

# Синдром Веста при синдроме Кабуки (обзор литературы и описание клинического случая)

М.Л. Житомирская<sup>1, 2</sup>, Е.В. Снегова<sup>1</sup>, Г.В. Одинцова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»; Россия, 192289 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 36, корп. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; Россия, 191104 Санкт-Петербург, ул. Дундича, 36, корп. 2;

<sup>3</sup>Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

**Контакты:** Марина Леонидовна Житомирская [jitomirskie\\_mv@mail.ru](mailto:jitomirskie_mv@mail.ru)

Синдром Кабуки (СК) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся специфическими морфологическими изменениями лица, отставанием в росте, различными пороками развития и интеллектуальной недостаточностью различной степени тяжести.

Цель работы – исследование особенностей синдрома Веста при СК по данным обзора литературы и описание собственного наблюдения (клинической картины и эффективности лечения).

Проведен обзор литературы по базам OMIM, Web of Science, e-library, посвященный особенностям клиники, диагностики и подходов к терапии синдрома Веста при СК. Проанализированы статьи с описанием случаев эпилепсии при СК. Приведено собственное наблюдение СК у пациента мужского пола с эпилепсией, на клиническом примере проанализированы особенности течения синдрома Веста при СК.

Сочетание СК и синдрома Веста усугубляет неврологический дефицит и приводит к формированию выраженной задержки психоречевого и моторного развития. Особенности терапии синдрома Веста при СК являются низкая эффективность антиэпилептических препаратов и отчетливая эффективность кетогенной диеты, а также атипичная реакция на гормонотерапию в виде отчетливой положительной динамики – значительного урежения приступов, одновременно с нарастанием уровня печеночных ферментов.

**Ключевые слова:** синдром Кабуки, эпилепсия, синдром Веста, гормоны, антиэпилептические препараты, кетогенная диета

**Для цитирования:** Житомирская М.Л., Снегова Е.В., Одинцова Г.В. Синдром Веста при синдроме Кабуки (обзор литературы и описание клинического случая). Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):69–76. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-69-76.

## West syndrome in patients with Kabuki syndrome (literature review and case report)

M.L. Zhitomirskaya<sup>1, 2</sup>, E.V. Snegova<sup>1</sup>, G.V. Odintsova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Consulting and Diagnostic Center for Children; 36/2 Oleko Dundicha St., Saint Petersburg 192289, Russia;

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 36/2 Dundicha St., Saint Petersburg 191104, Russia;

<sup>3</sup>A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, a branch of V.A. Almazov National Medical Research Center; 12 Mayakovskogo St., Saint Petersburg 191014, Russia

**Contacts:** Marina Leonidovna Zhitomirskaya [jitomirskie\\_mv@mail.ru](mailto:jitomirskie_mv@mail.ru)

Kabuki syndrome (KS) is a rare genetic disorder that has facial phenotypic descriptors, retarded growth, various malformations and different degrees of intellectual disability.

Objective: to study the characteristic features of KS comorbid with West syndrome according to literature review and data collection together with KS described clinically, and treatment success rates by the clinical case study research.

There was conducting literature review on the topic in the databases OMIM, PubMed, Scopus, and e-library. The articles describing cases of epilepsy in patients with KS were analyzed. We conducted our own observation of KS in the male patient with epilepsy and West syndrome in a patient with KS was analyzed by the clinical case study research.

Kabuki syndrome comorbid with West syndrome increases neurological deficits and leads to the formation of a marked delay in mental and speech development and psychomotor development retardation. Peculiarities of the treatment of KS comorbid with West syndrome are the lack of efficacy of antiepileptic drugs, and the very visible effectiveness of the ketogenic diet, together with an atypical response to hormone replacement therapy in the form of distinct positive dynamics – a clinically meaningful reduction in seizure frequency along with elevated liver enzymes.

**Key words:** Kabuki syndrome, epilepsy, West syndrome, hormones, antiepileptic drugs, the ketogenic diet

**For citation:** Zhitomirskaya M.L., Snegova E.V., Odintsova G.V. West syndrome in patients with Kabuki syndrome (literature review and case report). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(4):69–76. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-69-76.

Синдром Кабуки (СК) (Kabuki syndrome, KS) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся специфическими морфологическими изменениями лица, отставанием в росте, различными пороками развития и интеллектуальной недостаточностью различной степени тяжести [2]. Первоначальное название – «синдром грима Кабуки» (Kabuki make-up syndrome), также известно название синдрома по фамилиям авторов, впервые его описавших в 1981 г. независимо друг от друга, – Niikawa–Kuroki (Ниикава–Куроки) [1]. Пациенты с этим синдромом фенотипически напоминают актеров театра Кабуки. СК признается одним из редчайших, встречается в Японии с частотой 1 случай на 32 000 новорожденных, в западных странах – с частотой 1:86 000. По данным 2018 г., в мире известно примерно о 1000 пациентов с данным синдромом.

В последние годы появилось много публикаций в разных странах, посвященных этиологии СК [7]. Предполагают X-сцепленное или аутосомно-доминантное заболевание. Выделяют 2 типа СК. СК 1-го типа – аутосомно-доминантное заболевание, которое вызывают гетерозиготные патогенные мутации гена *KMT2D* (другое его название – *MLL2*), кодирующего лизинспецифическую метилтрансферазу 2D (lysine-specific methyltransferase 2D) (OMIM: 300867). Мутации в гене *KMT2D*, расположенном на хромосоме 12q13.12, обнаруживаются у 70 % пациентов с СК.

Синдром Кабуки 2-го типа – X-сцепленное заболевание, вызываемое гетерозиготными патогенными мутациями гена *KDM6A*, кодирующего гистон-деметилазу, взаимодействующую с *KMT2D*. Мутации в гене *KDM6A*, расположенном на X-хромосоме (Xp11.3) (OMIM: 300867), составляют около 5 % случаев СК. В других случаях сообщается о наличии у больных с СК структурных перестроек хромосом, таких как кольцевая X-хромосома, транслокации, дупликации, инверсии 8-й хромосомы [20]. В генетических исследованиях встречаются данные о сочетании СК с другими наследственными заболеваниями: синдромом Фрейзера, гипокалиемическим периодическим параличом, синдромом Фанкони, сахарным диабетом 1-го типа [7, 9, 15]. Ввиду неполной изученности причин СК его патологические механизмы также остаются недостаточно ясными.

Наиболее изучены роль и влияние мутаций в генах *KMT2D* и *KDM6A*. Оба гена выступают эпигенетическими регуляторами модификации гистонов (ядерных белков) и играют важную роль в процессе экспрессии генов. Дефекты кодируемых ими ферментов изменяют метилирование лизина в гистоне H3, что приводит к развитию гетерогенных врожденных аномалий (черепно-лицевых, скелетных, висцеральных), неврологических и эндокринных нарушений. Кроме этого, *KMT2D* и *KDM6A* принимают участие в дифференцировке нативных CD4+ Т-лимфоцитов в иммунокомпетентные клетки. Этим объясняется тот факт, что у многих пациентов с СК отмечаются иммунные нарушения, проявляющиеся как снижением противоинфекционной защиты, так и аутоиммунными расстройствами. Из-за иммунодефицита пациенты склонны к частым инфекционным заболеваниям (особенно часто встречаются инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии). Возможно развитие идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной гемолитической анемии (9 %), полицитемии (4 %), гипогаммаглобулинемии А, неонатальной гипербилирубинемии (20 %) и муковисцидоза (2 %) [16].

Подчеркивается важность описания фенотипа у различных пациентов для определения диагностической значимости клинических проявлений и повышения эффективности диагностики синдрома [3]. Диагноз СК устанавливается на основании клинических критериев.

Предложено 5 кардинальных признаков заболевания [5]:

- 1) фенотипически своеобразное лицо (100 %): длинные глазные щели, густые ресницы, выворот нижнего века (эктропион), широкая переносица, приплюснутый кончик носа, большие оттопыренные уши, брови в виде арок с редким ростом в их боковой части, низкий рост волос. Билатеральный лагофтальм при СК обусловлен выворотом латеральной части нижнего века;
- 2) скелетные аномалии (92 %): патология черепа и микроцефалия, готическое нёбо (высокое), расщелина твердого нёба в сочетании с заячьей губой, зубные аномалии (широкие зубные промежутки,

недостаточное число зубов, неправильный прикус), задержка роста, короткие пальцы рук (особенно укорочение V пальца), крестцово-копчиковая па-зуха (эпителиально-копчиковый ход), повышенная подвижность суставов, сколиоз;

- 3) изменения дерматоглифики: фетальные подушечки на кончиках пальцев (93 %);
- 4) интеллектуальный дефицит различной степени тяжести (92 %). IQ в среднем составляет 60–80 баллов. Более чем в 80 % случаев неврологические симптомы представляют главную клиническую проблему;
- 5) постнатальная задержка роста (83 %).

Со стороны центральной нервной системы для СК характерны задержка умственного развития, приступы, отставание в физическом развитии, гипотония. Кроме того, могут наблюдаться паралич отводящего нерва, нистагм, косоглазие, опущение века [12, 19]. С рождения возможно снижение сосательного и глотательного рефлексов [8]. Дети с СК часто имеют аутистические черты. Характерны нарушение поведения, бедность эмоций, тенденция к жеванию несъедобных предметов [6]. По мере взросления дети отстают в психологическом и физическом развитии, наблюдаются нарушение координации движений, задержка речевого развития, встречается тремор кистей и стоп. Эпилепсию можно отнести к характерным поражениям при СК, она встречается с частотой от 10 до 40 %.

Однако редкая встречаемость СК и описательное накопление данных об эпилепсии в клинической картине заболевания делают актуальным как аналитический обзор литературы, так и описание редких случаев тяжелых форм эпилепсии, особенно синдрома Веста (СВ), при этом заболевании

**Цель работы** — исследование особенностей СВ при СК по данным обзора литературы и описание клинической картины, эффективности лечения на примере клинического случая.

Проведен обзор литературы по базам OMIM, Web of Science, e-library. В качестве ключевых слов использовались следующие: Кабуки, эпилепсия, синдром Веста. Проанализированы статьи с описанием случаев эпилепсии при СК.

В 2018 г. опубликован международный консенсус по диагностическим критериям СК [5], в котором авторы подчеркивают важность постановки диагноза СК как с молекулярно-генетическим подтверждением, так и без него. Эпилепсию можно отнести к характерному для СК поражению [1]. Эпилептические приступы дебютируют в широком возрастном диапазоне — от младенчества до младшего школьного возраста, чаще встречаются у девочек. Преобладают фокальные формы эпилепсии. Семиология приступов при СК недостаточно изучена. В 2017 г. был опубликован первый обзор по характеристике эпилепсии у пациентов с СК с мутациями *KMT2D*. Исследование выявило

более высокую распространенность эпилепсии и частоту фокальных приступов, чем сообщалось ранее [13]. В целом эпилепсия при данном синдроме хорошо контролируется медикаментозно. Однако встречаются случаи рефрактерной эпилепсии, например при сочетании фокальной эпилепсии с билатеральной перисильвиарной полимикрогирией. По данным авторов, выявлены различные структурные, врожденные аномалии, игравшие роль в генезе фармакорезистентной эпилепсии при СК, в том числе билатеральная или унilaterальная перисильвиарная полимикрогирия, арахноидальные кисты, атрофические изменения головного мозга, ствола, мозжечка, диффузный гиперинтенсивный T2-сигнал от чечевицеобразного, красного и зубчатого ядер с 2 сторон у пациента с тремором [6, 17]. При электроэнцефалографическом исследовании у пациентов с СК, по данным авторов, выявляются характерные региональные эпилептиформные нарушения в виде височно-затылочных спайков, как единичных, так и продолженных [6]. А. Ogawa и соавт., обследовав 9 пациентов с эпилепсией при СК, выявили по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) региональную эпилептиформную активность «спайки» — в 7 случаях, диффузные комплексы спайк–волна в 1 случае и гипсаритмию также у 1 пациента. Эпилепсия при СК в большинстве случаев хорошо контролируется антиэпилептическими препаратами [20]. Отмечена эффективность зонисамида в лечении этого синдрома. Специфической терапии не существует. В январском номере ведущего американского журнала PNAS была опубликована статья о лечении умственной отсталости при СК. Суть терапии заключается в применении низкоуглеводной кетоновой диеты, которая рассматривается как перспективное направление [23].

Существуют единичные публикации о тяжелом течении эпилепсии при СК, чаще обусловленном врожденными аномалиями головного мозга и специфическими эпилептическими синдромами.

Описания СВ при СК в литературе единичны. Случай тонических спазмов в рамках СВ при СК был описан А. Mitsudome и соавт. в 1997 г. у мальчика 6 мес [18]. А. Ogawa и соавт. (2003) при изучении эпилептических приступов при СК у 9 пациентов описали в 4 случаях генерализованные приступы, у 2 пациентов — сложные фокальные с переходом во вторично-генерализованные судорожные, еще у 1 — атонические приступы. У 1 больного диагностирован СВ, что составило 11,1 % [20]. Н. Ито и соавт. (2007) представили наблюдение СВ у 6-месячной девочки с СК в сочетании с задержкой психического развития и тоническими инфантильными спазмами, которые были купированы к 9 мес. При обследовании в возрасте 2 лет задержка психического развития сохранялась [11]. СВ может наблюдаться при СК 1-го и 2-го типа [22].

Учитывая недостаточность информации о клинике и эффективности лечения СВ при СК, представляет



интерес описание собственного клинического наблюдения для иллюстрации клинической динамики и эффективности антиэпилептической терапии СВ при СК. Фенотипические особенности данного пациента ранее были описаны в литературе коллегами [4], динамическое наблюдение у эпилептолога и лечение пациента проводятся авторами.

### Клинический случай

Пациент 2017 г.р., наблюдается в ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» с возраста 1,5 мес. Первоначально родители обратились с жалобами на впервые возникшие у ребенка судорожные приступы, задержку психомоторного развития.



Рис. 1. Фенотип пациента с синдромом Кабуки (собственное наблюдение)  
Fig. 1. A patient with Kabuki syndrome (own case)

**Анамнез заболевания.** С 1,5 мес в состоянии сна и, реже, бодрствования с частотой 2–3 раза в день у мальчика отмечались эпизоды кратковременного (около 3–4 с) напряжения и клонические флексорные сгибания рук и ног, сопровождавшиеся адверсией головы и глаз в сторону и вверх. Пароксизмы фиксировались каждый день, сериями.

**Анамнез жизни.** Ребенок родился у молодых родителей, от 2-й патологически протекавшей беременности. Брак неродственный. Первая беременность закончилась выкидышем в 6 нед. Вторая беременность протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности, отмечавшейся с 30 нед, гестоза легкой степени, маловодия, сахарного гестационного диабета. Роды 1-е, срочные, проводилась стимуляция. Масса тела при рождении — 3130 г, длина тела — 50 см, оценка по шкале Апгар — 7/7 баллов. Выписан на 4-е сутки жизни.

С первых месяцев жизни у ребенка определялась выраженная задержка психомоторного развития: взгляд не фиксировал, не реагировал на окружающих, отмечалась выраженная эмоциональная бедность, апатия, на игрушки не реагировал.

**Соматический статус.** Фенотипически у ребенка отмечались характерные для СК черты лица (длинные глазные щели, эктопия нижнего века, арковидные брови с разреженностью боковых отделов, широкая переносица с приплюснутым кончиком носа, высокое готическое небо (рис. 1)), гипермобильность суставов, фетальные подушечки пальцев, брахидактилия.

У ребенка были выявлены сопутствующие заболевания: гемолитическая кумбс-отрицательная анемия, дисфункция гепатобилиарного тракта (гепатомегалия, повышение уровней альфафетопротеина, щелочной фосфатазы), дисгаммаглобулинемия, пиелозктазия.

**Неврологический статус.** Определялись выраженная задержка моторного развития, сходящийся страбизм, левосторонняя спастическая кривошея, спастический тетрапарез с акцентом в левых конечностях, повышение сухожильных рефлексов в конечностях ( $S > D$ ), положительный симптом Бабинского.

**Результаты обследования.** По данным рутинной ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга определялась картина атипичной (модифицированной) гипсаритмии. Иctalных событий и ЭЭГ-паттернов приступов не зафиксировано (рис. 2).

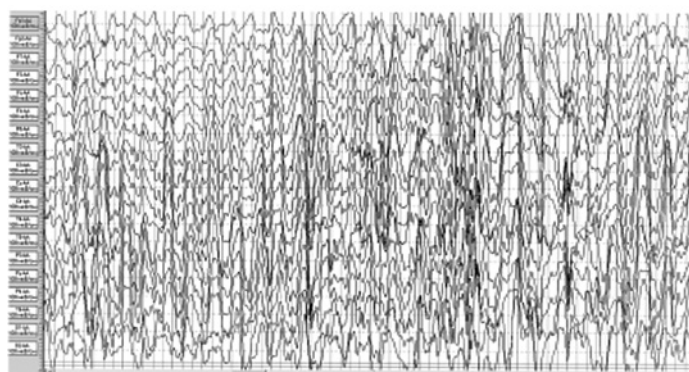


Рис. 2. Пациент с синдромом Кабуки 1-го типа. Электроэнцефалография в возрасте 1,5 мес. Паттерн модифицированной гипсаритмии с региональным акцентом в левой височной области  
Fig. 2. A patient with Kabuki syndrome type 1. Electroencephalogram at 1.5 months of age. There was a pattern of modified hypsarrhythmia with a regional accent in the left temporal area

Учитывая возраст дебюта заболевания, семиологию приступов, данные ЭЭГ, был установлен диагноз атипичного СВ. С учетом фенотипических особенностей рекомендовано генетическое обследование. Пациент был госпитализирован.

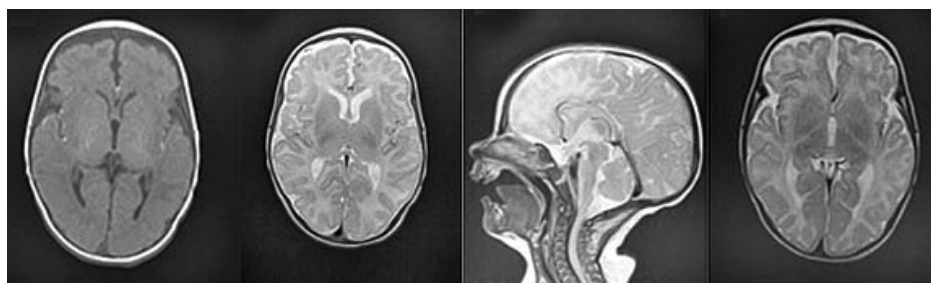
Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявила патологические изменения (рис. 3).

**Динамика заболевания.** В стационаре проведены дополнительное обследование и подбор терапии. В ходе генетического обследования были исключены митохондриальные заболевания, проведено генетическое исследование по панели «Эпилепсия» с отрицательным результатом. Пациент обследован на предмет наличия болезней накопления: Гоше, Фабри, Ниманна–Пика А/В типа, Помпе, Краббе, мукополисахаридоза 1-го типа; все перечисленные заболевания были исключены. Консультирован ведущими эпилептологами, подтвержден диагноз атипичного СВ, рекомендован вигабатрин (сабрил)\*, при неэффективности — гормональная высокодозная терапия. В стационаре проводился кратковременный курс гормонотерапии с отчетливой положительной динамикой и резким снижением количества приступов.

Однако в связи с нарастанием уровней ферментов печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза) гормонотерапию пришлось отменить, и приступы возобновились с прежней частотой. Проведен подбор антиэпилептической терапии: сабрил (вигабатрин) 600мг/сут, леветирацетам 150мг/сут, вальпроат (конвулекс) 80мг/сут. Первоначально на фоне приема сабрила отмечалось отчетливое уменьшение приступов, однако в дальнейшем серийные ежедневные приступы возобновились с прежней частотой 1–2 раза в день. Сохранялась выраженная задержка моторного и психоречевого развития: ребенок не реагировал на родителей, на игрушки, отмечался болезненный крик, очень негативно реагировал на раздражители.

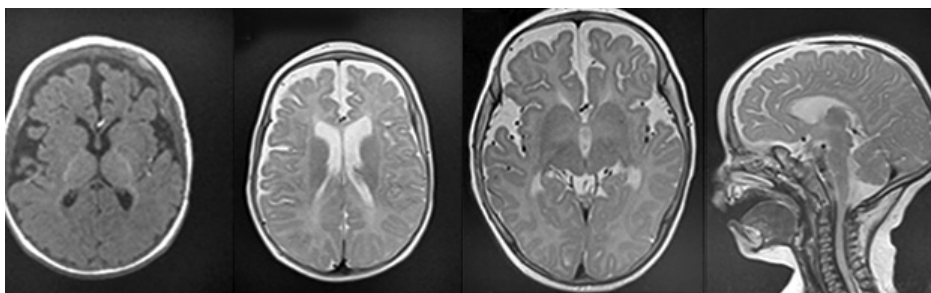
В возрасте 7–8 мес проходил контрольное обследование в стационаре. Контрольная МРТ головного мозга выявила нарастание атрофических изменений в лобно-височных отделах обоих полушарий, расширение субарахноидальных пространств конвексимально по заместительному типу (рис. 4).

Консультация окулиста: частичная атрофия зрительных нервов.



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография пациента с синдромом Кабуки 1-го типа в возрасте 1,5 мес. Атрофические изменения в лобно-височных отделах полушарий мозга и замедление миелинизации области ствола, заднего бедра внутренней капсулы, гипоплазия мозолистого тела

**Fig. 3.** Magnetic resonance imaging of patient with Kabuki syndrome type 1 at the age of 1.5 months. Atrophic changes in the frontal and temporal lobes of the brain and terminal zones of myelination of brainstem and posterior limb of internal capsule, hypoplasia of the corpus callosum



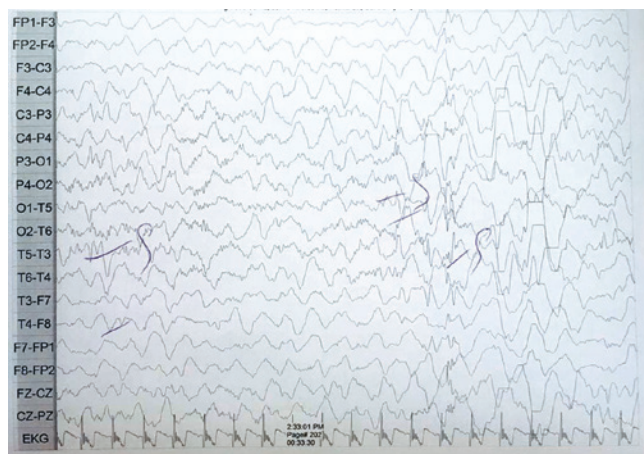
**Рис. 4.** Магнитно-резонансная томография пациента с синдромом Кабуки 1-го типа в динамике, в возрасте 8 мес. Атрофические изменения в лобно-височных отделах полушарий мозга и замедление миелинизации области ствола, заднего бедра внутренней капсулы, гипоплазия мозолистого тела. В динамике — нарастание атрофических изменений в лобно-височных отделах по заместительному типу

**Fig. 4.** Magnetic resonance imaging of patient with Kabuki syndrome type 1 in dynamics, at the age of 8 months. Atrophic changes in the frontal and temporal lobes of the brain and terminal zones of myelination of brainstem and posterior limb of internal capsule, hypoplasia of the corpus callosum. In dynamics, there is an increase in frontal and temporal lobe atrophy in the form of replacement hydrocephaly

\*Препарат не зарегистрирован в РФ.



Динамика ЭЭГ-картины характеризовалась преобладанием фокальной эпилептиформной активности (рис. 5).



**Рис. 5.** Электроэнцефалография пациента с синдромом Кабуки 1-го типа в возрасте 10 мес. Диффузное замедление фонового ритма, периодическое региональное замедление и эпилептиформная активность в левой височной области

**Fig. 5.** Electroencephalogram of patient with Kabuki syndrome type 1 at the age of 10 months. There is background slowing, occasional slow waves and epileptiform activity in the left temporal lobe

Учитывая выраженную задержку психомоторного развития, резистентность к антиэпилептической терапии, генетические исследования были продолжены. В результате секвенирования экзона была выявлена мутация гена *KMT2D* на 12-й хромосоме. Выявленная мутация описана в литературе и характерна для СК. При генетическом обследовании родителей аналогичная мутация была обнаружена у отца ребенка, который клинически здоров. В дальнейшем было проведено секвенирование генома. Других генетических изменений обнаружено не было. Ребенок был проконсультирован генетиком, выставлен основной диагноз: «СК 1-го типа (молекулярно положительный, мутация в гене *KMT2D*). Симптоматическая мультифокальная эпилепсия, резистентная к терапии».

В 11 мес жизни появились первые эмоциональные реакции: гуление, улыбка, комплекс оживления. Вместе с тем сохранялась выраженная задержка моторного и психоречевого развития. С 14 мес в связи с недостаточной эффективностью антиэпилептических препаратов была введена кетогенная диета, на фоне которой отмечались отчетливое уменьшение приступов до 1 в 3 дня, улучшение психоэмоционального статуса, некоторая положительная динамика в моторном статусе. В настоящее время, в возрасте 2,5 года, в неврологическом статусе сохраняются характерный для СК фенотип, выраженная задержка психоречевого и моторного развития, сходящийся страбизм, спастический тетрапарез с преобладанием в левых конечностях, ретракция

ахиллова сухожилия, положительный синдром Бабинского. В настоящее время пациент получает окскарбазепин (трилентал 240 мг/сут — 21,8 мг/кг), клоназепам (ривотрил 0,5 мг/сут — 0,45 мг/кг), кетогенную диету. Подобная комбинация позволила уменьшить количество приступов до 3 пароксизмов в месяц. Введение кетогенной диеты дало возможность отменить вигабатрин без отрицательной динамики, способствовало урежению приступов, а также некоторому улучшению психомоторного развития. Ребенок начал узнавать родителей, появилось гуление, активизировалась двигательная активность. Однако его состояние остается тяжелым. В результате комплексного обследования диагноз ребенка следующий: «Синдром Кабуки 1-го типа (мутация в гене *KMT2D*). Генетическая фокальная фармакорезистентная эпилепсия, трансформация синдрома Веста. Спастический тетрапарез тяжелой степени. Выраженная задержка моторного и психоречевого развития».

Таким образом, наше наблюдение демонстрирует редкую для данного генетического синдрома комбинацию с СВ. Описано всего несколько аналогичных случаев. Обзор литературы показал малую представленность данных по СВ при СК, что подчеркивает значимость приведенного клинического наблюдения.

Крайне редко встречающийся в популяции генетический синдром был выявлен с помощью углубленного генетического исследования, а именно полного секвенирования экзона. Интересной особенностью данного наблюдения является то, что отец пациента фенотипически и клинически здоров при наличии характерной для СК гетерозиготной мутации гена *KMT2D* на 12-й хромосоме. В нашем наблюдении сочетание СК с СВ привело к формированию выраженной задержки психоречевого и моторного развития, не характерной в столь тяжелой степени для СК. Необходимо отметить, что МРТ не выявила грубой дисгенезии головного мозга, часто описываемой при данном синдроме. Динамика ЭЭГ в этом клиническом наблюдении нетипична для описанного типичного для СК ЭЭГ-паттерна с характерным преобладанием спайков в лобно-центральной области [14]. Однако вопрос локализации типичного ЭЭГ-паттерна для СК остается спорным, описаны темпоро-окципитальные спайки как характерный тип эпилептиформной активности [10, 21].

Особенности гормональной терапии СВ при СК: атипичная реакция на гормонотерапию в виде отчетливой положительной динамики — значительного урежения приступов, одновременно с выраженным ранним нарастанием уровня печеночных ферментов, обусловленным, по нашему мнению, состоянием иммунной системы при СК.

Таким образом, сочетание синдромов определило тяжелое состояние пациента, выраженную задержку психомоторного развития, обусловленную как СВ, так и СК.

Сочетание СК и СВ усугубляет неврологический дефицит и приводит к формированию выраженной задержки психоречевого и моторного развития.

Особенностями терапии СВ при СК являются низкая эффективность антиэпилептических препаратов и отчетливая эффективность кетогенной диеты.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Боровикова Н.Ю., Боровиков К.С., Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Клинический случай синдрома Кабуки, ассоциированного с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2011;3(4):8–13. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-sindroma-kabuki-assotsirovannogo-s-epilepsiey>. [Borovikova N.Yu., Borovikov K.S., Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Kabuki syndrome associated with epilepsy: a case report. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2011;3(4):8–13. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-sindroma-kabuki-assotsirovannogo-s-epilepsiey>. (In Russ.)].
2. Кондратенко И., Суспицын Е., Вахлярская С. и др. Синдром Кабуки. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2017;16(4):75–83. [Kondratenko I., Suspitsyn E., Vakhlyarskaya S. et al. Kabuki syndrome. *Voprosy gematologii i onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2017;16(4):75–83. (In Russ.)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83.
3. Коталевская Ю.Ю., Демикова Н.С. Синдром Кабуки: случай из практики. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2010;89(1):129–32. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-kabuki-sluchay-iz-praktiki>. [Kotalevskaya Yu.Yu., Demikova N.S. Kabuki syndrome: a case report. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *G.N. Speransky Journal of Pediatrics* 2010;89(1):129–32. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-kabuki-sluchay-iz-praktiki>. (In Russ.)].
4. Шугарева Л.М., Потешкина О.В., Галактионова С.М. Синдром Кабуки. Неврологические аспекты, клиническое наблюдение. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2019;11(2):59–70. [Shchugareva L.M., Poteshkina O.V., Galaktionova S.M. Kabuki syndrome. *Neurological aspects, clinical observation.* *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* = *Bulletin of I. I. Mechnikov North-Western State Medical University* 2019;11(2):59–70. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/mechnikov201911259-70.
5. Adam M.P., Banka S., Bjornsson H.T. et al. Kabuki Syndrome Medical Advisory Board. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet* 2019;56(2):89–95. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105625.
6. Adam M.P., Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. *Clin Genet* 2005;67(3):209–19. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2004.00348.x.
7. Banka S., Veeramachaneni R., Reardon W. et al. How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome? *MLL2* testing in 116 patients, review and analyses of mutation and phenotypic spectrum. *Eur J Hum Genet* 2012;20(4):381–8. DOI: 10.1038/ejhg.2011.220.
8. Dentici M., Di Pede A., Lepri F. et al. Kabuki syndrome: clinical and molecular diagnosis in the first year of life. *Arch Dis Child* 2015;100(2):158–64. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305858.
9. Geneviève D., Amiel J., Viot G. et al. Atypical findings in Kabuki syndrome: report of 8 patients in a series of 20 and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2004;129A(1):64–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.30144.
10. Gennaro G., Sebastiani F., Quarato P. et al. Temporo-occipital spikes: are they so typical for Kabuki syndrome? *Pediatr Neurol* 2004;31(5):379. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.07.001.
11. Ito H., Mori K., Inoue N. et al. A case of Kabuki syndrome presenting West syndrome. *Brain Dev* 2007;29(6):380–2. DOI: 10.1016/j.braindev.2006.11.005.
12. Kruglova T.B., Egiyan N.S. A case of congenital cataract development in a child with Kabuki make-up syndrome. *Ophthalmology* 2019;16(4):459–62. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-4-459-462.
13. Kurahashi N., Miyake N., Mizuno S. et al. Characteristics of epilepsy in patients with Kabuki syndrome with KMT2D mutations. *Brain Dev* 2017;39(8):672–7. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.03.025.
14. Lodi M., Viri M., Ajmone P. et al. Seizures and EEG pattern in Kabuki syndrome. *Brain Dev* 2010;32(10):829–34. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.12.006.
15. McGaughan J., Aftimos S., Jefferies C., Winship I. Clinical phenotypes of nine cases of Kabuki syndrome from New Zealand. *Clin Dysmorphol* 2001;10(4):257–62. DOI: 10.1097/00019605-200110000-00004.
16. Micale L., Augello B., Maffeo C. et al. Molecular analysis, pathogenic mechanisms, and read-through therapy on a large cohort of Kabuki syndrome patients. *Hum Mutat* 2014;35(7):841–50. DOI: 10.1002/humu.22547.
17. Mihçi E., Taçoş S., Haspolat S., Karaali K. Central nervous system abnormalities in Kabuki (Niikawa–Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet* 2002;111(4):448–9. DOI: 10.1002/ajmg.10573.
18. Mitsudome A., Yasumoto S., Fukami S., Ogawa A. Kabuki make-up syndrome associated with West syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39(3):392–4. DOI: 10.1111/j.1442-200x.1997.tb03763.x.
19. Niikawa N., Matsuura N., Fukushima Y. et al. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr* 1981;99(4):565–9. DOI: 10.1016/s0022-3476(81)80255-7.
20. Ogawa A., Yasumoto S., Tomoda Y. et al. Favorable seizure outcome in Kabuki make-up syndrome associated with epilepsy. *J Child Neurol* 2003;18(8):549–51. DOI: 10.1177/08830738030180080301.
21. Virpi E., Arvio M.A., Peippo M.M. et al. Temporo-occipital spikes: a typical EEG finding in Kabuki syndrome. *Pediatr Neurol* 2004;30(1):67–70. DOI: 10.1016/s0887-8994(03)00419-3.
22. Wan G., Zhang L., Li M.-N. et al. A case report of Kabuki syndrome with infantile spasm and literature review. *Med J Chinese People's Lib Army* 2020;45(4):430–4. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.04.14.
23. Benjamin J.S., Pilarowski G.O., Carosso G.A. et al. A ketogenic diet rescues hippocampal memory defects in a mouse model of Kabuki syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(1):125–30. DOI: 10.1073/pnas.1611431114.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.Л. Житомирская / M.L. Zhitomirskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6256-2437>

Е.В. Снегова / E.V. Snegova: <https://orcid.org/0000-0002-5131-2253>

Г.В. Одинцова / G.V. Odintsova: <https://orcid.org/0000-0002-7186-0054>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию личных и медицинских данных в научных целях.

**Compliance with patient rights.** The patient's parents signed an informed consent for the publication of personal and medical data for scientific purposes.