

Блинов Д.В. Эпилептические синдромы: определение и классификация Международной Противозепилептической Лиги 2022 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (2): 101–182.  
<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.123>.



### Приложение А1 (начало). Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве

1. Синдромы самокупирующейся эпилепсии (англ. self-limited epilepsy syndromes)	
1.1. Самокупирующаяся (семейная) неонатальная эпилепсия (англ. self-limited (familial) neonatal epilepsy, SeLNE)	
Эпидемиология	Расчетная частота составляет 5,3 случая на 100 тыс. живорождений
Клиническая картина	Дебютирует со 2-го по 7-й дни жизни. Если дети рождаются недоношенными, судороги могут возникать в течение нескольких дней после скорректированного гестационного возраста 40 нед. Оба пола страдают одинаково. История беременности и родов ничем не примечательна. В остальном развитие младенцев кажется соответствующим возрасту. Размер головы и неврологическое обследование в норме
Течение заболевания	Судороги обычно стихают к 6-месячному возрасту, большинство прекращается к 6-недельному возрасту. Если было начато противосудорожное лечение, его часто можно прекращать в течение нескольких недель. Прогресс в развитии обычно нормальный, хотя в меньшинстве случаев могут быть трудности в обучении или легкие двигательные нарушения. Исследования показывают, что до 1/3 пациентов имеют судороги в более позднем возрасте. К ним относятся фебрильные судороги, кластеры фокальных судорог, изолированные генерализованные тонико-клонические судороги и, в меньшей степени, самокупирующаяся эпилепсия с центротемпоральными спайками. У некоторых пациентов со специфическими вариантами мутации в генах может быть миокимия (постоянная мышечная активность, вызывающая ригидность и тонкие подергивания), которая может проявляться позже в младенчестве
Типы приступов	Судороги в дебюте характеризуются фокальными тоническими чертами, поражающими голову, лицо и конечности. Они могут последовательно прогрессировать: тонические, клонические, миоклонические и вегетативные, следующие друг за другом без единого преобладающего признака. Часто наблюдается изменение латерализации во время или от приступа к приступу. Могут наблюдаться вокализация и/или автоматизмы. Вегетативные признаки, такие как апноэ и цианоз, присутствуют в 1/3 приступов и могут быть преобладающими проявлениями. В недавней статье, сравнивающей клинические проявления генетических эпилепсий и острых спровоцированных приступов у новорожденных, сообщается, что приступы при генетических эпилепсиях (в первую очередь SeLNE, обусловленных <i>KCNQ2</i> ), как правило, имеют более позднее начало и более короткую продолжительность, чем острые спровоцированные приступы, связанные с инсультом или гипоксически-ишемической энцефалопатией. Кластеры приступов при самокупирующейся неонатальной эпилепсии могут возникать в течение нескольких часов или дней, при этом новорожденный ведет себя нормально между приступами. Клиническое обследование в интериктальном периоде – норма, за исключением непосредственно постиктального периода или случаев, когда младенец находится под седативным воздействием медикаментов
Данные ЭЭГ	Фоновая ЭЭГ может быть нормальной или иметь незначительные неспецифические отклонения. Фокальные интериктальные эпилептиформные аномалии можно увидеть примерно в 2/3 случаев, чаще всего в центральной, центрально-височной или лобно-височной области. В периоды более активных приступов может наблюдаться очаговое или распространенное замедление; однако, в отличие от DEE, обусловленной <i>KCNQ2</i> , паттерна «вспышка–подавление» или более выраженного стойкого замедления не наблюдается. Описан типичный иктальный паттерн с начальным затуханием ЭЭГ продолжительностью до 20 с, за которым следуют повторяющиеся спайковые разряды (в основном центротемпоральные, хотя могут быть затронуты и другие области), которые часто бывают билатеральными, но асинхронными и со сдвигом в латеральном направлении. Топография может меняться от одного приступа к другому
Результаты нейровизуализации	Нейровизуализация не показывает структурных нарушений, которые могли бы быть причиной эпилепсии
Данные генетических исследований	В семьях наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования (иногда с неполной пенетрантностью). SeLNE может быть обусловлена патогенными вариантами <i>de novo</i> в тех же генах <i>KCNQ2</i> и <i>KCNQ3</i> . Они кодируют субъединицы калиевых каналов, которые вместе образуют гетеротетрамерный калиевый канал (M-канал). Семейный анамнез SeLNE необходим для постановки диагноза самокупирующейся семейной неонатальной эпилепсии. Часто наблюдается вариабельность продолжительности эпилепсии у имевших ее членов семьи. Мутацию генов выявляют более чем в 90% семей. Патогенные варианты в <i>KCNQ2</i> являются наиболее распространенной причиной данного синдрома, они присутствуют более чем в 80% случаев и включают стоп-кодоны, делеции и мутации сдвига рамки считывания, приводящие к галлонедеостаточности, а также некоторые миссенс-варианты, которые вызывают легкую или умеренную потерю функции канала. Патогенные варианты генов <i>KCNQ3</i> и <i>SCN2A</i> встречаются значительно реже
Дифференциальный диагноз	– Острые спровоцированные судороги вследствие гипоксически-ишемической энцефалопатии, метаболических расстройств, электролитных нарушений и инсульта встречаются чаще, чем самокупирующаяся неонатальная эпилепсия. Спровоцированные судороги, как правило, имеют более раннее начало (в 1-й день жизни) и более продолжительны. Наличие энцефалопатии исключает самокупирующуюся неонатальную эпилепсию – Фокальная структурная патология проявляется стереотипными фокальными клоническими припадками – Доброкачественный неонатальный миоклонус сна следует легко отличать по наличию миоклонуса во время сна у здорового в остальном младенца, который может изменяться по частоте, амплитуде и топографии
1.2. Самокупирующаяся семейная неонатально-младенческая эпилепсия (англ. self-limited familial neonatal-infantile epilepsy, SeLFNIE)	
Эпидемиология	Предполагаемая заболеваемость неизвестна

## Приложение А1 (продолжение). Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве

Клиническая картина	Дебютирует в возрасте от 1 дня до 23 мес жизни (в среднем 11 нед, медиана 13 нед). Оба пола страдают одинаково. Перинатальный анамнез без особенностей. Младенцы развиваются в соответствии с возрастом с нормальными клиническим статусом и окружностью головы. Других клинических признаков (например, двигательных нарушений) не наблюдается
Течение заболевания	Частота приступов варьирует: у некоторых детей бывает всего несколько приступов, и они не нуждаются в лечении, тогда как у других наблюдаются кластеры из множества приступов в день. Судороги прекращаются в возрасте 12–24 мес, без рецидивов в более позднем возрасте. Судороги легко контролируются АЭП
Типы приступов	Сначала наблюдаются фокальные тонические судороги с отклонением головы и глаз, затем другие тонические и клонические судороги. У некоторых отмечаются заметное апноэ и неподвижный взор. Приступы различаются по продолжительности (от 20 с до 4 мин). Судороги редко сопровождаются лихорадкой
Данные ЭЭГ	Фоновая ЭЭГ обычно нормальная. В периоды более активных приступов могут наблюдаться фокальные разряды, преимущественно в задних отделах, или распространенное замедление
Результаты нейровизуализации	Нейровизуализация не показывает структурных нарушений, которые могли бы быть причиной эпилепсии
Данные генетических исследований	Аутосомно-доминантное наследование с высокой пенетрантностью наблюдается у разных членов семьи, имевших дебют в неонатальном периоде и младенчестве. Этот синдром в первую очередь связан с патогенными вариантами гена <i>SCN2A</i> , кодирующего субъединицы натриевых каналов. В некоторых семьях с самокупирующимися приступами, обусловленными мутациями в гене <i>KCNQ2</i> , могут быть пациенты с приступами, дебютировавшими вне неонатального периода
Дифференциальный диагноз	– SeLNE – SeLIE – Острые симптоматические судороги в неонатальном или младенческом периоде, вызванные гипоксически-ишемическим повреждением, инфекцией, инсультом или метаболическими расстройствами – Младенцев с персистирующими фокальными стереотипными приступами следует проверить на наличие другой очаговой структурной патологии
<b>1.3. Самокупирующаяся (семейная) младенческая эпилепсия (англ. self-limited (familial) infantile epilepsy, SeLIE)</b>	
Эпидемиология	Встречается относительно часто, на его долю приходится 7–9% всех эпилепсий, начинающихся в возрасте до 2 лет. Заболеваемость оценивается в 14,2 случая на 100 тыс. живорождений
Клиническая картина	Возраст начала заболевания варьирует от 3 до 20 мес с пиком в 6 мес. Антенатальный, родовый и неонатальный анамнез обычно нормальны. Размер головы и неврологический статус в норме
Течение заболевания	Приступы могут быть частыми в начале, но обычно проходят в течение 1 года после манифестации. В нелеченых случаях в период от дебюта до ремиссии могут иметь место изолированные или кратковременные кластеры приступов. У меньшинства пациентов эпилепсия может сохраняться в более позднем возрасте. У пациентов с патогенными вариантами богатого пролином трансмембранного белка 2 (PRRT2) может развиваться пароксизмальная кинезиогенная дискинезия/дистония, начиная с детского возраста и заканчивая взрослой жизнью. Симптомы двигательных расстройств следует искать специально, т.к. они очень короткие (длятся несколько секунд) и диагноз часто не ставится
Типы приступов	Фокальные приступы являются обязательными для постановки диагноза и сопровождаются замиранием, цианозом, выпученными глазами с нарушенным сознанием, автоматизмами, версией головы/глаз и клоническими судорогами. Фокально-клонические судороги могут чередоваться с одной стороны на другую и переходить в двусторонние тонико-клонические судороги, но не мигрируют с одной стороны на другую в рамках одного и того же приступа. Приступы короткие (<3 мин), но могут быть частыми (например, 5–10 в день в течение 1–3 дней в начале заболевания). У 1/3 пациентов одиночный изолированный приступ возникает за 10–15 дней до начала частых приступов. Могут возникать более продолжительные приступы, но они редки. Приступы стихают, но повторяются через 1–3 мес у 1/3 больных. Наличие эпилептических спазмов и/или миоклонических приступов исключает этот диагноз
Данные ЭЭГ	Фоновая ЭЭГ в норме, хотя постиктально могут наблюдаться очаговые замедления. Интериктальная ЭЭГ, как правило, нормальная, но был описан вариант со срединными спайками во время фазы медленного сна. Если есть стойкое очаговое замедление в одной области, следует заподозрить структурную аномалию головного мозга. Диффузное стойкое замедление может указывать на другой синдром. Иктальная запись характеризуется фокальными разрядами, которые часто возникают в височной или задней области головы и могут распространяться на оба полушария. Начало приступа может варьировать от доли к доле или от полушария к полушарию при разных приступах у одного и того же пациента. Однако иктальный паттерн в рамках одного и того же приступа не мигрирует
Результаты нейровизуализации	Нейровизуализация не показывает структурных нарушений, которые могли бы быть причиной эпилепсии. Если электроклинический диагноз ясен и имеется семейный анамнез и/или патогенный вариант гена <i>PRRT2</i> , нейровизуализация не является обязательной
Данные генетических исследований	Ген <i>PRRT2</i> наиболее часто вовлечен в патогенез. К другим генам, редко связанным с этим синдромом, относят <i>SCN8A</i> , при мутации которого также наблюдаются двигательные расстройства. Дебют в младенчестве также наблюдается у пациентов с патогенными вариантами гена <i>SCN2A</i> (см. выше раздел SeLNFIE). В семейных случаях наследование аутосомно-доминантное с высокой пенетрантностью. Генетическая этиология может быть идентифицирована примерно в 80% случаев
Дифференциальный диагноз	– SeLNFIE: дифференцируют в основном по возрасту у имеющих данный синдром членов семьи (см. раздел выше) – Судороги младенческого периода, обусловленные острыми причинами (например, кровотечением, инфекцией, гипогликемией) – Структурные причины, такие как пороки развития коры головного мозга или травмы головного мозга – Эпилепсия детского возраста с мигрирующими фокальными приступами: наблюдается задержка развития нервной системы и мигрирующий паттерн на ЭЭГ в пределах одного и того же приступа – Синдром Драве: длительные, а не короткие фокальные клонические (гемиклонические) приступы должны указывать на данный синдром – Нарушения обмена веществ: на мысль об обменных нарушениях должны наводить прогрессирующая энцефалопатия и/или дисфункция других органов

## Приложение А1 (продолжение). Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве

1.4. Генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (англ. genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+)	
Эпидемиология	Распространенный семейный синдром, однако эпидемиологические данные о заболеваемости отсутствуют
Клиническая картина	Ниже описывается конкретный фенотип FS+. Специфические синдромы описаны в другом месте. Фебрильные судороги у детей из семей с GEFS+ могут начаться до 6-месячного возраста, в отличие от типичных фебрильных судорог (которые начинаются после 6-месячного возраста и в основном после 12-месячного возраста) и сохраняются после 6-летнего возраста. FS+ – это термин, используемый для описания фебрильных судорог, сохраняющихся после 6-летнего возраста и/или переходящих в афебрильные судороги. Другие типы афебрильных судорог могут развиваться в разном возрасте. Продолжительные фокальные клонические (гемиклонические) судороги с лихорадкой до 15 мес, особенно если они рецидивируют, должны указывать на синдром Драве. Неврологический статус и когнитивные функции обычно в норме
Течение заболевания	Судороги при FS+ обычно реагируют на АЭП, хотя не всем пациентам требуется профилактическое лечение. Пациенты с FS+ обычно имеют самокупирующуюся эпилепсию с исчезновением приступов к половому созреванию. Течение болезни у лиц с другими типами эпилепсии или эпилептическими синдромами в пределах спектра GEFS+ зависит от типа эпилепсии или синдрома
Типы приступов	Фебрильные судороги, которые могут быть генерализованными или фокальными, являются обязательными для постановки диагноза. Кроме того, могут наблюдаться и другие генерализованные или фокальные афебрильные судороги
Данные ЭЭГ	Фоновая ЭЭГ в норме. Иногда могут наблюдаться фокальные или генерализованные спайки и волны. Иctalная ЭЭГ варьируется в зависимости от типа приступа
Результаты нейровизуализации	MPT, если она проводится у пациентов с синдромами GEFS+, не позволяет уточнить этиологию
Данные генетических исследований	Наследование аутосомно-доминантное с вариабельной пенетрантностью. Члены одной семьи могут иметь различные типы судорог или эпилептических синдромов, которые могут быть или не быть связаны с лихорадкой или фебрильными судорогами. Хотя SCN1B был первым идентифицированным геном, это не самый распространенный ген, связанный с GEFS+, при этом патогенные варианты гена <i>SCN1A</i> идентифицированы примерно в 10% семей с GEFS+. Другие варианты генов, кодирующих потенциал-управляемые натриевые, кальциевые и калиевые каналы и лиганд-управляемые ионные каналы, включая субъединицы никотиновых холинергических рецепторов, субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты A и синтаксин 1B (STX1B), также связаны с данным синдромом
Дифференциальный диагноз	– Семейные фебрильные судороги без семейного анамнеза, указывающего на GEFS+ – Судороги в младенческом возрасте, вызванные острыми причинами (например, ишемией, инфекцией и гипогликемией) – Структурная этиология, такая как пороки развития коры головного мозга или предшествующая травма головного мозга
1.5. Миоклоническая эпилепсия младенчества (англ. myoclonic epilepsy in infancy, MEI)	
Эпидемиология	MEI – редкое заболевание, на которое приходится менее 0,8% детей с эпилепсией, проходящих лечение в специализированных центрах. На его долю приходилось 1,1% всех случаев эпилепсии с началом до возраста 36 мес в популяции
Клиническая картина	Дебют в возрасте от 4 мес до 3 лет с пиком в возрасте 6–18 мес. Чаще поражаются мальчики, соотношение пациентов мужского и женского пола около 2:1. Развитие до начала приступов обычно нормальное. Тем не менее легкие когнитивные, поведенческие или двигательные расстройства могут сосуществовать в начале и не должны исключать диагноз, поскольку они могут быть случайными. Неврологический статус в норме
Течение заболевания	Миоклонические приступы исчезают почти во всех случаях в течение 6 мес – 5 лет с момента дебюта, и в большинстве случаев можно прекратить терапию АЭП. Редко генерализованные тонико-клонические судороги могут наблюдаться в более позднем возрасте. Приблизительно у 10% в старшем детском или подростковом возрасте развиваются другие эпилепсии, в основном ювенильная миоклоническая. У пациентов с фотосенсиitivностью могут быть судороги, которые труднее контролировать. При длительном наблюдении развитие оставалось нормальным в 63–85% случаев. Иногда со временем развиваются легкая умственная отсталость, расстройства обучения или проблемы с концентрацией внимания. В редких случаях можно наблюдать умеренную или тяжелую умственную отсталость, которая не обязательно коррелирует с частотой припадков
Типы приступов	Миоклонические приступы с вовлечением головы и плечевого пояса являются обязательными для диагностики. Обычно они возникают несколько раз в сутки как во время бодрствования, так и во сне. Могут возникать кластерами и приводить к падениям. Рефлекторно-индуцированные миоклонические приступы наблюдаются примерно в 1/3 случаев и вызываются внезапным шумом, прикосновением или испугом. Фебрильные судороги присутствуют примерно в 1/3 случаев и могут либо предшествовать миоклоническим судорогам, либо следовать за ними. Эпилептические спазмы, абсансы, тонические и фокальные приступы являются исключением. Кроме того, исключение составляют генерализованные тонико-клонические или генерализованные клонические приступы в дебюте эпилепсии
Данные ЭЭГ	Фоновая ЭЭГ в состоянии бодрствования в норме. В межприступный период могут наблюдаться генерализованные разряды в виде спайк-волн или, реже, полиспайк-волн, которые чаще встречаются на ранних стадиях сна. Фотостимуляция не вызывает спайк-волновых разрядов без сопутствующего миоклонуса, но фотопароксизмальный ответ можно увидеть после исчезновения миоклонических судорог у меньшинства пациентов. Иctalная ЭЭГ показывает короткие вспышки генерализованных спайк-волн, полиспайков и полиспайк-волн частотой около 3 Гц во время миоклонуса. Миоклонические приступы чаще регистрируются во сне и могут быть вызваны внезапным шумом, прикосновением или испугом, а иногда и прерывистой световой стимуляцией. Диагностику облегчает параллельная запись ЭМГ
Результаты нейровизуализации	MPT не позволяет уточнить этиологию эпилепсии
Данные генетических исследований	Примерно в 10% случаев имеет место семейный анамнез эпилепсии или фебрильных судорог. Гены, поломка которых может являться причиной MEI, не обнаружены

## Приложение А1 (продолжение). Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве

Дифференциальный диагноз	<p>Эпилепсии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Синдром инфантильных эпилептических спазмов (IESS) характеризуется кластерами эпилептических спазмов, а не миоклоническими припадками. Эпилептические спазмы чаще всего наблюдаются вскоре после пробуждения, в то время как миоклонус при MEI может наблюдаться и во время бодрствования, и во сне. Эпилептические спазмы длятся дольше 1 с. Межприступная ЭЭГ при IESS в большинстве случаев с выраженными патологическими проявлениями, с гипсаритмией или мультифокальными разрядами. Иктальная запись также позволяет отличить эпилептические спазмы от миоклонии</li> <li>– Синдром Драве проявляется длительными судорогами, вызванными лихорадкой, и эпилептическим статусом. Миоклонус обычно проявляется позже</li> <li>– Синдром Леннокса–Гасто характеризуется выраженными атоническими, тоническими и двигательными абсансами, которые не наблюдаются при MEI</li> <li>– Эпилепсия с миоклоническими атоническими приступами отличается миоклоническими-атоническими приступами, атипичными абсансами, генерализованными тонико-клоническими приступами и эпизодами бессудорожного эпилептического статуса, которые не наблюдаются при MEI, а также они присутствуют в более позднем дошкольном возрасте</li> <li>– Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия отличается множественными типами приступов в дополнение к миоклонии, выраженной задержке развития и серьезным отклонениям от нормы на ЭЭГ</li> <li>– Различные нейрометаболические расстройства, включая низкомолекулярные, митохондриальные нарушения и болезни накопления, могут проявляться миоклоническими судорогами в раннем возрасте. Они часто связаны с прогрессирующим неврологическим ухудшением и дисфункцией других органов</li> <li>– Синдром дефицита переносчика глюкозы 1-го типа (GLUT1DS) характеризуется микроцефалией от легкой до умеренной степени, другими типами приступов в дополнение к миоклонии, низким уровнем глюкозы в СМЖ и низким соотношением глюкозы в СМЖ/плазме в дополнение к патогенному варианту гена <i>SLC2A1</i></li> <li>– Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии отличаются наличием значительной регрессии в речевой или двигательной сфере, частой ассоциацией с другими типами приступов, кроме миоклонуса, частой атрофией на МРТ и фотопароксизмальной реакцией на низкие световые частоты (следует предполагать патологию в <i>CLN2</i>)</li> </ul> <p>Неэпилептические заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Доброкачественный миоклонус младенчества отличается отсутствием корреляции ЭЭГ с миоклоническими подергиваниями</li> <li>– Гиперэклексия проявляется патологическими реакциями вздрагивания, которые не коррелируют с ЭЭГ</li> <li>– Гипнические подергивания – это нормальные эпизоды миоклонуса сна, наиболее часто наблюдаемые при дремоте</li> <li>– Приступы вздрагивания проявляются повторяющимися быстрыми подергиваниями, часто провоцируемыми возбуждением. Корреляции с ЭЭГ нет</li> </ul>
<b>2. Эволюционные и эпилептические энцефалопатии (англ. developmental and epileptic encephalopathies, DEE)</b>	
<b>2.1. Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия (англ. early infantile developmental and epileptic encephalopathy, EIDEE)</b>	
Эпидемиология	Заболеваемость EIDEE оценивается как 10 случаев на 100 тыс. живорождений
Клиническая картина	Начинается в раннем младенческом периоде (от 0 до 3 мес) и поражает в равной степени оба пола. При неврологическом обследовании часто наблюдаются серьезные отклонения от нормы с нарушениями тонуса (чаще всего центральной гипотония), осанки и двигательными расстройствами с корковыми нарушениями зрения. Аномалии в неврологическом статусе часто проявляются до начала приступов, но их может быть сложно распознать из-за очень раннего дебюта (может быть полезным просмотр ранних видеозаписей с ребенком). Большинство детей имеют умеренные или выраженные нарушения развития. Семья, беременность и история рождения обычно нормальны. Размер головы варьирует в зависимости от этиологии, но может быть нормальным при рождении
Течение заболевания	Приступы обычно устойчивы к медикаментозной терапии, если не выявлены метаболические или генетические мишени для прецизионной терапии или структурные аномалии, поддающиеся хирургическому лечению. Например, у пациентов с патогенными вариантами генов <i>SCN2A</i> или <i>SCN8A</i> наблюдается ответ на агенты натриевых каналов, часто в высоких дозах. EIDEE, независимо от того, присутствуют ли эпилептические спазмы, может развиваться в IESS с подавлением вспышек или многоочаговыми нарушениями на ЭЭГ, которые в некоторых случаях переходят в паттерн гипсаритмии. У очень маленьких новорожденных и младенцев степень любого нарушения развития может быть трудно оценить, однако почти все младенцы с EIDEE будут иметь умеренную или глубокую умственную отсталость. Исключение составляют некоторые лица с ранним эффективным лечением основной этиологии, как это может быть в случае пиридоксин-зависимой эпилепсии или дефицита пиридокс(ами)ин-5'-фосфата. Младенцы с EIDEE часто имеют сопутствующие двигательные расстройства, включая миоклонус, хорею, дистонию и тремор. Они могут проявляться до начала приступа, на ранней стадии развития синдрома или развиваться со временем. Дифференциация пароксизмальных двигательных расстройств от судорожных приступов может быть сложной задачей, особенно в контексте тяжелых межприступных нарушений на ЭЭГ. В таких случаях для подтверждения типа пароксизма следует рассмотреть возможность проведения длительной видео-ЭЭГ с записью отведений ЭМГ. Сопутствующие заболевания, связанные с общим неврологическим дефицитом, включая корковые нарушения зрения, двигательные нарушения, ортопедические проблемы, поведенческие расстройства, трудности с кормлением, а также раннюю и повышенную смертность, имеют доказанную связь с данным синдромом
Типы приступов	<p>Для диагностики EIDEE требуется наличие одного или нескольких из следующих типов приступов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– тонические судороги;</li> <li>– миоклонические судороги;</li> <li>– эпилептические спазмы;</li> <li>– последовательные приступы, которые могут включать тонические, клонические и/или вегетативные компоненты, а также автоматизмы без какого-либо одного преобладающего типа приступа.</li> </ul> <p>Тонические приступы часты, могут возникать изолированно или кластерами по 10–20 в день. Если они возникают кластерами, отличительные признаки от спазмов следующие:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– тонические приступы обычно возникают независимо от цикла сна, в отличие от эпилептических спазмов, которые часто появляются при пробуждении;</li> <li>– тонические приступы длятся дольше, чем эпилептические спазмы, которые длятся &lt;3 с. Тонические судороги в неонатальном периоде носят очаговый или асимметричный характер. Фокальный или мультифокальный миоклонус может быть преобладающим типом приступа. Частота миоклонуса варьирует от случайной до почти непрерывной. Миоклонус может быть беспорядочным или массивным и двусторонним. Неустойчивый миоклонус является асинхронным, асимметричным и случайным. Он может возникнуть на лице или конечностях либо быть ограничен только бровью, губой или пальцем. Возникает как во время бодрствования, так и во сне. Неустойчивый миоклонус чаще связан с метаболической этиологией. У некоторых больных возникают эпилептические спазмы, чаще после 1-го месяца жизни, обычно кластерами, часто при пробуждении. Последовательные приступы характеризуются несколькими судорогами, возникающими последовательно во время приступа. Например, он может начинаться с фокальных тонических судорог, за которыми следуют фокальные клонические судороги, а затем эпилептические спазмы без преобладания какого-либо типа. В дополнение к вышеперечисленным типам могут также возникать фокальные моторные приступы</li> </ul>

**Приложение А1 (продолжение). Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве**

Данные ЭЭГ	Интериктальный фон: патологический, могут быть паттерны «вспышка–подавление», мультифокальные спайки/спайк-волны/острые волны с замедлением или без него, прерывистое и/или диффузное замедление. Аномалии фоновой ритмики могут быть скудными на очень раннем этапе, но быстро нарастают с увеличением частоты приступов. Паттерн «вспышка–подавление» состоит из высокоамплитудных всплесков (150–300 мкВ) смешанных пиков, а также острых и медленных волн продолжительностью 1–5 с, чередующихся с периодами выраженного подавления (<5 мкВ) продолжительностью 3–10 с, однако на продолжительность могут влиять используемые лекарственные средства. Обычно наблюдается как при бодрствовании, так и во сне и не реагирует на стимуляцию. Паттерн «вспышка–подавление» обычно билатеральный, но может быть асимметричным, асинхронным или даже односторонним. Иногда можно увидеть случайное очаговое затухание. У некоторых детей аномальная фоновая активность на ЭЭГ может наблюдаться до приступов, при этом паттерн «вспышка–подавление» становится очевидным только после приступа. Паттерн «вспышка–подавление» может исчезнуть с возрастом, но ЭЭГ не возвращается к норме. У младенцев, у которых развивается IESS, с возрастом может появиться гипсаритмия. Если причина поддается лечению (метаболические или структурные поражения, поддающиеся хирургическому вмешательству), ЭЭГ может улучшиться или даже нормализоваться. Иктальная ЭЭГ: картина зависит от типа приступа. В неонатальном периоде иктальные паттерны – очаговые или асимметричные. При тонических приступах паттерн «вспышка–подавление» ослабевает с появлением низкоамплитудной высокочастотной активности. Миоклонус может иметь корреляцию со спайками, острыми волнами. Беспорядочный/фрагментарный миоклонус может не иметь иктального коррелята. Фокальные приступы связаны с фокальным иктальным рекуртинговым ритмом. Иктальный паттерн последовательного приступа будет меняться в течение всего приступа по мере изменения клинических проявлений. Эпилептические спазмы сопровождаются высокоамплитудными генерализованными или фокальными острыми или медленными волнами с последующей низкоамплитудной быстрой активностью и затуханием. Кроме того, иктальные паттерны ЭЭГ могут наблюдаться как вместе с клиническими судорогами, так и без них
Результаты нейровизуализации	Структурные аномалии головного мозга являются основной и частой причиной EIDEE, и их следует искать у всех пациентов. Если судороги устойчивы к лекарственным препаратам и очаговые признаки выражены, следует рассмотреть дополнительные методы визуализации, чтобы исключить хирургически излечимое структурное поражение. Для определенных генетических этиологий визуализация часто изначально без особенностей или может показать уменьшенный объем мозга либо признаки гипо-/дисмиелинизации белого вещества. Со временем может развиваться церебральная атрофия
Данные генетических исследований	Следует рассмотреть следующие исследования: – хромосомный микроматричный анализ, кариотипирование (например, кольцевая хромосома 14); – панель генов, полноэкзомное или полногеномное секвенирование – для лучшего качества итогового отчета может быть полезно выделить фенотипические признаки, соответствующие конкретным генам, если они присутствуют (см. ниже). Патогенные варианты генов могут быть идентифицированы более чем у половины пациентов с EIDEE. Тип(ы) приступов и ЭЭГ с другими фенотипическими признаками могут предсказать генотип: – Патогенные варианты <i>KCNQ2</i> -DEE связаны с последовательными приступами (в основном с тоническим компонентом, но также и с клоническими, тоническими, миоклоническими, эпилептическими спазмами или вегетативными приступами) (см. раздел ниже). Этот вариант также наблюдается при исключительно тонических приступах, связанных с паттернами «вспышка–подавление» или мультифокальной патологической активностью на ЭЭГ. Семейный анамнез может включать больных с самокупирующейся семейной младенческой эпилепсией – Патогенные варианты <i>SCN2A</i> -DEE могут включать последовательные приступы с преимущественно тоническими и вегетативными компонентами – Патогенные варианты <i>SCN8A</i> -DEE связаны с фокальными приступами – Патогенные варианты <i>STXBP1</i> -DEE связаны с асимметричными тоническими или последовательными приступами (тонические, вегетативные, клонические судороги и эпилептические спазмы) – <i>CDKL5</i> -DEE связана с тоническими судорогами. Последовательные приступы обычно повторяются с фенотипом «гиперкинетические-тонические спазмы» – Патогенные варианты <i>KCNT1</i> -DEE могут проявляться фокальными тоническими судорогами с вегетативными симптомами – Патогенные варианты <i>UBA5</i> -DEE могут проявляться преимущественно миоклоническими судорогами
Результаты других исследований	Следует рассмотреть возможность проведения метаболических исследований, особенно если явные структурные аномалии не визуализируются. Кроме того, если нейровизуализация или особенности на ЭЭГ указывают на возможную специфическую метаболическую этиологию, необходимо нейрометаболическое исследование, в т.ч. оценка органических кислот и аминокислот в моче: s-сульфоцистеин, альфа-аминоадипиновый полуальдегид, исследование аминокислот плазмы, лактата, мочевой кислоты, меди/церулоплазмина, аммиака, профиля ацилкарнитина, изоэлектрическое фокусирование трансферрина, жирных кислот с очень длинной цепью глюкозы, лактата, пирувата, аминокислот и нейротрансмиттера в СМЖ
Дифференциальный диагноз	Спровоцированные приступы, связанные с гипоксически-ишемической энцефалопатией, инфекцией, острым обратимым нарушением обмена веществ, инсультом или внутрисерепным кровоизлиянием, могут быть миоклоническими, фокально-клоническими и фокально-тоническими. Могут наблюдаться тяжелая энцефалопатия и всплески супрессии на ЭЭГ. Спровоцированные приступы встречаются гораздо чаще, чем приступы, связанные с EIDEE, и необходимо провести соответствующие исследования для исключения острых причин. Однако некоторые генетические причины EIDEE, включая дефицит кофактора молибдена и дефицит сульфитооксидазы, имеют особенности визуализации, которые могут имитировать гипоксическое повреждение головного мозга
<b>2.2. Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами (англ. epilepsy of infancy with migrating focal seizures, EIMFS)</b>	
Эпидемиология	Распространенность EIMFS оценивается примерно в 0,11 случая на 100 тыс. детей
Клиническая картина	Обычно дебютирует в первые 6 мес (в среднем в 3 мес), в редких случаях — во второй половине 1-го года жизни. Мальчики и девочки заболевают одинаково часто. Размер головы и неврологический статус в начале заболевания обычно нормальные. У большинства пациентов к 1-му году жизни развивается микроцефалия. Развитие может быть нормальным вначале, однако типична регрессия и последующая серьезная задержка
Течение заболевания	Прогноз неблагоприятный, с продолжающимися фармакорезистентными приступами, тяжелым неврологическим и двигательным дефицитом, а также снижением ожидаемой продолжительности жизни, хотя у нескольких детей сообщалось о более легком течении. Некоторые пациенты также страдают тяжелым нарушением моторики кишечника и могут иметь двигательные расстройства, что характерно для многих эпилептических энцефалопатий, связанных с генетическими нарушениями

## Приложение А1 (продолжение). Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве

Типы приступов	Обязательными для постановки диагноза являются фокальные моторные клонические или тонические приступы. Первоначально они спорадические, но их частота быстро увеличивается в течение нескольких недель и месяцев после дебюта. Приступы также могут быть более легкими, с замираниями, версиями головы и глаз или без них, а также с выраженными вегетативными проявлениями. Фокальные приступы демонстрируют мигрирующий паттерн на ЭЭГ, который можно пропустить, если не проводить длительный видео-ЭЭГ-мониторинг. Клинически миграция характеризуется односторонней фокальной тонической или клонической активностью в начале приступа, которая затем развивается в контралатеральную фокальную тоническую или клоническую активность в течение приступа. Часто встречается эпилептический статус. Сообщалось о редких случаях эпилептических спазмов в анамнезе. Миоклонические судороги являются исключением
Данные ЭЭГ	Фоновая ЭЭГ может быть в норме в начале, однако со временем происходит диффузное замедление фоновой активности. Во всех случаях со временем появляются мультиочаговые разряды. Нарушения ЭЭГ усиливаются при недосыпании и во время сна. Редко имеет место гипсаритмия. Иктальная ЭЭГ коррелирует с клинической симптоматикой, и в рамках одного и того же единичного приступа последовательно вовлекаются несколько независимых областей коры. Иктальная ЭЭГ характеризуется монотонной активностью в диапазоне 4–10 Гц начиная с височно-затылочной области со специфическим и патогномичным паттерном распространения миграции. Недавно были разработаны два маркера ЭЭГ для дифференциации приступов EIMFS, вызванных мутацией в гене <i>KCNT1</i> , от других фокальных приступов, наблюдаемых у новорожденных и детей грудного возраста, с разницей во времени и когерентностью иктальных ритмов
Результаты нейровизуализации	Нейровизуализация в начале нормальная, возможно, с легко или умеренно увеличенным размером субарахноидального и внутрижелудочкового пространств. В некоторых случаях сообщалось об атрофии головного мозга, преимущественно в области мозжечка. Часто сообщается о замедленной миелинизации с гиперинтенсивностью белого вещества на МРТ и снижении N-ацетиласпартата при МР-спектроскопии
Данные генетических исследований	Семейное наследование редко демонстрирует межсемейную изменчивость (легко выраженные нарушения у родителей младенцев с EIMFS). Наиболее часто встречаются генетические anomalies <i>de novo</i> . Мутации гена <i>KCNT1</i> являются наиболее распространенными и встречаются почти в половине случаев. Другие гены, ассоциированные с этим синдромом, – <i>SCN1A</i> , <i>SCN2A</i> , <i>SLC12A5</i> , <i>BRAT1</i> и <i>TBC1D24</i>
Результаты других исследований	Метаболическое исследование: у некоторых детей с EIMFS были обнаружены врожденные нарушения гликозилирования
Дифференциальный диагноз	– SeLNE, SeLFNIE и SeLIE отличаются нормальным развитием ребенка и отсутствием мигрирующего паттерна в пределах одного приступа на иктальной ЭЭГ – Другие фокальные эпилепсии с ранним началом, обусловленные структурной этиологией, отличаются наличием стереотипных припадков, часто с одним постоянным очагом без мигрирующего паттерна на ЭЭГ – При других EIDEE могут быть мультифокальные и/или генерализованные приступы с тяжелой задержкой развития нервной системы, но они не демонстрируют характерного мигрирующего паттерна на ЭЭГ в пределах одного и того же приступа. У многих из этих детей также могут развиваться двигательные расстройства – Другие врожденные нарушения метаболизма – Для синдрома Драве характерны длительные фокальные клонические (гемиклонические) приступы, альтернирующие от приступа к приступу. Однако у этих пациентов не наблюдается миграции паттерна в пределах одного и того же приступа
<b>2.3. Синдром инфантильных эпилептических спазмов (англ. infantile epileptic spasms syndrome, IESS)</b>	
Эпидемиология	Расчетная заболеваемость IESS составляет 30 случаев на 100 тыс. живорожденных, при этом некоторые исследования указывают на более высокие показатели заболеваемости в более высоких географических широтах (Швеция, Финляндия, Дания). На IESS приходится 10% эпилепсий, начинающих в возрасте до 36 мес. Болеют представители обоих полов, чаще лица мужского пола
Клиническая картина	IESS начинается между 3-м и 12-м месяцами жизни с диапазоном от 1 до 24 мес. Если начало заболевания возникло до 3 мес, следует рассмотреть другие энцефалопатии с ранним началом и эпилептические энцефалопатии. До дебюта IESS развитие может быть нормальным, но часто в анамнезе предшествует явное или предполагаемое аномальное развитие. Замедление развития, остановка или регресс наблюдаются с началом спазмов, хотя они могут быть незаметны в самом начале заболевания. Родители могут сообщать об изолированном регрессе зрительного внимания или измененной социальной реакции в течение дней или недель, предшествующих началу спазмов. Если развитие вышло на плато, может начаться регресс, если наблюдался регресс – он может усугубиться без своевременного и эффективного лечения. Хотя размер головы и общее состояние могут быть нормальными, тщательное неврологическое обследование может дать ключ к пониманию этиологии. Кроме того, важное значение имеют дерматологический осмотр (на предмет наличия признаков кожно-невротического расстройства, сопутствующего туберозному склерозу), офтальмологическое обследование и обследование на наличие дисморфических признаков, поскольку они могут указать на основную причину
Течение заболевания	IESS часто развивается в другие типы или синдромы эпилепсии, особенно в синдром Леннокса–Гастро или фармакорезистентные фокальные эпилепсии. Хотя точных данных нет, было высказано предположение, что примерно у 30% пациентов с IESS может развиться синдром Леннокса–Гастро. У некоторых младенцев заболевание может начаться с фокальной эпилепсии, которая эволюционирует в IESS, а затем, по мере взросления ребенка или в ответ на терапию, происходит возвращение к фокальной эпилепсии. В таких случаях на ЭЭГ часто выявляются очаговые признаки и может отсутствовать типичная гипсаритмия. Сосуществующие фокальные приступы, асимметричные эпилептические спазмы и постоянные очаговые особенности на ЭЭГ также должны повышать вероятность структурной аномалии головного мозга. В ряде случаев могут сохраняться эпилептические спазмы, особенно при некоторых генетических или структурных энцефалопатиях. У некоторых больных они проходят при эффективной терапии, и в последующем эпилепсия не наблюдается. Многие младенцы остаются с выраженной задержкой развития, независимо от исхода судорог. Тяжесть задержки развития связана преимущественно с этиологией и своевременностью лечения. Прогноз более благоприятен для младенцев с предшествующим нормальным развитием, неизвестной причиной и быстрым началом лечения, специфичного для данного синдрома

**Приложение А1 (продолжение).** Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве

Типы приступов	<p>Эпилептические спазмы являются обязательными для диагностики IESS и состоят из коротких тонических сокращений аксиальных мышц, каждое из которых обычно длится &lt;3 с. Они могут быть сгибательными, разгибательными или смешанными. Обычно возникают сериями или кластерами, с усилением выраженности двигательных проявлений в кластере, часто в течение нескольких минут (хотя кластеры могут длиться 30 мин или дольше), и часто наблюдаются при пробуждении. Могут быть симметричными или асимметричными, а также незначительными, с незначительными кивками головы или движениями глаз либо подбородка.</p> <p>Фокальные приступы также могут наблюдаться, возникая у младенцев одновременно со спазмами, особенно на фоне структурной этиологии, например туберозного склероза или фокальной корковой дисплазии. Фокальные приступы могут возникать независимо от спазмов, а могут предшествовать, появляться во время или следовать за группой эпилептических спазмов и даже возникать на протяжении всей серии эпилептических спазмов. Тонические судороги в начале заболевания нетипичны и должны вызывать подозрения в отношении другой эволюционной и эпилептической энцефалопатии с ранним началом</p>
Данные ЭЭГ	<p>В межприступном периоде часто наблюдается гипсаритмия (хаотическая, с высокой амплитудой, чрезмерное замедление, мультифокальные эпилептиформные разряды), и вероятность обнаружения выше, если она регистрируется в фазу сна с небыстрым движением глаз (N-REM). У некоторых младенцев может быть очень активная мультифокальная эпилептиформная активность на ЭЭГ без хаотического фона, типичного для гипсаритмии. Постоянные фокальные эпилептиформные разряды или фокальная быстрая активность должны указывать на основную структурную аномалию.</p> <p>В самом начале заболевания или у детей старшего возраста гипсаритмия также может отсутствовать. Клиницисты не должны отказываться от стандартной терапии для детей с IESS, у которых нет гипсаритмии.</p> <p>Иктальная запись эпилептического спазма характеризуется высокоамплитудной, генерализованной, остро- или медленноволновой активностью, за которой следует низкоамплитудная, быстрая активность (может проявляться в виде короткого электродекремента). Гипсаритмия обычно ослабевает или прекращается во время серии эпилептических спазмов. ЭМГ помогает отличить эпилептические спазмы от миоклонических и тонических приступов. Паттерн «вспышка–подавление» указывает на EIDEE</p>
Результаты нейровизуализации	<p>Нейровизуализация настоятельно рекомендуется для выяснения этиологии, поскольку это может повлиять на принятие решения о лечении. МРТ головного мозга не является нормальной у 1/2 – 2/3 детей с IESS, могут визуализироваться как приобретенные, так и врожденные поражения, которые являются фокальными, мультифокальными или диффузными. Нейровизуализация должна быть выполнена повторно после 2-летнего возраста, когда миелинизация, вероятно, завершена, если есть подозрение на очаговое структурное поражение или у младенцев с рефрактерными инфантильными спазмами неизвестной этиологии. Для выявления тонкой фокальной корковой дисплазии может потребоваться оптимизированная визуализация и анализ, а такие методы, как позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой или артериальная спиновая маркировка, могут быть полезны для выявления фокальных структурных аномалий при наличии нормальной картины на МРТ. Таких детей следует своевременно направлять на оценку возможности хирургического лечения эпилепсии. Кроме того, изменения на МРТ могут указывать на специфические метаболические нарушения</p>
Данные генетических исследований	<p>Генетические исследования следует рассмотреть, если после клинического обследования и МРТ этиология не обнаружена. Кроме того, на генетическое исследование следует направлять пациентов со структурными нарушениями головного мозга, о которых известно, что они связаны с генетикой.</p> <p>Патогенные варианты во многих генах связаны с IESS и часто возникают у ребенка <i>de novo</i>. Генетическая этиология может быть определена в 41% случаев. Этиологии включают трисомию 21-й хромосомы, мутации в генах <i>ARX</i>, <i>CDKL5</i>, <i>STXBP1</i>, <i>IQSEC2</i>, <i>TSC1</i>, <i>TSC2</i> и многие другие. Генетическая мутация может быть унаследована от родителя с легкими симптомами или от родителя без симптомов эпилепсии. Кроме того, с IESS связан ряд хромосомных аномалий и вариантов числа копий, поэтому следует выполнять хромосомный микроматричный анализ и рутинное карiotипирование</p>
Результаты других исследований	<p>Метаболические и другие лабораторные исследования: метаболическая этиология является редкой, но важной причиной IESS. Метаболическое исследование следует рассмотреть, если этиология не выявлена при клиническом обследовании и на МРТ не обнаружены структурные аномалии.</p> <p>При отсутствии известной этиологии следует учитывать возможность пиридоксин-зависимых судорог. Если лабораторные исследования недоступны для быстрого исключения этого диагноза, следует рассмотреть возможность пробного применения пиридоксина у младенцев. Однако, учитывая редкость этого расстройства, такое исследование следует проводить одновременно с терапией первой линии</p>
Дифференциальный диагноз	<p>Эпилептические синдромы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– EIDEE начинается в возрасте до 3 мес. Хотя могут присутствовать спазмы, сосуществуют и другие типы приступов, включая тонические, миоклонические и последовательные</li> <li>– MEI проявляется миоклоническими судорогами, а не эпилептическими спазмами. ЭЭГ и ЭМГ позволяют отличить миоклонус от эпилептических спазмов. На ЭЭГ нормальный фон с генерализованными разрядами спайк-волн</li> </ul> <p>Неэпилептические заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Доброкачественный миоклонус сна: подергивания во сне – нормальное явление</li> <li>– Доброкачественный миоклонус младенчества проявляется миоклонусом при нормальной ЭЭГ</li> <li>– Детские колики проявляются прерывистыми продолжительными приступами плача и замирания. ЭЭГ в норме</li> <li>– Гастроззофагеальный рефлюкс или синдром Сандифера</li> <li>– Доброкачественные приступы дрожи в младенчестве</li> <li>– Доброкачественное инфантильное опускание головы: частые «падения» головы с началом в возрасте 3–6 мес. Самостоятельно проходят с возрастом. ЭЭГ в норме</li> <li>– Гиперэкплексия</li> </ul>
<b>2.4. Синдром Драве (англ. Dravet syndrome, DS)</b>	
Эпидемиология	Встречается в 6,5 случая на 100 тыс. живорождений

## Приложение А1 (продолжение). Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве

Клиническая картина	Дебют приступов обычно происходит в возрасте от 3 до 9 мес, средний возраст составляет 6 мес. В нескольких зарегистрированных случаях редкие приступы начинали появляться уже в возрасте 1 мес или в 20-месячном возрасте, тем не менее начало до 2 мес или после 15 мес должно насторожить клинициста. В таких случаях следует пересмотреть диагноз и рассмотреть вопрос о дальнейших исследованиях, чтобы исключить другие заболевания. В начале заболевания развитие и неврологический статус в норме. Ребенок может начать ходить с небольшим отставанием (в среднем в 16–18 мес), и может присутствовать неустойчивость походки. Размер головы в первые годы нормальный. Значительная задержка развития, отклонения при неврологическом обследовании, двигательные расстройства или микроцефалия во время начала приступа предполагают альтернативный диагноз
Течение заболевания	Судороги устойчивы к АЭП и присутствуют на протяжении всей жизни. Эпизоды эпилептического статуса чаще возникают в возрасте до 5 лет. Однако они могут возникнуть позже, даже во взрослой жизни, особенно при болезни или лихорадке. К подростковому/раннему взрослому возрасту эпилептический статус и атипичные абсансы встречаются редко – приступы преимущественно кратковременные, различного типа (фокальные с потерей сознания, клонические, генерализованные тонико-клонические, миоклонические и атипичные абсансы). В этом возрасте могут появиться ночные приступы тонического и тонико-клонического характера, которые становятся преобладающим типом приступов. Со временем прогресс в развитии замедляется, и задержка может стать очевидной в период от 12 до 60 мес после начала приступов. Преобладает задержка речевого развития. У большинства пациентов проявляется степень умственной отсталости от легкой до тяжелой (50%). У многих развиваются расстройства поведения, а у некоторых наблюдаются невнимательность и гиперактивность. После эпизодов эпилептического статуса можно наблюдать регресс в развитии. Однако у большинства больных отмечается скорее замедление развития и, как следствие, умственная отсталость. Со временем у большинства пациентов развиваются слабовыраженные пирамидные знаки и нарушение походки, переходящее в сутулую походку, – как правило, в период от позднего детства до подросткового возраста
Типы приступов	Рецидивирующие фокальные клонические судороги (гемиклонические судороги, поражающие одну сторону тела) или генерализованные клонические судороги в начале, которые часто бывают длительными и часто провоцируются лихорадкой, повышенной температурой окружающей среды или иммунизацией, являются обязательными для диагностики. Длительный фокальный клонический (гемиклонический) приступ с лихорадкой (особенно субфебрильной) до 12-месячного возраста при отсутствии инфекции или структурного поражения головного мозга у младенца с нормальным до этого развитием с большой вероятностью указывает на синдром Драве. В возрасте от 1,5 до 5 лет могут возникать дополнительные типы приступов (но они не всегда присутствуют): – миоклонические судороги; – фокальные приступы с нарушением сознания; – очаговые двусторонние тонико-клонические судороги; – атипичные абсансы; – атонические судороги; – неконвульсивный эпилептический статус (ранее называвшийся статусом оглушения); – тонические и тонико-клонические судороги, преимущественно во сне и кластерами. К этому возрасту помимо болезни судороги могут быть спровоцированы также физической нагрузкой, изменением температуры окружающей среды, визуальными паттернами (редко), световой стимуляцией (15% больных), возбуждением. Тонические и тонико-клонические судороги, преимущественно во сне и кластерами, могут появляться в ходе болезни позже, примерно в возрасте 4–5 лет, и становиться более выраженными во взрослой жизни. Эпилептические спазмы являются исключением. Приступы усиливаются при применении препаратов, блокирующих натриевые каналы (это может быть ключом к постановке диагноза), таких как карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин и фенитоин. Тем не менее ламотриджин может редко играть роль у пожилых пациентов, как это предполагается в одной публикации небольшой серии случаев
Данные ЭЭГ	Фоновая ЭЭГ может быть нормальной или с замедлением фоновой ритмики в возрасте до 2 лет. Замедление становится типичным после 2-летнего возраста. Межприступные проявления часто бывают фокальными, многоочаговыми и генерализованными и появляются после 2-летнего возраста. У пациентов с кластерами приступов во сне часто наблюдаются межприступные фронтальные разряды. Фотопароксизмальная реакция возникает у 15% пациентов и чаще у детей младшего возраста. Изменения на иктальной ЭЭГ зависят от типа припадков
Результаты нейровизуализации	В начале заболевания МРТ в норме. Со временем может развиваться легкая церебральная и мозжечковая атрофия. У меньшинства пациентов имеется гиппокампальный склероз, однако оперативное вмешательство для устранения эпилепсии не показано
Данные генетических исследований	Генетическое исследование рекомендуется в любом возрасте, в т.ч. у тех взрослых, у которых диагноз подозревается, но подробности анамнеза в младенчестве могут быть труднодоступны. Патогенный вариант гена <i>SCN1A</i> присутствует более чем в 80–85% случаев. Большинство мутаций – <i>de novo</i> , однако до 10% пациентов, у которых, как считается, есть мутация <i>de novo</i> , будут иметь одного из родителей, который является мозаичным для данного варианта. Это имеет значение для репродуктивного консультирования. Синдром Драве может встречаться у одного члена семьи с GEFS+. Патогенные варианты гена <i>SCN1A</i> могут быть обнаружены при других синдромах эпилепсии, таких как GEFS+ и ранняя младенческая <i>SCN1A</i> -энцефалопатия с выраженными нарушениями. Диагноз синдрома Драве требует наличия типичных клинических признаков и не может быть поставлен только на основании генетических нарушений, а отсутствие генетических нарушений не должно исключать клинического диагноза синдрома Драве, при этом лечение не следует откладывать. Другие гены редко были связаны с синдромом Драве, включая доминантные патогенные варианты <i>GABRG2</i> , <i>GABRA1</i> , <i>STXBP1</i> , в редких случаях – рецессивные варианты <i>SCN1B</i> . Семейный анамнез фебрильных судорог или других эпилепсий может наблюдаться в 30–50% случаев, а симптоматика может свидетельствовать о GEFS+
Результаты других исследований	Метаболические и другие лабораторные исследования: постоянно встречающихся отклонений не обнаружено

## Приложение А1 (продолжение). Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве

Дифференциальный диагноз	<p>Эпилептические синдромы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– FS+: хотя это состояние также может проявляться фебрильными судорогами в раннем возрасте, наличие рекуррентных, длительных фокальных клонических (гемиклонических) судорог в младенчестве должно указывать на синдром Драве</li> <li>– Синдром Леннокса–Гасто можно легко отличить от синдрома Драве, т.к. тонические приступы выражены на ранней стадии, а длительные фокальные клонические (гемиклонические) приступы не возникают. Кроме того, на ЭЭГ при синдроме Леннокса–Гасто наблюдается медленная фоновая активность с ярко выраженной фронтально преобладающей медленной спайк-волной (&lt;2,5 Гц) и пароксизмальной быстрой активностью во сне</li> <li>– Эпилепсия с миоклоническими-атоническими приступами начинается позже, чем синдром Драве. Хотя в некоторых случаях в анамнезе могут быть фебрильные судороги, а пролонгированные фокальные клонические (гемиклонические) судороги и другие фокальные судороги не наблюдаются. Типичны миоклонические атонические судороги. У детей может развиться миоклонический бессудорожный эпилептический статус, но рецидивирующий судорожный эпилептический статус также встречается редко</li> <li>– Протокадгерин-19-кластерная эпилепсия обычно проявляется кластерами приступов, в отличие от длительных фокально-клонических (гемиклонических) приступов. Однако, как и при синдроме Драве, судороги возникают в основном в младенчестве и провоцируются лихорадкой. Кластерная эпилепсия <i>PCDH19</i> преимущественно поражает женщин, существует X-сцепленный тип наследования, который щадит мужчин</li> <li>– <i>SCN1A</i>-DEE отличается от синдрома Драве очень ранним началом (&lt;3 мес), задержкой развития и выраженным двигательным расстройством. Некоторые случаи раннего начала <i>SCN1A</i>-EIDEE, такие как Thr226Met, связаны с вариантами с усилением функции и, таким образом, реагируют на агенты, блокирующие натриевые каналы</li> <li>– Структурная фокальная эпилепсия может начинаться с длительными приступами, спровоцированными лихорадкой. Однако повторяющиеся приступы поражают одну и ту же сторону или конечность, в отличие от синдрома Драве, что приводит к фокальным клоническим (гемиклоническим) приступам, которые часто чередуются. Миоклонические и атипичные абсансы встречаются редко. МРТ часто показывает структурное поражение, являющее собой причину заболевания</li> <li>– Митохондриальные расстройства: у детей с митохондриальными расстройствами в раннем возрасте также могут быть множественные типы приступов. Однако существуют и другие признаки митохондриального заболевания, такие как дисфункция других органов, повышенный уровень лактата и характерные аномалии на МРТ</li> </ul> <p>Неэпилептические заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– при наличии длительных фебрильных судорог должна быть исключена внутричерепная инфекция, такая как менингит или энцефалит</li> </ul>
<b>3. Этиологически специфичные синдромы (англ. etiology-specific syndromes)</b>	
<b>3.1. Синдром эволюционной и эпилептической энцефалопатии, связанной с мутацией в гене <i>KCNQ2</i> (англ. <i>KCNQ2</i>-DEE)</b>	
Эпидемиология	Заболеваемость <i>KCNQ2</i> -DEE неизвестна
Клиническая картина	Начало приступа приходится на первые несколько дней жизни в контексте тяжелой неонатальной энцефалопатии с отклонениями в неврологическом статусе и поведении. Судороги обычно не реагируют на препараты первой линии, такие как фенобарбитал. Препараты, блокирующие натриевые каналы, такие как карбамазепин и фенитоин, следует при данной клинической картине рассматривать как необходимые для раннего применения
Течение заболевания	Судороги могут частично или полностью купироваться блокаторами натриевых каналов. Приступы часто купируются, тем не менее отмечаются умеренные или тяжелые нарушения развития. Более чем у половины пациентов приступы исчезают в возрасте от нескольких месяцев до нескольких лет. Поскольку генетические исследования становятся более доступными, вероятно, будет выявлено больше промежуточных случаев между самокупирующейся неонатальной эпилепсией и <i>KCNQ2</i> -DEE. Более мягкие фенотипы могут наблюдаться в случаях мозаицизма
Типы приступов	Наиболее часто наблюдаются фокальные тонические приступы, хотя могут наблюдаться и другие типы приступов, включая фокальные клонические и миоклонические. Во время приступов могут проявляться вегетативные расстройства, апноэ и иктальный плач. У некоторых пациентов были зарегистрированы эпилептические спазмы, однако при <i>KCNQ2</i> -DEE эволюция в IESS наблюдается реже, чем при других тяжелых EIDEE. Семиология приступов у новорожденных сходна с таковой при SeLNE, однако частота приступов, аномалии фоновой ритмики на ЭЭГ и отклонения от нормы при неврологическом обследовании при <i>KCNQ2</i> -DEE позволяют различать данные синдромы
Данные ЭЭГ	Паттерн «вспышка–подавление» на ЭЭГ, который временами может быть асимметричным, отмечается более чем в 60% случаев. В других случаях могут наблюдаться мультифокальные аномалии, включая спайки, острые волны и гемисферическую супрессию
Результаты нейровизуализации	В неонатальном периоде патология на МРТ может наблюдаться в базальных ганглиях или таламусе. В некоторых случаях отмечается гиперинтенсивность сигнала, наблюдаемая на последовательностях T1 в бледном шаре, которая может со временем исчезнуть. Имеются сообщения о наличии легкой атрофии лобной доли и тонком мозолистом теле
Данные генетических исследований	Миссенс-мутации <i>de novo</i> в определенных областях («горячих точках») гена <i>KCNQ2</i> вызывают доминантно-негативную, более серьезную потерю функции канала, чем наблюдаемая при SeLNE
<b>3.2. Синдром пиридоксин-зависимой эволюционной и эпилептической энцефалопатии, связанной с мутацией в гене <i>ALDH7A1</i>, и эволюционной и эпилептической энцефалопатии, связанной с дефицитом пиридокс(ам)ин-5'-фосфата, обусловленным мутацией в гене <i>PNPO</i> (англ. pyridoxine-dependent <i>ALDH7A1</i>-DEE, PD-DEE; pyridox(am)ine 5'-phosphate deficiency, <i>PNPO</i>-DEE, P5PD-DEE)</b>	
Эпидемиология	Оценка заболеваемости доступна только для PD-DEE вследствие мутации в гене <i>ALDH7A1</i> . Заболеваемость по разным источникам составляет 1 случай на 65 тыс. живорождений, 1 случай на 273 тыс. живорождений или 1 случай на 783 тыс. живорождений. Заболеваемость P5PD-DEE неизвестна
Клиническая картина	У пациентов с PD-DEE и P5PD-DEE вскоре после рождения появляются энцефалопатия и судороги. Судороги могут наблюдаться еще в утробе матери. Однако у 25% пациентов пиридоксин-зависимая эпилепсия может проявляться вне периода новорожденности, в основном в первые 3 года жизни, хотя сообщалось и о манифестации приступов в возрасте 17 лет. Пациенты с P5PD-DEE часто рождаются недоношенными, а у пациентов как с PD-DEE, так и с P5PD-DEE могут проявляться признаки неонатального дистресса, раздражительность и рвота, иногда с ацидозом и низкой оценкой по шкале Апгар, что приводит к постановке ошибочного диагноза неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии. В семейном анамнезе могут быть EIDEE, бесплодие и смерть братьев и сестер. Судороги резистентны к стандартно применяющимся АЭП

## Приложение А1 (продолжение). Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве

Течение заболевания	Ограниченные данные из серий клинических случаев и наблюдательных исследований показывают, что действия, направленные на снижение уровня лизина, включая диету с ограничением лизина и терапию L-аргинином, могут обеспечить дополнительные преимущества с точки зрения контроля над судорогами и влияния на когнитивные функции. Несмотря на адекватный контроль приступов, у большинства пациентов имеет место умственная отсталость различной степени – от легкой до тяжелой. Более позднее начало приступов связано с лучшим прогнозом для развития когнитивной сферы: она может быть в норме у пациентов как с PD-DEE, так и с P5PD-DEE, дебютировавших в любом возрасте, что подчеркивает важность раннего и адекватного лечения. Рецидив приступов может произойти во время заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, в этот период лечебные дозы пиридоксина следует удвоить. Отмена пиридоксина приводит к рецидиву судорог, поэтому лечение должно быть пожизненным с коррекцией дозы по мере необходимости. Долговременное использование пиридоксина может привести к периферической невропатии, но это встречается редко, если дозы не превышают 200 мг/сут. Следует регулярно оценивать глубокие сухожильные рефлексы и исследовать нервную проводимость. Пациенты с P5PD-DEE могут быть чрезвычайно чувствительны к дозировке и времени приема пиридоксаль-5-фосфата, причем некоторым помогает многократный прием в течение дня. Сообщалось о циррозе печени при P5PD-DEE, в связи с этим необходим контроль функции печени
Типы приступов	Судороги могут проявляться антенатально в виде чрезмерных движений плода и обычно проявляются в первые часы или дни жизни. Младенцы могут иметь ацидоз и гипотонию, однако приступы могут проявляться частыми, иногда непрерывными, мультиочаговыми миоклониями, поражающими конечности, туловище, глаза и лицевые мышцы. Возможны различные типы приступов, включая фокальные приступы, спазмы и генерализованные тонико-клонические приступы. Врач, видя гиперкинетического, кажущегося возбужденным в состоянии дистресса младенца с многоочаговым миоклонусом и спазмами, должен проявлять настороженность в отношении PD-DEE или P5PD-DEE. У детей старшего возраста данные синдромы могут проявляться фебрильными, генерализованными тонико-клоническими судорогами, эпилептическим статусом или кластерами фокальных судорог. Если дозы пиридоксаль-5-фосфата пропущены или не введены должным образом в связи с наличием рвоты, пациенты с P5PD-DEE могут иметь симптоматику, предполагающую вовлечение затылочной сети («цветные огни», икталную слепоту и быстрые движения глаз). Появление инфантильных спазмов в более позднем младенческом возрасте редко, но о них сообщалось при PD-DEE. Большое разнообразие типов приступов требует, чтобы все дети с фармакорезистентными приступами в младенчестве оценивались на предмет наличия PD-DEE и P5PD-DEE. Некоторые дети с PD-DEE могут частично реагировать на АЭП
Данные ЭЭГ	У новорожденных с тяжелой энцефалопатией при PD-DEE и P5PD-DEE на выполненной до лечения ЭЭГ может иметь место паттерн «вспышка–подавление». В других случаях может наблюдаться очаговая или мультиочаговая активность на фоне медленной ритмики. Если пациенту с энцефалопатией внутривенно вводится пиридоксин (в идеале это должно быть сделано под контролем ЭЭГ), его необходимо вводить там, где ребенок может быть интубирован для респираторной поддержки, на случай если лечение вызовет апноэ. ЭЭГ с паттерном «вспышка–подавление» или с мультифокальными острыми либо спайковыми комплексами после введения пиридоксина может приобрести характер диффузно подавленной ритмики, при этом может потребоваться много часов или дней для возвращения фоновой ритмики к нормальным значениям. В одной серии случаев у 1 из 30 пациентов была описана гипсаритмия
Результаты нейровизуализации	Нейровизуализация может быть без патологических проявлений, но как при PD-DEE, так и при P5PD-DEE более половины пациентов имеют аномалии на МРТ. К ним относится отек белого вещества при тяжелых случаях энцефалопатии. Наличие внутрижелудочкового кровоизлияния, расширения желудочков и гипоплазии мозолистого тела может привести к ошибкам в диагностике структурной этиологии эпилепсии
Данные генетических исследований	Большинство случаев PD-DEE связано с биаллельными мутациями в гене <i>ALDH7A1</i> , кодирующем белок антиквитин, меньшинство – с биаллельными мутациями в <i>PLBP</i> (ранее известном как <i>PROSC</i> ). Дефицит пиридокс(ам)ин-5'-фосфата связан с биаллельными мутациями в гене <i>PNPO</i> . Расстройство, ранее называвшееся эпилепсией с реакцией на фолиновую кислоту, представляет собой форму PD-DEE, связанную с мутациями в <i>ALDH7A1</i> , и лучше отвечает на пиридоксин, чем на фолиновую кислоту в отдельности. Если в соответствующем клиническом контексте идентифицирован один патогенный вариант, то следует провести мультиплексную зависимую от лигирования амплификацию зонда и хромосомный микроматричный анализ для выявления внутригенных делеций, делеций целого гена или дупликаций, затрагивающих соответствующий ген на другом аллеле. При выявлении вариантов в вариантах неопределенной значимости в оценке патогенности помогут метаболические исследования. При последующих беременностях следует рассмотреть возможность проведения антенатального генетического тестирования и лечения матери пиридоксином
Результаты других исследований	Метаболическое тестирование: такие биомаркеры, как альфа-аминоадипиновый полуальдегид ( $\alpha$ -AASA) и пилепколиновая кислота, повышены в моче, плазме и СМЖ. В идеале образцы мочи и плазмы должны быть взяты до лечения пиридоксином, однако это не должно задерживать терапию в подозрительных случаях. После лечения эти биомаркеры могут быть снижены, но обычно остаются повышенными. Более надежным тестом считается $\alpha$ -AASA. С использованием биомаркеров и генетического тестирования отмена терапии в качестве диагностического теста теперь является устаревшим подходом
<b>3.3. Синдром эволюционной и эпилептической энцефалопатии, связанной с мутацией в гене <i>CDKL5</i> (англ. <i>CDKL5-DEE</i>)</b>	
Эпидемиология	<i>CDKL5-DEE</i> встречается редко, с расчетной частотой от 1 случая на 40 тыс. до 1 случая на 60 тыс. живорождений. Данный ген сцеплен с X-хромосомой, и количество больных девочек превышает количество больных мальчиков в соотношении 4:1
Клиническая картина	Средний возраст начала приступов составляет 6 нед, в 90% случаев дебют имеет место в возрасте до 3 мес. Проблемы в развитии ребенка присутствуют и на момент дебюта заболевания, но со временем становятся более выраженными. Истинная регрессия встречается редко. Неврологическое обследование на момент дебюта показывает диффузную гипотонию, но нормальную окружность головы. Распространены корковые нарушения зрения с плохим зрительным контактом и отсутствием визуального отслеживания. Также были описаны тонкие дисморфические черты с глубоко посаженными глазами, широко лбом, выступающими губами, глубоким желобком между губой и носом, «заостренными» с пухлыми фалангами пальцами
Течение заболевания	Эпилепсия обычно остается резистентной к АЭП, и у большинства пациентов отмечается тяжелая умственная отсталость. У большинства больных продолжают ежедневные приступы, хотя редкие периоды их отсутствия продолжительностью до 2 мес и более отмечаются менее чем в половине случаев. Самостоятельная ходьба и способность говорить отдельными словами достигается менее чем в 1/4 случаев. Двигательные расстройства, включая хореоатетоз, акатизию, дистонию и паркинсонизм, могут наблюдаться у меньшинства пациентов. У мужчин заболевание протекает более тяжело

## Приложение А1 (продолжение). Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве

Типы приступов	Начальный тип приступов может быть разным, но чаще всего наблюдаются тонические приступы, спазмы, генерализованные тонико-клонические или фокальные приступы. Со временем могут возникать и другие типы приступов. У большинства отмечаются эпилептические спазмы и/или тонические приступы. Одним из характерных типов приступов, наблюдаемых во многих, но не во всех случаях, являются приступы с последовательностью гипермоторных (гиперкинетических) тонических спазмов. Первая часть такого приступа начинается с гипермоторной фазы с раскачиванием, пинками и вокализацией, которая длится 10–60 с. Затем следует тоническая фаза либо с разгибанием всех конечностей, либо с разгибанием верхних конечностей и сгибанием нижних продолжительностью 20–45 с. Приступ переходит в серию спазмов разгибателей, которые длятся 1–15 мин. Подобные приступы, которые включают несколько фаз с кластеризацией тонических судорог и спазмов, но с различным порядком следования разных типов припадков, являются обычным явлением. При вышеуказанных приступах обычно наблюдаются вегетативные симптомы с покраснением лица, расширением зрачков и нерегулярным дыханием. Со временем могут наблюдаться миоклонические, клонические, абсансы и атонические приступы. Характерно, что эпилепсия, связанная с <i>CDKL5-DEE</i> , проходит три последовательные стадии: – раннее начало эпилепсии с короткими тоническими приступами, часто с покраснением лица; – эпилептическая энцефалопатия с тоническими приступами и инфантильными спазмами; – поздняя мультифокальная и миоклоническая эпилепсия с тоническими приступами, миоклонией, абсансами или мультифокальными приступами
Данные ЭЭГ	В 1-й стадии интериктальная ЭЭГ нормальная, но на иктальных записях имеет место генерализованное затухание с последующей быстрой активностью в лобных или центральных областях во время тонического приступа. На этой стадии не наблюдается паттерн «вспышка–подавление». На 2-й стадии интериктальная ЭЭГ резко изменена, с двусторонним или генерализованным замедлением, со спайками или полиспайками. На этой стадии о наличии паттерна «вспышка–подавление» сообщалось редко. На 3-й стадии на интериктальной ЭЭГ имеет место диффузное высокоамплитудное дельта-замедление с псевдопериодическими всплесками спайков, полиспайков и комплексов «спайк–волна», которые максимальны в центральной, височной или височно-затылочной области
Результаты нейровизуализации	Для подтверждения диагноза <i>CDKL5-DEE</i> необходимо установить патогенный или вероятно патогенный вариант гена <i>CDKL5</i> (сообщалось о множественных мутациях данного гена у пациентов с <i>CDKL5-DEE</i> ). Данные о корреляции «генотип–фенотип» ограничены, однако миссенс-мутации могут коррелировать с несколько менее тяжелым расстройством, чем укороченные варианты гена
<b>3.4. Кластерная эпилепсия, связанная с мутацией в гене <i>PCDH19</i> (англ. <i>PCDH19</i> clustering epilepsy)</b>	
Эпидемиология	Данные о заболеваемости ограничены, но в одном исследовании сообщается об оценке заболеваемости в 1 случай на 42 тыс. живорождений. В больших когортах женщин с кластерами судорог, вызванными лихорадкой, частота патогенных вариантов гена <i>PCDH19</i> колеблется от 2% до 20%
Клиническая картина	Приступы обычно дебютируют в возрасте до 1 года, средний возраст составляет 10 мес (1,5–60 мес у девочек). Развитие и неврологический статус в начале заболевания не отклоняются от нормы. Окружность головы в норме
Течение заболевания	Приступы возникают кластерами, провоцируются лихорадкой и часто резистентны к АЭП. После первого десятилетия обычно происходит снижение частоты кластеров приступов независимо от лечения, а ремиссия может наступить по крайней мере у 1/4 больных, обычно в подростковом и зрелом возрасте. Признаки умственной отсталости и расстройств аутистического спектра, отмечаемые у 70% пациентов, появляются на 2-м году жизни и часто становятся наиболее значимыми симптомами после первого десятилетия жизни. Наблюдающиеся у 25% женщин с данным синдромом поведенческие расстройства с выраженной гиперактивностью и возможным психозом часто вызывают проблемы в подростковом и взрослом возрасте
Типы приступов	В начале эпилептические приступы носят очаговый характер, сопровождаются тоническим разгибанием плеч, отклонением головы и глаз, бледностью лица, выражением страха и криками, о которых сообщается у половины пациентов. Также могут наблюдаться атипичные абсансы. Приступы возникают в виде кластеров, часто связанных с лихорадкой, также имеются сообщения о возможности развития эпилептического статуса
Данные ЭЭГ	На интериктальной ЭЭГ регистрируется медленная фоновая активность с редкими фокальными спайками и медленными волнами, частота которых увеличивается во время кластеров. С возрастом фоновая активность может нормализоваться. У 1/3 пациентов наблюдается фотопароксизмальная реакция, и у некоторых отмечаются генерализованные вспышки спайк-волновой активности. Пароксизмальная активность, зарегистрированная на иктальной ЭЭГ, часто возникает в височных областях, но также может наблюдаться в теменно-затылочных, лобных или центральных областях. В 1/2 случаев приступы кажутся фокальными, но на ЭЭГ плохо латерализованы или локализованы
Результаты нейровизуализации	В начале заболевания МРТ обычно в норме
Данные генетических исследований	Первоначально патогенные варианты гена <i>PCDH19</i> были обнаружены в больших родословных, в которых эпилепсию и умственную отсталость имели только женщины (эпилепсия у женщин с умственной отсталостью). В настоящее время примерно половина зарегистрированных случаев приходится на мутации <i>de novo</i> . Хотя ген <i>PCDH19</i> расположен на Xq22, это состояние имеет необычный сцепленный с X-хромосомой тип наследования, не затрагивающий передающих его мужчин. Поражаются только гетерозиготные женщины и «мозаичные» мужчины из-за предполагаемой клеточной интерференции. На сегодняшний день известно о нескольких болеющих мужчинах с подобным фенотипом (в научной литературе описано 9 таких случаев). <i>SMC1A-DEE</i> может имитировать кластерную эпилепсию <i>PCDH19</i> и проявляться длительными кластерами множественных фокальных и генерализованных приступов, устойчивых к АЭП, иногда длящихся несколько дней. Младенцы с этим расстройством имеют тяжелую энцефалопатию развития и легкие дисморфические черты
Результаты других исследований	Стойких метаболических нарушений не обнаружено
<b>3.5. Синдром недостаточности переносчика глюкозы 1-го типа (англ. <i>glucose transporter 1 deficiency syndrome, GLUT1DS</i>)</b>	
Эпидемиология	Расчетная частота <i>GLUT1DS</i> , проявляющаяся эпилепсией в младенчестве, составляет 1 случай на 24 тыс. живорождений. Тем не менее синдром в целом может быть более распространенным, поскольку пациенты могут проявляться в более позднем детском возрасте и с симптомами, отличными от судорог

## Приложение А1 (продолжение). Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве

Клиническая картина	У младенцев может быть множество различных типов приступов, но генерализованные приступы встречаются чаще, чем фокальные. GLUT1DS следует подозревать у любого ребенка с эпилепсией и двигательными расстройствами. В анамнезе могут быть судороги, связанные с голоданием или появляющиеся ранним утром. Другие ключи к диагностике включают саккады в раннем младенчестве, состоящие из быстрых разнонаправленных движений глаз, сопровождаемых движениями головы в том же направлении, микроцефалию в 50% случаев или замедление темпов роста головы. Диагноз подтверждается люмбальной пункцией, выявляющей низкий уровень глюкозы с нормальным или низким уровнем лактата в СМЖ после 4–6-часового голодания на фоне нормального уровня глюкозы в крови. При GLUT1DS значения 5-го перцентиля уровня глюкозы в СМЖ находятся в диапазоне от 1,8 до 2,9 ммоль/л, а значения соотношения уровня глюкозы в СМЖ и плазме – в диапазоне от 0,41 до 0,510. При наличии высокотипичного фенотипа с патогенным вариантом гена <i>SLC2A1</i> люмбальная пункция может не понадобиться. При эпилепсии с поздним началом, связанной с GLUT1DS, уровень глюкозы в СМЖ может быть не таким низким
Течение заболевания	Приступы варьируют по частоте от нескольких в день до нескольких в год и устойчивы к АЭП. Частота приступов имеет тенденцию к снижению в детстве и взрослой жизни, когда на первый план могут выступать умственная отсталость, двигательные расстройства и мигрень. Полностью контролировать судороги способна кетогенная диета с адекватным кетозом. Хотя данная терапия может минимизировать дальнейшее снижение когнитивных функций, многие пациенты все же имеют умственную отсталость различной степени
Типы приступов	Генерализованные приступы обычно бывают миоклоническими, миоклоническо-атоническими, генерализованными тонико-клоническими, атипичными или ранними абсансами. Пациентам с абсансами с ранним началом (в возрасте до 4 лет), часто с миоклоническим компонентом, следует проводить люмбальную пункцию и генетическое исследование. Кроме того, данный синдром следует рассматривать у лиц с эпилепсией с миоклоническо-атоническими приступами или фармакорезистентной абсансной эпилепсией, особенно при наличии когнитивных нарушений. Также сообщалось об эпилептических спазмах и генерализованном тонико-клоническом эпилептическом статусе у пациентов с GLUT1DS
Данные ЭЭГ	Интериктальная ЭЭГ часто в норме. Имеются некоторые данные о возрастных изменениях с очаговым или генерализованным замедлением фоновой ритмики в младенчестве, с прерывистыми фокальными или генерализованными спайками с последующими медленными волнами или без них. У детей старше 2 лет наблюдается генерализованная спайк-волновая активность частотой 2,5–4 Гц. Поскольку глюкоза проходит сквозь гематоэнцефалический барьер, в некоторых случаях предприандиальные нарушения на ЭЭГ могут уменьшиться при приеме пищи во время записи, а фоновая ритмика может быть менее аномальной на кетогенной диете
Результаты нейровизуализации	Приблизительно у 25% пациентов при нейровизуализации выявляются аномалии, включая гиперинтенсивность подкорковых U-волокон, выступание периваскулярных пространств Вирхова, выступающие желудочки и отставание в миелинизации относительно возрастной нормы. Позитронно-эмиссионная томография с <sup>18</sup> F-дезоксиглюкозой может показать специфические признаки визуализации, включая снижение сигнала от коры головного мозга, мозжечка и таламуса с очевидным повышением уровня глюкозы в стриатуме
Данные генетических исследований	Анализ последовательности генов выявляет гетерозиготные и, реже, рецессивные патогенные варианты <i>SLC2A1</i> в 81–89% случаев. Еще в 11–14% случаев делеции или дупликации в гене могут быть идентифицированы с помощью мультиплексной зависимой от лигирования амплификации зонда и хромосомного микроматричного анализа. При очень характерном клиническом фенотипе, но без диагностически значимых результатов люмбальной пункции и генетического тестирования следует рассмотреть возможность проведения других исследований, включая тесты на поглощение эритроцитами и измерение содержания переносчика глюкозы 1-го типа на поверхности эритроцитов
<b>3.6. Синдром Штурге-Вебера (англ. Sturge-Weber syndrome, SWS)</b>	
Эпидемиология	Частота составляет от 1 случая на 20 тыс. до 1 случая на 50 тыс. живорождений. У пациентов с «винным пятном» на лице, на лбу и/или верхнем веке риск развития составляет 20–70%
Клиническая картина	Диагноз SWS подозревается при рождении у новорожденных с наличием «винного пятна» на лице, покрывающего лоб и/или верхнее веко. Тщательный осмотр под линией роста волос важен для обнаружения менее заметных поражений. МРТ с контрастным усилением позволяет обнаружить лептоменингеальную ангиому в возрасте до 3 мес. В редких случаях ангиома на лице может отсутствовать. Судороги обычно являются первым проявлением, они возникают в среднем в возрасте 6 мес у 75–85% пациентов. Сообщалось также о редких случаях начала приступов во взрослом возрасте. Помимо эпилепсии у 40–60% пациентов с данным синдромом развивается глаукома с риском раннего ухудшения зрения
Течение заболевания	Заболевание очень вариабельно, но обычно характеризуется прогрессирующим течением с возрастными неврологическими проявлениями. Ранние признаки в младенчестве включают эпилепсию, гемипарез, задержку психомоторного развития и инсультоподобные проявления. Более поздние признаки и симптомы в школьном возрасте включают головные боли, трудности в учебе и расстройства поведения. Во взрослом возрасте психическое расстройство, включая депрессию, могут быть значительными, а эпилепсия и инсультоподобные проявления могут продолжаться на протяжении всей жизни. Раннее начало приступов (в возрасте до 12 мес), высокая частота приступов и фармакорезистентность являются наиболее надежными предикторами неблагоприятного исхода. Обширное одно- или двустороннее внутрочерепное поражение связано с более ранним началом судорог и худшим когнитивным развитием по сравнению с односторонней лептоменингеальной ангиомой. У пациентов с односторонним поражением и фармакорезистентностью необходимо выполнить оценку на предмет возможности оперативного лечения
Типы приступов	Первые приступы обычно фокальные моторные. Также часты фокальные вегетативные приступы с различной степенью нарушения сознания. Судороги могут быть незаметными, и их своевременное распознавание является важным, поскольку часто с течением времени могут возникать длительные судороги и эпилептический статус. Примерно в 30% случаев судороги могут начинаться во время фебрильных эпизодов, и в любом возрасте существует повышенная вероятность возникновения судорог при лихорадке. Также сообщалось об инфантильных спазмах, миоклонических атонических судорогах и геластических приступах. Обычное явление – возникновение групп приступов после длительного периода их отсутствия (40% случаев). Из-за высокой частоты судорог с ранним началом и их потенциального вредного воздействия на развивающийся мозг рекомендуется обучение родителей раннему распознаванию судорог и составлению индивидуальных планов экстренной помощи, включая использование терапии бензодиазепинами для экстренной помощи

**Приложение А1 (окончание). Эпилептические синдромы с началом в неонатальном периоде и младенчестве**

Данные ЭЭГ	На ЭЭГ характерно асимметричное снижение амплитуды и замедление фоновой активности над пораженным полушарием. Однако фоновая ритмика в течение первого года жизни может быть нормальной. Интериктальные эпилептиформные аномалии могут появиться позже и состоять из фокальных острых волн или частых всплеск-спайк-волновой активности. Такие межприступные эпилептиформные аномалии до начала приступа могут быть полезным маркером для выявления пациентов с данным синдромом, которые подвержены риску развития эпилепсии. Иктальная активность варьирует в зависимости от очага припадка
Результаты нейровизуализации	Прямая визуализация лептоменингеального усиления на МРТ головного мозга с контрастным усилением подтверждает диагноз SWS. Обнаружение может быть сложной задачей у очень маленьких детей. Другие особенности визуализации, такие как ипсилатеральное увеличение сосудистых сплетений, увеличение трансдуллярных вен и укорочение белого вещества на T2, могут помочь в постановке диагноза. Со временем появляются корковые кальцификации и церебральная атрофия
Данные генетических исследований	Изолированное «винное пятно» и SWS имеют общую генетическую этиологию с соматическим мозаичным патогенным вариантом, недавно идентифицированным в гене <i>GNAQ</i>
<b>3.7. Геластические приступы с гипоталамической гамартомой (англ. gelastic seizures with hypothalamic hamartoma, GF-HH)</b>	
Эпидемиология	В одном исследовании задокументирована распространенность гамартумы гипоталамуса с геластическими приступами с частотой 0,5 случая на 100 тыс. человек в возрасте до 20 лет
Клиническая картина	Примерно в 85% случаев дебют приходится на 1-й год жизни. В меньшей части случаев заболевание может начаться в раннем и среднем детском возрасте. Половой предрасположенности нет. Неврологический статус в норме, однако общий медицинский осмотр может выявить признаки преждевременного полового созревания
Течение заболевания	Эпилепсия, вызванная гамартомой гипоталамуса, устойчива к АЭП. В большинстве случаев со временем наблюдается прогрессирование с развитием фокального нарушения сознания и генерализованных приступов. У некоторых пациентов могут развиваться тонические, атонические или атипичные абсансы, указывающие на синдром Леннокса–Гастро. Хирургическое лечение гамартумы гипоталамуса может смягчить данную неблагоприятную эволюцию. В начале заболевания когнитивные функции, как правило, без патологии, но со временем обычно наблюдается плато или регресс развития. У детей также могут развиваться прогрессирующие поведенческие расстройства, включая агрессию, импульсивность, гиперактивность и расстройства аутистического спектра
Типы приступов	Геластические приступы являются отличительным типом приступов и обязательными для постановки данного диагноза. Они наблюдаются в дебюте и кратковременны, обычно длятся менее 1 мин. Они состоят из механического и безрадостного смеха, неуместного в контексте общения. Сознание часто не нарушено, постиктальная спутанность сознания отсутствует. Частота приступов высока, обычно несколько раз в день, при этом приступы могут группироваться. Приступы с одной лишь улыбкой, но без характерного безрадостного смеха, не являются геластическими. Также могут присутствовать дакритические припадки, характеризующиеся стереотипным слезотечением, рыданиями, гримасами или криками, неуместными в контексте. Сочетание геластических и дакритических приступов у одного и того же пациента особенно характерно для гамартумы гипоталамуса. Другие типы приступов, которые могут возникать, включают фокальные приступы с симптоматикой лобных или височных долей и, редко, эпилептические спазмы. Позднее в детском возрасте могут развиваться тонические и дроп-атаки, а также атипичные абсансы
Данные ЭЭГ	Фоновая ритмика обычно нормальная. Интериктальные разряды, как правило, появляются после периода младенчества и в начале чаще всего наблюдаются в височных областях, хотя в любой области могут присутствовать фокальные спайки. У детей с инфантильными спазмами может проявляться картина гипсаритмии. К более позднему детскому возрасту в дополнение к фокальным или мультифокальным разрядам могут возникать генерализованные медленные спайк-волны или генерализованные спайки или спайк-волны. Иктальные записи геластических приступов могут не отражать никаких изменений или, напротив, демонстрировать неявные и неспецифические изменения, такие как уменьшение амплитуды или снижение частоты интериктальных спайков. При скальповой ЭЭГ может показаться, что приступы локализованы в височной или лобной области. Тем не менее глубинные электроды в гамартоме подтвердят, что первичным очагом является она и, таким образом, операция должна быть нацелена на гамартому, а не на фокальную височную или фронтальную резекцию. В более позднем детском возрасте у пациентов с генерализованными типами приступов будет иметь место генерализованное начало приступов
Результаты нейровизуализации	На МРТ визуализируется поражение на ножке или между ножкой воронки спереди и сосцевидными телами сзади. Поражения обычно изоинтенсивны или слегка гипоинтенсивны по отношению к серому веществу при T1-взвешенных исследованиях и гиперинтенсивны при T2-взвешенных исследованиях. Как правило, поражения не усиливаются контрастом. В случае подозрения на геластические приступы следует получить тонкие срезы гипоталамической области на МРТ
Данные генетических исследований	Большинство случаев спорадические. Примерно в 5% случаев имеется синдром Паллистера–Холла с патогенным вариантом гена <i>GLI3</i>
Дифференциальный диагноз	– Геластические приступы не всегда связаны с гамартомами гипоталамуса, но могут возникать из других очагов (чаще всего височных и лобных). У пациентов без гамартом гипоталамуса следует провести МРТ по эпипротоколу для оценки других структурных поражений – Сложные стереотипы – Инфантильное самоудовлетворение

**Примечание.** ЭЭГ – электроэнцефалография; АЭП – антиэпилептические препараты; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭМГ – электромиография; СМЖ – спинномозговая жидкость.

**Первоисточник:**

Zuberi S.M., Wirrell E., Yozawitz E., et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63 (6): 1349–97.  
<https://doi.org/10.1111/epi.17239>.

Адаптированный перевод; со ссылками на список литературы можно ознакомиться в первоисточнике.