребенка возникли типичные фебрильные приступы, при повышении температуры до 39°C аксиларно, до 3 эпизодов за сутки. В дальнейшем приступы стали проявляться с частотой до 2-3 раз в год. Пациентка была обследована: МРТ головного мозга – без патологических изменений; при видеоЭЭГ-мониторинге зарегистрированы короткие генерализованные разряды пик- волна частотой 3Гц до 1,5 сек. Учитывая частые, повторяющиеся фебрильные приступы и выявленную специфическую активность на ЭЭГ, был назначен препарат вальпроевой кислоты в дозе 750 мг/сутки, на фоне которого отмечался положительный эффект в виде купирования приступов. К июню 2018 г. вальпроевая кислота была планово отменена, так как была достигнута клинко-энцефалографическая ремиссия эпилепсии в течение 3,5 лет. Дебют миастении у пациентки пришелся именно на этот период плановой отмены антиэпилептической терапии. Первые симптомы возникли в виде обильного слезотечения из левого глаза, боли в области левого глаза и слабости в левой половине лица (мама отметила опущение левого угла рта). Через несколько дней присоединилась аналогичная слабость в правой половине лицевой мускулатуры, нечеткость речи, слабость жевательной мускулатуры. На момент осмотра в неврологическом статусе изменения в виде: паралич Белла с двух сторон; неподвижные надбровные дуги с двух сторон; нечеткая, смазанная речь; слабость жевательной мускулатуры с двух сторон. В детском психоневрологическом отделении Тюменской областной клинической больницы №1 на фоне предварительного приема калимина + прозерина проведена исследование нервно-мышечной передачи (декремент тест) с заключением: нарушение нервно-мышечной передачи на уровне постсинапса,

наличие декремента амплитуды М-ответа 25% круговой мышцы глаза справа в покое. Декремент амплитуды М-ответа составил 20% с круговой мышцы рта справа в покое. Был выставлен диагноз: юношеская миастения, локальная форма с поражением мимических мышц, средней степени тяжести. Назначен калимин в дозировке 60 мг/сутки, преднизолон в дозе 70 мг/сутки, с положительным эффектом в виде полной компенсации двигательных нарушений. Отмечается регресс неврологического дефицита, девочка стала зажмуривать глаза, лобные складки очерченные, речь улучшилась, слабости в мимической мускулатуре нет, углы рта подвижны.

Учитывая наличие двух заболеваний вероятно генетического происхождения, пациентке было рекомендовано молекулярно-генетическое исследование. В результате исследования NGS-панели на наследственные эпилепсии, выявлены мутации в генах SCN1A (нонсенс со сдвигом рамки считывания, подтверждена секвенированием по Сэнгеру) и COL13A1 (миссенс) в гетерозиготном состоянии. Мутации в гене SCN1A описаны у пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией 6 типа, генерализованной эпилепсией с фебрильными судорогами плюс 2 типа, семейными фебрильными судорогами 3А типа. По совокупности сведений выявленный вариант расценивается как патогенный. Мутации в гене COL13A1 в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с миастеническими синдромами. По совокупности сведений выявленный вариант расценивается как вероятно патогенный.

Представленное клиническое наблюдение продемонстрировало сочетание двух генетических неврологических заболеваний. У пациентки течение обоих патологий было благоприятным, взаимно не отягощенным, ввиду своевременной диагностики, качественной терапии и наблюдения. Дебют ювенильной миастении не спровоцировал рецидив приступов, не усугубил течение эпилепсии. Кроме того, мутации в гене SCN1A могут проявляться совершенно разным фенотипом, от возраст-зависимой, иногда саморазрешающейся формы эпилепсии или единичных фебрильных приступов до тяжелой энцефалопатической эпилепсии, синдрома Драве. Удачным для пациентки оказалось формирование благоприятного фенотипа эпилепсии. Однако в отношении течения миастении, пациент требует дальнейшего наблюдения. Негативным моментом является отрицание родителей пациентки необходимости лечения данного заболевания.

### Заключение

Таким образом, диагностика неврологических заболеваний и сочетание независимых между собой патологий, не должно ограничиваться стандартными обследованиями. При необходимости, желательно проведение молекулярно-генетического исследования, так как помимо случайного сочетания, нельзя забывать о существовании генетической коморбидности заболеваний. ■

**Рахманина Ольга Александровна** (*Rakhmanina Olga Alexandrovna*) – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменского государственного медицинского университета Минздрава России, врач-невролог ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр». **Левитина Елена Владиславовна** (*Levitina Elena Vladislavovna*) – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменского государственного медицинского университета Минздрава России. **Лебедева Джинна Ивановна** (*Lebedeva Dzhinna Ivanovna*) – главный внештатный невролог Департамента здравоохранения Тюменской области, Главный врач ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», к.м.н. **Джумаева Гюльдженет Шакировна** (*Dzhumaeva Giuldzhenet Shakirovna*) – клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменского государственного медицинского университета Минздрава России. Автор, ответственный за переписку — Рахманина Ольга Александровна, 625048 Россия, Тюмень, ул. Щорса 11, тел: +79829722309, электронный адрес: [olga-rakh@yandex.ru](mailto:olga-rakh@yandex.ru)

## Литература:

1. Меликян Э.Г., Гехт А.Б. Влияние коморбидных расстройств на качество жизни больных эпилепсией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 1: 91-97.
2. Котов А.С. Коморбидность мигрени и эпилепсии. Журнал поликлиника. 2012; 4: 35-39.
3. Ермоленко Н.А., Захарова Е.И., Ермаков А.Ю. Тику у детей и подростков: коморбидность с эпилепсией. Журнал научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2015; 29 (4): 23-25.
4. Романова ТВ, Якунина АВ. Случай успешного лечения эпилепсии и миастении у молодой пациентки. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; спецвыпуск 1: 66-68.
5. Санадзе АГ. Миастения и миастенические синдромы. Москва: ГЭОТАР-медиа; 2017.
6. Drachman D.V. Myasthenia gravis. Biology and Treatment. New York. 1987.
7. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010; 10: 46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46.
8. Phillips L.H., Torner J.C. Epidemiologic evidence for changing natural history of myasthenia gravis. Neurology. 1996; 47 (5): 1233-8. PMID: 8909435
9. Министерство здравоохранения РФ. Федеральные клинические рекомендации союза педиатров России Миастения у детей. Москва, 2016. [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_mia.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mia.pdf).
10. Щедеркина И.О., Заваденко Н.Н., Заваденко А.Н., Колтунов И.Е. Лечение эпилепсии в амбулаторной практике детского невролога: современные подходы к фармакотерапии. Фарматека. 2016; 9: 48-53.