

Определение и классификация эпилепсии. Проект Международной противоэпилептической лиги по классификации и дефиниции эпилептических синдромов от 2021 г.

К.Ю. Мухин^{1, 2}, О.А. Пылаева^{1, 2}, В.С. Какаulina¹, М.Ю. Бобылова^{1, 2}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

В статье представлены обновленные, измененные диагностические критерии эпилептических синдромов, предложенные консенсусом экспертов рабочей группы по нозологии и дефиниции (Nosology and Definitions Taskforce) Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) в 2021 г. Действующая в настоящее время классификация эпилептических синдромов была утверждена еще в 1989 г. Проект ILAE по новой классификации и дефиниции эпилептических синдромов – результат огромной многолетней коллективной работы многих экспертов в области эпилептологии со всего мира. Проект новой классификации эпилептических синдромов представлен на сайте ILAE для широкого обсуждения. Он включает 4 основных раздела: 1) классификация и дефиниция эпилептических синдромов в неонатальном и младенческом возрасте; 2) классификация и дефиниция эпилептических синдромов с началом в детском возрасте; 3) классификация и дефиниция эпилептических синдромов с началом в разные возрастные периоды; 4) классификация и дефиниция эпилептических синдромов идиопатической генерализованной эпилепсии. Каждый блок классификации базируется на тщательном анализе данных литературы и клинического опыта экспертов. Основная цель – идентифицировать эпилептические синдромы на основании классификации форм эпилепсии и типов эпилептических приступов 2017 г.; выделить характерные признаки каждого синдрома для улучшения клинической диагностики. Для каждого синдрома представлены эпидемиология, клиническое течение, типы приступов, электроэнцефалографические признаки, особенности нейровизуализации, генетические исследования, а также дифференциальная диагностика с другими эпилептическими синдромами и различными неэпилептическими состояниями. Выделены «обязательные критерии диагностики», необходимые для установления диагноза, а также «настораживающие признаки», которые лишь в редких случаях могут встречаться при данном синдроме, но не являются критериями исключения. Особое внимание уделено признакам, которые не должны присутствовать при данном синдроме и являются критериями его исключения. При установлении критериев каждого эпилептического синдрома рабочая группа основывалась на самых последних данных литературы, включая интернет-ресурсы и мнение экспертов в области эпилептологии. Международная классификация должна применяться специалистами всего мира. Она должна содержать ясную, четкую и простую для понимания терминологию; язык описания синдромов должен быть простым и понятным.

С учетом современных научных знаний в рамках Проекта новой классификации пересмотрены дефиниции хорошо известных электроклинических эпилептических синдромов и предложена концепция детерминирования эпилептических синдромов в зависимости от этиологии (включая те синдромы, при которых патогенные мутации в различных генах или структурные изменения имеют четкую корреляцию с определенным электроклиническим синдромом). Представлен новый класс эпилептических синдромов со специфической этиологией, которая включает генетические, генетически-метаболические, структурные и генетически-структурные причины. Проект классификации не затрагивает вопросы терапии эпилептических синдромов, однако для некоторых синдромов указаны антиэпилептические препараты, которые наиболее эффективны или вызывают аггравацию. Мощной мотивацией к включению этиологических принципов в основу классификации служат перспектива дальнейшего развития таргетных методов генной терапии и одобрение на основании рандомизированных клинических исследований антиэпилептических препаратов, специфичных для лечения определенных эпилептических синдромов.

В заключении статьи авторы представляют обсуждение Проекта классификации, в рамках которого излагают свои идеи, комментарии, предложения и замечания.

Цель нашей статьи – подробное ознакомление широкого круга специалистов с новым Проектом классификации. Помимо подробного освещения положений Проекта статья содержит детальное изложение существующих

в настоящее время принципов классификации эпилепсии и эпилептических приступов. Также представлено обсуждение с комментариями авторов по Проекту новой классификации.

Ключевые слова: эпилепсия, заболеваемость, распространенность, эпилептический приступ, классификация эпилептических приступов

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Международной противэпилептической лиги по классификации и дефиниции эпилептических синдромов от 2021 г. Русский журнал детской неврологии 2022;17(1):6–95. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95.

Classification and definition of epilepsy. Position paper by the International League Against Epilepsy on Nosology and Definitions of Epilepsy Syndromes dated 2021

K. Yu. Mukhin^{1, 2}, O.A. Pylaeva^{1, 2}, V.S. Kakaulina¹, M. Yu. Bobylova^{1, 2}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia

Contacts: Konstantin Yuryevich Mukhin center@epileptologist.ru

This article presents updated and revised diagnostic criteria for epilepsy syndromes proposed in 2021 by the Nosology and Definitions Taskforce of the International League Against Epilepsy (ILAE). The current classification of epilepsy syndromes was developed in 1989. The new ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes is a result of huge work of many experts from all over the world. The draft of the new classification is presented on the ILAE website for wide discussion. It includes 4 main sections: 1) classification and definition of epilepsy syndrome with onset in neonates and infants; 2) classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood; 3) classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age; 4) definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes. Each section is based on a thorough analysis of literature and clinical experience of experts. Its main purpose is to identify epilepsy syndromes using the 2017 ILAE classification of epilepsy forms and types of epileptic seizures, as well as to identify specific characteristics of each syndrome to improve clinical diagnosis. For each syndrome, the document provides the details on its epidemiology, clinical manifestations, types of seizures, electroencephalographic features, neuroimaging signs, genetic examination, as well as differential diagnosis with other epilepsy syndromes and various non-epileptic conditions. It introduces mandatory criteria that must be present in order to diagnose the syndrome and alert criteria that are absent in the vast majority of cases within a syndrome, but rarely can be seen. Particular attention is paid to exclusionary criteria that must be absent in order to diagnose the syndrome. When developing the criteria for each epilepsy syndrome, the ILAE Task Force used the latest literature data, including Internet resources and the opinion of experts in this area. The international classification should be applied by specialists from all over the world. It should contain clear and easy-to-understand definitions; the language should be simple and understandable.

The new ILAE classification demonstrates revised definitions of well-known electroclinical epilepsy syndromes and proposes a new concept of defining epilepsy syndromes by their etiology (including those syndromes in which pathogenic mutations or structural changes correlate significantly with certain electroclinical phenotype). It also introduces a new etiology-defined class of epilepsy syndromes characterized by specific genetic, metabolic, and structural causes. The document does not cover therapy for epilepsy syndromes; however, for some of them, it specifies the most effective or potentially aggravating antiepileptic drugs. The prospect of further targeted gene therapies development and approval of antiepileptic drugs specific for certain epilepsy syndromes after randomized clinical trials had served as a powerful motivation to introduce the concept of epilepsy syndromes determined primarily by etiology.

In conclusion, the authors discuss the Classification and Definition of Epilepsy Syndromes, propose their ideas, comments, suggestions, and observations.

This article aims to familiarize a wide range of specialists with the new ILAE classification and its details. In addition to a detailed description of the abovementioned document, the article provides information on the currently existing classification principles for epilepsy and epileptic seizures. There is also a discussion with the authors' comments on the ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes.

Key words: epilepsy, incidence, prevalence, epileptic seizure, classification of epileptic seizures

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaulina V.S., Bobylova M.Yu. Classification and definition of epilepsy. Position paper by the International League Against Epilepsy on Nosology and Definitions of Epilepsy Syndromes dated 2021. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(1):6–95. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95.

Часть I. Эволюция классификации эпилепсии. Изменения принципов классификации в Проекте Международной противоэпилептической лиги по классификации и дефиниции эпилептических синдромов 2021 г.

Классификация любого заболевания необходима для унификации терминологии и установления точного единообразного диагноза. При этом подразумевается, что международная классификация является обязательной для применения специалистами всего мира. В отношении эпилепсии основные дефиниции, глоссарий, классификации эпилептических приступов и эпилептических синдромов принимаются Международной противоэпилептической лигой (далее — Лига).

В 2017 г. была принята международная классификация эпилептических приступов, унифицированы подходы к диагностике эпилепсии и утверждена этиологическая классификация различных форм эпилепсии (I.E. Scheffter и соавт., 2017). Все эпилептические приступы были разделены на приступы с фокальным, генерализованным и неизвестным началом; моторные и немоторные; с нарушением сознания (осознанности) и с его сохранностью (R.S. Fisher и соавт., 2017). Впервые было показано, что целый ряд одинаковых по названию эпилептических приступов может иметь как фокальное, так и генерализованное начало. Однако Лига предложила дефиницию генерализованных приступов очень обтекаемо: «*Приступ, исходящий из некоторой области головного мозга с быстрым распространением и билатеральным захватом нейрональных сетей. Приступы могут начинаться и локально, но эта локализация и латерализация не постоянная, а варьирует от приступа к приступу. Генерализованные приступы могут быть и асимметричными*».

Первым этапом в диагностике эпилепсии является установление типа эпилептических приступов согласно классификации 2017 г. Второй этап — установление формы эпилепсии:

1. Генерализованная.
2. Фокальная.
3. Имеющая черты генерализованной и фокальной.
4. Неизвестная.

Следующий уровень диагностики — установление диагноза конкретного эпилептического синдрома. Предыдущая одобренная классификация эпилептических синдромов датирована 1989 г., т. е. она была принята 32 года назад! И сейчас, в 2021 г., Лига представила для обсуждения проект новой классификации эпилептических синдромов¹. Представлены обновленные, изменен-

ные диагностические критерии эпилептических синдромов, предложенные консенсусом экспертов рабочей группы по нозологии и дефиниции (Nosology and Definitions Task-force) Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) (2017–2021) (E. Hirsch и соавт., 2021; R.M. Pressler и соавт., 2021; K. Riney и соавт., 2021; N. Specchio и соавт., 2021; E.C. Wirrell и соавт., 2021; S.M. Zuberi и соавт., 2021).

При диагностике эпилепсии необходимо указывать ее этиологию. Все формы эпилепсии подразделяются на 5 основных этиологических групп + неизвестная причина (I.E. Scheffter и соавт., 2017):

1. Структурная.
2. Генетическая.
3. Инфекционная.
4. Метаболическая.
5. Иммунная.
6. Неизвестная.

В диагнозе необходимо указывать и сопутствующие (коморбидные) эпилепсии заболевания.

Таким образом, согласно современным представлениям, диагноз эпилепсии должен базироваться на 5 основных позициях (I.E. Scheffter и соавт., 2017):

1. Тип эпилептических приступов.
2. Форма эпилепсии.
3. Эпилептический синдром.
4. Этиология эпилепсии.
5. Сопутствующие заболевания.

Проект Лиги по классификации и дефиниции эпилептических синдромов — результат коллективной работы многих экспертов в области эпилептологии по всему миру. Он включает 4 основных раздела (E. Hirsch и соавт., 2021; R.M. Pressler и соавт., 2021; K. Riney и соавт., 2021; N. Specchio и соавт., 2021; E.C. Wirrell и соавт., 2021; S.M. Zuberi и соавт., 2021):

1. Классификация и дефиниция эпилептических синдромов в неонатальном и младенческом возрасте.
2. Классификация и дефиниция эпилептических синдромов с началом в детском возрасте.
3. Классификация и дефиниция эпилептических синдромов с началом в разные возрастные периоды.
4. Классификация и дефиниция эпилептических синдромов идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ).

В рамках нового Проекта классификации 2021 г. (E. Hirsch и соавт., 2021; R.M. Pressler и соавт., 2021; K. Riney и соавт., 2021; N. Specchio и соавт., 2021; E.C. Wirrell и соавт., 2021; S.M. Zuberi и соавт., 2021) Лига предлагает очень короткое и емкое определение эпилептического синдрома: «*Характерная совокупность клинических и электроэнцефалографических признаков,*

¹Proposed Classification and Definition of Epilepsy Syndromes. Доступно по: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/proposed-classification-and-definition-of-epilepsy-syndromes>.

часто обусловленных определенной этиологией (структурная, генетическая, метаболическая, иммунная и инфекционная)».

Все эпилептические синдромы сгруппированы в зависимости от возраста дебюта. Они идентифицируются на основании характерных типов эпилептических приступов, формы эпилепсии, данных электроэнцефалограммы (ЭЭГ), наличия или отсутствия признаков энцефалопатии развития и эпилептической (ЭРЭ). Диагноз эпилептического синдрома часто подразумевает определенный прогноз заболевания и особые подходы к терапии.

Шаблон описания каждого эпилептического синдрома включает следующие пункты:

1. *Эпидемиология.*
2. *Клиническая картина.* Возраст дебюта приступов (средний и вариации); гендерное соотношение; данные анамнеза, включая антенатальный и перинатальный периоды; предшествующие фебрильные приступы; данные по развитию и когнитивным функциям, а также особенности неврологического статуса.
3. *История развития эпилепсии (течение заболевания),* включая эволюцию синдромов, ответ на терапию и другие методы лечения; вероятность достижения ремиссии и риск специфической коморбидности.
4. *Типы приступов:* обязательные, типичные, возможные в некоторых случаях, а также приступы исключения (которых не должно быть при данном синдроме).
5. *Данные ЭЭГ,* включая основную активность, межприступную эпилептиформную активность, иктальные ЭЭГ-паттерны и провоцирующие факторы. Отмечено, что эпизодические фокальные и генерализованные эпилептиформные разряды могут встречаться у небольшой части населения. Например, 0,7–2,0 % детей без эпилепсии имеют специфические центрально-темпоральные спайки, связанные с возрастзависимой фокальной эпилепсией, а примерно в 3,6 % случаев у людей без эпилепсии обнаруживаются генерализованные пик-волновые разряды на ЭЭГ. Таким образом, обнаружение на ЭЭГ подобных аномалий должно быть интерпретировано только в соответствии с полными клинико-электроэнцефалографическими данными.
6. *Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ).*
7. *Данные генетических исследований.*
8. *Другие лабораторные данные,* представляющие значимую информацию.
9. *Дифференциальный диагноз.*

В задачи рабочей группы по классификации и терминологии не входят рекомендации по лечению при отдельных эпилептических синдромах. Это особый вопрос, который должен быть изучен на основе методов доказательной медицины. Однако для некоторых

синдромов указаны антиэпилептические препараты (АЭП), которые наиболее эффективны или вызывают аггравацию.

При установлении критериев каждого эпилептического синдрома рабочая группа основывалась на самых последних данных литературы, включая интернет-ресурсы и мнение экспертов в области эпилептологии. С использованием метода Дельфи (*метод Дельфи является методом прогноза, при котором с помощью анкет проводится индивидуальный опрос экспертов в несколько этапов, вплоть до момента решения поставленной задачи, при условии отсутствия личного общения между экспертами*), для каждого синдрома были выделены следующие группы признаков:

1. *Обязательные критерии.* Они составляют характерную картину синдрома и должны всегда присутствовать. Если обязательных критериев нет, данный синдром не может быть диагностирован.
2. *Настораживающие признаки.* Признаки, которые в подавляющем большинстве случаев должны отсутствовать при данном синдроме, но могут иметь место у отдельных пациентов. Настораживающие признаки сами по себе не могут являться критерием исключения синдрома, но заставляют клинициста серьезно подумать, не нужно ли провести дополнительные исследования, чтобы уточнить диагноз. Чем больше присутствует настаораживающих симптомов, тем меньше уверенности в правильности диагноза конкретного синдрома.
3. *Критерии исключения.* Признаки, которые при данном эпилептическом синдроме должны отсутствовать. Если у пациента имеются критерии исключения, диагноз конкретного синдрома не может быть установлен.

При диагностике отдельных эпилептических синдромов Лига вводит 2 новых термина:

1. *Синдромы в развитии* (в процессе развития, в динамике). Этот термин должен применяться для обозначения отдельных (но далеко не всех) эпилептических синдромов, у которых в начале заболевания отсутствуют обязательные критерии, и они появляются в процессе развития синдрома (в развернутой стадии). Типичный пример — энцефалит Кожевникова—Расмуссена в начале заболевания до появления характерных изменений по данным МРТ.
2. *Синдромы без лабораторного подтверждения.* Данный термин допустим для применения только в странах «с ограниченным диагностическим оснащением», с отсутствием доступа или ограниченным доступом к ЭЭГ, МРТ и другим методам исследования. В развитых странах, если этого требуют диагностические критерии синдрома, выполнение данных исследований остается обязательным. Указывается, что для отдельных эпилептических синдромов точная диагностика остается невозможной

без применения арсенала дополнительных методов обследования.

В результате проведенной работы Лиги все эпилептические синдромы были систематизированы на основе возраста дебюта приступов и формы эпилепсии:

1. Генерализованные эпилептические синдромы.
2. Фокальные эпилептические синдромы.
3. Эпилептические синдромы, имеющие черты как фокальных, так и генерализованных (комбинированные).
4. Эпилептические синдромы, включающие ЭРЭ.

Предлагается включить в классификацию эпилептических синдромов формы эпилепсии со специфической этиологией, если в большинстве случаев заболевание имеет четкие признаки, которые вызываются единственным этиологическим фактором. Это могут быть генные мутации, специфические структурные повреждения мозга, нарушение обмена веществ, специфические нейрональные антитела или инфекционный возбудитель. При некоторых синдромах проявления заболевания существенно зависят от возраста пациентов; обычно максимальная выраженность симптомов наблюдается в более раннем возрасте. Предполагается включить в группу структурных фокальных эпилепсий, вызванных единственным этиологическим фактором, следующие синдромы:

1. Мезиальную височную эпилепсию с гиппокампальным склерозом.
2. Энцефалит Расмуссена (в нашей стране — *энцефалит Кожевникова—Расмуссена*).
3. Геластические приступы при гипоталамической гамартоме.
4. Эпилепсию с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией.

Правильная и своевременная диагностика данных синдромов очень важна, так как они являются потенциально курабельными с помощью специфических методов хирургического лечения эпилепсии. Мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом и энцефалит Кожевникова—Расмуссена включены в группу эпилептических синдромов с варибельным возрастом дебюта, эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией — в группу синдромов с дебютом в детском возрасте, а геластические приступы с гамартомой гипоталамуса — в группу с началом в неонатальном и младенческом возрасте.

Существует также большая группа ген-специфичных эпилептических синдромов, характеризующихся особыми клинко-электроэнцефалографическими проявлениями, которые обусловлены патогенными мутациями в 1 определенном гене (S. Мауо и соавт., 2021). В качестве примера могут быть приведены различные мутации, многие из которых сопровождаются ЭРЭ: *CDKL5*-ЭРЭ; *PCDH19*-эпилепсия с серийными

приступами; *GLUT1*-ЭРЭ и *KCNQ2*-ЭРЭ. Эти формы в основном включены в раздел эпилептических синдромов с дебютом в неонатальном и младенческом возрасте. Вся эта большая группа эпилептических синдромов со специфической этиологией постоянно увеличивается, и рабочая комиссия Лиги рассматривает, следует ли включать новые формы в классификацию. Так, Лига исключила аутоиммунные эпилепсии, кроме энцефалита Расмуссена, так как при этих формах обычно возникают острые симптоматические приступы.

Еще один вопрос: как сохранить группу из 4 синдромов ИГЭ внутри огромной группы генетических генерализованных эпилепсий (ГГЭ)? В 2017 г. Лига однозначно отказалась от термина «идиопатическая эпилепсия», заменив его, без альтернативы, общим термином «генетическая генерализованная эпилепсия» (I. E. Scheffer и соавт., 2017). В настоящее время стало понятно, что подавляющее большинство (если не все) эпилептические синдромы с генерализованными приступами предполагают генетическую этиологию. ИГЭ представляет вполне очерченную подгруппу в рамках ГГЭ. Лига оставляет термин «идиопатическая генерализованная эпилепсия» исключительно для 4 синдромов:

1. Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ).
2. Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ).
3. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ).
4. Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭГСП).

Идиопатическая генерализованная эпилепсия выделена в особую подгруппу по следующим причинам:

1. Это наиболее распространенная форма среди всех ГГЭ.
2. ИГЭ в целом имеет хороший прогноз по медикаментозному контролю приступов.
3. ИГЭ никогда не трансформируется в ЭРЭ.
4. Существует взаимосвязь между ДАЭ, ЮАЭ и ЮМЭ. Некоторые клинко-электроэнцефалографические признаки являются схожими для данных синдромов. С возрастом возможна трансформация из одного синдрома в другой в рамках ИГЭ. Например, ДАЭ может с возрастом эволюционировать в ЮМЭ.
5. Все синдромы ИГЭ имеют схожие ЭЭГ-признаки: нормальная активность фона; разряды генерализованной 3–6 Гц пик- и/или полипик-волновой активности, которые могут активироваться при гипервентиляции и ритмической фотостимуляции (РФС).

Сейчас установлено, что существует генетическое родство между ИГЭ и ГГЭ с наличием некоторых общих генов. Стало очевидным, что генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (ГЭФС+) имеет также некоторые общие гены с группой ИГЭ, но существенно отличается от нее по клинической

картине, в частности по возможному наличию фокальных приступов. Вместе с тем многие формы ГГЭ не имеют четких критериев какого-либо отдельного синдрома. В том случае, если пациент имеет на ЭЭГ типичную картину с нормальным фоном, генерализованную пик-, полипик-волновую активность 3–6 Гц с активацией при гипервентиляции или РФС, а также хороший ответ приступов на адекватные АЭП и отсутствие признаков трансформации в энцефалопатию развития и эпилептическую, но при этом клинически его нельзя отнести ни к одному из 4 синдромов ИГЭ, его следует включить в группу ГГЭ.

Некоторые синдромы, которые ранее входили в структуру ИГЭ, в настоящее время переведены в группу ГГЭ. С одной стороны, они имеют некоторое генетическое и клиническое родство с ИГЭ, с другой — признаки ЭРЭ. К этим синдромам ГГЭ относятся:

1. Миоклонически-атоническая эпилепсия.
2. Эпилепсия с миоклоническими абсансами.
3. Эпилепсия с миоклонией век.
4. Миоклоническая эпилепсия младенчества (может сочетаться с энцефалопатией развития).

В дополнение к этим эпилептическим синдромам ГЭФС+ с генерализованными приступами также может быть отнесена к ГГЭ, но следует учитывать, что при

данном синдроме наличие фокальных приступов не является исключением.

В процессе анализа данных у экспертов Лиги возникали вопросы, касающиеся критериев диагноза отдельных эпилептических синдромов. В отношении детской абсансной эпилепсии «наличие устойчивого унилатерального фокуса пик-волновой активности» было перемещено из разряда критериев исключения в разрядстораживающих симптомов. Это обусловлено тем, что некоторые пациенты с детской абсансной эпилепсией имеют на ЭЭГ также центрально-темпоральные спайки (доброкачественные эпилептические паттерны детства, ДЭПД).

Для мезиальной височной эпилепсии с гиппокампальным склерозом утверждение «полный и устойчивый контроль, достигнутый на фоне противосудорожной терапии» был убран из разделастораживающих признаков. Это обусловлено тем, что полный контроль над приступами в результате правильно подобранных АЭП вполне возможен при данном синдроме в течение многих лет, и вносить это в позитивные или негативные диагностические критерии не имеет смысла.

При возрастзависимых неонатальных и младенческих эпилептических синдромах утверждение «наличие в истории болезни сведений о перенесенных острых

Эпилептические синдромы, включенные в Проект классификации 2021 г.

Эпилептические синдромы с дебютом в неонатальном и младенческом возрасте:

- возрастзависимая неонатальная эпилепсия (семейная и несемейная) (ВЗНЭ-С и ВЗНЭ-НС);
- возрастзависимая младенческая эпилепсия (семейная и несемейная) (ВЗМЭ-С и ВЗМЭ-НС);
- возрастзависимая неонатальная и младенческая эпилепсия (семейная и несемейная) (ВЗНМЭ-С и ВЗНМЭ-НС);
- генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (ГЭФС+);
- миоклоническая эпилепсия младенчества (МЭМ);
- ранняя младенческая энцефалопатия развития и эпилептическая (ЭРЭ);
- эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами (ЭММФП);
- синдром инфантильных спазмов (СИС);
- синдром Драве;
- энцефалопатия развития и эпилептическая, связанная с мутацией в гене *KCNQ2*;
- пиридоксин-/пиридоксальфосфатзависимая энцефалопатия развития и эпилептическая;
- энцефалопатия развития и эпилептическая, связанная с мутацией в гене *CDKL5* (CDKL5-ЭРЭ);
- *PCDH19*-эпилепсия с серийными приступами;
- энцефалопатия развития и эпилептическая, связанная с недостаточностью транспортера глюкозы 1-го типа (GLUT1-ЭРЭ);
- синдром Штурге–Вебера;
- геластические приступы с гипоталамической гамартомой.

Эпилептические синдромы с дебютом в детском возрасте:

- возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками (ВЗЭ-ЦТС);
- возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами (ВЗЭ-ВП);
- детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами (ДЗЭ-ЗП);
- фотосенситивная затылочная эпилепсия (ФЗЭ);
- эпилепсия с миоклоническими абсансами (ЭМА);
- эпилепсия с миоклонией век (ЭМВ);
- миоклонически-атоническая эпилепсия (МАЭ);
- синдром Леннокса–Гасто (СЛГ);
- энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне (ЭРЭ-СВАС);
- эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (FIRE);
- эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (ННЭ).

Эпилептические синдромы с дебютом в различные возрастные периоды, включая подростковый и взрослый возраст:

- мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом (МВЭ-ГС);
- гипермоторная эпилепсия, связанная со сном (ГЭС);
- семейная фокальная эпилепсия с вариабельным фокусом (СФЭ-ВФ);
- эпилепсия со слуховыми приступами;
- эпилепсия с приступами, вызванными чтением (ЭЧ);
- энцефалит Расмуссена (энцефалит Кожевникова–Расмуссена, ЭКР);
- прогрессирующие миоклонические эпилепсии (ПМЭ).

Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ):

- детская абсансная эпилепсия (ДАЭ);
- юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ);
- юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ);
- эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭГСП).

состояниях, таких как внутримозговая инфекция, ишемический или геморрагический инсульт, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, выраженные метаболические нарушения» было перенесено из критериев исключения встораживающие признаки, так как эти факторы в отдельных случаях встречаются при данных синдромах. Также отмече-

но, что в «странах с ограниченными диагностическими возможностями» диагноз возрастзависимых неонатальных и младенческих эпилептических синдромов может быть установлен без проведения ЭЭГ и МРТ при условии, что другие диагностические критерии соблюдены и установлена положительная семейная история клинически схожих проявлений у родственников.

Эпилептические синдромы, включенные в Проект классификации 2021 г., систематизированные в зависимости от формы эпилепсии

Эпилептические синдромы с дебютом в неонатальном и младенческом возрасте

Эпилепсия фокальная:

- возрастзависимая неонатальная эпилепсия (семейная и несемейная) (ВЗНЭ-С и ВЗНЭ-НС);
- возрастзависимая младенческая эпилепсия (семейная и несемейная) (ВЗМЭ-С и ВЗМЭ-НС);
- возрастзависимая неонатальная и младенческая эпилепсия (семейная и несемейная) (ВЗНМЭ-С и ВЗНМЭ-НС).

Эпилепсия, имеющая черты фокальной и генерализованной:

- генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (ГЭФС+).

Эпилепсия генерализованная:

- миоклоническая эпилепсия младенчества (МЭМ).

Синдромы энцефалопатии развития и эпилептической:

- ранняя младенческая энцефалопатия развития и эпилептическая;
- эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами (ЭММФП);
- синдром инфантильных спазмов (СИС);
- синдром Драве.

ЭРЭ специфической этиологии:

- *KCNQ2-ЭРЭ* (энцефалопатия развития и эпилептическая, связанная с мутацией в гене *KCNQ2*);
- пиридоксин-/пиридоксальфосфатзависимая ЭРЭ;
- *CDKL5-ЭРЭ* (энцефалопатия развития и эпилептическая, связанная с мутацией в гене *CDKL5*);
- *PCDH19-эпилепсия* с серийными приступами;
- *GLUT1-ЭРЭ* (энцефалопатия развития и эпилептическая, связанная с недостаточностью транспортера глюкозы 1-го типа);
- синдром Штурге–Вебера;
- геластические приступы с гипоталамической гамартомой.

Эпилептические синдромы с дебютом в детском возрасте

Эпилепсия фокальная:

Возрастзависимые фокальные эпилепсии детского возраста (ВЗФЭД):

- возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками (ВЗЭ-ЦТС);
- возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами (ВЗЭ-ВП);
- детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами (ДЗЭ-ЗП).

Эпилепсия, имеющая черты фокальной и генерализованной:

- фотосенситивная затылочная эпилепсия (ФЗЭ).

Эпилепсия генерализованная:

- эпилепсия с миоклоническими абсансами (ЭМА);
- эпилепсия с миоклонией век (ЭМВ).

Синдромы энцефалопатии развития и эпилептической (ЭРЭ):

- миоклонически-атоническая эпилепсия (МАЭ);
- синдром Леннокса–Гастро (СЛГ);
- энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне (ЭРЭ-СВАС);
- эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (FIRE);
- эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (ННЭ).

Эпилептические синдромы с дебютом в различные возрастные периоды

Эпилепсия фокальная:

- мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом (МВЭ-ГС);
- гипермоторная эпилепсия, связанная со сном (ГЭС);
- семейная фокальная эпилепсия с вариабельным фокусом (СФЭ-ВФ);
- эпилепсия со слуховыми приступами (ЭСП).

Эпилепсия, имеющая черты фокальной и генерализованной:

- эпилепсия с приступами, вызванными чтением (ЭЧ).

Синдромы энцефалопатии развития и эпилептической (ЭРЭ):

- энцефалит Расмуссена (энцефалит Кожевникова–Расмуссена, ЭКР);
- прогрессирующие миоклонические эпилепсии (ПМЭ).

Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ)

Эпилепсия генерализованная:

- детская абсансная эпилепсия (ДАЭ);
- юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ);
- юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ);
- эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭГСП).

Часть II. Классификация и дефиниция эпилептических синдромов в неонатальном и младенческом возрасте

В этом разделе Проекта классификации эпилептических синдромов 2021 г. рассматриваются эпилептические синдромы с дебютом в неонатальном периоде (включая как доношенных, так и недоношенных детей) и младенческом возрасте (до 2 лет) (R.M. Pressler и соавт., 2021; S.M. Zuberi и соавт., 2021).

Достаточно высокая частота эпилепсии и распространенное ее сочетание с тяжелой сопутствующей патологией и высокой смертностью в данной возрастной группе обуславливает актуальность пересмотра принципов классификации и дефиниции эпилептических синдромов на основании сочетания электроклинических признаков и этиологии. Мощной мотивацией к включению этиологических принципов в основу классификации служат перспектива дальнейшего развития таргетных методов генной терапии и одобрение на основании рандомизированных клинических исследований АЭП, специфичных для лечения определенных синдромов младенчества.

Хотя у пациентов с эпилепсией существует достаточно сложная взаимосвязь между этиологией и клиническими проявлениями (одна причина может проявляться различными эпилептическими синдромами, а один эпилептический синдром может быть связан с разной этиологией), в ряде случаев специфическая этиология проявляется уникальным электроклиническим синдромом; и данные особенности требуют того, чтобы электроклинический синдром и его этиология рассматривались вместе при разработке плана лечения у всех пациентов.

С учетом современных научных знаний пересмотрены дефиниции хорошо известных электроклинических эпилептических синдромов и предложена концепция детерминирования эпилептических синдромов в зависимости от этиологии (в тех случаях, когда патогенные мутации в различных генах или структурные изменения имеют четкую корреляцию с определенным электроклиническим синдромом). Представлен новый класс эпилептических синдромов со специфической этиологией (которая включает генетические, генетически-метаболические, структурные и генетически-структурные причины), имеющих определенные подходы к терапии и прогноз [1–3].

Частота встречаемости эпилепсии зависит от возраста, при этом самые высокие показатели (>60 на 100 тыс.) наблюдаются у детей младше 5 лет и у пациентов старше 65 лет [4]. По данным E.C. Wirrell и соавт. (2011) и других авторов, несколько популяционных исследований отметили гораздо более высокую заболеваемость эпилепсией у детей 1-го года жизни, чем у детей старших возрастных групп (82,1–118,0 по сравнению с 46 на 100 тыс. человек в год) [5–7]. По данным недавно

завершенного проспективного популяционного исследования, заболеваемость составляет 195 случаев на 100 тыс. родившихся живыми в странах с высоким уровнем жизни, и может оказаться еще более высокой в странах с ограниченными ресурсами [8–11].

Дети с дебютом эпилепсии в раннем возрасте нередко имеют тяжелую сопутствующую патологию и когнитивные нарушения [12], более высокую частоту резистентности к антиэпилептической терапии [13] и смертности [14], при этом у 50 % пациентов выявляется тяжелая задержка психоречевого развития через 2 года после дебюта заболевания [8]. Сопутствующие нарушения чаще встречаются у детей с резистентной к терапии эпилепсией [13] и высокой частотой эпилептических приступов [15, 16].

Традиционно эпилептические синдромы в первую очередь определялись электроклиническими особенностями. Однако за последние 2 десятилетия были открыты гены, ответственные за развитие некоторых форм эпилепсии. Были описаны электроклинические фенотипы, связанные с мутациями в генах *CDKL5* [17], *MeCP2* [18, 19], *PCDH19* [20–22], *STXBP1* [23] и при инверсии-дупликации 15-й хромосомы [24]. Кроме того, были установлены некоторые характерные электроклинические фенотипы при эпилепсиях с различными структурными, метаболическими, иммунными и инфекционными причинами [3]. Установить эпилептический синдром у пациентов раннего детского возраста можно в 41–42 % случаев, а выявить этиологию при применении новейших методов нейровизуализации, метаболических и генетических исследований — у 54 % пациентов [6, 8]. Для сравнения, у младенцев с началом эпилепсии в возрасте до 18 мес с тяжелой эпилепсией можно установить эпилептический синдром в 64 % случаев, а этиология выявляется у 67 % пациентов [25].

Так как эпилептические синдромы часто имеют определенный возраст дебюта и ряд специфических сопутствующих симптомов [3], синдромы новорожденных и детей раннего возраста были подразделены на возрастзависимые, при которых вероятна спонтанная ремиссия, а также на ЭРЭ — заболевания, при которых имеется нарушение развития, связанное как с основной этиологией, не зависящей от эпилептиформной активности, так и с персистирующей эпилептиформной активностью на ЭЭГ (эпилептической энцефалопатией) (I.E. Scheffer и соавт., 2017) [1].

При возрастзависимых эпилептических синдромах, начинающихся в возрасте до 2 лет, склонность к приступам ограничена возрастом, эпилептические приступы обычно хорошо отвечают на фармакотерапию, нервно-психическое развитие в норме или отмечаются незначительные когнитивные нарушения. В группе возрастзависимых эпилептических синдромов есть как случаи с выявленными *de novo* мутациями, так и семейные

случаи с унаследованными патогенными вариантами, которые в целом имеют сходные электроклинические симптомы.

Энцефалопатии развития и эпилептические разделены в зависимости от возраста дебюта на ранние младенческие (с началом в возрасте до 3 мес, без выделения отдельно форм с дебютом в неонатальном периоде) и синдромы с началом после 3 мес жизни или в возрастном диапазоне, включающем как ранний, так и поздний младенческий возраст. Отсутствует разделение ранней младенческой ЭРЭ на неонатальную ЭРЭ и на ЭРЭ с более поздним дебютом, поскольку при этих формах дебют возможен в разное время от рождения до возраста нескольких месяцев. Большинство специфических по этиологии синдромов, которые начинаются в неонатальном или младенческом возрасте, представляют собой ЭРЭ.

Возрастзависимые эпилептические синдромы.

1. Возрастзависимая неонатальная эпилепсия, семейная (ВЗНЭ-С) и несемейная (ВЗНЭ-НС). ВЗНЭ-С и ВЗНЭ-НС имеют сходные клинико-электроэнцефалографические характеристики и могут быть разграничены на основании семейного анамнеза [27–29]; имеют в основе единую генетическую этиологию, однако при несемейных случаях выявляются патогенные мутации *de novo*. Уточнение наследственного анамнеза помогает в установлении диагноза, выборе тактики обследования и лечения, а также определении прогноза. ВЗНЭ-С ранее была известна как «доброкачественные семейные неонатальные судороги». Приступы начинаются между 2-м и 7-м днями жизни и часто носят фокальный клонический или тонический характер. Фокальные приступы могут менять сторону от приступа к приступу. Приступы повторяются в течение нескольких часов или дней. Психомоторное развитие обычно в норме [29].

Эпидемиология. Частота встречаемости возрастзависимой неонатальной эпилепсии составляет 5,3 на 100 тыс. новорожденных, родившихся живыми [8].

Клиническая картина. Приступы, как правило, начинаются между 2-м и 7-м днями жизни [27–29]. У недоношенных дебют приступов возможен в течение нескольких дней после скорректированного гестационного возраста 40 нед. Преобладание по полу не выявлено. Течение беременности и родов — без особенностей. Развитие новорожденных соответствует гестационному возрасту. Размер окружности головы и неврологический статус в норме.

Течение заболевания. Приступы обычно прекращаются к 6 мес, в большинстве случаев — к 6 нед жизни. В случаях, если антиэпилептическая терапия была назначена, лечение можно прекратить через несколько недель. Психомоторное развитие, как правило, в норме, хотя у небольшого числа пациентов могут наблюдаться трудности в обучении или легкие нарушения

моторики. Исследования показывают, что в 1/3 случаев в более позднем возрасте возникают эпилептические приступы [28], включая фебрильные приступы, серийные фокальные приступы, изолированные генерализованные тонико-клонические приступы, а также возрастзависимую эпилепсию с центрально-темпоральными спайками — у небольшого числа пациентов [27, 28, 30]. При определенных патогенных генетических мутациях позднее, в младенческом периоде, может появляться миокимия (постоянная мышечная активность, вызывающая скованность и легкие подергивания) [31].

Эпилептические приступы. Характерны фокальные клонические и тонические приступы с вовлечением лицевой мускулатуры и конечностей [27, 28, 32]. Приступы могут проявляться последовательной сменой тонического, клонического, миоклонического и вегетативного компонента, следующих друг за другом без какой-либо преобладающей фазы. Часто наблюдается смена латерализации в структуре одного приступа или от приступа к приступу. Могут отмечаться вокализмы и/или автоматизмы. Вегетативные проявления, такие как апноэ и цианоз, регистрируются в 1/3 приступов и могут быть преобладающими признаками. Приступы могут длиться несколько минут и обычно более продолжительны, чем симптоматические судороги, вызванные острыми причинами, такими как инсульт и гипоксически-ишемическое повреждение. Возможно серийное течение приступов на протяжении нескольких часов или дней. При этом состояние новорожденного в промежутках между приступами в норме; в межприступном периоде клиническое обследование не выявляет нарушений (за исключением постиктального периода в случаях введения седативных препаратов).

Электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ-исследование). Основная активность фона: норма или незначительные неспецифические нарушения, такие как небольшое замедление [32]. Фокальную интериктальную эпилептиформную активность можно выявить примерно в 2/3 случаев, чаще всего в центральных, центрально-височных или лобно-височных областях [32]. Паттерн «альтернирующая тета-волна» регистрируется примерно в половине случаев и представлен пробегами тета-активности альтернативной латерализации в сочетании с острыми волнами, которые регистрируются во сне и в состоянии бодрствования и не меняются в ответ на различные стимулы, такие как звук, тактильный раздражитель или свет [33, 34]. Этот паттерн может сохраняться в течение 2 нед после прекращения приступов; он неспецифичен для данного синдрома и может наблюдаться при неонатальных приступах, вызванных рядом других причин. Также могут регистрироваться региональные или мультирегиональные острые волны. Нарушения на ЭЭГ могут усиливаться во сне. В периоды учащения приступов может наблюдаться региональное или диффузное

замедление, однако в отличие от эпилептической энцефалопатии, ассоциированной с геном *KCNQ2*, паттерна «разряд–угнетение» или продолженного замедления не наблюдается.

Типичный иктальный паттерн представлен уплощением биоэлектрической активности длительностью до 20 с и последующими повторяющимися спайк-волновыми разрядами (преимущественно в центрально-височных отведениях, хотя могут быть затронуты и другие области), которые часто билатеральные, но асинхронные, с изменением латерализации [32, 34]. Локализация может меняться от приступа к приступу.

Данные нейровизуализации в норме.

Генетические исследования. Данные семейного анамнеза указывают на аутосомно-доминантный тип наследования (иногда с неполной пенетрантностью). ВЗНЭ-НС может быть вызвана патогенными мутациями *de novo* в тех же генах (*KCNQ2* и *KCNQ3*), что и ВЗНЭ-С. Гены *KCNQ2* и *KCNQ3* кодируют субъединицы калиевых каналов [35–37].

При ВЗНЭ-С в семейном анамнезе обязательно есть случаи возрастзависимых неонатальных приступов. Продолжительность эпилепсии у членов семьи часто бывает разной. Более чем в 90 % семей выявляются патогенные мутации в соответствующих генах [28]. Патогенные варианты в *KCNQ2* – наиболее частая причина синдрома, выявляются более чем в 80 % слу-

чаев и включают мутации со стоп-кодоном, делеции и мутации сдвига рамки считывания, а также определенные миссенс-варианты, которые вызывают легкую или умеренную потерю функции канала [38, 39]. Гораздо реже встречаются патогенные варианты в генах *KCNQ3* и *SCN2A*.

Дифференциальный диагноз:

- неонатальные приступы, вызванные острой патологией, включая гипоксически-ишемическое поражение, инфекцию, инсульт или метаболические заболевания;
- при повторных однотипных фокальных приступах следует исключить их структурную этиологию;
- неэпилептические состояния, такие как доброкачественный миоклонус сна у новорожденных.

2. Возрастзависимая неонатальная и младенческая эпилепсия, семейная и несемейная (ВЗНМЭ-С и ВЗНМЭ-НС), – аутосомно-доминантное заболевание с началом в неонатальном или младенческом возрасте, проявляющееся у членов одной семьи [40]. Синдром связан с мутациями в гене *SCN2A* [41]. Реже причиной заболевания могут быть мутации в гене *KCNQ2* [42]. При несемейных случаях обнаруживаются патогенные мутации *de novo* в данных генах. Семейный анамнез помогает в верификации диагноза, а также в выборе тактики обследования и лечения, определении прогноза. Приступы начинаются в возрасте от 2 дней

Диагностические критерии возрастзависимой неонатальной эпилепсии (семейной и несемейной) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные клонические или фокальные тонические, сторона может меняться при разных приступах, возможна трансформация в билатеральные тонико-клонические приступы.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: подозрение на приступы во внутриутробном периоде по данным анамнеза.

ЭЭГ: небольшое замедление основной активности.

Неврологический статус: выраженные нарушения в неврологическом статусе, за исключением случайных находок.

Другие исследования (в том числе генетические): отсутствие патогенных мутаций в генах, связанных с этим синдромом, чаще *KCNQ2* или *KCNQ3*.

Или отсутствие семейного анамнеза, подтверждающего аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью.

Течение заболевания: легкая задержка психомоторного развития.

При катамнестическом наблюдении: отсутствие ремиссии эпилепсии после 6 мес жизни; фармакорезистентная эпилепсия.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: эпилептические спазмы; миоклонические приступы;

генерализованные тонические приступы; генерализованные тонико-клонические приступы.

ЭЭГ: стойкое региональное замедление; умеренное или более выраженное замедление основной активности, не ограниченное постиктальным

периодом; паттерн «разряд–угнетение»; гипсаритмия; отсутствие ЭЭГ-коррелятов клинических событий.

Возраст дебюта: после 1 мес.

Развитие в дебюте: энцефалопатия любой степени тяжести.

Нейровизуализация: выявленные нарушения, указывающие на причину заболевания.

Другие исследования (в том числе генетические): острая патология, являющаяся причиной симптоматических приступов новорожденных, включая внутричерепную инфекцию, ишемический или геморрагический инсульт, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, выраженные метаболические нарушения.

Течение заболевания: нарушение психомоторного развития средней или тяжелой степени.

Для подтверждения данного синдрома на МРТ должны отсутствовать структурные эпилептогенные нарушения.

Иктальная ЭЭГ не требуется для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), возрастзависимую семейную неонатальную эпилепсию можно диагностировать без ЭЭГ и МРТ у новорожденного с отягощенным семейным анамнезом по данному синдрому. Пациент должен соответствовать всем обязательным клиническим критериям, не должно выявляться клинических критериев исключения или настораживающих признаков. Течение заболевания у членов семьи должно соответствовать ожидаемому течению данного синдрома. Необходимо тщательное наблюдение за пациентом, чтобы убедиться, что течение заболевания согласуется с этим синдромом.

до 7 мес и имеют сходную семиологию с возрастзависимой неонатальной эпилепсией (фокальные клонические или фокальные тонические приступы, которые часто возникают серийно). Судороги могут повториться в течение нескольких часов или дней. Психомоторное развитие, как правило, в норме.

Эпидемиология. Распространенность неизвестна.

Клиническая картина. Дебют приступов в возрасте от 1 сут до 23 мес (средний возраст дебюта — 11–13 нед) [43]. Преобладание по полу не выявлено. Перинатальный анамнез не отягощен. Психомоторное развитие детей, неврологический статус, окружность головы в норме. Двигательные нарушения и другие неврологические расстройства отсутствуют.

Течение заболевания. Частота приступов варьирует от единичных приступов, не требующих лечения, до ежедневных многократных серийных. Приступы прекращаются к 12–24 мес жизни, без рецидивов в более позднем возрасте. Эпилепсия хорошо поддается контролю с помощью АЭП.

Эпилептические приступы. Отмечаются преимущественно афебрильные фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические. В типичных случаях приступ начинается с девиации головы и глаз с последующим присоединением тонической и клонической фазы. У некоторых пациентов возникают преимущественно приступы апноэ и приступы замиранья с остановкой взора (“staring”). Продолжительность приступов варьирует от 20 с до 4 мин. Приступы на фоне лихорадки отмечаются редко.

ЭЭГ-исследование. Основная активность фона, как правило, в норме. В периоды приступов может выявляться региональная эпилептиформная активность, преимущественно в задних отделах, или диффузное замедление. На интериктальной ЭЭГ может регистрироваться региональная эпилептиформная активность в затылочной или центральной области, но интериктальная ЭЭГ может быть и в норме [44].

Данные нейровизуализации в норме.

Генетические исследования. Тип наследования — аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью, при этом у членов одной семьи возможен дебют как в неонатальном, так и в младенческом возрасте. Наиболее частая генетическая причина — патогенные мутации в гене субъединицы натриевого канала *SCN2A*. В некоторых семьях с возрастзависимой (семейной) неонатальной и младенческой эпилепсией, связанной с мутациями в гене *KCNQ2*, могут встречаться случаи с дебютом приступов после неонатального периода [40, 42].

Описаны случаи с патогенными мутациями *de novo*.

Дифференциальный диагноз:

- **возрастзависимая неонатальная эпилепсия (семейная и несемейная) и возрастзависимая младенческая эпилепсия (семейная и несемейная):** различия в первую очередь связаны с возрастом дебюта;
- **неонатальные или младенческие острые симптоматические судороги,** вызванные гипоксически-ишемическим поражением, инфекцией, инсультом или метаболическими нарушениями;

Диагностические критерии возрастзависимой неонатальной и младенческой эпилепсии (семейной и несемейной) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные клонические или фокальные тонические приступы; возможно изменение стороны при разных приступах; могут трансформироваться в билатеральные тонико-клонические приступы. **Возраст дебюта:** от 1 дня до 23 мес.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: приступы сложного типа, состоящие из нескольких различных компонентов, чередующихся в структуре одного приступа (sequence seizures).

ЭЭГ: легкое замедление основной активности.

Неврологический статус: выраженные нарушения в неврологическом статусе, за исключением случайных находок.

Другие исследования (в том числе генетические): в анамнезе острые симптоматические приступы на фоне нейроинфекции, ишемического или геморрагического инсульта, гипоксически-ишемического поражения головного мозга, выраженных метаболических нарушений. Отсутствие патогенных мутаций в генах, связанных с этим синдромом (обычно *SCN2A*).

Течение заболевания: легкая задержка психомоторного развития.

При катамнестическом наблюдении: отсутствие ремиссии эпилепсии после 2 лет жизни; фармакорезистентная эпилепсия.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: эпилептические спазмы; миоклонические приступы. **ЭЭГ:** стойкое региональное замедление; умеренное или более выраженное замедление основной активности, не ограниченное постиктальным периодом; паттерн «разряд–угнетение»; гипсаритмия; отсутствие ЭЭГ-коррелятов клинических событий.

Развитие в дебюте: энцефалопатия.

Нейровизуализация: выявленные нарушения, указывающие на причину заболевания.

Течение заболевания: нарушение психомоторного развития средней или тяжелой степени.

Для подтверждения данного синдрома на МРТ должны отсутствовать структурные эпилептогенные нарушения.

Иктальная ЭЭГ не требуется для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), возрастзависимую (семейную) неонатальную и младенческую эпилепсию можно диагностировать без ЭЭГ и МРТ у новорожденного с отягощенным семейным анамнезом по данному синдрому; пациент должен соответствовать всем обязательным клиническим критериям, не должно выявляться клинических критериев исключения или настораживающих признаков. Течение заболевания у членов семьи должно соответствовать ожидаемому течению данного синдрома; необходимо тщательное наблюдение за пациентом, чтобы убедиться, что течение заболевания согласуется с этим синдромом.

- при повторных однотипных фокальных приступах следует исключить их *структурную этиологию*.

3. Возрастная младенческая эпилепсия (ВЗМЭ) (семейная и несемейная), ранее известная под названием «доброкачественная эпилепсия младенческого возраста», — эпилептический синдром с дебютом приступов в младенческом периоде. Приступы нередко имеют высокую частоту и могут трудно поддаваться терапии в начале заболевания, однако характерна спонтанная ремиссия. Психомоторное развитие детей в норме. Этот синдром впервые был описан в семьях с наследуемыми по доминантному типу младенческими приступами [45]. Позднее в данную категорию был включен синдром «семейные младенческие судороги и пароксизмальный хореоатетоз», который характеризуется наличием у членов одной семьи двигательных нарушений в виде пароксизмальной кинезигенной дискинезии/дистонии, а также судорожных приступов. При этом у разных пациентов могут отмечаться изолированные двигательные нарушения или судорожные приступы, а также их сочетание [46].

Семейная и несемейная ВЗМЭ имеют схожую клиническую картину, за исключением отягощенного семейного анамнеза (при семейной форме). Наиболее частая генетическая причина — патогенные мутации в гене *PRRT2*. В семейных случаях наблюдается аутомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью.

Эпидемиология. ВЗМЭ (семейная и несемейная) — достаточно распространенное заболевание, доля которого составляет 7–9 % всех эпилепсий, начинающихся в возрасте до 2 лет [47]. Заболеваемость — 14,2 случая на 100 тыс. живорожденных [8].

Клиническая картина. Возраст дебюта варьирует от 3 до 20 мес с пиком в 6 мес. Антенатальный, перинатальный и неонатальный анамнез, как правило, не отягощен. Размер окружности головы и неврологический статус в норме.

Течение заболевания. В дебюте заболевания возможны частые приступы, однако ремиссия обычно достигается в течение 1 года с момента дебюта. При отсутствии лечения могут наблюдаться одиночные или короткие серийные приступы в период от дебюта до ремиссии [48]. У небольшого числа пациентов эпилептические приступы могут сохраняться и в более позднем возрасте.

У пациентов с патогенными мутациями в гене *PRRT2* может развиваться пароксизмальная кинезигенная дискинезия/дистония с дебютом от детского до взрослого возраста [49, 50]. Двигательные нарушения обычно кратковременные (несколько секунд) и могут оставаться недиагностированными (нужно прицельно акцентировать внимание на выявлении данных нарушений при сборе анамнеза); они легко поддаются контролю с помощью карбамазепина.

Эпилептические приступы. Фокальные приступы — обязательный критерий для установления диагноза — как правило, характеризуются остановкой активности, нарушением сознания, автоматизмами, версией головы/глаз и клоническими подергиваниями. Фокальные клонические приступы могут менять латерализацию и трансформироваться в билатеральный тонико-клонический приступ. Приступы, как правило, короткие (<3 мин), но могут быть частыми (например, 5–10 в день в течение 1–3 дней с момента дебюта заболевания). У 1/3 пациентов отмечается единичный изолированный приступ за 10–15 дней до периода частых приступов. Редко могут возникать более длительные приступы. Приступы прекращаются, но через 1–3 мес рецидивируют у 1/3 пациентов [51].

Фокальные гемиклонические приступы продолжительностью более 10 мин при этом синдроме не наблюдаются; при приступах этого типа, особенно на фоне лихорадки или после перенесенной вакцинации, нужно исключать синдром Драве. Мигрирующий паттерн в рамках одного и того же приступа, особенно у пациентов с эпилептической энцефалопатией и регрессом развития, указывает на эпилепсию младенчества с мигрирующими фокальными приступами.

Эпилептические спазмы и/или миоклонические приступы исключают диагноз ВЗМЭ.

ЭЭГ-исследование. Основная активность обычно в норме, возможно региональное замедление в постиктальном периоде [52]. Стойкое региональное замедление в одной области требует исключения структурных нарушений головного мозга. Стойкое диффузное замедление предполагает альтернативный диагноз. Интериктальная ЭЭГ обычно без нарушений, однако в литературе описаны единичные случаи регистрации эпилептиформной активности в виде спайков по средней линии (в вертексных отделах) во время медленного сна [53, 54].

Иктальная ЭЭГ характеризуется региональными разрядами эпилептиформной активности, как правило в височных или затылочных отделах, которые могут распространяться на обе гемисферы [52]. Зона начала приступа может меняться (то в одном, то в другом полушарии, в разных отделах) у одного пациента при разных приступах. Однако иктальный паттерн в рамках одного приступа никогда не мигрирует.

Нейровизуализация. Данные МРТ без нарушений. При характерных электроклинических изменениях, отягощенном семейном анамнезе и/или при выявлении патогенной мутации в гене *PRRT2* проведение МРТ головного мозга необязательно.

Генетические исследования. Генетическая этиология обнаруживается примерно в 80 % случаев [8]. Наиболее частая генетическая причина — мутации в гене *PRRT2* [8, 38, 50]. Также при этой форме встречаются мутации в гене *SCN8A*, что также может сопровождаться

развитием двигательных нарушений [55]. При мутациях в гене *SCN2A* (наиболее часто приводят к формированию фенотипа возрастзависимой неонатальной и младенческой эпилепсии) также возможен дебют в младенческом возрасте (с развитием ВЗМЭ). В семейных случаях тип наследования — аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью.

Дифференциальный диагноз:

- **возрастзависимая неонатальная и младенческая эпилепсия (семейная и несемейная):** различается преимущественно возрастом дебюта заболевания;
- **симптоматические приступы у младенцев,** вызванные острыми причинами (такими как, например, кровоизлияние, инфекция, гипогликемия);
- **структурные нарушения головного мозга,** такие как пороки развития коры или травмы головного мозга;
- **эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами:** задержка психомоторного развития и мигрирующий паттерн на ЭЭГ, регистрирующийся во время одного приступа — характерные отличительные признаки данного синдрома;
- **синдром Драве:** более характерны продолжительные гемиклонические приступы;
- **метаболические заболевания:** прогрессирующая энцефалопатия и/или вовлечение других органов и систем требуют исключения заболеваний из группы нарушений обмена веществ.

4. Генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (ГЭФС+) изначально была описана как «аутосомно-доминантная семейная эпилепсия с вариабельной пенетрантностью» [56]. ГЭФС+ — это спектр различных фенотипов эпилепсии, включая миоклонически-атоническую эпилепсию, синдром Драве [57], синдромы генетической генерализованной эпилепсии [58] и фокальные эпилепсии [59], выявляющиеся у членов одной семьи. Фебрильные приступы — отличительная черта ГЭФС+ — возникают у многих членов одной семьи, хотя у некоторых пациентов они могут отсутствовать. ГЭФС+ имеет гетерогенную генетическую этиологию, обусловленную патогенными мутациями в нескольких генах.

Наиболее распространенный фенотип ГЭФС+ — классические фебрильные приступы. Следующий по распространенности фенотип — фебрильные судороги плюс (ФС+). У детей с ФС+ возможно несколько различных проявлений. Наиболее часто встречаются типичные фебрильные приступы, продолжающиеся после 6 лет (т. е. в том возрасте, когда классические фебрильные приступы прекращаются). У младенцев наличиеотягощенного семейного анамнеза по ГЭФС+ предполагает этот диагноз, но в последнее время были описаны несемейные случаи с фенотипами ГЭФС+, связанные с патогенными мутациями *de novo* в генах, ответственных за развитие ГЭФС+ [60].

Диагностические критерии возрастзависимой младенческой эпилепсии (семейной и несемейной) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные приступы с остановкой активности, нарушением сознания, автоматизмами, версией головы/глаз и клоническими подергиваниями (часто переходящими с одной стороны на другую и с трансформацией в гемиклонический приступ или с прогрессированием фокальных в билатеральные тонико-клонические приступы). Приступы обычно короткие (<3 мин).

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: длительные фокальные или гемиклонические приступы (>10 мин).

ЭЭГ: легкое замедление основной активности.

Возраст дебюта: 18–36 мес.

Развитие в дебюте: легкая задержка развития.

Неврологический статус: выраженные нарушения в неврологическом статусе, за исключением случайных находок.

Другие исследования (в том числе генетические): отсутствие патогенных мутаций в генах *PRRT2*, *SCN2A*, *KCNQ2* или *KCNQ3*. Или отсутствие семейного анамнеза, подтверждающего аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью.

Течение заболевания: отсутствие ремиссии в старшем детском возрасте.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: эпилептические спазмы. Миоклонические приступы. Приступы сложного типа, состоящие из нескольких различных компонентов, чередующихся в структуре одного приступа (sequence seizures).

Тонические приступы

ЭЭГ: стойкое региональное замедление; умеренное или более выраженное замедление основной активности, не ограниченное постиктальным периодом. Гипсаритмия.

Возраст дебюта: до 1 мес или после 36 мес.

Развитие в дебюте: отставание в развитии умеренной или тяжелой степени. Нейрокогнитивный регресс.

Нейровизуализация: выявленные структурные нарушения, являющиеся причиной приступов.

Течение заболевания: регресс психомоторного развития в сочетании с миоклоническими приступами, атаксией, спастичностью.

Для подтверждения диагноза данного синдрома на МРТ головного мозга не должно быть выявлено структурных эпилептогенных нарушений.

Иктальная ЭЭГ не требуется для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), возрастзависимую (семейную) младенческую эпилепсию можно диагностировать без ЭЭГ и МРТ у ребенка младенческого возраста с отягощенным семейным анамнезом по данному синдрому; пациент должен соответствовать всем обязательным клиническим критериям, не должно выявляться клинических критериев исключения или настораживающих признаков. Течение заболевания у членов семьи должно соответствовать ожидаемому течению данного синдрома; необходимо тщательное наблюдение за пациентом, чтобы убедиться, что течение заболевания согласуется с этим синдромом.

Эпидемиология. ГЭФС+ — распространенный семейный синдром, однако эпидемиологические данные о заболеваемости отсутствуют.

Клиническая картина. В этом разделе описан фенотип фебрильных приступов плюс. Другие специфические синдромы описаны в других разделах.

Фебрильные приступы у пациентов с ГЭФС+ могут начинаться в возрасте до 6 мес, в отличие от типичных фебрильных приступов (начинаются после 6 мес), и могут сохраняться после 6 лет [56, 61]. Могут встречаться и другие типы афебрильных приступов с дебютом в разном возрасте. Длительные гемиклонические/фокальные клонические судороги в сочетании с лихорадкой в возрасте до 9 мес, особенно при их повторении в дальнейшем, настораживают в отношении синдрома Драве.

Неврологический статус и когнитивные функции, как правило, в норме.

Течение заболевания. ФС+ обычно хорошо контролируется АЭП, хотя не всем пациентам требуется лечение. При данном синдроме приступы обычно имеют самолимитирующий характер и прекращаются к пубертатному периоду [56].

Эпилептические приступы. Фебрильные приступы (могут быть генерализованными или фокальными) — обязательный критерий диагноза. Также могут наблюдаться различные другие виды генерализованных или фокальных афебрильных приступов [56, 58, 59, 61, 62].

ЭЭГ-исследование. Основная активность фона в норме. В некоторых случаях может регистрироваться эпилептиформная активность в виде региональных или генерализованных спайк-волновых комплексов. Иctalная ЭЭГ зависит от типа приступа.

Нейровизуализация. МРТ головного мозга у пациентов с синдромами ГЭФС+ не выявляет нарушений.

Генетические исследования. Тип наследования — аутосомно-доминантный с варибельной пенетрантностью [56, 58, 61]. Заболевание может проявляться различными видами приступов или эпилептическими синдромами (которые не всегда ассоциированы с лихорадкой или фебрильными приступами) у разных больных в семье [56, 61, 62].

Хотя при данном синдроме ген *SCN1B* был идентифицирован первым [63], это не самый распространенный ген, связанный с ГЭФС+. Примерно в 10 % семей с ГЭФС+ обнаруживаются патогенные варианты в гене *SCN1A* [58, 64]. При данном эпилептическом синдроме также были описаны мутации в генах, кодирующих потенциалзависимые натриевые, кальциевые и калиевые каналы, и лиганд-управляемые ионные каналы, включая субъединицы никотиновых холинергических рецепторов, рецептор гамма-аминомасляной кислоты А и синтаксин 1В (*STX1B*) [65, 66].

Дифференциальный диагноз:

- **фебрильные приступы, не ассоциированные с отягощенным семейным анамнезом**, характерным для ГЭФС+;
- **симптоматические приступы** у младенцев, вызванные острыми причинами (например, ишемия, инфекция, гипогликемия);
- **структурные нарушения головного мозга**, такие как пороки развития коры или предшествующая травма головного мозга;
- **синдром Драве** следует исключать при продолжительных гемиклонических приступах у детей младше 1 года;
- **миоклонически-атоническая эпилепсия** должна рассматриваться в качестве дифференциального диагноза, если наблюдаются миоклонически-атонические приступы.

Диагностические критерии генетической эпилепсии с фебрильными судорогами плюс по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фебрильные приступы, продолжающиеся после 6 лет в сочетании с афебрильными приступами или без них.

ЭЭГ: нормальная активность фона (основной ритм).

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: длительные фебрильные приступы.

Возраст дебюта: до 6 мес.

Развитие в дебюте: нарушение развития в дебюте заболевания.

Неврологический статус: значимые неврологические нарушения, за исключением случайных находок.

Другие исследования (в том числе генетические): отсутствие отягощенного семейного анамнеза по ГЭФС+ (хотя в некоторых случаях уточнение семейного анамнеза может быть затруднено).

Течение заболевания: фармакорезистентные приступы. Отсутствие ремиссии к периоду полового созревания.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: эпилептические спазмы.

Нейровизуализация: выявленные нарушения, указывающие на причину заболевания.

Другие исследования (в том числе генетические): судороги, вызванные другими острыми причинами, такими как инфекция, нарушение обмена веществ.

Течение заболевания: когнитивный регресс.

МРТ не является обязательным методом для подтверждения диагноза.

Иctalная ЭЭГ не требуется для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), фебрильные судороги плюс можно диагностировать без ЭЭГ и МРТ, если пациент соответствует всем обязательным клиническим критериям, при отсутствии клинических критериев исключения и настораживающих признаков.

5. Миоклоническая эпилепсия младенчества (МЭМ). Этот синдром в дебюте проявляется миоклоническими приступами, которые могут быть спровоцированы внезапным шумом, испугом или прикосновением, реже — фотостимуляцией. Некоторые авторы предлагают применять термин «рефлекторная миоклоническая эпилепсия младенчества», если миоклонические приступы вызываются определенными провоцирующими факторами, и предполагают, что дети с этим синдромом имеют немного более ранний возраст начала, лучший ответ на терапию АЭП, более высокую вероятность достижения ремиссии и более благоприятный исход в отношении когнитивных функций [67]. Однако этот синдром следует рассматривать как подгруппу миоклонической эпилепсии младенчества. В большинстве случаев приступы проходят самостоятельно. Видео-ЭЭГ с применением миографических электродов — необходимый метод диагностики для подтверждения эпилептической природы миоклонуса и исключения синдрома инфантильных спазмов, который встречается гораздо чаще и протекает тяжелее, чем МЭМ.

Эпидемиология. МЭМ — редкое заболевание, встречающееся у 0,8 % детей с эпилепсией, проходящих лечение в специализированных центрах [68]. На его долю приходится 1,1 % всех случаев эпилепсии с началом в возрасте до 36 мес [8].

Клиническая картина. Приступы обычно начинаются в возрасте от 4 мес до 3 лет, с пиком в 6–18 мес. Чаще заболевают мальчики, соотношение пациентов мужского и женского пола — примерно 2:1 [68]. Психомоторное развитие до начала приступов обычно в норме. Когнитивные, поведенческие и моторные сопутствующие нарушения могут отмечаться в дебюте приступов, однако не связаны с данным заболеванием. Неврологический статус без нарушений.

Течение заболевания. Миоклонические приступы прекращаются почти во всех случаях, обычно в течение 6 мес — 5 лет с момента дебюта заболевания, и у большинства детей прием АЭП может быть прекращен. В редких случаях в более старшем возрасте могут наблюдаться генерализованные тонико-клонические приступы. Приблизительно у 10 % пациентов в более старшем детском или в подростковом возрасте развиваются другие формы эпилепсии, в основном ЮМЭ [68]. У пациентов с фотосенсиitivностью могут возникать приступы, которые труднее контролировать с помощью АЭП. В длительных катамнестических исследованиях у 63–85 % пациентов с данным синдромом психомоторное развитие соответствовало норме [68–73]. В редких случаях в более старшем возрасте отмечаются легкая умственная отсталость, снижение школьной успеваемости и нарушение внимания. У единичных пациентов наблюдается умственная отсталость от умеренной до тяжелой степени,

которая не обязательно коррелирует с частотой приступов.

Эпилептические приступы. Миоклонические приступы — обязательный критерий данного синдрома, как правило, вовлекаются мышцы шеи и предплечий. Обычно приступы возникают многократно в течение суток, как в бодрствовании, так и во сне. Они могут возникать в виде кластеров и приводить к падению пациента. Рефлекторно-индуцированные миоклонические приступы наблюдаются примерно в 1/3 случаев и вызваны внезапным шумом, прикосновением или испугом [68].

Фебрильные приступы отмечаются примерно у 1/3 пациентов [68] и могут предшествовать миоклоническим приступам или следовать за ними. Эпилептические спазмы, тонические, фокальные приступы и абсансы — критерии исключения. Генерализованные тонико-клонические или клонические приступы не должны возникать в дебюте заболевания.

ЭЭГ-исследование. Основная активность фона в бодрствовании — в норме. Иногда могут наблюдаться генерализованные спайк-волновые или полиспайк-волновые (реже) разряды, которые чаще встречаются в поверхностных стадиях сна.

Фотостимуляция не вызывает провокации спайк-волновых разрядов без сопутствующего миоклонуса, однако у небольшого числа пациентов фотопароксизмальная реакция может отмечаться после прекращения миоклонических приступов.

На иктальной ЭЭГ в момент миоклонуса регистрируются короткие генерализованные разряды полиспайков, спайк- и полиспайк-волновые разряды частотой около 3 Гц. Миоклонические приступы чаще регистрируются во сне и могут быть вызваны внезапным шумом, прикосновением или испугом, а иногда и РФС [69, 74]. Параллельная запись электромиографии (ЭМГ) облегчает диагностику.

Нейровизуализация. Данные МРТ головного мозга в норме.

Генетические исследования. Примерно в 10 % случаев отмечается отягощенный наследственный анамнез по эпилепсии или фебрильным приступам [68]. Гены, которые могли бы быть ответственны за развитие данного синдрома, не выявлены.

Дифференциальный диагноз:

1. **Другие эпилептические синдромы:**

- **синдром инфантильных спазмов:** характерны серийные эпилептические спазмы, а не миоклонические приступы. Спазмы чаще возникают вскоре после пробуждения, в отличие от миоклонуса при МЭМ — он может наблюдаться как в бодрствовании, так и во сне. Инфантильные спазмы обычно длятся дольше 1 с. На ЭЭГ при синдроме инфантильных спазмов в большинстве случаев регистрируются значимые нарушения в виде гипсаритмии или мультирегиональной эпилептиформной активности;

- при *синдроме Драве*, как правило, отмечаются длительные фебрильные приступы и возможно развитие эпилептического статуса. Миоклонус обычно присоединяется позднее;
- при *синдроме Леннокса—Гасто (СЛГ)* отмечаются преимущественно атонические, тонические и приступы атипичных абсансов, которые не характерны для МЭМ. Кроме того, СЛГ дебютирует позднее, в дошкольном возрасте;
- *миоклонически-атоническая эпилепсия* проявляется миоклонически-атоническими приступами, атипичными абсансами, генерализованными тонико-клоническими приступами и эпизодами бессудорожного эпилептического статуса, которые не наблюдаются при миоклонической эпилепсии младенчества. Миоклонически-атоническая эпилепсия также проявляется в более позднем дошкольном возрасте;
- *ранние младенческие энцефалопатии развития и эпилептические* отличаются сочетанием множества типов эпилептических приступов в дополнение к миоклонусу, задержкой психомоторного развития и выраженными нарушениями на ЭЭГ;
- различные *нейрометаболические нарушения, митохондриальные заболевания и болезни накопления* могут проявляться миоклоническими приступами в раннем возрасте. Обычно они ассоциированы с прогрессирующими неврологическими симптомами и нарушением функций других органов и систем;
- *дефицит транспортера глюкозы (GLUT1-ЭРЭ)* отличается относительной микроцефалией, другими

типами приступов в дополнение к миоклонусу, низким уровнем глюкозы в спинномозговой жидкости (СМЖ) и низким соотношением глюкозы в ликворе по отношению к плазме;

- *прогрессирующие миоклонические эпилепсии* характеризуются выраженной задержкой речевого или моторного развития, нередко ассоциированы с другими типами эпилептических приступов, помимо миоклонуса, частым выявлением атрофии на снимках МРТ головного мозга, а также фотопароксизмальной реакцией на низкие частоты светового стимула (что указывает на нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ) 2-го типа).

2. Неэпилептические состояния:

- *доброкачественный миоклонус младенчества* отличается отсутствием на ЭЭГ паттернов миоклонических приступов;
- *гиперэклексия* проявляется патологической стартовой реакцией, которая не имеет ЭЭГ-коррелятов;
- *вздрагивания при засыпании («гипнагогический рывок»);*
- *приступы дрожания (shuddering attacks)* сопровождаются повторяющимися быстрыми эпизодами дрожания, часто провоцируемыми возбуждением. ЭЭГ-корреляты приступов отсутствуют.

Энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ).

1. Ранняя младенческая энцефалопатия развития и эпилептическая — синдром, характеризующийся следующими признаками:

1. Начало эпилепсии в первые 3 мес жизни с частыми приступами, которые, как правило, резистентны к терапии.

Диагностические критерии миоклонической эпилепсии младенчества по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: миоклонические приступы.

ЭЭГ: основная активность фона в норме.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: афебрильные генерализованные тонико-клонические приступы или генерализованные клонические приступы в дебюте эпилепсии.

ЭЭГ: фотопароксизмальная реакция при фотостимуляции низкой частоты (характерна для НЦЛ 2-го типа). Отсутствие генерализованных спайк-волновых разрядов во сне.

Развитие в дебюте: задержка речевого развития на момент дебюта заболевания. Умственная отсталость средней или тяжелой степени.

Неврологический статус: значимые неврологические нарушения, за исключением случайных находок.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: любой из следующих типов приступов: абсансы; атонические приступы; эпилептические спазмы; фокальные приступы с нарушением сознания; гемиконвульсивные приступы; миоклонические абсансы; тонические приступы.

ЭЭГ: зарегистрированный миоклонус без ЭЭГ-коррелята. Гипсаритмия. Генерализованные медленные спайк-волновые комплексы (<2,5 Гц).

Возраст дебюта: возраст начала миоклонических приступов ≤4 мес или >3 лет.

Неврологический статус: дизморфизм или другие врожденные аномалии (предполагает хромосомную патологию).

Нейровизуализация: значительные структурные нарушения при нейровизуализации.

Другие исследования (в том числе генетические): низкий уровень глюкозы в СМЖ или патогенные мутации в гене *SLC2A1*.

Течение заболевания: когнитивный регресс.

Для установления диагноза необходимо отсутствие структурных эпилептогенных нарушений на МРТ.

Запись иктальной ЭЭГ не требуется, но при отсутствии генерализованной спайк-волновой активности во сне необходимы убедительные доказательства, что миоклонус является эпилептическим.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), для установления диагноза требуется как минимум проведение ЭЭГ сна, демонстрирующей генерализованную спайк-волновую активность.

2. Нарушения в неврологическом статусе, включая, например, нарушение позы, мышечного тонуса и движений.
3. Нарушение развития средней или тяжелой степени, которое становится очевидным по мере развития заболевания.
4. Нарушения на интериктальной ЭЭГ в виде паттерна «разряд—угнетение», диффузного замедления или мультирегиональной эпилептиформной активности.
5. Нейровизуализация, метаболические и генетические исследования позволяют точно установить этиологию примерно в 80 % случаев [8, 25].

Преобладающие типы приступов включают фокальные тонические, генерализованные тонические, миоклонические, фокальные клонические и эпилептические спазмы. Могут регистрироваться приступы «сложного типа, состоящие из нескольких различных компонентов» [75, 76].

Ранняя младенческая ЭРЭ с дебютом у новорожденных и младенцев ранее подразделялась на синдром Отахара и раннюю миоклоническую энцефалопатию [76, 77]. Синдром может быть вызван множеством различных генетических, метаболических и структурных причин. Первые описания электроклинических характеристик синдрома Отахара (ЭЭГ-паттерн «разряд—угнетение» и тонические приступы) и ранней миоклонической энцефалопатии (миоклонические приступы в сочетании с паттерном «разряд угнетение» или с другими выраженными нарушениями на ЭЭГ) играли важную роль в изучении причин, исходов, определении прогноза и подходов к терапии тяжелой эпилепсии с ранним началом в неонатальном и младенческом возрасте. Однако этиология и электроклинические характеристики этих 2 синдромов в значительной степени совпадают [77–81]. Поэтому Лига предложила более не разграничивать раннюю младенческую ЭРЭ на синдром Отахара и раннюю миоклоническую энцефалопатию, так как это разделение не играет существенной роли в тактике ведения пациентов и не определяет прогноз.

Эпидемиология. Заболеваемость ранней младенческой энцефалопатии развития и эпилептической составляет 10 случаев на 100 тыс. родившихся живыми [8].

Клиническая картина. Дебют в раннем младенческом периоде (от рождения до 3 мес). Преобладание по полу не выявлено. При неврологическом исследовании часто выявляются выраженные нарушения, включая изменение мышечного тонуса (чаще всего — гипотония центрального генеза), патологические позы, нарушение моторики, корковое нарушение зрения.

Наследственный анамнез, течение беременности и родов, как правило, без особенностей. Размер окружности головы зависит от этиологии, но может быть в норме при рождении.

Течение заболевания. Приступы обычно резистентны к АЭП. Исключения составляют метаболические или генетические заболевания, для которых разработана патогенетическая терапия, а также эпилептогенные структурные нарушения, при которых может быть эффективным хирургическое лечение эпилепсии [82, 83]. У многих пациентов отмечается хороший терапевтический ответ при назначении блокаторов натриевых каналов, нередко — в высоких дозах [84–86]. Ранняя младенческая ЭРЭ, независимо от того, сопровождается ли она приступами эпилептических спазмов, может трансформироваться в синдром инфантильных спазмов с паттерном «разряд—угнетение» или мультирегиональной эпилептиформной активностью на ЭЭГ с исходом в гипсаритмию. Задержка психомоторного развития нередко предшествует дебюту приступов, но ее бывает сложно распознать из-за чрезвычайно раннего начала заболевания (может быть полезен просмотр ранних видеозаписей). У большинства детей отмечается отставание в развитии от умеренной до глубокой степени. Исключения составляют некоторые случаи пиритоксинзависимой эпилепсии и недостаточности пиритоксаль-5-фосфата с ранним началом эффективной терапии [87].

Дети младенческого возраста с ранней младенческой ЭРЭ часто имеют сопутствующие двигательные нарушения, включая миоклонус, хорею, дистонию и тремор. Данные нарушения могут отмечаться еще до начала приступов или присоединяться в дальнейшем. Отличить пароксизмальные двигательные расстройства от эпилептических приступов может быть сложно, особенно в контексте выраженных изменений на интериктальной ЭЭГ. В таких случаях следует рассмотреть возможность регистрации пароксизмальных событий во время продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с применением миографического электрода [83].

Синдром ранней младенческой ЭРЭ нередко сопровождается выраженными инвалидирующими неврологическими нарушениями, включающими корковое нарушение зрения, двигательные расстройства, ортопедические проблемы, поведенческие нарушения, трудности при кормлении, а также высокой смертностью в раннем возрасте [88].

Эпилептические приступы. Для установления диагноза ранней младенческой ЭРЭ требуется наличие одного или нескольких из нижеперечисленных типов приступов:

1. Тонические приступы.
2. Миоклонические приступы.
3. Эпилептические спазмы.
4. Приступы «сложного типа, состоящие из нескольких различных компонентов, которые могут включать тонический, клонический и/или вегетативный компоненты, а также автоматизмы без какого-либо одного преобладающего типа приступа» (sequence seizures).

Тонические приступы, как правило, имеют высокую частоту и могут возникать изолированно или сериями по 10–20 приступов в день. Серийные тонические приступы имеют следующие отличия от инфантильных спазмов: 1) обычно возникают независимо от цикла сна, в отличие от эпилептических спазмов; 2) тонические приступы длятся, как правило, более 5 с, тогда как эпилептические спазмы обычно имеют продолжительность менее 3 с. Тонические приступы в неонатальном периоде могут быть фокальными или асимметричными.

Фокальный или мультифокальный миоклонус может быть преобладающим типом приступов. Частота миоклонуса варьирует от единичных до почти постоянных приступов. Миоклонус может быть фрагментарным и билатеральным. Фрагментарный миоклонус обычно носит асинхронный асимметричный характер и возникает в различных группах мышц. Он может регистрироваться в лицевой мускулатуре или в мышцах конечностей или ограничиваться только бровью, губой или пальцем. Фрагментарный миоклонус регистрируется как в бодрствовании, так и во время сна, и чаще всего имеет в своей основе метаболическую этиологию.

У некоторых пациентов возникают эпилептические спазмы. Они чаще наблюдаются после 1-го месяца жизни. Обычно они возникают серийно, часто в бодрствовании.

Приступы «сложного типа, состоящие из нескольких различных компонентов», характеризуются сочетанием нескольких типов приступов, которые последовательно сменяют друг друга во время одного эпилептического приступа» (sequence seizures) [75]. Например, начало с фокальной тонической фазы, далее — фокальная клоническая фаза, а затем — эпилептические спазмы. При этом не отмечается преобладания какого-либо одного типа приступов.

Помимо вышеперечисленных типов приступов, также могут возникать фокальные моторные приступы.

ЭЭГ-исследование. Основная активность фона не соответствует норме. Выявляются паттерн «разряд–угнетение», мультирегиональная эпилептиформная активность в виде спайков, комплексов спайк–волна, острых волн с наличием или отсутствием замедления, уплощение биоэлектрической активности и/или диффузное замедление. В редких случаях в дебюте заболевания фоновая активность может быть в пределах нормы, но с увеличением частоты приступов вскоре отмечается ее замедление. Паттерн «разряд–угнетение» представлен разрядами высокоамплитудных (150–300 мкВ) спайков, острых волн в сочетании с медленными волнами продолжительностью 1–5 с, чередующихся с периодами подавления биоэлектрической активности (<5 мкВ) продолжительностью 3–10 с (однако принимаемые препараты могут влиять на продолжительность). Данный паттерн регистриру-

ется как в бодрствовании, так и во сне и не реагирует на различные стимулы. Паттерн «разряд–угнетение» обычно отмечается билатерально, но может быть асимметричным, асинхронным или даже унилатеральным. Иногда регистрируются региональные эпизоды угнетения биоэлектрической активности. У некоторых детей изменение фоновой активности на ЭЭГ может наблюдаться до начала приступов, при этом паттерн «разряд–угнетение» становится выраженным только после появления приступов.

Паттерн «разряд–угнетение» может исчезнуть с возрастом, но на ЭЭГ сохраняются нарушения. У младенцев, у которых развивается синдром инфантильных спазмов, с возрастом может появиться гипсаритмия. При курабельных заболеваниях (метаболические заболевания с доступной таргетной терапией или структурное эпилептогенное поражение, при котором эффективно хирургическое лечение) ЭЭГ может в дальнейшем улучшаться или даже нормализоваться.

Иctalная картина зависит от типа приступа.

При тонических приступах паттерн «разряд–угнетение» ослабевает с появлением низкоамплитудной быстроволновой активности (fast activity). В неонатальном периоде иctalные паттерны бывают региональными или асимметричными.

Миоклонические приступы могут иметь корреляты в виде спайк-волновых комплексов. Фрагментарный миоклонус может не иметь иctalного паттерна.

Фокальные приступы ассоциированы с фокальным иctalным рекруiting-ритмом (recruiting rhythm).

Иctalный паттерн приступов «сложного типа, состоящих из нескольких различных компонентов» (sequence seizures), будет меняться во время приступа по мере изменения клинических проявлений.

Эпилептические спазмы сопровождаются появлением высокоамплитудной генерализованной или региональной острой или медленной волны с последующей низкоамплитудной быстроволновой активностью и угнетением биоэлектрической активности. Также могут регистрироваться субклинические иctalные паттерны приступов.

Нейровизуализация. Структурные эпилептогенные нарушения головного мозга являются важной и частой причиной ранней младенческой ЭРЭ, и их следует исключать у всех пациентов. Если приступы резистентны к АЭП и выявляются очаговые изменения в неврологическом статусе, необходимо применять дополнительные методы нейровизуализации, чтобы исключить структурную аномалию, поддающуюся хирургическому лечению. При некоторых заболеваниях, связанных с генетической этиологией, по данным МРТ в начальной стадии заболевания не выявляется каких-либо нарушений, однако впоследствии может отмечаться уменьшение объема или признаки

гипо-/дисмиелинизации белого вещества головного мозга. Со временем может развиваться церебральная атрофия.

Генетические исследования. Рекомендовано проведение следующих генетических исследований:

- хромосомный микроматричный анализ, кариотипирование (например, для выявления кольцевой 14-й хромосомы);
- генные панели, секвенирование экзома или генома.

Патогенные мутации в ответственных за развитие заболеваний генах могут быть идентифицированы более чем у половины пациентов с ранними младенческими ЭРЭ [8, 81]. С течением времени выявляется все больше генов и патогенных мутаций при этом синдроме.

Патогенные мутации в некоторых генах имеют специфические клинико-электроэнцефалографические особенности:

- *KCNQ2*: характерны приступы сложного типа, состоящие из нескольких различных компонентов (с преобладанием тонического компонента, но также с клоническим, миоклоническим компонентом, эпилептическими спазмами или вегетативными приступами) (sequence seizures). Возможно наличие исключительно тонических приступов, ассоциированных с паттерном «разряд–угнетение» или мультирегиональной эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Семейный анамнез может выявлять случаи возрастзависимой семейной младенческой эпилепсии [84, 89–94];
- *SCN2A*: возможны приступы сложного типа, состоящие из нескольких различных компонентов, с преимущественно тоническим и вегетативным компонентом [86, 95];
- *SCN8A*: характерны фокальные приступы [96];
- *STXBPI*: наблюдаются асимметричные тонические или приступы сложного типа, состоящие из не-

скольких различных компонентов (тонические, вегетативные, клонические и эпилептические спазмы) [97, 98];

- *CDKL5*: характерны тонические приступы и приступы с фенотипом «гипермоторные – тонические – спазмы» [17, 99];
- *KCNT1*: характерны фокальные тонические приступы с вегетативными симптомами [99];
- *UBA5*: могут проявляться в основном миоклоническими приступами [100].

Метаболические исследования. Следует проводить тщательный поиск метаболических нарушений, особенно при отсутствии явных структурных эпилептогенных нарушений на МРТ [82]. Изменения при нейровизуализации или определенные особенности ЭЭГ могут указывать на конкретную метаболическую этиологию. Нейрометаболическое тестирование должно включать исследование органических кислот (включая s-сульфоцистеин) и альфа-аминоадипинового полуальдегида в моче, исследование спектра аминокислот, лактата, мочевой кислоты, меди/церулоплазмина, аммиака, ацилкарнитиннов, изоэлектрического фокусирования трансферринов, определение жирных кислот с очень длинной цепью в плазме, а также исследование уровней глюкозы, лактата, пирувата, аминокислот и нейромедиаторов в СМЖ.

Дифференциальный диагноз: симптоматические приступы, связанные с гипоксически-ишемической энцефалопатией, инфекцией, острыми обратимыми метаболическими нарушениями, инсультом или внутричерепным кровоизлиянием, при которых могут отмечаться миоклонические, фокальные клонические и фокальные тонические приступы. Может наблюдаться тяжелая энцефалопатия и паттерн «разряд–угнетение» на ЭЭГ. Симптоматические приступы встречаются значительно чаще, чем приступы, связанные с ранней младенческой ЭРЭ, поэтому необходимо

Диагностические критерии ранней младенческой энцефалопатии развития и эпилептической по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: тонические и/или миоклонические приступы.

ЭЭГ: паттерн «разряд–угнетение» или мультирегиональные разряды.

Диффузное замедление.

Возраст дебюта: от рождения до 3 мес (с поправкой на недоношенность).

Ранние сопутствующие нарушения: нарушение развития присутствует до дебюта или выявляется вскоре после начала приступов.

Течение заболевания: нарушение психомоторного развития, включая умственную отсталость.

Настораживающие признаки

Развитие в дебюте: нормальное развитие на момент дебюта заболевания (однако это может быть трудно оценить ретроспективно, по данным анамнеза).

Неврологический статус: в норме, однако оценка может быть затруднена ретроспективно (по данным анамнеза) или у детей с частыми приступами и/или на фоне приема АЭП, так как эти факторы могут повлиять на состояние ребенка во время неврологического осмотра.

Критерии исключения отсутствуют.

МРТ головного мозга не требуется для установления диагноза, однако настоятельно рекомендуется для исключения структурной причины заболевания. **Иctalная ЭЭГ** не требуется для установления диагноза у детей с характерной клинической картиной и выявлением на интериктальной ЭЭГ паттерна «разряд–угнетение», мультирегиональных разрядов и диффузного замедления.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз не может быть установлен без интериктальной ЭЭГ.

провести соответствующие исследования для исключения острых причин. Однако некоторые генетические формы ранней младенческой ЭРЭ, включая дефицит молибденового кофактора и недостаточность сульфит-оксидазы, имеют МР-картину, сходную с таковой при гипоксическом повреждении головного мозга.

2. Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами (ЭММФП) — редкая ЭРЭ, которая начинается на 1-м году жизни с резистентных фокальных приступов, сопровождающихся развитием тяжелой энцефалопатии. Фокальные приступы могут иметь начало в обоих полушариях и мигрировать из одной области коры в другую. Приступы часто продолженные и могут переходить в эпилептический статус [101]. Прогноз неблагоприятный и сопровождается тяжелыми неврологическими нарушениями, инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни, что отчасти может быть связано со специфической генетической мутацией [101, 102], хотя у отдельных пациентов было описано более мягкое течение. Заболевание имеет генетическую природу и связано в большинстве случаев с мутациями в гене *KCNT1* [103], а также в более чем 25 других генах [104].

Эпидемиология. ЭММФП встречается редко, распространенность — около 0,11 на 100 тыс. детей [105].

Клиническая картина. Синдром обычно дебютирует в первые 6 мес (в среднем в 3 мес), в редких случаях — во 2-м полугодии жизни [101, 102, 106]. Преобладание по полу не выявлено. Размер окружности головы и неврологический статус в дебюте заболевания, как правило, в норме; позднее выявляются тяжелые неврологические нарушения. У большинства пациентов к концу 1-го года жизни формируется микроцефалия [106, 107]. Психомоторное развитие может быть по возрасту в дебюте заболевания, однако характерны регресс и последующая тяжелая задержка [101].

Течение заболевания. Прогноз неблагоприятный и сопровождается резистентными приступами, выраженными неврологическими нарушениями, инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни [101, 106], однако у отдельных пациентов было описано более мягкое течение. У некоторых пациентов отмечаются дисфункция моторики кишечника и двигательные нарушения [105], что встречается часто при многих генетических ЭРЭ.

Эпилептические приступы. Фокальные моторные клонические или тонические приступы — обязательный критерий данного синдрома. Первоначально они носят спорадический характер, но их частота быстро увеличивается в течение нескольких недель или месяцев после дебюта. Приступы также могут быть менее клинически выраженными («стертые» приступы, *subtle seizures*) и проявляться эпизодами остановки активности с девиацией головы и глаз или без нее, а также с вегетативными проявлениями [101, 108].

На ЭЭГ регистрируется паттерн миграции фокальных приступов, который может оставаться незамеченным, если не проводится продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг [102, 108, 109]. Клинически миграция характеризуется односторонним фокальным тоническим или клоническим приступом, который затем переходит в контралатеральный фокальный тонический или клонический приступ в течение одного пароксизма. Нередко у пациентов развивается эпилептический статус [108].

В литературе описаны единичные пациенты с эпилептическими спазмами в анамнезе [105, 110–112].

Наличие миоклонических приступов исключает диагноз.

ЭЭГ-исследование. Основная активность фона в дебюте заболевания может быть в норме; однако со временем отмечается диффузное замедление [101, 105, 108]. По мере прогрессирования заболевания во всех случаях появляется мультирегиональная эпилептиформная активность. Изменения на ЭЭГ усиливаются во время сна, а также при депривации сна. В редких случаях регистрируется гипсаритмия [105, 111].

Иctalная ЭЭГ коррелирует с клинической семіологией приступа, и во время одного и того же приступа последовательно задействовано несколько независимых областей коры головного мозга [108, 109]. Иctalная ЭЭГ характеризуется ритмичной активностью в диапазоне 4–10 Гц в височно-затылочной области с последующим возникновением специфического патогномичного паттерна распространения, называемого миграцией [108, 109]. Недавно было выявлено 2 ЭЭГ-маркера, характерных для приступов при ЭММФП, связанной с мутацией в гене *KCNT1*: индекс временной задержки (*time delay index*) и индекс корреляции фаз (*phase correlation index*) [109].

Нейровизуализация. Снимки МРТ головного мозга в дебюте заболевания, как правило, без выраженных нарушений. Встречаются описания небольшого или умеренного расширения субарахноидальных пространств и желудочков головного мозга. По мере прогрессирования заболевания у некоторых пациентов отмечается нарастание атрофии головного мозга, преимущественно в области мозжечка. В литературе часто встречаются описания задержки миелинизации с гиперинтенсивным сигналом от белого вещества по данным МРТ головного мозга, а также снижение уровня N-ацетиласпартата, выявляемое при проведении МР-спектроскопии [103, 105, 106].

Генетическое исследование. Семейный анамнез лишь в редких случаях выявляет вариативность течения заболевания внутри одной семьи (легкие проявления у родителей, дети которых страдают этим заболеванием) [113, 114]. Чаще всего выявляются мутации *de novo*. *KCNT1* — основной ген, ответственный за развитие заболевания; мутации в данном гене выявляются

в половине всех случаев [103, 104, 115]. Другие гены, связанные с этим синдромом, — *SCN1A*, *SCN2A*, *SLC12A5*, *BRAT1* и *TBC1D24* [104].

Метаболические исследования. У некоторых детей с мигрирующими фокальными приступами были выявлены заболевания из группы врожденных нарушений гликозилирования [116].

Дифференциальный диагноз:

- *возрастзависимые семейные и несемейные неонатальные и младенческие эпилепсии* отличаются нормальным психомоторным развитием и отсутствием мигрирующего паттерна на иктальной ЭЭГ;
- *структурные фокальные формы эпилепсии с ранним дебютом* отличаются наличием стереотипных приступов, часто с 1 постоянным фокусом без мигрирующего паттерна на ЭЭГ;
- *другие генетические эпилептические энцефалопатии с ранним началом* могут проявляться мультифокальными и/или генерализованными приступами с тяжелой задержкой психомоторного развития, но при этом на ЭЭГ не выявляется характерный паттерн миграции фокуса в рамках одного и того же приступа. У многих из этих детей также могут развиваться двигательные нарушения;
- *другие врожденные нарушения обмена веществ*;
- *синдром Драве* отличается длительными гемиклоническими приступами, которые могут менять латерализацию от приступа к приступу. Однако отсутствует паттерн миграции в рамках одного приступа.

3. «Синдром инфантильных спазмов» — термин, предлагаемый для обозначения как синдрома Веста, так и эпилептических спазмов с дебютом в младенческом возрасте, которые не соответствуют всем крите-

риям синдрома Веста. Классический синдром Веста характеризуется триадой симптомов: эпилептические спазмы, гипсаритмия на ЭЭГ и задержка или регресс психомоторного развития [117]. Однако у младенцев с синдромом инфантильных спазмов часто отсутствует 1 из этих 3 критериев. Например, задержка психомоторного развития может быть неочевидной, или может отсутствовать типичная гипсаритмия. Изменение в классификации подчеркивает важность ранней диагностики синдрома инфантильных спазмов и инициации терапии, так как при раннем начале лечения отмечается более благоприятный прогноз [118]. Синдром инфантильных спазмов характеризуется началом эпилептических спазмов в возрасте от 3 до 12 мес, хотя они могут возникнуть и позднее. Тщательный сбор анамнеза в некоторых случаях позволяет выявить причину заболевания (например, указание на приобретенную структурную патологию головного мозга). Однако в других случаях в анамнезе какие-либо отягощающие факторы отсутствуют. В некоторых случаях дети с ранней младенческой ЭРЭ или другими эпилепсиями с ранним дебютом (обычно с фокальными приступами) могут демонстрировать клинические и ЭЭГ-признаки синдрома инфантильных спазмов после 3–4 мес жизни [119].

Эпидемиология. Предполагаемая частота синдрома инфантильных спазмов составляет 30 на 100 тыс. родившихся живыми, при этом некоторые исследования предполагают более высокие показатели заболеваемости в северных географических широтах (Швеция, Финляндия, Дания) [8, 120–122]. Популяционная когорта показала, что на синдром инфантильных спазмов приходится 10 % эпилепсий, которые начинаются

Диагностические критерии эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные/мультифокальные тонические или клонические приступы в части случаев в сочетании с легкой остановкой активности и выраженными вегетативными проявлениями. Клинически приступы переходят (мигрируют) из одного полушария или доли головного мозга в другие. Частота приступов быстро увеличивается в первые недели и месяцы, часто развивается эпилептический статус.

ЭЭГ: на иктальной ЭЭГ регистрируется мигрирующий паттерн (для регистрации паттерна может потребоваться длительная запись видео-ЭЭГ).

Мультирегиональные разряды.

Возраст дебюта: до 12 мес.

Сопутствующие нарушения: задержка или регресс психомоторного развития на фоне частых приступов.

Течение заболевания: задержка психомоторного развития.

Настораживающие признаки

ЭЭГ: паттерн «разряд–угнетение» до начала терапии АЭП. Единичный стойкий эпилептический фокус на ЭЭГ. Гипсаритмия.

Возраст дебюта: 6–12 мес.

Развитие в дебюте: выраженная задержка психомоторного развития до начала приступов.

Неврологический статус: выраженные нарушения в неврологическом статусе до начала приступов.

Течение заболевания: ремиссия приступов. Отсутствие атрофии головного мозга на МРТ.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: миоклонические приступы.

Нейровизуализация: структурные эпилептогенные нарушения, являющиеся причиной заболевания.

При установлении диагноза требуется проведение **МРТ** головного мозга для исключения структурной причины.

Запись **иктальной ЭЭГ** не требуется для установления диагноза, если миграция приступов отмечается клинически, однако настоятельно рекомендуется для регистрации паттерна миграции.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз ЭММФП может быть установлен на основании клинической картины миграции приступов без ЭЭГ и МРТ; пациент должен соответствовать всем обязательным клиническим критериям при отсутствии клинических критериев исключения.

в возрасте до 36 мес [8, 38]. Отмечено некоторое преобладание пациентов мужского пола.

Клиническая картина. Синдром инфантильных спазмов обычно начинается в период от 3 до 12 мес, с диапазоном от 1 до 24 мес. Если заболевание дебютирует раньше 3 мес, следует исключать другие ЭРЭ. Психомоторное развитие до начала заболевания может быть в норме, однако часто ретроспективно выявляется задержка развития. Задержка, остановка или регресс психомоторного развития, как правило, возникают с началом спазмов. Родители могут сообщать об изолированном регрессе зрительного контакта или изменениях в реакции на окружающие стимулы, возникающих в течение нескольких дней или недель до появления спазмов. Если терапия не инициирована незамедлительно, отмечаются остановка и дальнейший усугубляющийся регресс психомоторного развития.

Тщательный неврологический осмотр, включающий измерение окружности головы, иногда позволяет установить этиологию заболевания, однако может не выявлять каких-либо нарушений. Помощь в определении причины заболевания могут оказать дерматологическое обследование (при наличии симптомов, указывающих на нейрокожное заболевание, например туберозный склероз), офтальмологическое обследование и исследование дизморфических особенностей.

Течение заболевания. Синдром инфантильных спазмов часто трансформируется в другие эпилептические синдромы, например в СЛГ или резистентные фокальные эпилепсии. Примерно у 1/2–1/3 пациентов с синдромом инфантильных спазмов впоследствии развивается СЛГ [123, 124]. У некоторых детей отмечается дебют фокальной эпилепсии, которая переходит в синдром инфантильных спазмов, а затем, когда ребенок становится старше или под влиянием терапии, эпилепсия вновь приобретает черты фокальной. В таких случаях на ЭЭГ часто видны региональные изменения, а типичная гипсаритмия может отсутствовать. Сочетание у пациента фокальных приступов, асимметричных эпилептических спазмов и устойчивых региональных изменений на ЭЭГ требуют исключения структурных эпилептогенных нарушений.

В одних случаях спазмы длительно сохраняются, особенно при определенных генетических или структурных энцефалопатиях, в других — спазмы проходят на фоне эффективной терапии, и в дальнейшем эпилептические приступы отсутствуют.

Дети, как правило, имеют выраженную задержку психомоторного развития независимо от исхода приступов. Тяжесть задержки развития связана в основном с этиологией заболевания и своевременностью начала терапии.

Эпилептические приступы. Эпилептические спазмы — обязательный критерий диагноза. Спазмы состо-

ят из коротких тонических сокращений аксиальных мышц продолжительностью до 3 с, которые могут быть флексорными, экстензорными или смешанными. Обычно они возникают сериями, с увеличением выраженности двигательных проявлений в серии, продолжаются в течение нескольких минут (хотя серии могут длиться 30 мин или дольше) и часто возникают при пробуждении. Приступы могут быть симметричными или асимметричными, также могут отмечаться «стертые» приступы (subtle seizures), проявляющиеся незначительными кивками головой, заведениями глаз или движениями подбородка.

Могут наблюдаться фокальные приступы в сочетании со спазмами, особенно при структурной этиологии заболевания, например в случае туберозного склероза или фокальной корковой дисплазии. Фокальные приступы могут возникать независимо от спазмов либо предшествовать им, регистрироваться во время или сразу за группой эпилептических спазмов, или даже возникать на протяжении всей серии эпилептических спазмов. Наличие тонических приступов в дебюте заболевания не типично и указывает на другую раннюю ЭРЭ.

ЭЭГ-исследование. Интериктально, как правило, регистрируется гипсаритмия (диффузное высокоамплитудное аритмичное замедление в сочетании с мультирегиональными эпилептиформными разрядами), и вероятность ее обнаружения наиболее высока в фазе медленного сна. Однако у некоторых пациентов с инфантильными спазмами гипсаритмия отсутствует, но на ЭЭГ отмечаются значительные отклонения от нормы. Может регистрироваться паттерн модифицированной гипсаритмии, при котором отмечается выраженная межполушарная гиперсинхрония, или устойчивые региональные изменения, включающие паттерны фокальных спазмов. Наличие региональных эпилептиформных разрядов или региональной низкоамплитудной быстроволновой активности должно указывать на лежащую в основе структурную патологию головного мозга. У некоторых пациентов может регистрироваться выраженная мультирегиональная эпилептиформная активность на ЭЭГ без признаков изменения основной активности, характерных для гипсаритмии. В дебюте заболевания или у детей старшего возраста гипсаритмия также может отсутствовать.

Иктальная ЭЭГ во время спазма характеризуется возникновением высокоамплитудной генерализованной активности «острая—медленная волна» с последующей низкоамплитудной быстроволновой активностью, которая может проявляться в виде кратковременного электродекремента. Гипсаритмия обычно нивелируется или полностью прекращается во время серии эпилептических спазмов. Использование миографического электрода помогает отличить эпилептические спазмы от миоклонических и тонических приступов [125].

Паттерн «разряд–угнетение» на ЭЭГ — признак ранней младенческой ЭРЭ.

Нейровизуализация. Проведение нейровизуализации на ранней стадии заболевания настоятельно рекомендуется для выяснения этиологии и определения тактики лечения. Изменения по данным МРТ головного мозга выявляются в 1/2–2/3 случаев у детей с инфантильными спазмами [8, 126–130] и могут иметь приобретенный или врожденный очаговый, мультифокальный или диффузный характер. Нейровизуализацию следует повторить после 2 лет жизни (после завершения процессов миелинизации), при подозрении на очаговое структурное поражение или при резистентных к терапии инфантильных спазмах неизвестной этиологии. При нормальном результате МРТ может потребоваться специализированное высокоразрешающее МР-исследование по эпилептологической программе для обнаружения «скрытых» очаговых кортикальных дисплазий, а также проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -дезоксиглюкозой. Такие пациенты должны быть направлены на раннее хирургическое обследование. Кроме того, наличие определенных аномалий по данным МРТ головного мозга может указывать на некоторые заболевания из группы нарушений обмена веществ.

Генетические исследования. Если после проведения клинического осмотра и МРТ головного мозга этиология заболевания не установлена, необходимо проведение генетических исследований. Генетическое исследование также рекомендовано при выявлении характерных структурных нарушений, которые могут быть связаны с определенными генетическими причинами.

При синдроме инфантильных спазмов были описаны мутации во многих генах, и они часто появляются *de novo*. Генетическая этиология может быть установлена у 41 % пациентов [8]. Этиология включает трисомию 21-й хромосомы, мутации в генах *ARX*, *CDKL5*, *STXBPI*, *IQSEC2*, *TSC1*, *TSC2* и многие другие. Генетическая мутация может быть унаследована от одного из родителей с легким течением заболевания или от бессимптомного родителя. Кроме того, синдром инфантильных спазмов наблюдается при различных хромосомных аномалиях, поэтому также целесообразно исследование кариотипа и проведение хромосомного микроматричного анализа.

Метаболические и другие лабораторные исследования. Метаболическая этиология — редкая, но очень важная причина синдрома инфантильных спазмов. Вопрос о метаболическом тестировании следует рассмотреть, если при клиническом обследовании или при проведении МРТ головного мозга причина заболевания не выявлена.

Необходимо исключить пиридоксинзависимые судороги. Если лабораторная диагностика пиридоксинзависимых судорог недоступна, с целью быстрого исключения этого диагноза возможен пробный прием пиридоксина в дозе 100 мг/сут в течение 3–7 дней. Однако, учитывая редкость этого заболевания, пиридоксин необходимо назначать одновременно с АЭП 1-й линии.

Дифференциальный диагноз:

1. **Эпилептические синдромы:**

- **ранняя младенческая энцефалопатия развития и эпилептическая** отличаются дебютом в возрасте до

Диагностические критерии синдрома инфантильных спазмов по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: серийные флексорные, экстензорные или смешанные эпилептические спазмы.

ЭЭГ: гипсаритмия, мультирегиональные или фокальные эпилептиформные разряды.

Возраст дебюта: 1–24 мес (хотя эпилептические спазмы могут начинаться позднее, но эти случаи не расцениваются как синдром инфантильных спазмов).

Сопутствующие нарушения: задержка развития после дебюта спазмов.

Настораживающие признаки

ЭЭГ: нормальная интериктальная ЭЭГ. Паттерн «разряд–угнетение».

Возраст дебюта: 1–2 мес.

Критерии исключения

ЭЭГ: нормальная ЭЭГ во время зарегистрированных клинических событий, похожих на спазмы.

МРТ головного мозга не требуется для установления диагноза, однако настоятельно рекомендуется для исключения структурной причины заболевания.

Запись **иктальной ЭЭГ** не требуется, если на интериктальной ЭЭГ выявляется гипсаритмия. В случае отсутствия гипсаритмии для установления диагноза необходима иктальная ЭЭГ.

Вероятность развития синдрома («синдром в развитии»): дети с предшествующим поражением головного мозга, пороками развития головного мозга или специфическими генетическими состояниями, включающими раннюю младенческую ЭРЭ, у которых наблюдаются выраженные интериктальные изменения на ЭЭГ (высокоамплитудное замедление основной активности и/или мультирегиональная эпилептиформная активность), должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития эпилептических спазмов. Однако диагноз синдрома инфантильных спазмов не может быть установлен до появления обязательного типа приступов (инфантильных спазмов).

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), проведение иктальной ЭЭГ настоятельно рекомендуется. Если проведение ЭЭГ недоступно, диагноз может быть установлен опытным врачом на основании характерной клинической картины типичных серийных эпилептических спазмов (зарегистрированных при осмотре или на видеозаписи) у пациента, который соответствует всем обязательным клиническим критериям, при отсутствии клинических критериев исключения.

3 мес. Хотя эпилептические спазмы могут присутствовать, более характерны другие типы приступов (тонические, миоклонические и сложные приступы, состоящие из нескольких последовательных компонентов);

- *миоклоническая эпилепсия младенчества* проявляется миоклоническими приступами, а не эпилептическими спазмами. ЭЭГ и ЭМГ позволяют отличить миоклонус от эпилептических спазмов. Фоновая активность в норме и сочетается с генерализованными пик-волновыми разрядами на ЭЭГ.
- 2. *Неэпилептические состояния*:
- *доброкачественный миоклонус сна*. Вздрагивания при засыпании («гипнагогический рывок») — вариант нормы;
- *доброкачественный миоклонус младенческого возраста* проявляется миоклонусом и нормальной интериктальной и иктальной ЭЭГ;
- *младенческие колики* проявляются периодическими продолжительными приступами плача и напряжения тела. ЭЭГ в норме;
- *доброкачественные приступы дрожания у младенцев (benign shuddering of infancy)*;
- *доброкачественные неэпилептические спазмы младенцев (benign infantile head drops)*: частые кивки головой с началом в возрасте 3–6 мес. Это состояние проходит самостоятельно. ЭЭГ в норме.

4. Синдром Драве (ранее известный как тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества) обычно дебютирует на 1-м году жизни у детей с предшествующим нормальным развитием и проявляется длительными, фебрильными и афебрильными, фокальными (обычно гемиклоническими) и генерализованными тонико-клоническими приступами [131]. Другие типы приступов, включая миоклонические и атипичные абсансы, возникают в возрасте от 1 до 4 лет. Приступы обычно трудно поддаются контролю, и со 2-го года жизни у детей появляются когнитивные и поведенческие нарушения [131]. Нарушение походки, включая характерную походку на полусогнутых ногах, как правило, наблюдается в более старшем детском возрасте [132]. Диагноз подтверждается идентификацией патогенных мутаций в гене натриевого канала *SCN1A* (обнаруживаются более чем в 80 % случаев) [133].

Эпидемиология. Синдром Драве встречается примерно в 6,5 случая на 100 тыс. родившихся живыми [8, 38, 134].

Клиническая картина. Приступы начинаются обычно в возрасте от 3 до 9 мес, средний возраст дебюта — 6 мес [131, 135, 136]. В редких случаях приступы могут проявляться в возрасте 1 мес жизни или в возрасте 20 мес. В начале заболевания психомоторное развитие [135–137] и неврологический статус соответствуют норме. Дети, как правило, позже начинают ходить (в среднем в 16–18 мес), может отмечаться неустойчи-

вость походки. Размер окружности головы в первые годы жизни в норме. Выраженная задержка психомоторного развития, изменения в неврологическом статусе, двигательные нарушения или микроцефалия в начале заболевания указывают на альтернативный диагноз.

Течение заболевания. Приступы резистентны к терапии и сохраняются на протяжении всей жизни. Эпилептический статус чаще развивается в возрасте до 5 лет, однако может возникнуть позднее, даже во взрослой жизни, особенно на фоне интеркуррентного заболевания или лихорадки [135].

В подростковом/раннем взрослом возрасте эпилептический статус и атипичные абсансы встречаются редко, отмечаются преимущественно ночные короткие тонические приступы и генерализованные судорожные (тонико-клонические) приступы (ГСП) [138, 139].

С течением заболевания прогрессирует нарушение психомоторного развития, и задержка развития становится очевидной в возрасте 12–60 мес [140–142]. Преобладает отставание в речевом развитии, у большинства пациентов диагностируется умственная отсталость, варьирующая от тяжелой (50 %) до легкой [137, 140]. У многих пациентов развиваются поведенческие и двигательные расстройства, а у некоторых наблюдаются невнимательность и гиперактивность [135, 142, 143]. Редко отмечается регресс развития после эпизодов эпилептического статуса. У большинства пациентов, однако, наблюдается преимущественно отставание в развитии и, как следствие, интеллектуальные нарушения [140].

Со временем у большинства пациентов появляются легкие пирамидные нарушения и изменение походки, в старшем детском и подростковом возрасте постепенно формируется походка на полусогнутых ногах [132].

Эпилептические приступы. Характерны рецидивирующие гемиклонические приступы (клонические подергивания на одной половине тела), фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы (БСП) или генерализованные тонико-клонические приступы (ГСП), которые часто носят продолжительный характер и провоцируются лихорадкой, повышением температуры окружающей среды или вакцинацией [131, 136]. Продолжительный гемиклонический приступ, сопровождающийся лихорадкой (особенно субфебрильной), в возрасте до 9 мес жизни, при отсутствии инфекции или структурного поражения головного мозга, у ранее здорового ребенка с большой вероятностью указывает на развитие синдрома Драве [135]. К 1,5–5 годам могут возникать дополнительные типы приступов (однако не во всех случаях) [135, 136]: 1) миоклонические; 2) фокальные приступы с нарушением сознания; 3) атипичные абсансы; 4) атонические; 5) неконвульсивный (бессудорожный) эпилептический

статус (первоначально называвшийся «статусом оглушения» или «статусом заторможенности» (obtundation status); б) тонические и тонико-клонические приступы (преимущественно во сне, характеризуются серийным течением). В этом возрасте, помимо лихорадочных заболеваний, приступы также могут быть спровоцированы физической активностью, изменением температуры окружающей среды, зрительными паттернами (редко), фотостимуляцией (15 % пациентов) и возбуждением [127, 135, 141].

Тонические и тонико-клонические приступы, возникающие в основном во сне и протекающие серийно, могут появиться позднее с течением заболевания, примерно в возрасте 4–5 лет, и преобладают во взрослом возрасте [138, 139, 144].

Эпилептические спазмы исключают диагноз синдрома Драве.

Приступы обычно учащаются при назначении блокаторов натриевых каналов (что может послужить важным диагностическим признаком), таких как карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Следует избегать применения ламотриджина у маленьких детей, поскольку этот препарат также может агgravировать приступы [145], однако ламотриджин может быть эффективен у пациентов более старшего возраста [146].

ЭЭГ-исследование. Основная активность фона может быть в норме или замедлена в возрасте до 2 лет, однако замедление основной активности более характерно после 2 лет жизни [136, 141, 147]. Интериктальная эпилептиформная активность часто носит фокальный, мультирегиональный и генерализованный характер и появляется обычно после 2 лет [147].

Фотопароксизмальная реакция отмечается у 15 % пациентов и чаще встречается у детей младшего возраста [147].

Иктальные изменения на ЭЭГ зависят от типа приступа. У пациентов с серийными приступами во сне часто наблюдаются интериктальные разряды в лобных отделах [144, 147].

Нейровизуализация. В период дебюта приступов МРТ головного мозга обычно в норме [148]. Со временем может развиваться легкая атрофия головного мозга и мозжечка. В 1/3 случаев отмечается склероз гиппокампа [148, 149], однако хирургическое лечение эпилепсии не показано.

Генетические исследования. Мутация *SCN1A* выявляется более чем в 80–85 % случаев [133]. Большинство мутаций возникают *de novo*. Однако при мутации, расцененной как возникшая *de novo* у ребенка, примерно в 10 % случаев может быть обнаружен мозаицизм у одного из родителей [150]. Это имеет значение для медико-генетического консультирования семьи. Синдром Драве может возникнуть у одного из членов семьи с ГЭФС+. Мутации в гене *SCN1A* могут быть обнаружены при других эпилептических синдромах,

например при ГЭФС+ или при ранней младенческой энцефалопатии *SCN1A*. Диагноз синдрома Драве требует типичных клинических признаков и не может быть установлен только на основании генетического анализа [143]. При установлении клинического диагноза лечение следует начинать незамедлительно.

Дебют до 3 мес, выраженная задержка психомоторного развития, предшествующая началу приступов, и двигательные нарушения после дебюта приступов указывают на *SCN1A*-ЭПЭ, а не на синдром Драве. Данное заболевание может быть связано со специфическим генотипом (например, мутацией Thr226Met в гене *SCN1A*) [151]. Некоторые случаи раннего начала *SCN1A*-зависимой ранней младенческой ЭПЭ связаны с мутациями, приводящими к аномальному усилению активности белка (мутации “gain-of-function”), и провоцируются воздействием блокаторов натриевых каналов [152].

Другие гены, ответственные за развитие синдрома Драве, встречаются значительно реже. К ним относятся *GABRG2*, *GABRA1*, *STXBPI* (с доминантным типом наследования), *SCN1B* (с рецессивным наследованием) [153].

Фебрильные приступы или другие формы эпилепсии в семейном анамнезе встречаются у 30–50 % пациентов, и клиническая картина в этих случаях может напоминать таковую при ГЭФС+.

Метаболические и другие лабораторные исследования не выявляют нарушений.

Дифференциальный диагноз:

1. **Эпилептические синдромы:**

- **ФС+** также могут проявляться фебрильными приступами в раннем детском возрасте, однако наличие повторяющихся продолжительных гемиклонических приступов должно указывать на синдром Драве;
- **СЛГ** можно легко отличить от синдрома Драве, поскольку тонические приступы появляются на ранней стадии заболевания, а длительные гемиконвульсивные приступы нехарактерны. Кроме того, на ЭЭГ при СЛГ отмечается замедление основной активности с регистрацией медленных спайк-волновых комплексов (<2,5 Гц) преимущественно в лобных отделах в сочетании с генерализованной пароксизмальной быстроволновой активностью (GPFA) во сне;
- **эпилепсия с миоклоническими-атоническими приступами** имеет более поздний дебют, чем синдром Драве; обычно приступы начинаются в дошкольном возрасте. Хотя в некоторых случаях в анамнезе могут быть фебрильные приступы, продолжительных гемиклонических приступов и фокальных приступов не наблюдается. Типичны миоклонически-атонические приступы. У детей может развиваться бессудорожный миоклонический статус;

судорожный эпилептический статус встречается реже;

- *младенческая энцефалопатия, связанная с мутациями в гене PCDH19*, обычно проявляется кластерными приступами, в отличие от длительных гемиконвульсивных приступов при синдроме Драве. Как и при синдроме Драве, приступы провоцируются лихорадкой. Эпилепсия при PCDH19-энцефалопатии преимущественно встречается у пациентов женского пола и наследуется по X-сцепленному типу;
- *SCN1A-ЭПЭ* отличается от синдрома Драве более ранним дебютом (<3 мес), предшествующей задержкой психомоторного развития и выраженными двигательными нарушениями. Патогенные мутации при SCN1A-ЭПЭ, как правило, приводят к аномальному усилению активности белка (мутации “gain-of-function”);
- *структурная фокальная эпилепсия* может дебютировать с длительных фокальных приступов, вызванных лихорадкой, однако последующие приступы всегда вовлекают одну и ту же сторону или конечность, в отличие от синдрома Драве, при котором гемиклонические приступы часто меняют сторону. Миоклонические и приступы атипичных абсансов встречаются редко. На МРТ часто выявляются эпилептогенные нарушения, являющиеся причиной заболевания;
- *митохондриальные заболевания*: у детей с митохондриальными заболеваниями также могут отмечаться полиморфные приступы в раннем возрасте. Од-

нако обычно существуют и другие признаки митохондриального заболевания, такие как дисфункция других органов и систем, повышенный уровень лактата, характерные изменения на снимках МРТ.

2. *Неэпилептические состояния*: нейроинфекции (менингит или энцефалит) требуют исключения при наличии длительных фебрильных приступов.

5. *Эпилептические синдромы со специфической этиологией*. В настоящее время все чаще удается идентифицировать устойчивый электроклинический фенотип, ассоциированный с конкретной этиологией. Некоторые известные синдромы имеют специфическую этиологию (например, патогенные варианты SCN1A при синдроме Драве), при других синдромах описываются новые характерные фенотипы. В некоторых случаях этиология имеет только один фенотип, в то время как в других, особенно при определенных генетических заболеваниях, фенотип может варьировать в зависимости от возраста дебюта и типа мутации. Рабочая группа Лиги не ставила целью выявить и описать все этиологические синдромы, однако представила определение для ограниченного числа синдромов, включая ЭПЭ, связанные с мутациями в генах KCNQ2, CDKL5, PCDH19, SCL2A1, пиридоксин- и пиридоксаль-5-фосфат-зависимые судороги, синдром Штурге–Вебера и геластические приступы при гамартоме гипоталамуса.

1. *Энцефалопатия развития и эпилептическая, связанная с мутацией в гене KCNQ2 (KCNQ2-ЭПЭ)*, характеризуется энцефалопатией с дебютом в неонатальном

Диагностические критерии синдрома Драве по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: повторные гемиклонические приступы (часто с изменением стороны от приступа к приступу), фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические и/или генерализованные тонико-клонические приступы.

Возраст дебюта: 1–20 мес.

Течение заболевания: фармакорезистентная эпилепсия. Умственная отсталость.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: отсутствие в анамнезе длительных приступов (>10 мин). Отсутствие фебрильной провокации приступов.

ЭЭГ: нормальная основная активность фона на ЭЭГ и отсутствие интериктальной эпилептиформной активности после 2 лет жизни.

Возраст дебюта: 1–2 мес или 16–20 мес.

Развитие в дебюте: задержка развития в дебюте приступов.

Неврологический статус: очаговые неврологические нарушения (за исключением пареза Тодда).

Другие исследования (в том числе генетические): отсутствие патогенных мутаций в гене SCN1A или других генах (которые могут быть причиной синдрома Драве).

Течение заболевания: хороший эффект блокаторов натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин).

Критерии исключения

Эпилептические приступы: эпилептические спазмы. Ранняя младенческая SCN1A-ЭПЭ.

Нейровизуализация: структурные эпилептогенные нарушения по данным МРТ, являющиеся причиной заболевания.

МРТ головного мозга не требуется для установления диагноза, однако настоятельно рекомендуется для исключения других причин заболевания. Иктальная ЭЭГ не требуется для установления диагноза.

Вероятность развития синдрома («синдром в развитии»): возможность развития синдрома Драве следует предполагать у ребенка с длительным гемиклоническим или билатеральным тонико-клоническим приступом, возникшим на фоне лихорадки в возрасте до 12 мес, при отсутствии другой причины заболевания. Повторение судорожных приступов (часто на фоне лихорадки), носящих продолжительный или гемиклонический характер, более достоверно указывает на синдром Драве. Диагноз может быть подтвержден при помощи молекулярно-генетического анализа, обнаружившего патогенные мутации в гене SCN1A.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), синдром Драве может быть диагностирован без результатов ЭЭГ, МРТ и генетических обследований у детей, которые соответствуют всем обязательным клиническим критериям синдрома, при отсутствии настораживающих признаков и критериев исключения.

периоде и возникает вследствие миссенс-мутаций *de novo* в гене *KCNQ2*, которые вызывают симптоматику, отличающую данное заболевание от возрастзависимой неонатальной эпилепсии. Блокаторы натриевых каналов могут быть эффективны в лечении эпилептических приступов.

Эпидемиология. Частота встречаемости ЭРЭ, связанной с мутацией *KCNQ2*, неизвестна.

Клиническая картина. Приступы дебютируют в первые дни жизни в контексте тяжелой неонатальной энцефалопатии в сочетании с выраженными неврологическими нарушениями [89, 93, 154–159]. Фенобарбитал и левитирацетам обычно не эффективны. Блокаторы натриевых каналов, такие как карбамазепин и фенитоин, следует рассматривать как препараты выбора [84].

Течение заболевания. Приступы могут частично или полностью контролироваться блокаторами натриевых каналов. Во многих случаях эпилептические приступы прекращаются, однако сохраняется умеренное или тяжелое отставание в психомоторном развитии [157]. Более чем в половине случаев приступы купируются в возрасте от нескольких месяцев до нескольких лет [157]. По мере того как генетическое тестирование становится более доступным, вероятно, будет выявлено больше случаев с промежуточным исходом между возрастзависимой неонатальной эпилепсией и ЭРЭ, связанной с мутацией *KCNQ2*. Более мягкое течение заболевания может наблюдаться у пациентов с мозаицизмом по мутации в данном гене.

Эпилептические приступы. Наиболее часто наблюдаются фокальные тонические приступы, хотя встречаются и другие типы приступов, включая фокальные клонические и миоклонические [93, 155, 157]. Во время приступа могут отмечаться вегетативные проявления, апноэ и иктивный плач. У некоторых пациентов были зарегистрированы эпилептические спазмы, однако развитие синдрома инфантильных спазмов при *KCNQ2*-ЭРЭ наблюдается реже, чем при других тяжелых ранних младенческих синдромах ЭРЭ. Семимология

приступов у новорожденных аналогична той, что наблюдается при возрастзависимой семейной неонатальной эпилепсии, однако частота приступов, изменения основной активности на ЭЭГ и изменения в неврологическом статусе при *KCNQ2*-ЭРЭ позволяют разграничить данные синдромы [157].

ЭЭГ-исследование. Более чем в 60 % случаев на ЭЭГ регистрируется паттерн «разряд–угнетение», который может быть асимметричным [92, 156]. В других случаях может регистрироваться мультирегиональная эпилептиформная активность в виде спайков, острых волн и супрессии ритмов в одном полушарии.

Нейровизуализация. В неонатальном периоде может отмечаться изменение сигнала на МРТ в базальных ганглиях или таламусе. В некоторых случаях гиперинтенсивный сигнал в режиме T1 в области бледного шара со временем может исчезнуть. В литературе описаны случаи легкой атрофии лобной доли и истончения мозолистого тела [90, 92].

Генетические исследования. Миссенс-мутации *de novo* в определенных регионах («горячих точках») гена *KCNQ2* вызывают доминант-негативную, более выраженную потерю функции каналов, чем наблюдается при возрастзависимой неонатальной эпилепсии [156, 158, 159].

2. Пиридоксин-/пиридоксальфосфатзависимая ЭРЭ.

ЭРЭ, связанные с дефицитом пиридоксина и пиридоксаль-5-фосфата, обусловлены генетически детерминированным метаболическим нарушением пути деградации лизина [160]. Контроль над приступами может быть достигнут практически во всех случаях при назначении пиридоксина и пиридоксаль-5-фосфата соответственно, что подчеркивает важность ранней диагностики. У некоторых детей с пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ получен частичный или полный терапевтический ответ на терапию пиридоксином [160].

Эпидемиология. Частота встречаемости пиридоксинзависимой ЭРЭ варьирует от 1 на 65 тыс. новорожденных, 1 на 273 тыс. новорожденных до 1 на 783 тыс.

Диагностические критерии *KCNQ2*-ЭРЭ по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: тонические, миоклонические и/или фокальные приступы.

ЭЭГ: паттерн «разряд–угнетение» или мультирегиональная эпилептиформная активность; диффузное замедление.

Возраст дебюта: до 3 мес.

Сопутствующие нарушения: задержка психомоторного развития/энцефалопатия очевидны на момент дебюта приступов.

Другие исследования (включая генетические): патогенные мутации в гене *KCNQ2*.

Течение заболевания: нарушение психомоторного развития тяжелой или средней степени.

Настораживающие признаки

Возраст дебюта: после 1-й недели жизни (скорректированный гестационный возраст).

Неврологический статус: нормальный неврологический статус.

Критерии исключения отсутствуют.

МРТ головного мозга не требуется для установления диагноза, однако настоятельно рекомендуется для исключения других причин заболевания.

Иктивная ЭЭГ не требуется для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), синдром *KCNQ2*-ЭРЭ не может быть диагностирован без генетического исследования.

новорожденных [161–163]. Заболеваемость пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ неизвестна.

Клиническая картина. У большинства пациентов с пиридоксин-пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ приступы обычно возникают вскоре после рождения или внутриутробно. У 25 % пациентов с пиридоксинзависимой ЭРЭ приступы могут дебютировать вне периода новорожденности, в основном в первые 3 года жизни, также был описан случай дебюта приступов в возрасте 17 лет [164, 165]. При пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ ребенок нередко рождается недоношенным. При этом как у пациентов с пиридоксинзависимой ЭРЭ, так и у пациентов с пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ могут проявляться признаки неонатального дистресс-синдрома, гипервозбудимости и рвоты, иногда в сочетании с ацидозом и низкой оценкой по шкале Апгар, что нередко приводит к ошибочному диагнозу гипоксически-ишемической энцефалопатии [165, 166]. В семейном анамнезе могут выявляться случаи ранней младенческой ЭРЭ, бесплодие и гибель sibсов [167]. Приступы резистентны к стандартным АЭП.

Течение заболевания. Описания небольших серий случаев и обсервационные исследования показывают, что методы лечения, направленные на снижение уровня лизина, включая диету с ограничением лизина и терапию L-аргинином, могут внести дополнительный вклад в контроль над приступами и улучшить исходы в отношении когнитивных функций [168]. Несмотря на адекватный контроль над приступами, у большинства пациентов сохраняется умственная отсталость различной степени тяжести — от легкой до тяжелой [169, 170]. Более позднее начало приступов ассоциировано с более благоприятным исходом в отношении когнитивных функций. Однако нормальный исход в отношении когнитивных функций (в случаях раннего начала специфического лечения) возможен при начале заболевания в любом возрасте как при пиридоксинзависимой, так и при пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ, что подчеркивает важность ранней диагностики [171]. Рецидив приступов возможен на фоне интеркуррентных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, что может потребовать увеличения дозы пиридоксина на период инфекционных заболеваний [168]. Отмена пиридоксина приводит к рецидиву приступов, поэтому лечение следует продолжать в течение всей жизни с корректировкой дозы по мере необходимости. Длительное применение пиридоксина может вызвать развитие периферической невропатии. Данное осложнение практически не возникает при применении дозы <200 мг/сут, и его можно контролировать с помощью исследования глубоких сухожильных рефлексов и нервной проводимости [172]. Пациенты с пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ могут быть чрезвычайно чувствительны к дозе

и частоте приема пиридоксаль-5-фосфата, и в некоторых случаях необходимо увеличивать кратность приема препарата.

Поскольку при пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ были зарегистрированы случаи цирроза печени, необходим контроль функции печени в процессе лечения [173].

Эпилептические приступы могут начинаться в антенатальном периоде в виде повышенной двигательной активности плода и обычно проявляются в первые часы или дни жизни. У новорожденных может отмечаться ацидоз, характерна гипотония, однако приступы могут проявляться как частые, иногда непрерывные, мультирегиональные миоклонии, вовлекающие мышцы конечностей, туловища, глаз и лицевую мускулатуру. Могут возникать различные типы приступов, включая фокальные, эпилептические спазмы, генерализованные тонические и клонические приступы [168]. Такие симптомы, как повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, возбуждение в сочетании с мультифокальным миоклонусом и эпилептическими спазмами, должны вызвать настороженность в отношении пиридоксинзависимой или пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ. В редких случаях в более позднем младенческом возрасте заболевание может проявляться фебрильными приступами или генерализованными тоническими и клоническими приступами в сочетании с фебрильной температурой, эпилептическим статусом или серийными фокальными приступами. В случае пропуска дозы пиридоксаль-5-фосфата или нарушения усвоения препарата во время заболеваний, сопровождающихся рвотой, у пациентов с пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ могут проявляться симптомы, предполагающие вовлечение затылочной коры, включая цветные вспышки света, икательную слепоту и саккадические движения глаз. В отдельных случаях описан дебют инфантильных спазмов в более позднем младенческом возрасте при пиридоксинзависимой ЭРЭ [174]. В связи с большим разнообразием эпилептических приступов в дебюте заболевания диагноз пиридоксин- и пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ должен быть исключен у всех детей с фармакорезистентными приступами в младенческом возрасте. Некоторые дети с пиридоксинзависимой ЭРЭ могут частично реагировать на АЭП.

ЭЭГ-исследование. У новорожденных с тяжелой энцефалопатией на фоне пиридоксин- и пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ до начала лечения на ЭЭГ может выявляться паттерн «разряд–угнетение». В других случаях могут наблюдаться региональные или мультирегиональные разряды эпилептиформной активности на фоне замедления основной активности. При введении пиридоксина внутривенно есть риск развития апноэ, поэтому процедура должна проводиться в условиях, когда ребенка можно интубировать с целью респираторной

поддержки. После введения пиридоксина на ЭЭГ наблюдается диффузное подавление выявляемой картины «разряд—угнетение» в сочетании с мультирегиональной спайк-волновой активностью. Для восстановления нормальной фоновой активности может потребоваться несколько часов или дней. По данным одного исследования, у 1 из 30 пациентов наблюдалась гипсаритмия [164].

Нейровизуализация может не выявлять нарушений, однако как при пиридоксинзависимой, так и при пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ более чем в половине случаев выявляются аномалии по данным МРТ головного мозга, включая появление отека белого вещества в случаях тяжелой энцефалопатии [164, 166]. Внутривентрикулярное кровоизлияние, дилатация желудочков и гипоплазия мозолистого тела могут привести к неверной интерпретации структурной этиологии как причины эпилепсии [164].

Генетические исследования. У большинства пациентов с пиридоксинзависимой ЭРЭ выявляются биаллельные мутации в гене *ALDH7A1*, также известном как антиквитин (пиридоксинзависимая ЭРЭ-*ALDH7A1*), у оставшихся пациентов могут выявляться биаллельные мутации в гене *PLBP* (ранее известном как *PROSC*) [167, 170, 175]. Дефицит пиридоксаль-5-фосфата связан с биаллельными мутациями в гене *PNPO* [175]. Эпилепсия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты, которая ранее считалась отдельной нозологией, представляет собой форму пиридоксинзависимой эпилепсии, ассоциированную с определенными му-

тациями в гене *ALDH7A1*, и лучше реагирует на терапию пиридоксином в комбинации с фолиевой кислотой [87]. У пациентов с характерной клинической картиной, у которых найдена только 1 мутация, следует проводить дальнейшую диагностику посредством метода MLPA (мультиплексная амплификация зонда, зависящая от лигирования) и хромосомный микроматричный анализ для выявления делеций или дупликаций на другом аллеле соответствующего гена. Если выявлены мутации с неопределенной значимостью, возможно проведение метаболических исследований с целью оценки их патогенности. При последующих беременностях следует рассмотреть возможность антенатальной диагностики, а также терапию пиридоксином во время беременности.

Метаболические исследования. Биомаркерами заболевания являются α-аминоадипиновый полуальдегид (αAASA) и пипеколиновая кислота, концентрации которых повышены в моче, плазме и цереброспинальной жидкости пациентов [168]. Образцы мочи и плазмы следует брать до начала лечения пиридоксином, однако диагностика не должна приводить к отсрочке инициации терапии у всех пациентов с подозрением на пиридоксинзависимую эпилепсию [172]. На фоне лечения данные биомаркеры могут снижаться, но обычно остаются на уровне выше нормы. Наиболее надежным тестом считается αAASA. С появлением биомаркеров и генетического тестирования использовавшаяся ранее в качестве диагностического теста отмена терапии в настоящее время не применяется.

Диагностические критерии пиридоксин-/пиридоксальфосфатзависимой ЭРЭ по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: различные типы приступов, которые могут включать:

- фокальные/мультифокальные приступы;
- эпилептические спазмы;
- генерализованные тонические приступы;
- генерализованные клонические приступы.

Приступы резистентны к антиэпилептической терапии, характерна их высокая частота (нередко развивается эпилептический статус), однако введение пиридоксина (пиридоксинзависимая ЭРЭ) или пиридоксаль-5-фосфата (пиридоксальфосфатзависимая ЭРЭ) приводит к быстрому достижению терапевтического ответа.

ЭЭГ: нарушения на ЭЭГ в виде замедления и региональной/мультирегиональной эпилептиформной активности или паттерна «разряд—угнетение».

Другие исследования (в том числе генетические): лабораторные методы подтверждения диагноза могут включать: 1) метаболические нарушения: повышенное содержание α-аминоадипинового полуальдегида и/или пипеколиновой кислоты в моче, плазме и/или СМЖ (пиридоксинзависимая ЭРЭ) или низкий уровень пиридоксаль-5-фосфата в СМЖ (пиридоксальфосфатзависимая ЭРЭ), или:

2) молекулярно-генетическое тестирование: патогенные мутации в генах *ALDH7A1* или *PLBP* (пиридоксинзависимая ЭРЭ) или в гене *PNPO* (пиридоксальфосфатзависимая ЭРЭ).

Течение заболевания: приступы полностью прекращаются или их частота значительно уменьшается на фоне пожизненного приема пиридоксина или пиридоксаль-5-фосфата.

Настораживающие признаки

Возраст дебюта: после 3 лет (описаны редкие случаи пиридоксинзависимой ЭРЭ с поздним дебютом).

Неврологический статус: отсутствие энцефалопатии и гиперактивности.

Течение заболевания: нормальное психомоторное развитие в анамнезе.

Критерии исключения отсутствуют.

МРТ головного мозга не требуется для установления диагноза, однако настоятельно рекомендуется для исключения других причин заболевания. **Иctalная ЭЭГ** не требуется для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз может быть установлен клинически у детей, которые соответствуют всем другим обязательным клиническим критериям, при отсутствии настораживающих признаков и критериев исключения, если приступы прекращаются на фоне введения пиридоксина или пиридоксаль-5-фосфата, возобновляются при прекращении его приема и снова останавливаются при возобновлении заместительной терапии.

3. Энцефалопатия развития и эпилептическая, связанная с геном *CDKL5* (*CDKL5-ЭПЭ*), также известная как синдром дефицита *CDKL5*, — ЭПЭ, развивающаяся в результате мутаций в гене циклинзависимой киназы 5-го типа (*CDKL5*). Это важная причина эпилепсии с очень ранним началом (средний возраст — 6 нед) у пациентов с выраженной мышечной гипотонией. Характерно сочетание серийных инфантильных спазмов и тонических приступов в первые несколько месяцев жизни, однако могут отмечаться различные типы приступов. Приступы часто имеют несколько фаз с классической последовательностью гипермоторных, тонических приступов и эпилептических спазмов. Практически во всех случаях присутствует выраженная задержка психомоторного развития.

Эпидемиология. ЭПЭ, связанная с геном *CDKL5*, встречается редко, с предполагаемой заболеваемостью от 1 случая на 40 000—60 000 родившихся живыми [38, 176, 177]. Заболевание имеет X-сцепленный доминантный тип наследования, и пациенты женского пола преобладают в соотношении 4:1 [178, 179].

Клиническая картина. Средний возраст дебюта приступов — 6 нед жизни, и в 90 % случаев приступы начинаются до 3 мес [180, 181]. Как правило, в дебюте приступов уже отмечается задержка психомоторного развития, и со временем она становится более выраженной. Регресс психомоторного развития наблюдается редко [178].

В неврологическом статусе — диффузная мышечная гипотония; окружность головы в дебюте заболевания в норме [17, 178]. Часто наблюдаются корковое нарушение зрения, плохой зрительный контакт, ребенок не следит за предметами [178]. Отмечаются негрубые дизморфичные черты: глубоко посаженные глаза, высокий лоб, пухлые губы, удлинённый филтрум, пухлые, сужающиеся к концам пальцы [178].

Течение заболевания. Эпилептические приступы носят резистентный характер, и в большинстве случаев отмечается тяжелая умственная отсталость. У большинства пациентов приступы наблюдаются ежедневно, хотя менее чем в половине случаев возможны периоды отсутствия приступов продолжительностью до 2 мес и более [178]. Только в 1/4 случаев пациенты способны самостоятельно ходить и говорить отдельные слова [178]. У небольшого числа пациентов наблюдаются двигательные нарушения в виде хореоатетоза, акатизии, дистонии и паркинсонизма [178]. Заболевание у пациентов мужского пола протекает, как правило, более тяжело.

Эпилептические приступы. В дебюте заболевания могут наблюдаться различные типы эпилептических приступов, но чаще всего возникают тонические приступы, эпилептические спазмы, генерализованные тонико-клонические или фокальные приступы [179].

Со временем могут присоединяться другие типы приступов. У большинства пациентов преобладают эпилептические спазмы и/или тонические приступы.

Один характерный тип приступов, наблюдаемый во многих, но не во всех случаях, — сложный приступ, состоящий из 3 последовательных фаз (sequence seizures): гипермоторной — тонической — эпилептических спазмов [182]. Первая часть этого приступа начинается с гипермоторной фазы в виде раскачивания, движений ногами по типу пинков, вокализации; длительность 10—60 с. Затем следует тоническая фаза с разгибанием всех конечностей или разгибанием верхних конечностей и сгибанием нижних конечностей продолжительностью 20—45 с. Приступ переходит в серию экстензорных спазмов, которые продолжаются 1—15 мин. Также характерны приступы, включающие несколько фаз серийных тонических приступов и эпилептических спазмов, которые отмечаются в разнообразной последовательности [179]. Во время приступов нередко наблюдаются вегетативные проявления в виде гиперемии кожи лица, мидриаза и диспноэ.

Со временем могут присоединяться миоклонические, клонические, атонические приступы и абсансы.

Течение эпилепсии, связанной с геном *CDKL5*, проходит 3 последовательные стадии [183]:

- стадия I: раннее начало эпилепсии с короткими тоническими приступами, часто в сочетании с гиперемией кожи лица;
- стадия II: эпилептическая энцефалопатия с тоническими приступами и инфантильными спазмами;
- стадия III: поздняя мультифокальная и миоклоническая эпилепсия с тоническими приступами, миоклонусом, абсансами или мультифокальными приступами.

ЭЭГ-исследование. В I стадии заболевания интериктальная ЭЭГ, как правило, в норме. При регистрации иктальных событий отмечается диффузное уплощение кривой, за которым следует быстроволновая эпилептиформная активность в лобных или центральных отделах коры головного мозга во время тонических приступов [183]. На этом этапе паттерна «разряд—угнетение» не наблюдается.

Во II стадии заболевания на интериктальной ЭЭГ регистрируются выраженные нарушения в виде модифицированной гипсаритмии либо в виде диффузного замедления в сочетании со спайками или полиспайками [183]. В редких случаях на этой стадии регистрируется паттерн «разряд—угнетение» [184].

В III стадии заболевания на интериктальной ЭЭГ регистрируется диффузное высокоамплитудное дельта-замедление с периодическими вспышками спайков, полиспайков и комплексов спайк—волна, с преобладанием в центральной, височной или височно-затылочной областях [183].

Генетические исследования. Диагноз устанавливается на основании выявленных патогенных или вероятно патогенных мутаций в гене *CDKL5*. У пациентов описано большое количество мутаций в данном гене.

Диагностические критерии *CDKL5-ЭРЭ* по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: могут регистрироваться тонические приступы, эпилептические спазмы, генерализованные тонико-клонические и/или фокальные приступы. Характерны приступы сложного типа, состоящие из нескольких различных компонентов (sequence seizures) в виде трансформации различных компонентов (гипермоторные – тонические – эпилептические спазмы) в структуре одного приступа. Однако они наблюдаются не во всех случаях.

Другие исследования (включая генетические): патогенная мутация в гене *CDKL5* (X-сцепленный тип наследования, однако заболевание чаще встречается у лиц женского пола, чем у мужчин, в соотношении 4:1).

Течение заболевания: глубокая или тяжелая умственная отсталость.

Фармакорезистентная эпилепсия.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: отсутствие эпилептических спазмов на 1-м году жизни.

ЭЭГ: нормальная основная активность фона и отсутствие интериктальной эпилептиформной активности на ЭЭГ после 4 мес жизни.

Возраст дебюта: дебют эпилепсии после 3 мес.

Развитие в дебюте: нормальное психомоторное развитие до дебюта приступов.

Неврологический статус: нормальный мышечный тонус.

Критерии исключения отсутствуют.

MPT головного мозга не требуется для установления диагноза, однако настоятельно рекомендуется для исключения других причин заболевания.

Иктальная ЭЭГ не требуется для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз *CDKL5-ЭРЭ* не может быть установлен клинически без подтверждения при генетическом исследовании.

Данных о корреляции генотип–фенотип недостаточно, однако установлено, что миссенс-мутации могут коррелировать с менее тяжелым течением заболевания по сравнению со стоп-кодон-мутациями [178].

4. *PCDH19*-эпилепсия с серийными приступами – заболевание, связанное с X-хромосомой, которое преимущественно наблюдается у женщин и вызвано патогенными мутациями в гене *PCDH19*. Эпилепсия дебютирует, как правило, в возрасте около 1 года жизни (преимущественно в первые 3 года) и проявляется серийными приступами, обычно спровоцированными лихорадкой. Умственная отсталость и нарушение психического развития отмечаются примерно в 2/3 случаев. Тяжесть фенотипа, по-видимому, коррелирует с возрастом начала эпилепсии [21, 185].

Эпидемиология. Сведения о частоте встречаемости данного заболевания ограничены, однако в единичных публикациях сообщается, что заболеваемость составляет 1 случай на 42 тыс. родившихся живыми [38]. В больших когортах пациентов женского пола с серийными фебрильными приступами частота мутаций в гене *PCDH19* варьирует от 2 до 20 % [21].

Клиническая картина. Приступы обычно начинаются в возрасте до 1 года, средний возраст дебюта – 10 мес (1,5–60,0 мес – у пациентов женского пола, 5–96 мес – у пациентов мужского пола) [20, 186]. Развитие и неврологический статус в начале заболевания, как правило, без нарушений. Размер окружности головы в норме.

Течение заболевания. Приступы возникают серийно, как правило, спровоцированы лихорадкой и носят фармакорезистентный характер. После 10 лет, вне зависимости от терапии, отмечается снижение частоты серийных приступов, и у 1/4 пациентов может наступить ремиссия в подростковом или среднем возрасте [20, 21, 186–188].

На 2-м году жизни у 70 % пациентов выявляются аутистические расстройства и становится очевидной

умственная отсталость, данные симптомы доминируют после 1-го десятилетия жизни. Нарушения поведения с выраженной гиперактивностью и возможным развитием эпизодов психоза отмечаются у 25 % женщин и часто становятся большой проблемой в подростковом возрасте и у взрослых пациентов [189].

Эпилептические приступы. В дебюте заболевания в половине случаев приступы носят фокальный характер, сопровождаются тоническим разгибанием рук, версией головы и глаз, побледнением лица, выражением страха, вокализацией [20, 186]. Также могут наблюдаться атипичные абсансы [186]. Приступы возникают серийно, часто на фоне лихорадки, и могут трансформироваться в эпилептический статус [190].

ЭЭГ-исследование. На интериктальной ЭЭГ регистрируется замедление основной активности фона с редкими региональными спайками и медленными волнами, частота которых увеличивается во время приступов. С возрастом фоновая активность может нормализоваться. В 1/3 случаев наблюдается фотопароксизмальная реакция, и в некоторых случаях регистрируются генерализованные спайк-волновые разряды [20, 186].

Приступы, регистрируемые на иктальной ЭЭГ, часто исходят из височных отделов, но также могут наблюдаться приступы, исходящие из теменно-затылочных, лобных или центральных областей. В половине случаев приступы носят фокальный характер, но не имеют достоверной латерализации или локализации на ЭЭГ [20].

Нейровизуализация. В дебюте заболевания данные МРТ обычно в норме.

Генетические исследования. Первоначально патогенные мутации в гене *PCDH19* были выявлены в семьях пациенток женского пола с эпилепсией и умственной отсталостью. В настоящее время примерно в половине зарегистрированных случаев мутации выявлены *de novo* [21]. Хотя ген *PCDH19* расположен на X-хромосоме, заболевание имеет необычный

Диагностические критерии *PCDH19*-эпилепсии с серийными приступами по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные приступы (типичны приступы с «криком ужаса») и тонико-клонические приступы, как правило кластерные; могут провоцироваться лихорадкой.

Возраст дебюта: 1,5–60 мес у девочек, 5–96 мес у мальчиков.

Другие исследования (включая генетические): патогенная мутация в гене *PCDH19*.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: длительные гемиклонические приступы младенчества (следует исключать синдром Драве). Отсутствие серийного течения приступов.

ЭЭГ: отсутствие эпилептиформных разрядов (которые при этом заболевании обычно региональные, но в редких случаях могут быть генерализованными).

Критерии исключения отсутствуют.

МРТ головного мозга не требуется для установления диагноза, однако настоятельно рекомендуется для исключения других причин заболевания. Иctalная ЭЭГ не требуется для установления диагноза.

Вероятность развития синдрома («синдром в развитии»): этот синдром должен быть заподозрен у девочки младенческого возраста при развитии первого эпизода кластерного течения фебрильных приступов.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз *PCDH19*-эпилепсии с серийными приступами может быть предварительно установлен без подтверждения с помощью генетического исследования, особенно в случаях с положительным семейным анамнезом, предполагающим X-сцепленный доминантный тип наследования, при отсутствии в семье случаев заболевания у мальчиков.

X-сцепленный способ наследования. Заболевание проявляется у гетерозиготных пациенток женского пола и мальчиков, имеющих мозаицизм по мутации в данном гене. Пациенты мужского пола имеют сходный фенотип (в литературе описано 9 случаев) [185, 191].

Энцефалопатия развития и эпилептическая, связанная с геном *SMC1A*, может имитировать *PCDH19*-эпилепсию и проявляться длительными серийными полиморфными фокальными и генерализованными приступами, резистентными к АЭП, иногда продолжающимися несколько дней. У детей с этим заболеванием формируется тяжелая энцефалопатия развития и отмечаются легкие проявления дизморфизма [192].

Метаболические и другие лабораторные исследования. Каких-либо биомаркеров заболевания не выявлено.

5. Недостаточность транспортера глюкозы 1-го типа (GLUT1) (GLUT1-ЭРЭ) — сложное неврологическое расстройство, проявляющееся целым рядом неврологических симптомов, включая эпилепсию с дебютом в младенческом возрасте, двигательные нарушения и умственную отсталость [193, 194]. Эпилепсия — наиболее частое проявление дефицита GLUT1. Как правило, эпилептические приступы резистентны к терапии, за исключением кетогенной диеты [195–197]. За развитие данного синдрома ответственен ген *SLC2A1*, который кодирует переносчик глюкозы 1-го типа, осуществляющий транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер [193].

Эпидемиология. Предполагаемая частота синдрома GLUT1, проявляющегося эпилепсией на 1-м году жизни, составляет 1 случай на 24 тыс. родившихся живыми. Однако распространенность данного синдрома может быть выше, поскольку у некоторых пациентов заболевание может дебютировать в более старшем детском возрасте и проявляться не только эпилепсией, но и другими симптомами [38].

Клиническая картина. У детей 1-го года жизни возможно развитие разных типов приступов, но при-

ступы с генерализованным началом встречаются чаще, чем фокальные [195, 198]. У любого ребенка с эпилепсией и двигательным расстройством следует подозревать синдром GLUT1 [199]. В анамнезе могут быть судороги на фоне голода или в утренние часы. Другими характерными симптомами являются саккадические движения головы и глаз (быстрые разнонаправленные движения глаз, сопровождаемые движениями головой в том же направлении) в раннем младенчестве и микроцефалия (присутствует в 50 % случаев) или уменьшение окружности головы [193, 197, 200]. Диагноз подтверждается с помощью люмбальной пункции и исследования СМЖ, демонстрирующего низкий уровень глюкозы в СМЖ в сочетании с нормальным или низким содержанием лактата в СМЖ после 4–6 ч голода при нормальном уровне глюкозы в крови [201]. При наличии характерного фенотипа с патогенным вариантом *SLC2A1* проведение люмбальной пункции не обязательно [197]. У пациентов с более поздним дебютом эпилепсии при синдроме GLUT1 уровень глюкозы в СМЖ может быть не таким низким [202].

Течение заболевания. Частота приступов варьирует от нескольких в день до нескольких в год. Приступы резистентны к АЭП. В целом частота приступов имеет тенденцию к снижению в более старшем детском возрасте и у взрослых, и в клинической картине преобладают умственная отсталость, двигательные нарушения и мигрень [197, 203]. Кетогенная диета с адекватным кетозом может полностью контролировать приступы. Несмотря на то, что кетогенная диета замедляет дальнейшее снижение когнитивных функций, у многих пациентов отмечается умственная отсталость различной степени.

Эпилептические приступы. Для GLUT1-ЭРЭ характерны генерализованные миоклонические, миоклонически-атонические, генерализованные тонико-клонические приступы или атипичные абсансы

Диагностические критерии GLUT1-ЭПЭ по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: могут регистрироваться фокальные или генерализованные эпилептические приступы, включая абсансы (часто с началом до 3 лет).

Другие исследования (в том числе генетические): патогенные мутации в гене *SLC2A1* или низкий уровень глюкозы в СМЖ натошак и низкое соотношение глюкозы в СМЖ/глюкозы в плазме (уровень глюкозы в СМЖ может быть не таким низким при эпилепсии, связанной с дефицитом GLUT1, с поздним дебютом).

Течение заболевания: интеллектуальные нарушения.

Настораживающие признаки

Неврологический статус: очаговые неврологические нарушения (за исключением пареза Тодда).

Течение заболевания: контроль эпилептических приступов с помощью АЭП.

Отсутствие улучшения на фоне кетогенной диеты. Отсутствие двигательных нарушений, таких как атаксия, пароксизмальная дискинезия, вызванная физической нагрузкой, дистония.

Критерии исключения

Другие исследования (в том числе генетические): другая подтвержденная этиология снижения уровня глюкозы в СМЖ.

МРТ головного мозга не требуется для установления диагноза, однако настоятельно рекомендуется для исключения других причин заболевания.

Иctalная ЭЭГ не требуется для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз GLUT1-ЭПЭ может быть установлен без ЭЭГ, МРТ и генетического исследования у детей, соответствующих всем другим обязательным критериям, при отсутствии настаораживающих признаков и критериев исключения. Для установления диагноза требуется исследование уровня глюкозы в СМЖ.

с ранним дебютом. Абсансы в возрасте до 4 лет, нередко с миоклоническим компонентом, являются патогномоничным симптомом, и пациентам с данным видом приступов необходимо проведение люмбальной пункции и молекулярно-генетического тестирования [204]. Кроме того, синдром GLUT1-ЭПЭ должен быть исключен у пациентов с миоклонически-атонической эпилепсией или резистентной абсансной эпилепсией, особенно при наличии когнитивных нарушений. Редко отмечаются эпилептические спазмы, а также эпилептический статус генерализованных тонико-клонических приступов [38].

ЭЭГ-исследование. На интериктальной ЭЭГ нередко не выявляется нарушений. Описаны возрастзависимые изменения на ЭЭГ в виде регионального или генерализованного замедления основного ритма, иногда в сочетании с интермиттирующей региональной и генерализованной спайк-волновой эпилептиформной активностью в младенческом возрасте. У детей старше 2 лет наблюдается генерализованная спайк-волновая эпилептиформная активность частотой 2,5–4,0 Гц [205]. В некоторых случаях изменения на ЭЭГ, зарегистрированные на фоне голода, могут уменьшаться после еды, поскольку уровень глюкозы в крови и центральной нервной системе повышается. Также отмечается улучшение частотных характеристик основного ритма у пациентов, находящихся на кетогенной диете [206].

Нейровизуализация. Приблизительно у 25 % пациентов отмечены изменения по данным МРТ, включающие гиперинтенсивность подкорковых U-волокон, расширение периваскулярных пространств Вирхова и желудочков головного мозга, а также задержку миелинизации [193, 207, 208]. При проведении ПЭТ с ¹⁸F-дезоксиглюкозой наблюдается специфическая картина в виде понижения сигнала от коры головного мозга,

мозжечка и таламуса в сочетании с повышением сигнала в полосатом теле [209].

Генетические и другие исследования. Молекулярно-генетический анализ выявляет гетерозиготные и, реже, рецессивные патогенные мутации в гене *SLC2A1* в 81–89 % случаев [193]. В 11–14 % случаев выявляются делеции или дупликации в гене *SLC2A1*, которые можно идентифицировать с помощью MLPA и хромосомного микроматричного анализа [193]. В случаях, когда, несмотря на характерную клиническую картину, люмбальная пункция и молекулярно-генетический анализ неинформативны, следует рассмотреть дополнительные методы диагностики, включающие тесты на поглощение глюкозы эритроцитами и измерение GLUT1 на поверхности эритроцитов [209, 210].

6. Синдром Штурге–Вебера — наследственный нейрокожный синдром, проявляющийся сочетанием капиллярной мальформации лица (так называемое родимое пятно цвета портвейна, или «винное пятно») с ипсилатеральной ангиомой лептоменингеальных оболочек и ипсилатеральной глаукомой. Заболевание обусловлено соматическими активирующими мутациями в гене гуанин-нуклеотид-связывающего белка альфа-q (*GNAQ*) [211]. Прогноз при синдроме Штурге–Вебера вариабелен и во многом зависит от развития сопутствующих осложнений, которые часто наблюдаются в раннем детском возрасте и включают эпилепсию, очаговые неврологические нарушения и глаукому [212]. Диагноз подтверждается с помощью выявления лептоменингеальной ангиомы прямыми или косвенными методами при нейровизуализации.

Эпидемиология. У пациентов с пятном цвета портвейна на лбу и/или на верхнем веке риск развития синдрома Штурге–Вебера составляет 20–70 % [213, 214].

Клиническая картина. Диагноз синдрома Штурге–Вебера может быть заподозрен при рождении у детей

с пятном цвета портвейна в области лба и/или верхнего века. Тщательный осмотр кожи головы за линией роста волос важен для выявления скрытых повреждений. МРТ с контрастным усилением позволяет обнаружить лептоменингеальную ангиому даже в возрасте до 3 мес жизни [215]. В редких случаях ангиома лица может отсутствовать [216].

Эпилептические приступы — обычно первый симптом заболевания. Средний возраст дебюта приступов у 75–85 % пациентов — 6 мес [217]. В редких случаях приступы могут начинаться во взрослом возрасте [217].

Помимо эпилепсии, у 40–60 % пациентов с синдромом Штурге–Вебера развивается глаукома с риском раннего нарушения зрения [217].

Течение заболевания. Течение заболевания вариабельно, но в большинстве случаев носит прогрессирующий характер. При этом неврологические проявления в разном возрасте могут различаться. При дебюте на 1-м году жизни основными проявлениями заболевания могут быть эпилепсия, гемипарез, задержка психомоторного развития и инсульты. Более поздние симптомы, проявляющиеся в школьном возрасте, включают головные боли, трудности обучения и поведенческие нарушения. Во взрослом возрасте характерны депрессия и другие психические расстройства, а эпилепсия и инсультыподобные эпизоды могут продолжаться в течение всей жизни.

Раннее начало приступов (в возрасте до 12 мес), высокая частота приступов и фармакорезистентность — наиболее достоверные предикторы неблагоприятного исхода [217, 218]. Обширные односторонние или двусторонние лептоменингеальные ангиомы характеризуются более ранним началом приступов и менее благоприятным исходом в отношении развития и когнитивных функций по сравнению с односторонним поражением меньшего размера [219]. У пациентов с односторонней ангиомой мягкой мозговой оболочки

и резистентными приступами следует рассмотреть возможность хирургического лечения [220].

Эпилептические приступы. В дебюте заболевания, как правило, отмечаются фокальные моторные приступы [221]. Нередко наблюдаются фокальные вегетативные приступы с нарушением сознания различной степени [222]. Приступы могут быть малозаметными, и их выявление имеет большое значение, поскольку высока вероятность развития эпилептического статуса [221]. Примерно в 30 % случаев приступы дебютируют на фоне лихорадки, и у большинства пациентов сохраняется высокая вероятность фебрильной провокации приступов в любом возрасте [221]. Могут наблюдаться инфантильные спазмы, миоклонически-атонические и геластические приступы [223]. Нередко приступы возникают в виде кластеров после длительного периода их отсутствия (40 % случаев) [222, 223].

В связи с высокой частотой приступов с ранним началом и их потенциальным неблагоприятным воздействием на развивающийся мозг необходимо заранее научить родителей распознавать эпилептические приступы. Кроме того, необходимо информировать родителей о том, как нужно действовать в случае развития приступа, включая применение скорпомощных средств купирования приступа, таких как бензодиазепины [224].

ЭЭГ-исследование. На ЭЭГ обычно регистрируются межполушарная асимметрия и депрессия основной активности в пораженном полушарии [225]. Однако в течение 1-го года жизни основная активность может быть в норме.

Интериктальная эпилептиформная активность может появиться позже и проявляться региональными острыми волнами или частыми разрядами спайк-волновой активности [225]. Такие интериктальные эпилептиформные изменения до дебюта приступов являются важными маркерами риска развития эпилепсии у пациентов с синдромом Штурге–Вебера [226].

Диагностические критерии синдрома Штурге–Вебера по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные моторные или вегетативные приступы с нарушением или без нарушения сознания, которые могут трансформироваться в билатеральные тонико-клонические приступы.

Нейровизуализация: по данным МРТ выявляется повышение интенсивности сигнала в области лептоменингеальных оболочек, предполагающее лептоменингеальную ангиому, в сочетании с корковыми кальцинатами и развивающейся со временем очаговой церебральной атрофией.

Настораживающие признаки

ЭЭГ: отсутствие асимметрии основной активности фона со снижением амплитуды и замедлением над пораженным полушарием.

Неврологический статус: отсутствие капиллярной гемангиомы лица, с вовлечением дерматома V1.

Течение заболевания: отсутствие нарушений в неврологическом статусе (которые могут ограничиваться только нарушением полей зрения). Отсутствие умственной отсталости, варьирующей от легкой до тяжелой.

Критерии исключения отсутствуют.

МРТ головного мозга необходимо для подтверждения диагноза. Изменения могут быть малозаметными или отсутствовать по данным МРТ, проведенной в возрасте до 2 мес.

Иктальная ЭЭГ не требуется для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз синдрома Штурге–Вебера может быть предварительно установлен без МРТ и ЭЭГ у пациентов, отвечающих всем другим обязательным критериям при отсутствии настораживающих признаков и критериев исключения.

Иктальная активность зависит от региона, из которого исходит приступ.

Нейровизуализация. МРТ головного мозга с контрастным усилением подтверждает диагноз синдрома Штурге–Вебера путем прямой визуализации лептотомингеальной ангиомы. Обнаружение ангиомы может быть сложной задачей у маленьких детей. Другие косвенные признаки при нейровизуализации — ипсилатеральное расширение сосудистого сплетения, увеличение трансмедуллярных вен и снижение сигнала от белого вещества в T2-режиме [215]. Кортикальные кальцификаты и церебральная атрофия появляются с течением времени.

Генетические исследования. Изолированное пятно цвета портвейна и синдром Штурге–Вебера имеют общую генетическую этиологию и связаны с наличием соматической мозаичной мутации в гене гуанин-нуклеотид-связывающего белка альфа-q (*GNAQ*) [211].

7. Геластические приступы с гипоталамической гамартомой. Гамартома гипоталамуса — очень редкое наследственное незлокачественное новообразование головного мозга, которое обычно ассоциировано с геластическими приступами (в виде иктального смеха) или, реже, приступами плача. Приступы обычно начинаются в младенческом или раннем детском возрасте. Могут регистрироваться и другие типы приступов, включая приступы с нарушением сознания или различные генерализованные типы приступов. По мере развития заболевания наблюдается задержка или регресс когнитивного развития, а также прогрессирующие поведенческие нарушения, такие как импульсивность и агрессия. В некоторых случаях наблюдается преждевременное половое созревание. Приступы носят фармакорезистентный характер, но их частота может значительно уменьшиться после хирургического вмешательства. Следует рассмотреть возможность раннего хирургического лечения с целью контроля приступов и предотвращения прогрессирующего когнитивного дефицита и поведенческих нарушений.

Эпидемиология. По данным исследования, проведенного в Швеции, распространенность гамартмы гипоталамуса с геластическими приступами составляет 0,5 на 100 тыс. у детей и подростков в возрасте до 20 лет [227].

Клиническая картина. Дебют заболевания приходится на 1-й год жизни примерно в 85 % случаев [228]. У остальных пациентов дебют приступов возможен в более старшем детском возрасте [227, 229]. Преобладание по полу не выявлено. Неврологический статус часто в норме, однако при общем осмотре могут быть выявлены признаки преждевременного полового созревания.

Течение заболевания. Эпилепсия, вызванная гамартомой гипоталамуса, обычно резистентна к АЭП. В большинстве случаев со временем наблюдается

прогрессирование эпилепсии с развитием фокальных приступов с нарушением сознания и генерализованных судорожных приступов [230, 231]. У некоторых пациентов могут отмечаться тонические, атонические приступы или атипичные абсансы, типичные для СЛГ. Хирургическое удаление гамартмы гипоталамуса может привести к купированию приступов и предотвратить их прогрессирование.

Когнитивные функции в дебюте приступов обычно не страдают, однако со временем наблюдаются задержка и регресс психического развития. У детей также могут отмечаться прогрессирующие поведенческие нарушения, такие как агрессия, импульсивность, гиперактивность и расстройство аутистического спектра.

Эпилептические приступы. Геластические приступы — специфичный тип приступов и обязательный критерий диагноза. Геластические приступы отмечаются в дебюте эпилепсии и имеют короткую продолжительность (<1 мин). Приступы характеризуются возникновением механического неестественного смеха, не соответствующего контексту ситуации. Сознание в большинстве случаев не нарушено, постиктальная спутанность отсутствует. Частота приступов высокая, достигает нескольких приступов в день, кроме того, приступы могут группироваться в кластеры.

Приступы, сопровождающиеся возникновением изолированной улыбки без характерного невеселого («безрадостного») смеха, не являются геластическими.

Также могут присутствовать дакритические приступы, характеризующиеся стереотипным слезотечением и плачем, гримасничанием или криками, не соответствующими ситуации. Комбинация геластических и приступов плача указывает на гамартму гипоталамуса. Кроме того, могут наблюдаться другие виды приступов, например фокальные с семиологией, характерной для приступов, исходящих из лобной или височной доли и, в редких случаях, эпилептические спазмы. В более старшем детском возрасте могут присоединиться тонические приступы и приступы эпилептических падений, а также атипичные абсансы.

ЭЭГ-исследование. Фоновая активность обычно в норме. Интериктальная эпилептиформная активность, как правило, появляется после 1-го года жизни и первоначально чаще всего наблюдается в височных областях, хотя могут присутствовать региональные спайки в любой области. У детей с инфантильными спазмами может наблюдаться картина гипсаритмии [232].

В более позднем детском возрасте, помимо региональных или мультирегиональных эпилептиформных разрядов, могут регистрироваться генерализованные медленные комплексы спайк–волна, генерализованные спайки или спайк–волновые комплексы.

На ЭЭГ во время геластических приступов может не выявляться каких-либо изменений биоэлектрической активности или могут регистрироваться стертые

и неспецифические изменения, такие как снижение амплитуды или уменьшение частоты спайков, регистрирующихся интериктально. При проведении скальповой ЭЭГ приступы могут исходить из височной или лобной области коры. Однако применение глубинных электродов подтверждает, что иктальный фокус исходит из области гамартоты. И хирургическое лечение должно заключаться в удалении гамартоты, а не в височной или фронтальной резекции [228, 233]. В более старшем возрасте у пациентов с генерализованными типами приступов на ЭЭГ отмечается генерализованное иктальное начало приступа.

Нейровизуализация. МРТ выявляет новообразование на ножке или с широким основанием, находящееся между воронкой гипоталамуса спереди и мамиллярными телами сзади [234]. Образование, как правило, имеет изоинтенсивный или слегка гипоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях, гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях и не накапливает контрастное вещество. При подозрении на геластические приступы следует проводить МРТ-сканирование с прицельным исследованием области гипоталамуса при помощи тонких срезов.

Генетические исследования. Большинство случаев носят спорадический характер. Однако примерно в 5 % случаев наблюдается синдром Паллистера—Холла с патогенными мутациями в гене *GLI3* [235].

Дифференциальный диагноз:

- геластические приступы не всегда связаны с гамартотой гипоталамуса, но могут возникать из других очагов (чаще всего височных и лобных). У пациентов, у которых не выявлена гамартота гипоталамуса, следует провести МРТ по протоколу эпилептического сканирования для выявления других структурных изменений;
- стереотипии;
- младенческая мастурбация.

Заключение. Хотя в настоящее время доля пациентов с установленной этиологией эпилепсии увеличивается, во многих случаях причина остается неизвестной. Тем не менее в этих случаях возможно установить диагноз на основании клинических симптомов, что дает врачу и семье информацию относительно выбора оптимального лечения, возможных сопутствующих симптомов и помогает определить прогноз.

Концепция эпилептического синдрома была установлена в Классификациях эпилепсий 1985 и 1989 г., однако специфические синдромы были открыты задолго до этого. Первоначальное описание синдрома Веста было опубликовано в журнале *Lancet* в 1841 г., в котором описывались характерные серийные флексорные и экстензорные спазмы и когнитивные нарушения у собственного сына доктора Веста [236]. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с паттерном «разряд—угнетение» была описана Shunsuke Ohtahara и соавт. в 1976 г. и также была названа синдромом Отахара [78]. Шарлотта Драве и соавт. впервые описали тяжелую миоклоническую эпилепсию младенчества в 1978 г. Теперь это заболевание носит название синдрома Драве [135] и является прообразом моногенной энцефалопатии развития и эпилептической.

Рабочая группа Лиги хотела отказаться от эпонимных названий, за некоторыми исключениями. Решено сохранить несколько эпонимных названий синдромов, включая синдром Драве, из-за повсеместного применения этого термина в текущих клинических исследованиях, а также при регистрации орфанных лекарственных препаратов.

По большей части Лига предлагает замену эпонимных названий на термины, характеризующие особенности клинической картины, например «синдром инфантильных спазмов». Определение синдрома по характерному типу приступа, по мнению экспертов, будет способствовать улучшению ранней диагностики

Диагностические критерии геластических приступов с гипоталамической гамартотой по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: геластические приступы механического «безрадостного» смеха, не соответствующего контексту ситуации.

Нейровизуализация: гамартота гипоталамуса (для подтверждения могут потребоваться тонкие срезы МРТ гипоталамической области).

Течение заболевания: фармакорезистентная эпилепсия.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: частота приступов реже, чем ежедневные.

ЭЭГ: генерализованное или региональное замедление фоновой записи (исключая постиктальный период). При геластических приступах может отсутствовать иктальный коррелят на ЭЭГ.

Возраст дебюта: дебют после 5 лет жизни.

Развитие в дебюте: явные признаки задержки психомоторного развития на момент дебюта приступов.

Неврологический статус: очаговые неврологические изменения (за исключением пареза Тодда) или генерализованная гипотония.

Течение заболевания: отсутствие поведенческих нарушений, включая агрессию, импульсивность и гиперактивность.

Критерии исключения отсутствуют.

МРТ головного мозга необходима для подтверждения диагноза.

Иктальная ЭЭГ не требуется для установления диагноза. Кроме того, геластические приступы могут не иметь иктального коррелята на ЭЭГ.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз геластических приступов с гипоталамической гамартотой не может быть установлен без МРТ, так как геластические приступы могут возникать из других областей коры головного мозга.

и назначению адекватной терапии. Например, многие случаи эпилепсии с инфантильными спазмами у детей младенческого возраста не соответствуют полной триаде синдрома Веста, поскольку может отсутствовать гипсаритмия или регресс развития. Синдром Отахара и ранняя миоклоническая энцефалопатия имеют много общего по электроклиническим характеристикам, а также общую генетическую и структурную этиологию. Поэтому рабочая группа Лиги объединила обе дефиниции в один синдром, названный ранней младенческой ЭРЭ.

Рабочая группа Лиги согласовала предлагаемую номенклатуру с принципами предыдущей классификации [1]. Названия синдромов, содержащие такие термины, как «тяжелый» (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества), «злокачественный» (злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества) и «доброкачественный» (доброкачественные неонатальные приступы), были изменены. Аналогичным образом термин «парциальные приступы» был заменен на «фокальные приступы». Чтобы избежать путаницы между типами приступов и эпилептическим синдромом, термин «судороги» был заменен на «эпилепсии» в некоторых синдромах, таких как возрастзависимая неонатальная эпилепсия. Кроме того, поскольку только семейный анамнез позволяет разграничить семейную и несемейную возрастзависимую неонатальную и младенческую эпилепсию, 2 формы были объединены с использованием термина «возрастзависимая неонатальная эпилепсия (семейная и несемейная)», «возрастзависимая неонатальная и младенческая эпилепсия (семейная и несемейная)» и «возрастзависимая младенческая эпилепсия (семейная и несемейная)», что позволяет использовать термин «семейная» там, где это уместно.

Представлена концепция синдромов со специфичной генетической и структурной этиологией. Открытие специфических генов позволило выделить новые электроклинические синдромы, такие как *PCDH19*-эпилепсия с серийными приступами и *CDKL5*-ЭРЭ. Описание синдромов со специфической этиологией позволяет быстро установить диагноз, оптимизировать медицинскую помощь и обеспечить основы для применения специфической таргетной терапии. Учитывая разрушительные последствия многих младенческих эпилепсий, своевременная этиологическая диагностика дает надежду на то, что новые методы индивидуализированной таргетной терапии улучшат долгосрочный прогноз. Прогресс в этой области зависит не только от достижений в сфере генетики, нейровизуализации и иммунологии, но также требует от клиницистов тщательного анализа электроклинических особенностей и длительного катamnестического наблюдения за пациентами с эпилепсией.

Список литературы находится в редакции и предоставляется по требованию.

Часть III. Классификация и дефиниция эпилептических синдромов с началом в детском возрасте

Эпилептические синдромы детского возраста характеризуются дебютом в возрастном интервале от 2 до 12 лет (N. Specchio и соавт., 2021). Если заболевание начинается, например, как в детском возрасте, так и в подростковом, данные формы эпилепсии классифицируются как эпилептические синдромы с дебютом в различном возрасте.

Эпилептические синдромы детского возраста подразделяются на 3 основные группы:

1. Фокальные эпилепсии неустановленной этиологии, большинство из которых представляют собой возрастзависимые синдромы.
2. Генерализованные эпилепсии, которые предположительно имеют генетическую основу.
3. ЭРЭ, которые в большинстве своем имеют в клинической картине как генерализованные, так и фокальные приступы.

Далее представлена развернутая классификация эпилептических синдромов с дебютом в детском возрасте с указанием конкретных синдромов:

1. Возрастзависимые фокальные эпилепсии:
 - возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками;
 - возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами;
 - детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами;
 - фотосенситивная затылочная эпилепсия.
2. Генерализованные эпилепсии:
 - детская абсансная эпилепсия;
 - эпилепсия с миоклоническими абсансами;
 - эпилепсия с миоклонией век.
3. Энцефалопатии развития и эпилептические:
 - миоклонически-атоническая эпилепсия;
 - синдром Леннокса–Гастро (СЛГ);
 - ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне;
 - эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (ННЕ);
 - эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (FIRES).

Диагностика детских эпилептических синдромов требует тщательного анализа семиологии приступов, их эволюции с возрастом, развития ребенка в динамике, а также данных ЭЭГ, в некоторых случаях — МРТ и результатов генетических исследований. Следует иметь в виду, что некоторые детские эпилепсии могут развиваться из эпилептических синдромов младенческого возраста, например синдром инфантильных спазмов с трансформацией в СЛГ. Возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками и структурная фокальная эпилепсия могут переходить в ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне.

Эпилептические синдромы детского возраста (включены идентифицированные синдромы данной возрастной группы, но не все формы эпилепсии)

Эпилептические синдромы с фокальными приступами

Возрастзависимые фокальные эпилепсии детства (ВЗФЭД):

- возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками (ВЗЭ-ЦТС) (*роландическая эпилепсия и др.* *);
- возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами (ВЗЭ-ВП) (*синдром Панайотопулоса и др.*);
- детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами (ДЗЭ-ЗП) (*доброкачественная затылочная эпилепсия с поздним дебютом, синдром Гасто*);
- фотосенситивная затылочная эпилепсия (ФЗЭ) (*идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия*).

Эпилептические синдромы с генерализованными приступами

Генерализованные эпилепсии (ГЭЭ):

- миоклонически-атоническая эпилепсия (МАОЭ) (*эпилепсия с миоклоническо-атоническими приступами, синдром Дозе*);

- детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) (*пикнолениция, эпилепсия petit mal*). Относится к группе ИГЭ;
- эпилепсия с миоклонией век (ЭМВ) (*синдром Дживонса*);
- эпилепсия с миоклоническими абсансами (ЭМА) (*синдром Бюро и Тассинари*).

Энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ):

- синдром Леннокса–Гасто (СПГ) (*название не менялось*);
- энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне (ЭРЭ-СВАС) (*синдром Ландау–Клеффнера; эпилептическая энцефалопатия с постоянной пик-волновой активностью во сне; атипичная парциальная эпилепсия, или синдром псевдо-Леннокса*);
- эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (FIRE) (*острая энцефалопатия с рефрактерными повторяющимися парциальными приступами; разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста, DESC*);
- эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (ННЭ-синдром) (*название не менялось*).

*Курсивом выделены прошлые названия синдрома.

При некоторых других эпилептических синдромах дети, развивающиеся совершенно нормально, переносят острую энцефалопатию с последующим исходом в фармакорезистентную эпилепсию с когнитивными нарушениями: синдромы ННЭ и FIRE. Кроме того, возрастзависимые формы фокальной эпилепсии могут иметь некоторые общие черты с ИГЭ и даже эволюционировать в ИГЭ. Это отражает процессы созревания головного мозга и генетическую предрасположенность к приступам (Н. Doose и соавт., 2000; С.Р. Panayiotopoulos и соавт., 2012). Не у всех пациентов детского возраста удается точно идентифицировать конкретный эпилептический синдром, но это возможно не менее чем в 1/3 случаев (Р. Camfield, С. Camfield, 2015).

Возрастзависимые фокальные эпилепсии детского возраста. Ранее данные формы эпилепсии носили название «идиопатические (доброкачественные) фокальные эпилепсии детского возраста». В настоящей классификации это название упразднено, и подчеркивается основная определяющая черта данных эпилептических синдромов: возрастзависимый характер возникновения и окончания приступов, их самолимитирующий характер. ВЗФЭД возникают обычно именно в детском возрасте и имеют четкие клинико-электроэнцефалографические характеристики (А.Т. Berg и соавт., 2020) [9, 10]. Предполагается ведущая роль генетических факторов, детерминирующих развитие этих форм эпилепсии [11]. Нередко в семьях детей, больных ВЗФЭД, отмечаются случаи эпилепсии и фебрильных приступов, а также высокая частота обнаружения на ЭЭГ возрастзависимой фокальной эпилептиформной активности (ДЭПД) (Н. Doose, 2003). Однако специфические генетические мутации, вызывающие развитие ВЗФЭД, в настоящее время не открыты. В единичных случаях некоторые специфические мутации могут вызывать более тяжелые формы данных синдромов, как,

например, мутация *GRIN2A*, которая нередко ассоциирована с ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне [12–15]. ВЗФЭД составляют до 25 % всех форм эпилепсии детского возраста [16, 17].

Они характеризуются следующими общими признаками:

1. Возрастзависимый дебют приступов, специфичный для каждого синдрома.
2. Отсутствуют значимые структурные изменения в мозге.
3. Нет значимых отклонений в истории беременности, родов и раннего развития пациентов.
4. Когнитивные функции сохранены, и отсутствуют изменения в неврологическом статусе в типичных случаях ВЗФЭД.
5. Прекращение приступов обычно наблюдается в подростковом периоде.
6. Хороший ответ на терапию в случае лечения.
7. Специфические изменения на ЭЭГ, указывающие на генетическую предрасположенность (ДЭПД).
8. Типичная семиология приступов, характерная для каждого синдрома. Приступы с фокальным началом моторные или сенсорные с нарушением сознания или без него, которые могут трансформироваться в билатеральные судорожные (тонико-клонические).
9. Специфические изменения на ЭЭГ: эпилептиформные паттерны отличительной морфологии и локализации (в зависимости от синдрома), обычно нарастающие во сне. Основная активность фоновой записи в норме.

В большинстве случаев дети с ВЗФЭД имеют клинико-электроэнцефалографическую картину, типичную для какого-либо одного синдрома. Вместе с тем в некоторых случаях у пациента наблюдается смешанная картина нескольких синдромов ВЗФЭД.

Лига включила в группу ВЗФЭД ряд специфических эпилептических синдромов, каждый из которых удовлетворяет перечисленным выше критериям:

1. Возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками (ранние названия: детская эпилепсия с центрально-темпоральными спайками; доброкачественная эпилепсия с центрально-темпоральными спайками; доброкачественная роландическая эпилепсия).
2. Возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами (прошлые названия: синдром Панайотопулоса; доброкачественная затылочная эпилепсия с ранним дебютом).
3. Детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами (прошлые названия: доброкачественная затылочная эпилепсия с поздним дебютом; синдром Гасто; идиопатическая детская затылочная эпилепсия, тип Гасто).
4. Фотосенситивная затылочная эпилепсия (прошлые названия: идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия).

Цель такой тщательной классификации возрастзависимых фокальных эпилептических синдромов — улучшить их диагностику и оптимизировать лечение.

Возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками (ВЗЭ-ЦТС). Приступы при этой форме эпилепсии начинаются в детском (младшем школьном) возрасте. Эпилепсия имеет самокупирующийся (возрастзависимый) характер. Приступы обычно короткие клонические или тонические с вовлечением гортани, языка, нижней части лица с одной стороны; могут эволюционировать в билатеральные тонико-клонические. Этот эпилептический синдром возникает у детей с нормальным неврологическим статусом и когнитивным развитием при отсутствии у них структурных нарушений по данным МРТ (если исследование проведено). На ЭЭГ выявляется нормальная основная активность в сочетании с высокоамплитудными комплексами острая — медленная волна центрально-темпоральной локализации, с нарастанием индекса эпилептиформной активности в период дремоты и сна. Приступы прекращаются к середине подросткового возраста. Обнаружение положительной семейной истории приступов или нарушений на ЭЭГ у родственников пробанда подтверждает концепцию генетической предрасположенности в этиологии данного синдрома.

Эпидемиология. Этот синдром — самый частый из возрастзависимых эпилепсий. Его частота составляет 6–7 % всех эпилептических синдромов у детей (Е.С. Wirrell и соавт., 2011) [23]. Заболеваемость ВЗЭ-ЦТС достигает около 6,1 на 100 тыс. детей до 16 лет [24, 25].

Клиническая картина. Возраст дебюта приступов — от 4 до 10 лет (максимум — около 7 лет) у 90 % пациентов [26]. Отмечается небольшое преобладание маль-

чиков (около 60 %). Перинатальный период и раннее развитие — без патологии. У 5–15 % пациентов в анамнезе отмечались фебрильные приступы. Редко в анамнезе могут быть пароксизмы, характерные для возрастзависимой эпилепсии с вегетативными приступами. Неврологический статус, когнитивное развитие, окружность головы до дебюта приступов обычно в норме. ВЗЭ-ЦТС может возникать у детей с предшествующим поражением головного мозга, неврологическими и интеллектуальными нарушениями, однако данные случаи представляют собой случайное сочетание и не обусловлены причинно-следственной взаимосвязью. В некоторых случаях до начала приступов у детей может наблюдаться синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и специфические когнитивные нарушения, обычно связанные с речевой дисфункцией и исполнительными функциями.

Течение заболевания. Приступы обычно прекращаются к 13 годам, но в редких случаях могут продолжаться до 18 лет [31]. В период активного течения заболевания у пациентов могут возникать или нарастать некоторые поведенческие и нейропсихологические проблемы, особенно связанные с речью и исполнительными функциями [32, 33]. Обычно эти нарушения существенно улучшаются или полностью исчезают с возрастом [34]. Исход заболевания очень хороший с высоким качеством жизни во взрослом возрасте [35]. Приступы обычно хорошо отвечают на терапию АЭП. Но даже в тех редких случаях, когда приступы изначально плохо реагируют на лечение, итоговый прогноз отличный [36].

Эпилептические приступы. Для установления диагноза необходимо наличие фокальных приступов с типичными лобно-теменно-оперкулярными клиническими проявлениями и/или ночных билатеральных тонико-клонических приступов. Приступы короткие, обычно менее 2–3 мин. Характерна низкая частота приступов; большинство детей имеют менее 10 приступов за весь период заболевания. Однако эпизодически приступы могут учащаться, например до нескольких раз в неделю, а затем спонтанно возникает длительный период отсутствия приступов длительностью до нескольких месяцев. Характерная семиология фокальных приступов включает:

1. Соматосенсорные симптомы с односторонним онемением или парестезией в области языка, губ, десен и внутренней поверхности щеки [27].
2. Двигательные проявления в орофациальной области: тоническое напряжение или клонические подергивания одной половины лица, рта, языка с распространением на всю половину лица.
3. Невозможность речи: дети не могут говорить (анартрия) или говорят с трудом (дизартрия), при этом полностью понимают обращенную к ним речь.
4. Выраженное слюнотечение (сиалорея) как характерный иктальный симптом. При этом неясно,

чем оно вызвано: избыточной продукцией слюны, нарушением глотания или обоими механизмами.

В некоторых случаях фокальные приступы во сне быстро переходят в тонико-клонические с вовлечением ипсилатеральной руки, переходом в гемиклонические и билатеральные тонико-клонические. Возможно появление постиктального пареза Тодда. В случае возникновения ночных пароксизмов фокальное начало приступа может быть незаметно. По данным Е.С. Wirrell и соавт. (1995), в 80–90 % случаев приступы возникают во время сна, и только примерно у 20 % пациентов — исключительно в бодрствовании [37]. При синдроме ВЗЭ-ЦТС когнитивные (например, вкусовые галлюцинации), эмоциональные (например, страх) и вегетативные приступы отсутствуют. По данным Е.С. Wirrell и соавт. (1995), статус билатеральных тонико-клонических приступов (приступы, длящиеся более 30 мин) наблюдается при ВЗЭ-ЦТС крайне редко [37]. Поэтому возникновение эпилептического статуса требует уточнения диагноза. Появление атипичных абсансов, атонических приступов или фокальных моторных приступов с негативным миоклонусом с возможной потерей баланса и падением свидетельствует о трансформации в особый синдром: ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне с предполагаемым когнитивным регрессом. В случае появления у пациентов приступов с выраженными вегетативными проявлениями, особенно с икctalной рвотой, следует предположить наличие ВЗФЭД с вегетативными приступами. Генерализованные тонико-клонические приступы, возникающие при пробуждении, крайне сложно отличить клинически от коротких фокальных с переходом в билатеральные тонико-клонические.

ЭЭГ-исследование. Основная активность в норме, как и биоэлектрическая архитектура сна. При наличии регионального замедления без центрально-темпоральных спайков или диффузного замедления следует подумать об ином диагнозе, прежде всего о структурной фокальной эпилепсии. В этом случае рекомендуется проведение МРТ. Высокоамплитудные центрально-темпоральные комплексы острая — медленная волна, которые активируются при дремоте и во сне, — обязательный критерий диагноза ВЗЭ-ЦТС. Это трифазные высокоамплитудные (100–300 мкВ) острые волны (начальный низкоамплитудный позитивный компонент, затем высокоамплитудный негативный, затем низкоамплитудный позитивный) с поперечным диполем (лобный позитивный компонент, височно-теменной негативный), за которым нередко следует высокоамплитудная медленная волна [37, 38]. Паттерны могут быть изолированными или возникают в виде дуплетов, триплетов и более длительных пробе-гов. Региональная ритмичная медленная активность может иногда наблюдаться в тех же отведениях, что и центрально-темпоральные спайки. Разряды мо-

гут быть унилатеральными, билатеральными и независимыми, а также регистрироваться и вне центрально-темпоральной области (вертексные, теменные, лобные, затылочные). Если во сне констатируется постоянная продолженная пик-волновая активность, у ребенка должны выявляться речевые и когнитивные нарушения или регресс данных функций [21, 39]. Данные нарушения на ЭЭГ в сочетании с остановкой или регрессом развития указывают на синдром ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне. При ВЗЭ-ЦТС обычно наблюдается значительное нарастание эпипептиформной активности в состоянии дремоты и во сне. Также во сне может изменяться специфический пик-волновой паттерн на ЭЭГ с захватом более широкого электрического поля и возникновением билатеральной синхронизации. По данным Р. Marco, С.А. Tassinari (1981), у 10–20 % детей центрально-темпоральные спайки могут активироваться при сенсорной стимуляции кончиков пальцев рук или ног. Приступы при данном синдроме редкие, в связи с чем икctalная запись представлена лишь в нескольких публикациях [41]. Во время приступа происходит короткое падение амплитуды фоновой записи с последующим появлением диффузных острых волн нарастающей амплитуды, обычно с преобладанием в центрально-височной области унилатерально, вслед за которыми возникают высокоамплитудные медленные волны, и далее — возврат к интерикctalному состоянию [41]. При трансформации фокальных приступов в билатеральные тонико-клонические икctalная ритмика может быть представлена билатерально-синхронными комплексами пик-волна или острая—медленная волна [42, 44].

Нейровизуализация. Результаты МРТ в норме, или выявляются неспецифические изменения. Если клинико-электроэнцефалографические критерии четко соответствуют диагнозу ВЗЭ-ЦТС и нет признаков атипичного течения, выполнение МРТ не является обязательным. Если клинические данные, результаты ЭЭГ-исследования не укладываются в диагноз ВЗЭ-ЦТС, отмечается нарушение развития ребенка или признаки атипичной эволюции синдрома, необходимо проведение МРТ. Неспецифические изменения на МРТ в виде асимметрии гиппокампов, патологии белого вещества мозга, увеличения желудочков не исключают диагноза ВЗЭ-ЦТС [45]. При структурной фокальной эпилепсии в результате таких нарушений, как фокальные кортикальные дисплазии, гетеротопии, доброкачественные опухоли головного мозга, клиническая картина может напоминать ВЗЭ-ЦТС, однако в этих случаях, как правило, характерны атипичное течение, односторонние ЭЭГ-аномалии и резистентность приступов к терапии.

Генетические исследования. Генетические факторы играют важную роль в этиологии заболевания, что подтверждается высокой частотой семейных случаев

эпилепсии или фебрильных приступов, а также возрастзависимых фокальных ЭЭГ-аномалий у родственников пациентов с ВЗЭ-ЦТС. У sibсов пробандов нередко констатируются центрально-темпоральные спайки на ЭЭГ в детском возрасте без клинических проявлений, что может свидетельствовать о передаче по аутосомно-доминантному типу [22]. Вместе с тем сам синдром ВЗЭ-ЦТС имеет гораздо более сложное наследование, и семьи с многочисленными родственниками, больными данной патологией, крайне редки [41]. В настоящее время нет идентифицированных мутаций, которые могли бы привести к развитию ВЗЭ-ЦТС у большинства пациентов. Гетерозиготные патогенные варианты *GRIN2A* могут быть обнаружены у некоторых пациентов с ВЗЭ-ЦТС, которые имеют атипичное течение с эволюцией в ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне, ассоциированной с речевыми и когнитивными нарушениями [13, 15].

Дифференциальный диагноз включает прежде всего другие формы эпилепсии:

1. *ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне (ЭРЭ-СВАС)*. При ЭРЭ-СВАС возможны такие же типы приступов, как и при ВЗЭ-ЦТС, но ЭРЭ-СВАС отличаются присутствием речевых и когнитивных нарушений. В редких случаях ВЗЭ-ЦТС может трансформироваться в ЭРЭ-СВАС.
2. *Фокальные приступы, обусловленные структурными нарушениями головного мозга*.
3. *Другие формы возрастзависимых эпилептических синдромов*. Важно отметить, что эпилептиформные паттерны при различных возрастзависимых эпи-

лепсиях имеют одинаковую морфологию и могут иметь одинаковую локализацию, а характер приступов может изменяться с течением времени, что иногда затрудняет точную синдромологическую диагностику.

4. *Синдром ломкой X-хромосомы* должен быть исключен у мальчиков с интеллектуальными нарушениями, так как изменения на ЭЭГ могут быть схожи с таковыми при ВЗЭ-ЦТС [47, 48]. Приступы у больных синдромом ломкой X-хромосомы обычно фокальные с нарушением сознания и реже — фокальные моторные с сохраненным сознанием или с переходом в билатеральные судорожные приступы.

Возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами (ВЗЭ-ВП). Заболевание ранее называлось синдромом Панайотопулоса, или доброкачественной затылочной эпилепсией с ранним дебютом. Характеризуется дебютом в раннем детском возрасте в виде фокальных приступов с вегетативными проявлениями, которые часто бывают продолжительными. На ЭЭГ регистрируются высокоамплитудные фокальные спайки вариабельной локализации с типичной активацией во сне. У большинства пациентов приступы редкие, а у 25 % — всего 1 приступ за весь период заболевания. Данная эпилепсия относится к возрастзависимым синдромам с наступлением ремиссии обычно в течение нескольких лет после начала приступов [49]. Средняя продолжительность заболевания около 3 лет [50].

Эпидемиология. Частота ВЗЭ-ВП зависит от возрастной группы. Она составляет примерно 5 % всех

Диагностические критерии возрастзависимой эпилепсии с центрально-темпоральными спайками по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные приступы с дизартрией, сиалореей, дисфазией; унилатеральные клонические или тонико-клонические судороги периоральных мышц в бодрствовании или во сне и/или фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические, возникающие исключительно во время сна. Если приступы наблюдаются во сне, они возникают в течение 1–2 ч после засыпания или за 1–2 ч до пробуждения.

ЭЭГ: высокоамплитудные центрально-темпоральные бифазные пик-волновые паттерны.

Течение заболевания: возникновение ремиссии к середине или концу подросткового периода. Отсутствие регресса в развитии.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: эпилептический статус фокальных моторных или билатеральных тонико-клонических приступов продолжительностью более 30 мин. Частота приступов более 1 раза в сутки. Приступы только в период бодрствования.

ЭЭГ: устойчивое фокальное замедление, не связанное с постиктальной фазой. Устойчивый унилатеральный фокус центрально-темпоральных разрядов на нескольких ЭЭГ. Отсутствие активации центрально-темпоральных разрядов во сне.

Возраст дебюта: после 12 лет.

Развитие в дебюте: интеллектуальная недостаточность умеренная или выраженная. **Неврологический статус:** очаговые неврологические симптомы, включая гемипарез (исключая парез Тодда).

Критерии исключения

Эпилептические приступы: генерализованные тонико-клонические приступы в бодрствовании. Атипичные абсансы. Приступы со вкусовыми галлюцинациями, страхом и вегетативными проявлениями.

Возраст дебюта: до 3 лет и после 14 лет.

Развитие в дебюте: регресс когнитивных функций со спайк-волновой активацией во сне (предполагается ЭРЭ-СВАС).

Нейровизуализация: выявленные нарушения, указывающие на причину заболевания.

Течение заболевания: регресс когнитивных функций с наличием постоянной пик-волновой активности во сне (предполагается трансформация в ЭРЭ-СВАС).

МРТ не является обязательным исследованием, но ее следует проводить при наличии настораживающих признаков.

Иctalная ЭЭГ не обязательна для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), синдром ВЗЭ-ЦТС может быть диагностирован без ЭЭГ и МРТ, при отсутствии настораживающих признаков и критериев исключения, у детей, отвечающих всем другим обязательным критериям.

эпилептических синдромов у детей в возрасте от 1 до 14 лет [50], а при сужении возрастных рамок от 3 до 6 лет — уже 13 % [51]. ВЗЭ-ВП — самая частая причина афебрильного неконвульсивного эпилептического статуса у детей [52].

Клиническая картина. В 70 % случаев заболевание дебютирует в возрасте от 3 до 6 лет, с вариабельностью от 1 до 14 лет [53]. Гендерные различия по частоте встречаемости отсутствуют. Перинатальный анамнез не отягощен; окружность головы, неврологический статус и развитие детей в норме [50, 54, 55]. Фебрильные приступы в анамнезе констатируются у 5–17 % пациентов.

Течение заболевания. Частота приступов обычно невысокая (в большинстве случаев возникает не более 5 приступов за весь период болезни) [56], и у 25 % больных возникает лишь единичный приступ. Эпилептические приступы обычно заканчиваются в течение 1–2 лет с момента их начала; развитие детей не страдает. Однако примерно у 20 % больных может происходить трансформация в другие формы возраст-зависимых эпилепсий, чаще в ВЗЭ-ЦТС [56]. Редко ВЗЭ-ВП может эволюционировать в ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне.

Эпилептические приступы. Фокальные вегетативные приступы с нарушением сознания или без него обязательны для установления диагноза. Начало вегетативных приступов может быть различным, но с наибольшей частотой наблюдаются рвота, бледность, покраснение, тошнота, недомогание и боли в области живота. Рвота — наиболее частое проявление вегетативных приступов — встречается у 75 % пациентов, что нередко приводит к установлению ошибочного диагноза острого желудочно-кишечного заболевания или мигрени. Дополнительные вегетативные симптомы включают изменение размеров зрачков (обычно мидриаз), изменение температуры тела, кардиореспираторные нарушения (бледность, цианоз, изменение частоты дыхания и сердцебиения). В редких случаях могут наблюдаться обмороки. В процессе вегетативного приступа часто наблюдается эволюция версивного приступа (поворот глаз и/или головы в сторону) с возникновением генерализованной мышечной гипотонии, фокальных клонических (гемиклонических) приступов, которые могут трансформироваться в билатеральные тонико-клонические. Сознание обычно сохранно в начале приступа, а далее может нарушаться или флуктуировать по мере развития приступа. Более чем у 70 % больных приступы возникают из сна. Приступы нередко длительные и могут продолжаться до 30 мин и более [17].

ЭЭГ-исследование. Основная активность в норме. Выявление устойчивого регионального замедления предполагает структурную этиологию эпилепсии. Генерализованное замедление отсутствует, за исключе-

нием постиктального периода. Мультифокальные высокоамплитудные комплексы пик–волна или острая–медленная волна локализуются в типичных случаях в задних кортикальных отделах. Эпилептиформные паттерны могут значительно варьировать по локализации в последовательно выполненных ЭЭГ-исследованиях; также встречаются и генерализованные разряды [29]. Эпилептиформные разряды активируются как депривацией сна, так и самим сном, во время которого они часто захватывают более широкие электрические поля и могут формировать билатерально-синхронную активность. Закрывание глаз (fixation-off sensitivity — блокирование центрального зрения) нередко активирует эпилептиформные разряды в задних кортикальных отделах, что, однако, не патогномонично для данного синдрома. Во время приступа иктальное начало по данным ЭЭГ может варьировать, но чаще регистрируется в задних кортикальных отделах. Иктальный ЭЭГ-паттерн демонстрирует появление ритмичной медленноволновой активности, перемежающейся с низкоамплитудными спайками и/или быстрой волновой активностью [57].

Нейровизуализация. В тех случаях, когда МРТ проводится, нарушения отсутствуют. МРТ следует проводить в случае продолжающихся приступов и атипичного течения. Наличие неспецифических изменений по данным МРТ не исключает диагноз ВЗЭ-ВП.

Генетические исследования. ВЗЭ-ВП — вероятно, генетически детерминированная форма эпилепсии, однако конкретные гены на данный момент не верифицированы. Отмечается большая распространенность фебрильных приступов среди родственников пробанда I степени родства, а также других ВЗФЭД среди sibсов пробанда [18, 50]. Генетическое тестирование при ВЗЭ-ВП не является необходимым, но в редких случаях обнаруживается патогенная мутация *SCN1A* [58–60].

Дифференциальный диагноз. Прежде всего дифференциальный диагноз проводится с другими формами эпилепсии:

1. **Фокальные приступы в результате структурного поражения головного мозга.** Височная эпилепсия у детей раннего возраста, а также структурная затылочная эпилепсия могут проявляться иктальной рвотой.
2. **Возрастзависимая эпилепсия с центрально-темповальными спайками** диагностируется, если преобладают приступы, имеющие лобно-теменно-оперкулярные проявления.
3. **Детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами** отличается пароксизмами, протекающими со зрительными симптомами, но не с вегетативными.
4. **Семейная фокальная эпилепсия с вариабельным фокусом:** различные фокальные формы эпилепсии встречаются у других членов семьи, но возникновение ВЗЭ-ВП нехарактерно.

Диагностические критерии возрастзависимой эпилепсии с вегетативными приступами (ВЗЭ-ВП) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные вегетативные приступы с нарушением сознания или без него. Вегетативные симптомы, часто включающие выраженную тошноту и рвоту, возможны также слабость, бледность, покраснение кожи, боли в животе, изменение размера зрачков, частоты сердечных сокращений и дыхания.

ЭЭГ: высокоамплитудные фокальные или мультифокальные паттерны, нарастающие в дремоте и во сне.

Течение заболевания: ремиссия приступов в начале или в середине подросткового возраста. Отсутствует регресс развития.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: частота приступов более 1 раза в месяц.

ЭЭГ: устойчивое фокальное замедление, не связанное с постиктальной фазой. Устойчивый унилатеральный фокус эпилептиформной активности на нескольких ЭЭГ.

Возраст дебюта: до 3 лет и после 8 лет.

Развитие в дебюте: интеллектуальный дефицит от умеренного до выраженного.

Неврологический статус: очаговые неврологические симптомы, включая гемипарез (исключая парез Тодда).

Критерии исключения

Возраст дебюта: до 1 года и после 15 лет.

Развитие в дебюте: регресс когнитивных функций со спайк-волновой активацией во сне (предполагается ЭРЭ-СВАС).

Нейровизуализация: выявленные нарушения, указывающие на причину заболевания.

Течение заболевания: регресс когнитивных функций с наличием постоянной пик-волновой активности во сне (предполагается трансформация в ЭРЭ-СВАС).

МРТ не является обязательной, но ее следует проводить при наличии любых настораживающих признаков.

Иктальная ЭЭГ не обязательна для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), синдром ВЗЭ-ВП может быть диагностирован без ЭЭГ и МРТ, при отсутствии настораживающих признаков и критериев исключения у детей, отвечающих всем обязательным клиническим критериям.

Среди других заболеваний ВЗЭ-ВП следует дифференцировать с мигрень-ассоциированными расстройствами, такими как доброкачественное пароксизмальное головокружение. Следует иметь в виду также синкопальные состояния и другие различные состояния, сопровождающиеся приступообразной рвотой.

Детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами (ДЗЭ-ЗП) ранее называлась идиопатической (доброкачественной) затылочной эпилепсией с поздним дебютом, или синдромом Гасто. Заболевание дебютирует в позднем детском возрасте, у детей с нормальным развитием, и является самолимитированным в подавляющем большинстве случаев. Приступы при ДЗЭ-ЗП частые и короткие, возникают в периоде бодрствования, проявляются зрительными феноменами при сохранном сознании, за которыми следует головная боль, имеющая мигренозные черты. Приступы обычно контролируются при приеме АЭП с исходом в ремиссию, но этот процесс может затягиваться на 2–7 лет с момента дебюта ДЗЭ-ЗП [61].

Эпидемиология. Частота встречаемости ДЗЭ-ЗП составляет всего 0,3 % от числа случаев впервые диагностированной эпилепсии в детском возрасте с афебрильными приступами [62].

Клиническая картина. Типичный возраст дебюта приступов при ДЗЭ-ЗП — 8–9 лет с широкой вариабельностью от 15 мес до 19 лет [62]. Гендерных различий по частоте встречаемости не выявлено. Перинатальный анамнез не отягощен, раннее развитие в норме. Окружность головы в норме; отсутствуют неврологические и когнитивные нарушения в типичных случаях, однако описаны отдельные пациенты с легкими когнитивными расстройствами [63].

Течение заболевания. Ремиссия приступов наступает у 50–80 % больных в течение 2–7 лет с момента

дебюта, независимо от того, принимает ли пациент АЭП [64, 65]. Обычно приступы хорошо отвечают на адекватную терапию АЭП. Установлено, что ремиссия чаще (в 90 % случаев) возникает у пациентов, у которых наблюдаются только фокальные приступы [63]. При этом появление билатеральных судорожных приступов приводит к более низкой вероятности достижения ремиссии. Психомоторное развитие детей при ДЗЭ-ЗП в типичных случаях не страдает.

Эпилептические приступы. Фокальные сенсорные зрительные приступы в бодрствовании — обязательный критерий диагноза ДЗЭ-ЗП. Они начинаются внезапно, обычно короткие и частые при отсутствии терапии. В типичных случаях приступы продолжаются несколько секунд; большинство из них не превышает 3 мин; крайне редко — до 20 мин. Наиболее характерны приступы с элементарными зрительными галлюцинациями, которые описываются пациентами как маленькие многоцветные круги, возникающие на периферии полей зрения. Далее они прогрессивно вовлекают большую часть полей зрения и продвигаются горизонтально, пересекая центр, к другой стороне. Вслед за зрительными симптомами может возникнуть поворот глазных яблок и/или головы в сторону [66].

Другие проявления приступов, исходящих из затылочной коры, могут включать иктальную слепоту (амавроз); сложные зрительные галлюцинации или иллюзии (палинопсия, микропсия, метаморфопсия); боль в периорбитальной области; трепетание век или повторяющееся моргание [67, 68]. Приступная активность может распространяться за пределы затылочной коры, что приводит к появлению гемипарестезии, нарушению сознания (14 %), гемиклоническим приступам (43 %), билатеральным судорожным приступам (13 %) [62]. Типичные абсансы описаны в редких

Диагностические критерии детской затылочной эпилепсии со зрительными приступами (ДЗЭ-ЗП) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные сенсорные зрительные приступы с элементарными зрительными феноменами (разноцветные круги) с нарушением сознания или без него, с двигательными феноменами (поворот головы и/или глаз в сторону) или без них. Приступы возникают преимущественно или исключительно в бодрствовании.

ЭЭГ: затылочные спайки или пик-волновые комплексы, в бодрствовании и во сне.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: длительные приступы, продолжительностью >15 мин. Билатеральные тонико-клонические приступы в бодрствовании.

ЭЭГ: устойчивое фокальное замедление, не относящееся к постиктальному периоду.

Возраст дебюта: до 6 лет и после 14 лет.

Развитие в дебюте: снижение интеллекта.

Неврологический статус: любые значимые очаговые симптомы.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: приступы эпилептических падений (тонические или атонические). Атипичные абсансы. Прогрессирующий миоклонус.

Возраст дебюта: до 1 года и после 20 лет.

Развитие в дебюте: когнитивный регресс.

Неврологический статус: стойкий дефект полей зрения.

Нейровизуализация: выявленные нарушения, указывающие на причину заболевания. Церебральные затылочные кальцинаты.

Течение заболевания: нейрокогнитивный регресс. Появление миоклонических приступов, атаксии, спастичности.

МРТ необходима для установления диагноза с целью исключения структурной этиологии эпилепсии.

Иктальная ЭЭГ не обязательна для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), для точной диагностики ДЗЭ-ЗП требуется как минимум интериктальная ЭЭГ и МРТ.

случаях и возникают после появления фокальных сенсорных зрительных приступов (R. Caraballo и соавт., 2005). Может появляться иктальная или постиктальная головная боль, тошнота или рвота. Постиктальная мигренеподобная головная боль наблюдается у 50 % больных и может сопровождаться тошнотой и рвотой.

ЭЭГ-исследование. Основная активность в норме. Характерна интериктальная эпилептиформная активность в виде комплексов пик-волна, острая-медленная волна в затылочных отведениях, которая может регистрироваться только во сне. Центральные-темпоральные, лобные или генерализованные (диффузные²) разряды также могут регистрироваться примерно у 20 % больных [70]. Феномен fixation-off sensitivity (активация эпилептиформной активности при потере центрального зрения: переход в темноту или закрывание глаз) констатируется у 20–90 % больных ДЗЭ-ЗП, но не патогномоничен для данного синдрома [62, 65, 71]. Эпилептиформная активность нарастает при депривации сна, а также во сне. В редких случаях ДЗЭ-ЗП может трансформироваться в синдром ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне; при этом наблюдается когнитивный регресс, и необходимо провести ЭЭГ-исследование во сне. В момент начала приступа на ЭЭГ наблюдается уменьшение выраженности фоновых спайков в затылочных отведениях с внезапным появлением быстрой полиспайковой активности низкой амплитуды в затылочных отведениях с одной стороны. Во время приступов иктального амавроза или окуло-клонических может возникать замедление пик-волновой активности в затылочных отведениях [67, 68].

Нейровизуализация. Результаты МРТ в норме. Проведение МРТ необходимо для исключения структурного характера эпилепсии [72].

Генетические исследования не проводятся, так как гены, детерминирующие развитие ДЗЭ-ЗП, в настоящее время не выявлены. Предполагается генетическая этиология заболевания с полигенным или мультифакториальным наследованием [18]. Семейные случаи фебрильных приступов и эпилепсии констатируются примерно в 33 %, а мигрени — в 9–16 % случаев [62, 65].

Дифференциальный диагноз включает прежде всего другие формы эпилепсии:

1. **Фокальные приступы**, обусловленные структурным поражением головного мозга.
2. **Синдром целиакии, эпилепсии и церебральных кальцинатов** проявляется затылочной эпилепсией и диагностируется на основании обнаружения кальцификатов в затылочной коре при компьютерной томографии.
3. **Синдром миопатии, энцефалопатии, лактат-ацидоза и инсультподобных эпизодов (MELAS).**
4. **Болезнь Лафоре (прогрессирующая миоклоническая эпилепсия с тельцами Лафоре)** характеризуется когнитивным регрессом, выраженным миоклонусом, прогрессирующей атаксией и спастичностью.

Другие состояния:

1. **Мигрень со зрительной аурой** отличается от ДЗЭ-ЗП более медленным началом, большей продолжительностью ауры и особенностью зрительных ощущений: линейные, зигзагообразные или фортификационные зрительные феномены при мигрени, в отличие от цветных кружков или вспышек огоньков, увеличивающихся в размере и передвигающихся горизонтально, — при ДЗЭ-ЗП.
2. **Синдром задней обратимой энцефалопатии** с клинической картиной острых симптоматических приступов, которые исчезают при купировании артериальной гипертензии.

²Примечание авторов.

Фотосенситивная затылочная эпилепсия (ФЗЭ) — редкий эпилептический синдром с дебютом в детском и подростковом возрасте, характеризующийся наличием фотоиндуцированных фокальных приступов с вовлечением затылочных кортикальных отделов у больных с нормальным развитием и отсутствием неврологических и когнитивных нарушений. В начале приступа у пациента возникает зрительная аура, сопровождающаяся насильственным поворотом головы при сохранном сознании. Прогноз переменный.

Эпидемиология. Распространенность ФЗЭ низкая. Предполагаемая частота — около 0,7 % всех форм эпилепсии у детей [73].

Клиническая картина. Возраст дебюта приступов от 4 до 17 лет (средний — 11 лет); описаны единичные случаи с началом во взрослом возрасте [74]. Отмечается выраженное преобладание пациентов женского пола [75]. Перинатальный анамнез не отягощен; окружность головы, психомоторное развитие, неврологический статус — в норме.

Течение заболевания. Прогноз переменный: у некоторых пациентов наблюдаются лишь единичные приступы за весь период болезни, у других через некоторое время достигается ремиссия, у третьих продолжают фотоиндуцированные приступы [76].

Эпилептические приступы. Фотоиндуцированные фокальные сенсорные зрительные приступы (возникающие, например, при мелькающем солнечном свете) обязательны для установления диагноза ФЗЭ. Маленькие дети затрудняются описать зрительную ауру, но иногда могут нарисовать то, что они видят. Сенсорные зрительные приступы включают появление огоньков, цветных пятен, оформленных зрительных галлюцинаций или нечеткости (размытости) зрения, иногда — амавроза. Зрительные объекты двигаются в горизонтальной плоскости, пересекая поля зрения. Зрительные приступы сочетаются с адверсией глаз и головы в сторону: при этом пациент чувствует, что глаза и голова следуют за движущимися зрительными феноменами. Приступы могут провоцироваться видеоиграми или другими зрительными стимулами; в прошлом они нередко вызывались при просмотре старого аналогового телевизора с низкой частотой обновления экрана [77]. Приступы обычно короткие (менее 3 мин), но редко могут быть и пролонгированными. Зрительные приступы могут переходить в цефалические ощущения (включая головную боль), эпигастральные ощущения, рвоту и заканчиваться нарушением сознания или трансформироваться в билатеральные судорожные приступы [73, 78]. Нечасто приступы могут возникать из сна без предшествующей фотостимуляции [75]. Также у некоторых пациентов возможно спонтанное возникновение сенсорных зрительных приступов (без фотостимуляции). Известна взаимосвязь ФЗЭ с ИГЭ с наличием у пациентов эпилептического миоклонуса,

абсансов и ГСП переменной частоты (Р. Gómez-Porco и соавт., 2018).

ЭЭГ-исследование. Основная активность в норме. В межприступном периоде обычно наблюдаются затылочные спайки или пик-волновые комплексы. Также могут отмечаться генерализованные разряды и центрально-темпоральные паттерны. Пик-, полипик-волновые комплексы в затылочных отведениях обычно провоцируются закрытием глаз и РФС. Генерализованные пик-, полипик-волновые разряды (с преобладанием в задних кортикальных отделах) также могут возникать при РФС [73, 75]. Эпилептиформная активность нарастает при депривации сна и во сне. Начало приступа с затылочной доли, контралатеральной полю зрения, в котором появляются зрительные феномены, и направлению поворота глаз и головы [73, 76]. Иктальный ЭЭГ-паттерн может распространяться с затылочной доли на ипсилатеральную височную долю и контралатеральную затылочную.

Нейровизуализация. Результаты МРТ в норме.

Генетические исследования. Эпилепсия в семейном анамнезе выявляется у 1/3 пациентов [73]. Описано несколько семей с многочисленными больными эпилепсией в разных поколениях [79, 82, 83]. Конкретные гены, детерминирующие развитие ФЗЭ, не верифицированы. Существует взаимосвязь между ФЗЭ, ИГЭ и ВЗЭ-ЦТС [80, 84].

Дифференциальный диагноз включает прежде всего другие эпилептические синдромы:

1. **Эпилепсия с миоклонией век** диагностируется на основании ведущего типа приступов — миоклонии век и отсутствия иктальных зрительных галлюцинаций, а также поворота глаз и головы.
2. **ВЗЭ-ВП** дифференцируется от ФЗЭ по наличию приступов с выраженными вегетативными проявлениями: тошнота, позывы на рвоту, рвота и др., которые заметны уже с начала приступа.
3. **ДЗЭ-ЗП** характеризуется частыми сенсорными зрительными приступами, которые возникают спонтанно и не запускаются фотостимуляцией.
4. **Фокальные приступы в результате структурного поражения головного мозга.** Если возникают фокальные сенсорные зрительные приступы, то они не провоцируются фотостимуляцией.
5. **НЦЛ 2-го типа** с дебютом в раннем детском возрасте (до 5 лет) и фотопароксизмальным ответом на ЭЭГ на низкочастотную РФС (1–3 Гц). У детей возникают когнитивный регресс, атаксия и потеря зрения.
6. **Болезнь Лафоре** проявляется фокальными сенсорными зрительными приступами, но в сочетании с прогрессирующей миоклонической эпилепсией с инвалидизирующим миоклонусом, нарушением когнитивных функций и атаксией.

Другие состояния включают мигрень со зрительной аурой, проявляющуюся зрительными феноменами,

Диагностические критерии фотосенситивной затылочной эпилепсии (ФЗЭ) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные сенсорные зрительные приступы, которые могут переходить в билатеральные тонико-клонические. Приступы запускаются световыми стимулами, такими как, например, мелькающий солнечный свет.

ЭЭГ: затылочные пик-, полипик-волновые комплексы, возникающие при закрытии глаз и РФС.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: продолжительные приступы, длящиеся >15 мин.

ЭЭГ: устойчивое фокальное (региональное³) замедление, не связанное с постиктальным периодом. Фотопароксизмальный ответ на низкочастотную РФС (1–2 Гц) (предполагается НЦЛ 2-го типа).

Возраст дебюта: до 4 лет и после 17 лет.

Развитие в дебюте: интеллектуальный дефицит от умеренного

до выраженного.

Неврологический статус: любые значимые нарушения при неврологическом осмотре.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: миоклония век. Прогрессирующий миоклонус.

Возраст дебюта: до 1 года и после 50 лет.

Развитие в дебюте: когнитивный регресс.

Неврологический статус: наличие постоянного дефекта полей зрения.

Нейровизуализация: выявленные нарушения, указывающие на причину заболевания.

МРТ необходима для установления диагноза с целью исключения причины, вызывающей заболевание.

Иctalная ЭЭГ необходима для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз ФЗЭ требует как минимум проведения ЭЭГ и МРТ.

которые больше по продолжительности и качественно отличаются от таковых при ФЗЭ: линейные, зигзагообразные, фортификационные феномены при мигрени и цветные круги или световые вспышки, изменяющиеся в размерах идвигающиеся с пересечением полей зрения — при затылочной эпилепсии.

Синдромы генетической генерализованной эпилепсии (ГГЭ) детского возраста. В принципе, все генерализованные эпилепсии с дебютом в детском возрасте имеют генетическую этиологию. Тип наследования, вероятно, полигенный или с «вкладом» экзогенных факторов — мультифакториальный. Наиболее четко очерченный синдром ГГЭ — детская абсансная эпилепсия (ДАЭ), которая традиционно отнесена к ИГЭ и представлена в соответствующем разделе. Последние исследования показали, что некоторые синдромы ИГЭ могут быть обусловлены моногенными заболеваниями, такими как синдром дефицита GLUT1 [85]. Среди тяжелых форм ЭРЭ встречаются редкие генетические синдромы, такие как синдром Ангельмана (инверсия — дупликация 15q), возникающий обычно в результате мутации *de novo*. Другие ГГЭ детского возраста включают 2 четко очерченных синдрома: эпилепсию с миоклоническими абсансами и эпилепсию с миоклонией век. Эти синдромы имеют более переменный прогноз, чем ДАЭ, с высокой частотой случаев, резистентных к терапии, в сочетании с когнитивными нарушениями. Среди родственников пробанда нередко встречаются случаи эпилепсии, включая ИГЭ и ГЭФС+. Миоклонически-атоническая эпилепсия также относится к синдромам ГГЭ и классифицируется под рубрикой ЭРЭ, так как при этой форме нередко встречается задержка развития или регресс когнитивных функций в период частых приступов.

Эпилепсия с миоклонией век (ЭМВ). Этот синдром (ранее — *синдром Дживонса*) характеризуется триадой признаков: частыми приступами миоклонии век, с абсансами или без них, индуцированными закрытием глаз и РФС. Миоклония век наиболее выражена при пробуждении пациента. Существует подгруппа больных ЭМВ, у которых выражена индукция приступов при фотостимуляции: миоклонии век, а иногда — абсансов и миоклонических приступов. Ранее это явление было названо «синдром подсолнечника» из-за специфического поведения пациентов, когда они с возникновением приступа поворачивают лицо к солнцу как источнику яркого света [87]. В настоящее время эту группу рекомендуется называть «эпилепсия с миоклонией век с выраженной фотоиндукцией».

Эпидемиология. ЭМВ — редкий синдром, популяционные исследования его частоты отсутствуют. По данным некоторых эпилептологических центров, частота ЭМВ составляет от 1,2 до 2,7 % всех форм эпилепсии [88, 89].

Клиническая картина. Пик возраста дебюта — 6–8 лет, с вариативностью от 2 до 14 лет [89–91]. Заболевание встречается примерно в 2 раза чаще у женщин [89–91]. Перинатальный период и раннее развитие детей в норме. Когнитивные функции обычно не нарушены, однако встречаются случаи с пограничным интеллектом и даже с интеллектуальной недостаточностью. При ЭМВ с выраженной фотоиндукцией примерно у половины больных отмечаются интеллектуальная недостаточность или выраженные нарушения внимания, которые с возрастом могут усиливаться [87]. Неврологическое обследование не выявляет нарушений.

Течение заболевания. ЭМВ обычно резистентна к терапии, но не во всех случаях [92–94]. Генерализованные

³Примечание авторов.

тонико-клонические приступы часто купируются АЭП, однако миоклония век обычно полностью не контролируется терапией. Во взрослой жизни миоклония век может не сочетаться с нарушениями на ЭЭГ, представляя, таким образом, не эпилептические приступы, а двигательное расстройство [95]. ЭМВ нередко продолжается в течение всей жизни [93, 94]. В подгруппе с выраженной фотоиндукцией очень важна поведенческая терапия, чтобы избежать полипрагмазии, что, однако, сложно выполнимо у больных с выраженной интеллектуальной недостаточностью. Могут быть полезными различные мероприятия, приводящие к ограничению экспозиции света: ношение широкополых шляп, плотно облегающих солнцезащитных очков, специфических голубых линз [96].

Эпилептические приступы. Миоклония век представляет собой короткие повторяющиеся, часто ритмичные с частотой 3–6 Гц, миоклонические подергивания век с одновременным заведением глазных яблок вверх и отклонением головы назад. Данные проявления обязательны для установления диагноза. Приступы очень короткие: типичная продолжительность от менее 1 до 3 с, и всегда менее 6 с. Они возникают многократно в течение дня, а иногда многократно в течение часа. Характерна провокация приступов путем сознательного или непроизвольного медленного прикрывания глаз на свету или взгляда на источник яркого света или солнце. Во время миоклонии век сознание сохранно, но может быть небольшое его нарушение, что обычно не распознается самими пациентами. Примерно у 20 % пациентов развивается статус миоклонии век с постоянно повторяющимися миоклониями век, нередко в сочетании с легким нарушением сознания.

У некоторых пациентов развиваются типичные абсансы вне приступов миоклонии век. ГСП возникают у большинства пациентов, но частота их невысока. Они могут провоцироваться депривацией сна, приемом алкоголя или фотостимуляцией. У больных ЭМВ с выраженной фотоиндукцией, миоклонией век (с абсансами или без них), абсансами, миоклоническими приступами характерны определенные поведенческие реакции в виде ритмичных движений рукой перед лицом с потиранием лба, когда пациент смотрит на источник яркого света. Другой вариант — пациент вплотную подходит к экрану аналогового телевизора и пристально вглядывается в экран. Возможны и другие манипуляции с созданием эффекта ритмичного мелькания перед источником яркого света [86, 87, 98]. Упорная провокация может даже приводить к возникновению ГСП.

Фебрильные приступы возникают у 3–13 % больных ЭМВ [92, 99]. Кроме миоклонии век могут возник-

ать типичные абсансы и нечастые миоклонические приступы. Наличие частых миоклонических приступов в конечностях предполагает альтернативный диагноз. Фокальные приступы являются критерием исключения.

ЭЭГ-исследование. Основная активность в норме; выраженное замедление фона предполагает альтернативный диагноз. В межприступном периоде регистрируются частые короткие разряды быстрой (3–6 Гц) нерегулярной генерализованной полипик-волновой активности. Феномен fixation-off sensitivity (с нашей точки зрения, точнее — eye closure sensitivity⁴), который может быть вызван закрыванием глаз, а также РФС, активируют эпилептиформные нарушения на ЭЭГ, что характерно для ЭМВ с абсансами или без них [100, 101]. У пациентов молодого возраста часто наблюдается фотосенситивность, которая становится менее выраженной с возрастом, а также при приеме АЭП. Эпилептиформная активность также может усиливаться при гипервентиляции. В подгруппе пациентов с выраженной фотоиндукцией генерализованные пик-волновые разряды также могут провоцироваться световым воздействием. Разряды генерализованной пик-волновой активности часто становятся более короткими и фрагментированными во сне. Фрагментированные пик-волновые разряды могут возникать в виде фокальной и мультифокальной пик-волновой активности, но без устойчивого фокуса. Морфология фокальной пик-волновой активности напоминает таковую в генерализованном разряде.

Иктальная запись во время приступов миоклонии век характеризуется высокоамплитудной нерегулярной генерализованной активностью в виде полиспайков или полипик-волновых комплексов, вслед за которыми нередко появляются ритмичные полиспайки или полипик-волновая активность с частотой 3–6 Гц.

Приступы миоклонии век с абсансами или без них прекращаются в полной темноте. У больных с выраженной фотоиндукцией РФС может провоцировать появление коротких приступов миоклонии век, типичных абсансов или миоклонических приступов.

Нейровизуализация. МРТ не является обязательным исследованием при ЭМВ, но если оно выполнено, то не показывает каких-либо нарушений.

Генетические исследования. Предполагается, что ЭМВ имеет общую генетическую этиологию с различными синдромами ИГЭ. Эпилептические приступы или эпилепсия выявляются в семейном анамнезе у 25–83 % больных, причем практически всегда у больных эпилепсией родственников наблюдаются генерализованные приступы [92, 99]. Примерно 20 % пациентов имеют родственников с ИГЭ и около 50 % — родственников с ГЭФС+ (L.G. Sadleir и соавт., 2012).

⁴Примечание авторов.

Диагностические критерии эпилепсии с миоклонией век (ЭМВ) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: миоклония век.

ЭЭГ: закрывание глаз и РФС вызывают генерализованные разряды быстрых (3–6 Гц) полиспайков или полипик-волновой активности.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: невозможность вызвать ЭМВ в клинике путем медленного закрывания глаз в условиях яркого освещения у нелеченых пациентов. Миоклонические приступы в конечностях (предполагается ЮМЭ).

Неврологический статус: очаговые неврологические симптомы.

Нейровизуализация: потенциально возможные для развития эпилепсии структурные изменения в мозге, за исключением случайных находок.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: любые из следующих типов приступов: миоклонические абсансы; фокальные.

ЭЭГ: фокальное (региональное⁵) замедление. Устойчивый унилатеральный фокус эпилептиформной активности. Генерализованная медленная активность острая – медленная волна с частотой <2,5 Гц. Диффузное замедление основной активности. Отсутствие ЭЭГ-коррелята с типичными клиническими событиями.

Возраст дебюта: до 2 лет и после 14 лет.

Нейровизуализация: выявленные нарушения, указывающие на причину заболевания.

Течение заболевания: прогрессирующее снижение когнитивных функций вне зависимости от течения эпилепсии.

MPT не обязательна для установления диагноза.

Иctalная ЭЭГ не обязательна для установления диагноза. Предполагается, что приступы эпилептического миоклонуса век наблюдаются клинически специалистом, и интериктальная ЭЭГ демонстрирует разряды генерализованных быстрых (3–6 Гц) полиспайков или полипик-волновых комплексов, которые провоцируются закрыванием глаз или РФС. Вместе с тем у большинства нелеченых пациентов удается записать фотопароксизмальный ответ с эпилептическим миоклонусом век на рутинной ЭЭГ при проведении РФС.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз ЭМВ может быть установлен клинически в случаях, отвечающих всем обязательным клиническим критериям и при отсутствии критериев исключения, по клиническим проявлениям приступов (эпилептический миоклонус век), которые врач наблюдал во время приема или по домашнему видео.

Для большинства случаев ЭМВ не установлено какой-либо конкретной генетической мутации. Среди больных с данным синдромом, относящимся к группе ЭРЭ, выявлено несколько моногенных синдромов: *CHD2* [102], *SYNGAP1* [103], *NEXMIF* (ранее известная как *KIAA2022*) [104]; причем некоторые пациенты с данными мутациями имеют ЭМВ без признаков ЭРЭ.

Дифференциальный диагноз включает прежде всего другие формы эпилепсии:

1. *Синдромы ИГЭ с абсансами* (детская и юношеская абсансные эпилепсии, юношеская миоклоническая эпилепсия) могут иметь проявления фотосенситивности на ЭЭГ, но доминирующие приступы миоклонии век не наблюдаются.
2. *Фотосенситивная затылочная эпилепсия* проявляется фотоиндуцированными приступами, но без миоклонии век.
3. *Другие формы эпилепсии с ранним дебютом с миоклоническими приступами и фотосенситивностью* [97], включая редкие моногенные синдромы по типу НЦЛ.

Другие (неэпилептические) состояния: лицевые тики и компульсивное моргание.

Эпилепсия с миоклоническими абсансами (ЭМА) – очень редкий эпилептический синдром детского возраста, проявляющийся ежедневными приступами миоклонических абсансов.

Эпидемиология. Точная частота синдрома неизвестна. По данным М. Вигеау и соавт. (2005), в центре Сент-Поль (Марсель) частота ЭМА составила 0,5–1,0 % всех форм эпилепсии [105].

Клиническая картина. Пик возраста дебюта около 7 лет, с вариабельностью от 1 до 12 лет. Заболевание чаще встречается у мальчиков (до 70 % случаев) [105, 106]. Обычно перинатальный период и раннее развитие детей без особенностей. Однако примерно в половине случаев при ЭМА диагностируется отставание в развитии, которое может становиться более выраженным по мере взросления, и в дальнейшем около 70 % всех пациентов имеют интеллектуальную недостаточность [105–107]. Неврологическое обследование обычно в норме.

Течение заболевания. Эволюция ЭМА вариабельна [105, 106]. Ремиссия достигается примерно у 40 % больных. В остальных случаях продолжаются миоклонические абсансы или присоединяются другие типы генерализованных приступов. Прогноз более благоприятный, если миоклонические абсансы – единственный тип приступов, и они контролируются с помощью АЭП [105].

Эпилептические приступы. Миоклонические абсансы – обязательный тип приступов для установления диагноза ЭМА [105]. Абсансы сочетаются с ритмичными, около 3 Гц, подергиваниями верхних конечностей, которые накладываются на тоническое отведение плеч во время приступа (с эффектом нарастания). Приступы имеют внезапное начало и окончание. Если пациент стоит во время приступа, он обычно наклоняется кпереди, хотя падения бывают редко. Миоклонические подергивания обычно билатеральными и симметричными, но могут быть унилатеральными и асимметричными. Может встречаться

⁵Примечание авторов.

Диагностические критерии эпилепсии с миоклоническими абсансами (ЭМА) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: миоклонические абсансы — основной тип приступов.

ЭЭГ: регулярная 3 Гц генерализованная пик-волновая активность, возникающая во время миоклонических подергиваний при абсансе.

Настораживающие признаки

Неврологический статус: умеренная или выраженная интеллектуальная недостаточность. Очаговые неврологические симптомы.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: фокальные, атонические, миоклонически-атонические, тонические.

ЭЭГ: фокальное замедление; устойчивый фокус пик-волновой активности; генерализованная медленная пик-волновая активность <2,5 Гц (исключая ее возникновение в конце разряда); диффузное замедление фона, не относящееся к постиктальному периоду.

Возраст дебюта: до 1 года и после 12 лет.

Нейровизуализация: нарушения по данным МРТ, имеющие отношение к заболеванию.

Течение заболевания: прогрессирующее снижение интеллекта вне зависимости от течения эпилепсии.

МРТ выполняется только для исключения другой этиологии эпилепсии.

Иctalная ЭЭГ не является необходимой для диагноза, учитывая, что миоклонические абсансы хорошо визуализируются клинически, а интериктальное исследование демонстрирует регулярную генерализованную пик-волновую активность 3 Гц. Вместе с тем у большинства нелеченых пациентов миоклонические абсансы могут быть зарегистрированы на рутинной ЭЭГ.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз ЭМА можно установить в случаях, отвечающих всем обязательным клиническим критериям, при отсутствии критериев исключения, по клиническим проявлениям приступов — миоклонических абсансов, которые врач наблюдал во время приема или по домашнему видео.

периоральная миоклония, а также ритмичные подергивания головой и ногами. Типична продолжительность приступов 10–60 с и частота — многократно в день [107]. Уровень сознания может варьировать от полного выключения до флуктуации. Эпизодически могут наблюдаться вегетативные проявления в виде изменения ритма дыхания, уринации [105] или появление сложных жестовых автоматизмов [108].

Примерно в 1/3 случаев миоклонические абсансы — единственный тип приступов. Редко может возникать статус миоклонических абсансов. ГСП наблюдаются у 45 % пациентов; также возможны клонические, атонические приступы или типичные абсансы. В случаях полиморфизма приступов прогноз ухудшается. Только у 4 % больных дополнительно регистрируются типичные абсансы без миоклоний. Наличие фокальных приступов — критерий исключения.

ЭЭГ-исследование. Основная активность в норме. Ритмичная интермиттирующая дельта-активность в затылочных отведениях (OIRDA) обычно не наблюдается [105]. В межприступном периоде отмечается появление генерализованных пик-, полипик-волновых разрядов частотой 3 Гц (примерно у 1/3 пациентов). Фокальная эпилептиформная активность, которая регистрируется устойчиво в одной зоне, нехарактерна и предполагает возможность структурной эпилепсии. Гипервентиляция может провоцировать генерализованную пик-волновую активность и, иногда, миоклонические абсансы. РФС провоцирует разряды генерализованной пик-волновой активности у небольшой части больных (14 %). Генерализованные пик-волновые разряды также активируются при депривации сна, в состоянии дремоты и во сне. Как и при других генерализованных эпилепсиях, генерализованная активность становится более фрагментированной при де-

привации сна и во сне. В это время эпилептиформная активность может проявляться в виде фокальных и мультифокальных пик-волновых разрядов, но без устойчивого фокуса в одной и той же области. Морфология фокальной эпилептиформной активности идентична таковой в генерализованном разряде.

Во время приступа миоклонического абсанса появляется регулярная генерализованная пик-волновая активность 3 Гц. Эпилептическая активность 3 Гц имеет четкую временную синхронизацию с миоклоническими подергиваниями. Запись ЭМГ показывает, что миоклонические подергивания по времени предшествуют тоническому сокращению дельтовидных мышц [105].

Нейровизуализация. МРТ следует проводить только для исключения других причин эпилепсии. Если МРТ проведена, то результат нормальный или в части случаев выявляется небольшая диффузная церебральная атрофия.

Генетические исследования. Семейный анамнез по эпилепсии (обычно с генерализованными приступами) положительный у 20 % больных. В редких случаях отмечаются фебрильные приступы в семейном анамнезе. Предполагается, что ЭМА имеет генетическую природу, вместе с тем только в отдельных наблюдениях сообщается о специфических генетических мутациях [109, 110]. Наследование, наиболее вероятно, полигенное, предположительно имеющее значительное сходство с группой ИГЭ [111].

Дифференциальный диагноз включает прежде всего другие формы эпилепсии:

1. Детская абсансная эпилепсия: могут наблюдаться легкие миоклонические подергивания во время приступов абсансов. Они имеют небольшую амплитуду, не сопровождаются нарастающим тоническим

отведением плеч; устойчивые ритмичные подергивания не возникают.

2. *СЛГ* нередко проявляется атипичными абсансами с ритмичными подергиваниями или потерей мышечного тонуса, но наличие на ЭЭГ медленных пик-волновых комплексов (<2,5 Гц), генерализованной быстрой пароксизмальной активности (GPFA) и тонических приступов позволяет отличить СЛГ от ЭМА.
3. *Миоклонические абсансы* редко могут встречаться при некоторых ЭРЭ, но не доминируют в клинике заболевания [110].

Энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ) или эпилептические энцефалопатии (ЭЭ) с дебютом в детском возрасте. Эпилептические энцефалопатии определяются как заболевания, при которых эпилептическая активность сама по себе вносит вклад в развитие серьезных нарушений когнитивных функций и поведения, кроме тех нарушений, которые вызваны соответствующей этиологией эпилепсии. Данные синдромы характеризуются частой эпилептиформной активностью в сочетании с замедлением развития и нередко его регрессом. Они могут возникать на фоне нормального или сниженного уровня развития ребенка. Термин «энцефалопатия развития» был введен в классификацию в 2017 г. для описания случаев, при которых нарушение развития обусловлено воздействием этиологического фактора, лежащего в основе эпилепсии, в добавление к эпилептической энцефалопатии (I.E. Scheffer и соавт., 2017). Введение этого термина связано с тем, что многие патогенные мутации сами по себе вызывают нарушение развития ребенка, а эпилептическая энцефалопатия наслаивается на уже существующий интеллектуальный дефицит, ухудшая его исход (N. Specchio, P. Curatolo, 2021). С другой стороны, энцефалопатия развития приводит к нарушению развития ребенка без частой эпилептиформной активности на ЭЭГ, как у детей и взрослых с интеллектуальной недостаточностью (I.E. Scheffer и соавт., 2017). Раздел ЭРЭ включает 3 основных синдрома: миоклонически-атоническая эпилепсия, СЛГ и ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне. Также в этот раздел включены 2 синдрома острой энцефалопатии с последующим возникновением ЭРЭ: эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (FIRES), и эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (HNE).

Миоклонически-атоническая эпилепсия (МАЭ) (ранее известная как эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами, или синдром Дозе) дебютирует в раннем детском возрасте. В 2/3 случаев развитие детей в дебюте заболевания в норме. Полная клинко-

электроэнцефалографическая картина может не проявляться в начале заболевания и формируется по мере его развития («синдром в развитии»⁶). В дальнейшем возникает остановка в развитии или даже регресс в развернутой стадии заболевания («обвал» приступов) и некоторое улучшение когнитивного развития, когда приступы контролируются медикаментозно.

Эпидемиология. Заболеваемость МАЭ — примерно 1 случай на 10 тыс. детей. Доля МАЭ — около 2 % всех форм эпилепсии [115].

Клиническая картина. МАЭ в типичных случаях дебютирует между 2 и 6 годами с большей частотой встречаемости у мальчиков [116]. Около 1/4 всех пациентов в анамнезе имеют фебрильные приступы, что ассоциируется с более благоприятным прогнозом [117–119]. У 2/3 детей развитие до дебюта приступов соответствует норме. Неврологические нарушения обычно отсутствуют в начале заболевания.

Течение заболевания. Начало заболевания обычно внезапное, с «обвала» приступов, причем различных типов, наиболее часто — генерализованных тонико-клонических и миоклонических. В некоторых случаях начало может быть более постепенным, и требуется тщательное наблюдение за пациентом, по меньшей мере 1 год, чтобы отличить МАЭ от СЛГ. Приступы нередко резистентны к терапии, особенно в фазу их максимального учащения. В этот период возникают повторные эпизоды неконвульсивного эпилептического статуса в сочетании с высокой частотой генерализованных приступов других типов. В период резкого учащения приступов возможна остановка или даже регресс развития, главным образом в сфере поведения и исполнительных функций. Нередко выражена атаксия. Среди поведенческих расстройств в этот период преобладают гиперактивность и агрессивность. Нередко встречается расстройство сна. Все эти нарушения могут улучшаться или даже полностью регрессировать в случае достижения контроля над приступами. Несмотря на то что в начале заболевания приступы резистентны к терапии, у 2/3 пациентов удается в итоге достичь ремиссии, обычно в пределах 3 лет с момента дебюта, даже с полной отменой терапии. У оставшейся 1/3 пациентов приступы продолжаются; отмечаются когнитивные и поведенческие нарушения, включая агрессию и гиперактивность. В случаях достижения ремиссии приступов и улучшения по данным ЭЭГ сразу становится заметным прогресс в развитии ребенка. При этом интеллектуальное развитие ребенка может вернуться к преморбидному уровню или остается интеллектуальная недостаточность различной степени выраженности. Предикторами неблагоприятного исхода заболевания являются тонические приступы, повторяющиеся эпизоды

⁶Примечание авторов.

бессудорожного эпилептического статуса и специфические изменения на ЭЭГ, включающие наличие очень частых или почти постоянных разрядов нерегулярной генерализованной пик-волновой активности, медленной активности острая — медленная волна или GPFA [120–124].

Эпилептические приступы. Миоклонически-атонические приступы обязательны для установления диагноза. Они характеризуются короткими миоклоническими подергиваниями с вовлечением мышц проксимальных отделов конечностей; нередко сопровождаются коротким вокализмом; затем возникает очень короткий атонический компонент, который может быть едва заметным, в виде кивка, или более выраженным с внезапным падением. Также при МАЭ нередко наблюдаются чистые атонические приступы (без миоклонического компонента в начале приступа), которые приводят к внезапной короткой потере мышечного тонуса в аксиальной мускулатуре, что также реализуется кивками или внезапным падением. Другие приступы, часто возникающие при МАЭ, включают миоклонические (короткие, продолжительностью менее 100 мс, которые также могут приводить к падениям), абсансы и ГСП. Последние могут возникать при лихорадке или без нее и наблюдаются у 2/3 пациентов [117, 119–121]. Тонические приступы присоединяются у некоторых пациентов по мере течения заболевания и ассоциированы с менее благоприятным отдаленным прогнозом [120]. Бессудорожный эпилептический статус нередко наблюдается при МАЭ, причем заболевание может начинаться с него. Он проявляется нарушением сознания, продолжаясь несколько часов или дней, и включает атипичные абсансы, миоклонические и атонические проявления в сочетании с сомноленцией, шаткостью, слюнотечением, нарушением речи и неустойчивым миоклонусом, вовлекающим лицевую мускулатуру и верхние конечности. Повторные эпизоды бессудорожного статуса ассоциируются с неблагоприятным прогнозом заболевания [120, 123]. Эпилептические спазмы и фокальные приступы — критерий исключения.

ЭЭГ-исследование. В начале заболевания регистрируется нормальный по возрасту альфа-ритм в задних отведениях. Мономорфный бипариетальный тета-ритм характерен для МАЭ, но констатируется не у всех пациентов. С нарастанием частоты приступов может появляться генерализованное высокоамплитудное замедление фона. Межприступная эпилептиформная активность представлена генерализованными разрядами пик — медленная волна или полипик — медленная волна с частотой 2–6 Гц, обычно продолжительностью 2–6 с. Длительные пробеги нерегулярной генерализованной пик-волновой активности могут свидетельствовать о наличии у пациента бессудорожного эпилептического статуса. При фрагментации генерализованных разрядов устойчивый региональный

фокус отсутствует. Генерализованная эпилептиформная активность нарастает во сне. GPFA, состоящая из всплеск диффузных или билатеральных быстрых (10 Гц и более) полиспайков во время сна, наблюдается при МАЭ редко; обычно такие изменения на ЭЭГ указывают на СЛГ. Гипервентиляция может провоцировать генерализованные пик-волновые разряды на ЭЭГ или приступы абсансов. Фотосенситивность наблюдается редко.

При иктальной записи миоклонически-атонических приступов появляются генерализованные полиспайки или разряды спайков (соответствует миоклонусу), а затем возникает высокоамплитудный медленноволновой компонент (атоническая фаза приступа). Рекомендована одновременная иктальная запись ЭМГ и ЭЭГ: полиспайки коррелируют с возникновением короткого миоклонуса в мышцах шеи, тогда как во время медленной волны происходит снижение мышечной активности в проксимальных отделах конечностей. Абсансы коррелируют с генерализованной активностью пик — медленная волна с частотой 2–6 Гц. Во время бессудорожного эпилептического статуса ЭЭГ демонстрирует длительные пробеги GPFA с частотой 2–3 Гц при общем замедлении фона.

Нейровизуализация. МРТ патологии не выявляет.

Генетические исследования. Эпилепсия или фебрильные приступы в семейном анамнезе выявляются у 1/3 больных МАЭ [117, 119, 121, 122, 125] и обычно ассоциируются с более благоприятным прогнозом. В семьях пробандов с МАЭ встречаются случаи ГЭФС+ [126, 127]. В большинстве случаев заболевание имеет сложное полигенное наследование. Однако у некоторых пациентов выявляются определенные патогенные мутации: *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *STX1B*, *SLC6A1*, *CHD2*, *SYNGAP1*, *NEXMIF*, *KIAA2022* [102, 103, 128–133]. Примерно у 5 % больных МАЭ выявлен дефицит транспортера глюкозы 1-го типа (GLUT1), ассоциированный с патогенными вариантами *SLC2A1* [85].

Дифференциальный диагноз включает прежде всего другие формы эпилепсии:

1. **СЛГ** отличается наличием тонических приступов на ранней стадии заболевания и характерных изменений на ЭЭГ: медленная активность острая — медленная волна с частотой <2,5 Гц и GPFA во сне. Кроме того, дети с СЛГ более часто имеют задержку развития до начала приступов и могут иметь в анамнезе инфантильные спазмы.
2. **Миоклоническая эпилепсия младенчества** отличается отсутствием миоклонически-атонических приступов и атипичных абсансов и обычно дебютирует раньше, чем МАЭ.
3. **Синдром Драве** отличается наличием длительных гемиклонических приступов, возникающих при лихорадке на 1-м году жизни, и отсутствием миоклонически-атонических приступов.

Диагностические критерии миоклонически-атонической эпилепсии (МАЭ) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: миоклонически-атонические.

ЭЭГ: генерализованные пик- или полипик-волновые разряды частотой 3–6 Гц.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: тонические приступы, возникающие в течение 12 мес с момента дебюта заболевания.

ЭЭГ: генерализованная быстроволновая пароксизмальная активность (GPFA) во сне. Генерализованная медленная пик-волновая активность <2,5 Гц.

Фотопароксизмальная реакция на низкочастотную РФС (предполагается НЦЛ 2-го типа).

Развитие в дебюте: умеренная или выраженная интеллектуальная недостаточность до начала приступов.

Неврологический статус: очаговые неврологические симптомы.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: эпилептические спазмы или синдром инфантильных спазмов в дебюте; фокальные приступы.

ЭЭГ: устойчивый фокус эпилептиформной активности. Гипсаритмия.

Возраст дебюта: до 6 мес или после 8 лет.

Нейровизуализация: структурные изменения на МРТ, имеющие отношение к эпилепсии.

Проведение МРТ не обязательно, но обычно она выполняется для исключения других причин эпилепсии.

Иctalная ЭЭГ не обязательна для установления диагноза. Однако при наличии настораживающих признаков, а также клинической картины, которая может предполагать СЛГ или синдром инфантильных спазмов, желательно иметь видео приступов, а в идеале – иctalную регистрацию на ЭЭГ.

Эволюция синдрома («синдром в развитии»): следует заподозрить МАЭ, если внезапно дебютируют эпилептические приступы нескольких типов у ребенка соответствующего возраста при отсутствии настораживающих признаков и критериев исключения.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз МАЭ можно предполагать без МРТ и ЭЭГ только в случаях, отвечающих всем обязательным клиническим критериям, при отсутствии критериев исключения и настораживающих признаков, по клиническим проявлениям приступов, которые врач наблюдал во время приема или по домашнему видео. Однако проведение ЭЭГ очень важно!

4. *ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне* ассоциирована с регрессом развития, а также выраженным нарастанием эпилептиформных разрядов во сне с возникновением почти постоянной диффузной пик-волновой активности; миоклонически-атонические приступы отсутствуют.

5. *НЦЛ 2-го типа* обычно начинается у детей с нормальным интеллектуальным развитием или с изолированной задержкой речи. При этом заболевании возможен фенотип миоклонически-атонической эпилепсии, однако наблюдается прогрессирующее нарушение двигательных и когнитивных функций; нарастает атаксия. ЭЭГ демонстрирует фотопароксизмальную реакцию на низкочастотную 1–3 Гц РФС, что очень важно для дифференциального диагноза.

Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) представляет собой ЭРЭ с широким спектром этиологических факторов. Заболевание развивается в результате синхронизированной высокочастотной активности в поврежденных нейрональных сетях обоих полушарий в условиях возрастной предрасположенности у детей [134]. Для СЛГ характерно сочетание признаков:

1. Множественные типы эпилептических приступов (с обязательным наличием тонических), резистентные к терапии, с дебютом до 18 лет.
2. Когнитивные и, часто, поведенческие нарушения, которые могут отсутствовать в дебюте приступов.
3. Диффузная медленная пик-волновая и GPFA-активность на ЭЭГ.

Многие клиницисты используют термин «синдром Леннокса–Гасто» для описания любой тяжелой эпилепсии с ранним дебютом и резистентными приступами, приводящими к падению пациента. Эта точка зрения неверна, так как она нивелирует специфические признаки СЛГ, а также отличия данного синдрома от миоклонически-атонической эпилепсии (которая часто имеет существенно лучший прогноз) и многих других тяжелых эпилепсий с началом в детском возрасте.

Полный набор клинко-электроэнцефалографических критериев СЛГ может отсутствовать в дебюте заболевания и появляется по мере его развития. У детей раннего возраста могут возникать типичные приступы, но другие признаки синдрома появляются позднее («синдром в развитии»⁶). Следует отметить, что целый ряд эпилептических синдромов с дебютом в младенческом возрасте может в дальнейшем эволюционировать в СЛГ: синдром инфантильных спазмов, ранняя младенческая ЭРЭ, младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами. Установление диагноза СЛГ важно для получения информации об АЭП, официально зарегистрированных для лечения данного синдрома.

Эпидемиология. СЛГ составляет 1–2 % всех форм эпилепсии. У детей СЛГ редко диагностируется в начале заболевания (0,6 %). СЛГ нередко развивается из других тяжелых эпилепсий младенческого возраста, в частности, до 20 % случаев трансформируются из инфантильных спазмов [135]. СЛГ страдают 3,6 % пациентов

⁶Примечание авторов.

со всеми детскими формами эпилепсии, 19 % — при дебюте эпилепсии в младенческом возрасте [136].

Клиническая картина. СЛГ обычно дебютирует между 18 мес и 8 годами жизни ребенка, с пиком в 3–5 лет и некоторым преобладанием у мальчиков. Редко заболевание начинается на II декаде жизни [137]. Неврологические нарушения (например, пирамидные симптомы) констатируются не так редко и обычно связаны с определенной этиологией синдрома. У многих детей задержка развития отмечается до начала приступов, но остановка в развитии и его регресс могут начаться только с появлением частых приступов. Реже развитие и поведение ребенка не отличаются от нормы при начале приступов.

Течение заболевания. СЛГ продолжается во взрослом возрасте практически во всех случаях, и приступы остаются резистентными к терапии [137]. Во взрослом возрасте сохраняются частые атипичные абсансы и тонические приступы, но частота атонических приступов уменьшается. С течением времени нарастает, останавливается или регрессирует интеллектуальное развитие, что приводит к появлению умеренной или выраженной интеллектуальной недостаточности у 90 % больных [138–140]. У детей и подростков часто возникают нарушения поведения: гиперактивность, агрессивность, расстройство аутистического спектра, нарушения сна [138].

Эпилептические приступы. Тонические приступы, проявляющиеся устойчивым мышечным напряжением в аксиальной мускулатуре и мышцах конечностей продолжительностью от 3 с до 2 мин, наиболее выраженные во сне, обязательны для установления диагноза СЛГ. Они могут быть едва заметными (в виде заведения глазных яблок вверх или их отведения, иногда с гримасой на лице, со сгибанием головы или туловища) или более выраженными клинически (с коротким криком, апноэ, разведением и приподниманием конечностей с вибраторным компонентом, сжатием кистей в кулак с обеих сторон). При развитии тонического приступа в положении стоя больной может потерять равновесие и упасть с ускорением, что приводит к эпилептическим приступам падения с нередкой травматизацией. Тонические приступы могут агgravироваться при назначении препаратов, усиливающих сонливость (например, при быстром введении в терапию высоких доз бензодиазепинов).

В дополнение к тоническим приступам 2-й тип приступов обязателен для установления диагноза СЛГ и может включать любой другой тип приступов из перечисленных ниже:

1. **Атипичные абсансы.** Частые приступы, проявляющиеся периодами нарушения сознания. Они могут быть сложны для диагностики из-за постепенного начала и окончания приступа у больных с нарушением когнитивных функций.

2. **Атонические приступы.** Данные приступы приводят к резкой потере тонуса в аксиальной мускулатуре, что проявляется кивками или внезапными падениями (эпилептические приступы падения) с частой травматизацией. Они могут быть частыми, особенно у детей младшей возрастной категории. Обычно они короткие, продолжительностью от одной до нескольких секунд.

3. **Миоклонические приступы.** Данные приступы также очень короткие (<100 мс) и могут приводить к падениям (эпилептические приступы падения). При наличии миоклонически-атонических приступов с большой вероятностью предполагается диагноз миоклонически-атонической эпилепсии.

4. **Фокальные с нарушением сознания.** Они могут оставаться фокальными или переходить в билатеральные тонико-клонические.

5. **Генерализованные тонико-клонические.**

6. **Бессудорожный эпилептический статус.** Примерно от 1/2 до 3/4 больных СЛГ имеют в анамнезе 1 эпизод и более неконвульсивного эпилептического статуса. Статус проявляется непрерывно возникающими атипичными абсансами с нарушением сознания с неустойчивым генерализованным или мультифокальным миоклоническим и атоническим компонентами. Они чередуются с короткими серийными тоническими приступами.

7. **Эпилептические спазмы.**

ЭЭГ-исследование. Основная активность нарушена и представлена диффузным тета-дельта-замедлением, которое может быть с региональным преобладанием, в зависимости от этиологии СЛГ. В случае отчетливо выраженного бипариетального тета-ритма предполагается диагноз миоклонически-атонической эпилепсии. Два интериктальных ЭЭГ-паттерна обязательны для установления диагноза СЛГ:

1. **Генерализованная медленная пик-волновая активность.** Данная интериктальная активность характеризуется спайками (продолжительность <70 мс) или острыми волнами (70–200 мс), за которыми следуют поверхностно-негативные высокоамплитудные медленные волны (350–400 мс), которые являются билатерально-синхронными с нередким преобладанием в передних отведениях с частотой <2,5 Гц. Медленные пик-волновые комплексы обычно представлены высоким индексом и нередко возникают в виде пробега. Они могут быть ассоциированы с атипичными абсансами, но чаще возникают без каких-либо клинических проявлений, как в бодрствовании, так и (особенно) во сне. Генерализованные медленные пик-волновые комплексы <2,5 Гц чаще констатируются у детей младшей возрастной категории с СЛГ, а у подростков и взрослых они встречаются значительно реже. После 16 лет типичные медленные

пик-волновые комплексы обычно не регистрируются [141–143].

2. *Генерализованная пароксизмальная быстрая волновая активность (GPFA)*. Проявляется разрядами диффузной или билатеральной быстрой волновой активности (10 Гц и более), чаще возникающей во сне. Разряды обычно короткие, продолжительностью несколько секунд и менее.

Фокальные или мультифокальные медленные пик-волновые комплексы также могут регистрироваться у больных СЛГ. Разряды обычно не активируются при РФС.

Тонические приступы обычно короткие, могут длительное время не регистрироваться семьей пациента и констатируются только при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга со сном. ЭЭГ-паттерн тонических приступов состоит из разряда билатеральной высокочастотной быстрой волновой активности (10 Гц и выше) рекруитинг-ритма: начальный диффузный электродекремент с последующим постепенным увеличением амплитуды быстрых волн. Полиграфическая запись во время тонических приступов нередко регистрирует короткие эпизоды апноэ с электрографическим (ЭМГ) сокращением аксиальной мускулатуры. Из-за этих находок запись во сне очень важна для дифференциальной диагностики СЛГ с другими эпилептическими синдромами.

Атипичные абсансы ассоциируются на ЭЭГ также с медленными пик-волновыми комплексами, в связи с чем бывает затруднительно дифференцировать иктальную и интериктальную активность.

Нейровизуализация. В начале заболевания проведение МРТ строго рекомендовано, так как структурная этиология СЛГ наиболее частая, что и предопределяет тактику лечения [144]. Различные структурные

нарушения могут быть обнаружены по данным МРТ, включая фокальные и диффузные кортикальные мальформации, комплекс туберозного склероза, опухоли, приобретенные повреждения мозга (например, при гипоксически-ишемической энцефалопатии). Повторное МР-исследование у больных СЛГ старшего возраста очень важно, так как это может привести к идентификации структурного поражения мозга, пропущенного при более раннем исследовании [145]. МРТ при СЛГ может быть и в норме.

Генетические исследования. Патогенные варианты во многих генах могут вызывать клиническую картину СЛГ, причем обычно у детей это мутации, возникающие *de novo* [146, 147]. Ряд хромосомных аномалий может быть ассоциирован с СЛГ, в связи с чем необходимо проводить хромосомный микроматричный анализ. Широкий спектр генетических исследований секвенирования последнего поколения необходимо выполнять у больных СЛГ (в идеале — полноэкзомное секвенирование или эпилептическую панель генов), особенно если после проведения МРТ и клинического исследования этиология эпилепсии остается неизвестной. В дальнейшем генетическое тестирование будет необходимо и при структурной этиологии СЛГ, для идентификации случаев заболевания со смешанной этиологией.

Метаболическое исследование. В редких случаях СЛГ может возникнуть в результате нейрометаболического заболевания. Тестирование на метаболические заболевания необходимо проводить, если при проведении МРТ и генетических анализов этиология СЛГ остается неустановленной.

Дифференциальный диагноз включает прежде всего *другие формы эпилепсии*:

1. *Инфантильные спазмы* могут трансформироваться в СЛГ, и дифференциальный диагноз в процессе

Критерии диагноза синдрома Леннокса–Гасто (СЛГ) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: тонические + хотя бы один любой из следующих типов приступов: атипичные абсансы, атонические, миоклонические, фокальные с нарушением сознания, ГСП, неконвульсивный эпилептический статус, эпилептические спазмы.

ЭЭГ: генерализованные медленные пик-волновые разряды <2,5 Гц (или их наличие в анамнезе на других ЭЭГ); генерализованная пароксизмальная быстрая волновая активность во сне – GPFA (или ее наличие в анамнезе на других ЭЭГ).

Возраст дебюта: до 18 лет.

Отдаленный прогноз: резистентная к терапии эпилепсия. Интеллектуальная недостаточность от легкой до глубокой.

Настораживающие признаки

ЭЭГ: фотопароксизмальный ответ на низкочастотную РФС (предполагает НЦЛ 2-го типа).

Дебют: после 10 лет.

Критерии исключения

ЭЭГ: устойчивый фокус эпилептиформной активности без генерализованных пик-волновых разрядов.

Проведение МРТ не обязательно, но обычно она выполняется для установления этиологии заболевания.

Иктальная ЭЭГ не обязательна для установления диагноза. Однако она настоятельно рекомендована у пациентов с наличием настораживающих признаков или при клинических признаках миоклонически-атонической эпилепсии.

Синдромологическая эволюция («синдром в развитии»): примерно у 50 % больных младенческого возраста с ЭРЭ, синдромом инфантильных спазмов или с ранними младенческими ЭРЭ с течением времени происходит трансформация в СЛГ.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), для установления диагноза СЛГ необходима как минимум интериктальная ЭЭГ, демонстрирующая характерную генерализованную медленную пик-волновую активность в бодрствовании.

перехода может быть очень затруднен. В отличие от спазмов, тонические приступы обычно продолжаются >3 с и не возникают серийно во время бодрствования.

2. *Миоклонически-атоническая эпилепсия* идентифицируется на основании нормального развития детей до начала приступов во многих случаях, наличия типичных миоклонически-атонических приступов и более быстрой генерализованной пик-волновой активности (типично >3 Гц).
3. *Синдром Драве* отличается длительными гемиклоническими приступами, которые обычно запускаются лихорадкой, с дебютом на 1-м году жизни. Тонические приступы (если есть) не возникают до более позднего возраста.
4. *Другие энцефалопатии развития и эпилептические* с ранним началом и множественными типами приступов.
5. *ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне* ассоциируется с регрессом в развитии и значительным нарастанием эпилептиформной активности во сне с появлением почти постоянной диффузной пик-волновой активности.
6. *Фокальная лобная эпилепсия* может проявляться билатеральными тоническими приступами, нередко асимметричными. На ЭЭГ не регистрируются медленные пик-волновые комплексы и GPFA.
7. *Редкие метаболические заболевания* могут приводить к развитию фенотипа СЛГ. НЦЛ 2-го типа обычно начинается у детей с нормальным интеллектом или изолированной задержкой речевого развития. После дебюта приступов постепенно возникают и прогрессируют интеллектуальные, двигательные нарушения и атаксия. ЭЭГ демонстрирует типичную фотопароксизмальную реакцию на низкочастотную РФС 1–3 Гц.

Энцефалопатия развития и/или эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне (ЭРЭ-СВАС) представляет собой спектр состояний, которые характеризуются специфическими изменениями на ЭЭГ в виде выраженной активации пик-волновой активности во сне, имеют схожие клинические проявления и подходы к терапии. В настоящее время этот синдром включает в себя хорошо известные формы эпилепсии, называемые ранее синдромом Ландау–Клеффнера, эпилептическая энцефалопатия с продолженной пик-волновой активностью во сне и атипичная доброкачественная фокальная эпилепсия (синдром псевдо-Леннокса). Все эти синдромы объединены вместе, так как они имеют общие черты. Вместе с тем при обследовании ребенка необходимо уточнять наличие специфических клинических проявлений, таких как слуховая агнозия, глобальный регресс развития, особенности поведения, двигательных навыков, наличие приступов негативного миоклонуса.

ЭЭГ-паттерн, ранее необходимый для диагностики данного синдрома, назывался «продолженная пик-волновая активность во сне (ПЭМ, CSWS)» (А.Т. Berg и соавт., 2020) [148], а клинический коррелят соответствовал диагнозу электрического эпилептического статуса во сне (ЭЭСМ, ESES). В литературе обычно определяли CSWS как почти постоянную эпилептиформную активность, которая занимала более 85 % медленного сна. Однако меньший процент этой активности во сне также может ассоциироваться со значительным регрессом или флуктуацией когнитивных функций и нарушений поведения. Важно, что когнитивный, поведенческий или двигательный регресс возникает в то же время (или в течение нескольких недель), когда на ЭЭГ появляется выраженное нарастание пик-волновой активности во сне (спайк-волновая активация во сне (СВАС)) с почти продолженной медленной (1,5–2,0 Гц) пик-волновой активностью в медленном сне, обычно занимающей более 50 % медленного сна. ЭЭГ сна обязательна для установления диагноза. Нарушения на ЭЭГ возникают во взаимосвязи с выраженным когнитивным и/или поведенческим регрессом.

Диагноз ЭРЭ-СВАС требует, чтобы у ребенка возникли когнитивный, поведенческий или двигательный регресс, связанный по времени с появлением специфических нарушений на ЭЭГ. Эпилептическая энцефалопатия со СВАС диагностируется у детей с нормальным развитием, в то время как ЭРЭ-СВАС — у пациентов с предшествующим нарушением развития или только с задержкой речевого развития. Степень тяжести регресса когнитивных функций широко вариабельна, но в типичных случаях проявляется снижением интеллектуальных способностей пациента. Регресс может включать нарушение только речевой функции или быть более глобальным, захватывая также и двигательные навыки. У детей может наблюдаться слуховая агнозия, когда они не распознают даже обычные звуки, такие как звук дверного звонка или телефона. У них отмечается расстройство понимания и возникает приобретенная афазия. Эпилептические приступы констатируются не у всех детей! Если же они возникают, их характер может быть самым различным: от легкоконтролируемых при помощи АЭП фокальных моторных приступов до медикаментозно-резистентных приступов множественных типов. Специфические фокальные эпилептические синдромы, такие как возрастзависимые эпилепсии с центрально-темпоральными спайками и с вегетативными приступами или структурные фокальные эпилепсии, могут эволюционировать в ЭРЭ-СВАС, транзиторно или в течение длительного периода времени.

Эпидемиология. ЭРЭ-СВАС — редкий синдром, составляющий 0,5–0,6 % всех форм эпилепсии в специализированных детских эпилептологических центрах [149, 151].

Клиническая картина. Дебют приступов при ЭРЭ-СВАС — в 2–12 лет (с пиком в 4–5 лет). Пик-волновая активация во сне обычно начинает регистрироваться на ЭЭГ через 1–2 года после начала приступов, что сопровождается когнитивным или поведенческим регрессом. Преобладания по полу не выявлено. Беременность и роды обычно без патологии, однако структурное поражение мозга — фактор риска развития ЭРЭ-СВАС. Примечательно, что поражение таламуса в перинатальном периоде и некоторые кортикальные мальформации, такие как билатеральная перисильвиарная полимикрогирия, могут ассоциироваться с данным синдромом [152].

Неврологический статус и развитие ребенка до дебюта заболевания могут быть нормальными или отражать существующие структурные изменения в мозге. Кардинальный признак заболевания — регресс когнитивных, поведенческих и психических функций. Все составляющие когнитивных функций могут нарушаться, включая речь, общение, пространственно-временную ориентацию, внимание и социальную интеграцию. Также возможно появление двигательного регресса с диспраксией или дистонией. Необходимо наблюдение пациентов в динамике с клиническим осмотром, данными ЭЭГ со сном и нейропсихологическим тестированием для оценки развития синдрома [154].

Течение заболевания. Клинические приступы обычно исчезают в пубертатном периоде, даже у больных со структурным поражением мозга. При этом исчезновение приступов может предшествовать, сочетаться или следовать за улучшением характеристик ЭЭГ [155]. Паттерн СВАС на ЭЭГ также в типичных случаях исчезает в подростковом возрасте [156, 157]. Однако фокальные паттерны на ЭЭГ могут продолжаться как в бодрствовании, так и во сне. ЭЭГ-архитектоника сна нормализуется с исчезновением паттерна СВАС [156].

Улучшение когнитивных и поведенческих функций обычно наблюдается при исчезновении СВАС на ЭЭГ [158]. Вместе с тем у многих пациентов сохраняются резидуальные нарушения, которые могут быть достаточно выраженными и ограничивают самостоятельное существование примерно в половине всех случаев [159, 160]. Наиболее значимые предикторы исхода нарушений когнитивных функций — продолжительность паттерна СВАС на ЭЭГ и этиология синдрома. Риск тяжелого исхода в отношении когнитивных функций высок при продолжительности СВАС на ЭЭГ 2 года и более [161]. Риск повышается также при раннем дебюте синдрома ЭРЭ-СВАС [161]. В связи с этим установление раннего диагноза с назначением адекватной терапии чрезвычайно важно для улучшения долгосрочного прогноза, даже если сам этиологический фактор является некурабельным и у некоторых больных не будет получено отчетливого клинического улучшения когнитивных функций после блокирования СВАС

на ЭЭГ. Резидуальный дефицит когнитивных функций может сохраняться после купирования приступов и блокирования СВАС на ЭЭГ (продолжающихся в течение от нескольких месяцев до 7 лет с момента дебюта).

Эпилептические приступы. Не существует типов приступов, обязательных для ЭРЭ-СВАС. Характер приступов зависит от этиологии синдрома. Следует иметь в виду, что ЭРЭ-СВАС может встречаться у пациентов с отсутствием эпилептических приступов. У большинства пациентов приступы не частые, хорошо отвечают на терапию в начальной стадии заболевания (в период 2–5 лет после дебюта). На ранней стадии наблюдаются типичные фокальные моторные приступы с нарушением сознания или без него и фокальные с переходом в БСП. В период когнитивного и/или психического регресса течение приступов обычно ухудшается и появляется их полиморфизм. Регистрируются фокальные приступы с нарушением сознания или без него, типичные и атипичные абсансы, атонические приступы и фокальные моторные с негативным миоклонусом.

ЭЭГ-исследование. Изменения ЭЭГ зависят от этиологии. Основная активность в бодрствовании может иметь региональное или диффузное замедление, а также часто регистрируются фокальные и мультифокальные разряды; но ЭЭГ может быть и в норме. Эпилептиформные разряды в бодрствовании не являются продолженными. В состоянии дремоты и во сне регистрируется выраженная активация эпилептиформной активности с почти постоянной медленной (1,5–2,0 Гц) пик-волновой активностью в медленном сне, часто занимающей более 50 % всего медленного сна. Наиболее типично возникновение данной активности во II стадию сна. СВАС обычно возникает диффузно, но может проявлять признаки фокальности (обычно в лобных отведениях) или быть мультифокальной. В REM-сне разряды становятся менее частыми или могут полностью отсутствовать. Нормальная ЭЭГ-архитектоника сна (острые волны вертекса, сонные веретена, К-комплексы) обычно отсутствует или с трудом различима.

Для диагностики синдрома необходима запись ЭЭГ во время ночного сна, так как медленный сон может быть не достигнут при проведении дневной ЭЭГ в амбулаторных условиях. Иctalная ЭЭГ коррелирует с типом приступов.

Нейровизуализация. Результаты МРТ могут быть нормальными или демонстрировать структурные изменения в мозге, которые могут быть результатом патологии внутриутробного развития (например, перисильвиарная полимикрогирия) или приобретенными (например, поражение таламуса).

Генетические исследования. В некоторых случаях ЭРЭ-СВАС может иметь генетическую основу в результате моногенного или сложного наследования.

Критерии диагноза энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне (ЭРЭ-СВАС) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

ЭЭГ: постоянные медленные (<2 Гц) пик-волны, занимающие >50 % медленного сна. Эпилептиформные разряды активируются во сне.

Развитие в начале заболевания: когнитивный, поведенческий или моторный регресс или остановка развития одновременно с появлением феномена СВАС на ЭЭГ.

Долгосрочный прогноз: исчезновение феномена СВАС на ЭЭГ к середине подросткового возраста, однако другие ЭЭГ-нарушения часто остаются.

Настораживающие признаки

ЭЭГ: генерализованная пароксизмальная быстроволновая активность (GPFA)

во сне. Генерализованная медленная (<2,5 Гц) пик-волновая активность в бодрствовании и во сне (оба признака предполагают СЛГ).

Критерии исключения

Эпилептические приступы: эпилептические спазмы.

Возраст дебюта: до 2 лет и после 12 лет.

MPT не является необходимым исследованием для подтверждения диагноза ЭРЭ-СВАС, но обычно проводится для установления этиологии синдрома.

ЭЭГ-исследование во сне необходимо для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз ЭРЭ-СВАС не может быть точно установлен без ЭЭГ сна.

Примерно у 50 % пациентов с данным синдромом имеются родственники с различными эпилептическими приступами [162]. Основная моногенная причина ЭРЭ-СВАС — мутация *GRIN2A*, который кодирует альфа-2-субъединицу NMDA-глутаматных рецепторов. Патогенные варианты *GRIN2A* ассоциированы с широким диапазоном фенотипов ЭРЭ-СВАС различной степени тяжести. Данные пациенты имеют специфические нарушения речи, которые могут сохраняться во взрослом возрасте.

Дифференциальный диагноз включает прежде всего другие эпилептические синдромы:

1. *Возрастзависимые фокальные эпилепсии детства*. При данных формах может наблюдаться значительная активация эпилептиформных разрядов во сне. Однако когнитивные и поведенческие нарушения не имеют отчетливой временной взаимосвязи с возникновением феномена СВАС во сне.
2. *Структурные фокальные эпилепсии*: эпилептиформные разряды на ЭЭГ могут значительно активироваться во сне, но отсутствует временная взаимосвязь между возникновением когнитивных нарушений и спайк-волновой активацией во сне.
3. *СЛГ* отличается выраженной медленной пик-волновой активностью на ЭЭГ как во время бодрствования, так и во сне, а также появлением GPFA во сне. Тонические приступы — облигатный признак заболевания, и они нередко регистрируются при проведении ЭЭГ сна.

Среди других заболеваний у детей следует отметить расстройство аутистического спектра с интеллектуальной недостаточностью или без нее, но без регресса когнитивных и поведенческих функций. Данное состояние также может ассоциироваться с эпилептиформной активностью со значительным нарастанием ее во сне.

В качестве дифференциальной диагностики следует учитывать когнитивный регресс иной (кроме эпилептической) этиологии.

Эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (febrile infection-related epilepsy

syndrome, FIRES), ранее был известен как «острый энцефалит с рефрактерными повторяющимися парциальными приступами» (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, AERRPS), или «разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста» (devastating epileptic encephalopathy, DESC). FIRES — одна из форм «впервые возникшего рефрактерного эпилептического статуса» (new-onset refractory status epilepticus, NORSE), которая встречается преимущественно у детей и подростков. FIRES характеризуется внезапным дебютом суперрефрактерного эпилептического статуса в период от 24 ч до 2 нед после предшествующей фебрильной инфекции. При этом эпилептический статус развивается на фоне сохранения лихорадки или после нормализации температуры [164]. Острая фаза, во время которой частота и тяжесть приступов очень высокая, продолжается 1–12 нед [165] и характеризуется достаточно высокими показателями смертности и тяжелых осложнений. Далее следует хроническая фаза заболевания, во время которой у большинства выживших пациентов формируется резистентная к медикаментозной терапии мультифокальная эпилепсия, а также интеллектуальная недостаточность различной степени выраженности или трудности обучения. Причина заболевания неизвестна, однако появляется все больше доказательств гетерогенной этиологии, приводящей к фульминантному нейровоспалению, не опосредованному антителами [166, 167].

Эпидемиология. Это редкий синдром, который, вероятно, часто остается недиагностированным; заболеваемость оценивается как 1 случай на 1 млн человек [168].

Клиническая картина. FIRES в большинстве случаев встречается у детей школьного возраста (средний возраст — 8 лет). Возраст начала заболевания в типичных случаях варьирует от 2 до 17 лет [164, 169, 170]. Заболевание крайне редко возникает до 2 лет, также в редких случаях может встречаться и в молодом возрасте (у молодых взрослых). Заболевание несколько чаще встречается у мужчин [169]. Перинатальный

анамнез в типичных случаях не отягощен. До начала заболевания развитие детей обычно в норме. В анамнезе отсутствуют неврологические заболевания, включая эпилепсию. Окружность головы в норме.

Во всех случаях началу заболевания у ребенка предшествует фебрильная инфекция, наиболее часто — инфекции верхних дыхательных путей или кишечная инфекция, в период от 24 ч до 2 нед до дебюта рефрактерного эпилептического статуса. Дебют приступов может возникать во время лихорадки или вскоре после нормализации температуры.

В дебюте заболевания в типичных случаях имеют место проявления энцефалопатии и частые эпилептические приступы, несмотря на применение АЭП. Окружность головы в норме. При исследовании неврологического статуса стойкие очаговые симптомы не характерны, однако часто наблюдается транзиторный парез Тодда.

Течение заболевания. Прогноз переменный, но часто неблагоприятный [169]. Летальность — около 10 % в острой фазе, в связи с осложнениями интенсивной терапии, такими как сепсис, или в результате резистентного эпилептического статуса. После завершения острой фазы у большинства детей формируется резистентная к медикаментозной терапии мультифокальная эпилепсия.

В острой стадии у большинства детей отмечается регресс развития; при катamnестическом наблюдении в хронической фазе заболевания у большинства пациентов сохраняются интеллектуальные нарушения различной степени [169]. Примерно у 1/3 выживших пациентов уровень интеллекта в норме или имеются пограничные когнитивные нарушения (часто — трудности обучения), у 1/3 — интеллектуальная недостаточность легкой или средней степени, и еще в 1/3 случаев отмечается тяжелая или глубокая умственная отсталость или вегетативное состояние. Менее благоприятный прогноз ассоциирован с большей продолжительностью медикаментозно индуцированной комы с паттерном «разряд—угнетение» (burst-suppression coma) и более ранним возрастом дебюта заболевания [169]. У выживших пациентов часто встречаются нарушения внимания и поведения, включая агрессию.

В хронической фазе заболевания у многих пациентов выявляются нарушения двигательных функций.

Эпилептические приступы. Фокальные или мультифокальные приступы — обязательный критерий диагноза и могут трансформироваться в билатеральные судорожные приступы. Частота и тяжесть приступов быстро прогрессирует, достигая своей высшей точки — развития суперрефрактерного эпилептического статуса (который определяется как эпилептический статус длительностью >24 ч) в острой фазе заболевания.

ЭЭГ-исследование. В типичных случаях выявляются нарушения фоновой ЭЭГ: замедление и мультифо-

кальные разряды. Во многих случаях регистрируется регулярная крайне выраженная патологическая активность в виде «дельта-щеток», состоящих из пароксизмальных бета-дельта-комплексов (наложение на дельта-волны (1–3 Гц) бета-активности частотой 15–18 Гц) в лобных и центральных отведениях [171]. Этот паттерн может быть модифицирован на фоне приема анестетиков, применяющихся в лечении эпилептического статуса.

Продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг выявляет постепенное нарастание частоты и тяжести приступов в первые дни или недели заболевания. В начале заболевания частота приступов может быть невысокой, однако с течением времени регистрируются частые мультифокальные субклинические (паттерны приступов) и клинические эпилептические приступы, обычно с частотой несколько приступов в час [171]. Типичный паттерн приступов, состоящий из фокальной эпилептиформной активности частотой >10 Гц низкой или средней амплитуды, трансформируется в четко оформленные спайки и пик-волновые комплексы. Также иктальная эпилептиформная активность часто переходит (шифт) из одного полушария в другое [171].

Нейровизуализация. В острой стадии МРТ не выявляет нарушений примерно в 2/3 случаев. В 1/3 случаев может выявляться повышение интенсивности сигнала в режиме T2 билатерально в височных областях, инсule, базальных ганглиях и/или таламусе с 2 сторон; при этом данные изменения могут быть слабо выраженными. Повышение интенсивности сигнала от лептоменингеальных оболочек также может встречаться, но не является специфичным для данного синдрома [172]. В хронической фазе заболевания по данным МРТ обычно выявляется диффузная церебральная атрофия различной степени выраженности и/или изменение интенсивности сигнала в височных долях, коре большого мозга, перивентрикулярном белом веществе, гиппокампах и базальных ганглиях [172].

Генетические исследования. Генетическая основа заболевания обычно не предполагается, и гены, вызывающие заболевание, не идентифицированы. Указание на эпилептические приступы в семейном анамнезе, как правило, отсутствует.

Другие лабораторные исследования. Исследование ликвора необходимо для исключения инфекционного поражения нервной системы. Анализ СМЖ в типичных случаях в норме, однако может выявляться небольшой плеоцитоз. Уровни белка и лактата в СМЖ в норме. Анализ на олигоклональные антитела отрицательный. Необходимо исключить иммунную этиологию поражения, однако при FIRES антитела, являющиеся причиной заболевания, не обнаружены [167]. Аутоиммунные панели при исследовании сыворотки и СМЖ не выявляют нарушений. Характерные маркеры при метаболических исследованиях отсутствуют.

В некоторых случаях сообщалось об определении избыточного нейровоспаления в результате функционального дефицита антагонистов к рецептору интерлейкина 1 [173, 174].

Дифференциальный диагноз включает прежде всего другие эпилептические синдромы:

1. *Синдром Драве* отличают дебют преимущественно на 1-м году жизни и указание в анамнезе на периодически возникающие длительные приступы с межприступными периодами между ними (в отличие от однократного эпизода суперрефрактерного эпилептического статуса с последующими стойко сохраняющимися нарушениями — при FIRES).
2. *Эпилепсия, связанная с мутацией в гене PCDH19*, отличается дебютом заболевания в первые 3 года и кластерными эпилептическими приступами, обычно провоцируемыми лихорадкой. Суперрефрактерный эпилептический статус не характерен.

Другие заболевания:

1. Менингит или энцефалит.
2. Специфические аутоиммунно-опосредованные энцефалопатии, такие как энцефалит, вызванный антителами к NMDA-рецепторам.
3. Токсические энцефалопатии.
4. Метаболические заболевания, включая митохондриальные заболевания.

Эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy, ННЕ) — это редкое осложнение эпилептического статуса фокальных моторных приступов в младенческом и раннем детском возрасте. Иницирует развитие данного синдрома эпилептический статус фокальных

клонических приступов, в типичных случаях возникающий на фоне лихорадочного заболевания у детей младше 4 лет [175]. Нейрорадиологические исследования во время эпилептического статуса продемонстрировали отек пораженного полушария на одной стороне. Острая фаза сопровождается формированием гемиатрофии пораженного полушария с последующим появлением фокальных приступов, резистентных к терапии. У большинства пациентов в результате формируются стойкие двигательные нарушения. Этиология и лежащие в основе механизмы не изучены.

Эпидемиология. ННЕ — редкое заболевание, и заболеваемость значительно снизилась в развитых странах за последние 30 лет после внедрения агрессивных методов лечения длительных эпилептических приступов и эпилептического статуса [176].

Клиническая картина. Возраст дебюта в типичных случаях — младше 4 лет, и преобладание по полу не выявлено [176, 177]. Перинатальный анамнез не отягощен, раннее развитие по возрасту, неврологический статус детей до развития заболевания в норме. Заболевание начинается у ребенка с длительного эпилептического статуса фокальных приступов, в результате которого формируется гемипарез. Диагноз синдрома ННЕ нужно предполагать в случаях развития стойкой гемиплегии после эпилептического статуса фебрильных приступов у ребенка младше 4 лет. Развитие острой афазии возможно примерно в 1/4 случаев при поражении доминантного полушария [178].

Течение заболевания. У большинства детей формируется стойкий двигательный дефицит, однако двигательные нарушения могут быть минимально выраженными

Критерии диагноза эпилептического синдрома, связанного с фебрильной инфекцией (FIRES) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: в анамнезе — неспецифическое лихорадочное заболевание, возникшее за 2 нед до дебюта приступов. Фокальные или мультифокальные приступы, часто трансформирующиеся в билатеральные тонико-клонические. Приступы прогрессируют по частоте и тяжести с кульминацией в виде развития суперрефрактерного эпилептического статуса, обычно возникающего в течение 2 нед после дебюта приступов.

ЭЭГ: замедление основной активности в сочетании с мультифокальными разрядами и частыми фокальными электрографическими паттернами приступов и электроклиническими приступами.

Развитие в дебюте: острая энцефалопатия, дебютирующая с частых эпилептических приступов.

Настораживающие признаки

ЭЭГ: приступы, исходящие из одного эпилептогенного очага.

Возраст дебюта: до 2 лет.

Развитие в дебюте: интеллектуальные нарушения до дебюта приступов.

Неврологический статус: неврологические нарушения до дебюта приступов.

Отдаленный исход: отсутствие резистентной к терапии фокальной

или мультифокальной эпилепсии. Отсутствие трудностей обучения или умственной отсталости. Отсутствие церебральной атрофии переменной степени выраженности на МРТ.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: эпилепсия в анамнезе, до дебюта FIRES.

Возраст дебюта: до 12 мес или после 30 лет.

Нейровизуализация: в дебюте заболевания МРТ выявляет эпилептогенное поражение, соответствующее зоне начала приступа.

Другие методы исследования: исследование СМЖ выявляет признаки инфекционного поражения нервной системы. При аутоиммунных исследованиях в крови или СМЖ выявляются антитела, являющиеся причиной заболевания. Установленная метаболическая или генетическая этиология заболевания. Установленная токсическая энцефалопатия.

МРТ требуется для установления диагноза, так как позволяет исключить структурное поражение, являющееся причиной заболевания.

Итальянская ЭЭГ требуется для установления диагноза, так как позволяет подтвердить частоту и мультифокальный характер приступов.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), этот синдром не может быть предположительно диагностирован без ЭЭГ- и МРТ-исследований.

или отмечается восстановление двигательных функций в течение 12 мес у 20 % пациентов [175]. В случаях развития афазии речь чаще всего восстанавливается в течение 2 мес [178], однако возможно сохранение афазии [179]. Временной интервал до появления фокальных приступов варьирует, в 85 % случаев приступы возникают в течение 3 лет после первого эпизода эпилептического статуса [176]. Фокальные приступы в хронической фазе заболевания в типичных случаях резистентны к АЭП [177], однако может быть эффективным хирургическое лечение (гемисферотомия) [176, 180]. У многих детей сохраняются интеллектуальные нарушения различной степени выраженности [176].

Эпилептические приступы. В типичных случаях заболевание начинается с эпилептического статуса фокальных клонических фебрильных приступов. Клонический компонент в структуре приступа может быть слабовыраженным. В типичных случаях после развития эпилептического статуса фокальных приступов отмечается бесприступный период, который может продолжаться до нескольких лет. После варьирующего по времени периода отсутствия приступов появляются фокальные моторные приступы и/или фокальные с трансформацией в билатеральные судорожные, и обычно приступы имеют резистентное течение. При-

ступы могут исходить исключительно из височной области или из экстраатемпоральных областей или быть мультифокальными [180].

ЭЭГ-исследование. На ЭЭГ во время фокального эпилептического статуса в остром периоде выявляются ик탈тные разряды, характеризующиеся ритмичными (2–3 Гц) медленными волнами, обычно имеющими билатеральную локализацию с более высокой амплитудой над пораженным полушарием [176]. Кроме того, над пораженным полушарием часто регистрируются «рекруитинг-ритмы» (10 Гц) [176]. Фоновая активность (основной ритм) может быть в норме в дебюте заболевания, однако в хронической фазе выявляются замедление (часто асимметричное) и эпилептиформные разряды, которые наиболее выражены в пораженном полушарии, но могут быть билатеральными.

Нейровизуализация. МРТ, проведенная сразу после купирования эпилептического статуса, демонстрирует диффузное изменение интенсивности сигнала от одного полушария с повышением интенсивности в режиме T2 и ограничение диффузии преимущественно от подкоркового белого вещества пораженной гемисферы [181]. Отек пораженного полушария может быть очень выраженным, что приводит к масс-эффекту

Критерии диагноза эпилепсии с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (ННЭ) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: диагноз требует сочетания в истории болезни острой и хронической стадий. Острая стадия: эпизод эпилептического статуса фебрильных гемиклонических приступов, сразу после которого развивается стойкий гемипарез. Хроническая стадия: после вариабельного временного интервала (обычно <3 лет после первичного эпизода эпилептического статуса) появляются односторонние фокальные моторные приступы или фокальные приступы с трансформацией в билатеральные тонико-клонические.

ЭЭГ: замедление основной активности в пораженном полушарии. Фокальные или мультифокальные эпилептиформные разряды в пораженном полушарии в хронической фазе заболевания.

Развитие в дебюте: острая энцефалопатия, дебютирующая с частых эпилептических приступов.

Нейровизуализация: МРТ, проведенная сразу после эпилептического статуса (острая фаза), демонстрирует диффузное нарушение интенсивности сигнала от одного полушария с повышением интенсивности в режиме T2 и ограничение диффузии преимущественно от подкоркового белого вещества пораженной гемисферы, часто в сочетании с выраженным отеком. В хронической фазе выявляется атрофия пораженного полушария.

Отдаленный прогноз: резистентная к терапии эпилепсия. Стойкий фокальный моторный дефицит.

Настораживающие признаки

Возраст дебюта: после 4 лет.

Развитие в дебюте: интеллектуальные нарушения до дебюта приступов.

Неврологический статус: очаговые неврологические нарушения выявляются до первичного эпизода эпилептического статуса фебрильных приступов.

Ангиома на лице, позволяющая предполагать синдром Штурге–Вебера.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: транзиторный гемипарез (парез Тодда). Односторонние фокальные моторные приступы, прогрессирующие в течение нескольких месяцев или лет, с дальнейшим формированием прогрессирующего гемипареза (подозрение на энцефалит Кожевникова–Расмуссена).

Возраст дебюта: ≥6 лет.

Нейровизуализация: другие структурные эпилептогенные поражения, предрасполагающие к развитию эпилептического статуса фокальных приступов.

Другие исследования: выявлены альтернативные причины гемипареза, такие как острый ишемический инсульт, интракраниальная инфекция и др.

МРТ требуется для установления диагноза.

Икталная ЭЭГ не требуется для установления диагноза.

Синдром в развитии: у детей со стойким гемипарезом, остро возникшим после эпизода эпилептического статуса фокальных судорожных фебрильных приступов, с наличием обязательных МРТ-признаков, у которых, однако, еще не произошло прогрессирование в хроническую фазу заболевания (с частыми резистентными к терапии фокальными моторными приступами или фокальными моторными приступами с трансформацией в билатеральные тонико-клонические), необходимо предполагать развивающийся синдром ННЭ. **Синдром без лабораторного подтверждения:** в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз эпилепсии с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией можно предполагать без проведения ЭЭГ в случаях, отвечающих всем обязательным клиническим критериям, при отсутствии клинических критериев исключения и настораживающих признаков. Однако проведение нейровизуализации (компьютерная томография, МРТ) требуется для исключения других причин заболевания.

и создает угрозу вклинения [176]. МР-спектроскопия (в тех случаях, когда это исследование проводилось) демонстрирует снижение уровня N-ацетиласпартата (NAA) и небольшое повышение уровня лактата в пораженном полушарии. На 8–15-й день после купирования эпилептического статуса цитотоксический отек уменьшается в сочетании с нормализацией измеряемого коэффициента диффузии на изображениях с последующей гиперинтенсивностью в режиме T2, с прогрессирующим уменьшением объема вещества мозга (атрофией). В течение 1 мес становится явно видна атрофия пораженного полушария. Часто выявляется гиппокампальный склероз [180].

Генетические исследования и другие методы исследования. Результаты генетических исследований, коагулограмма, метаболические, инфекционные и иммунные исследования обычно не выявляют нарушений [176, 182].

Дифференциальный диагноз включает прежде всего другие эпилептические синдромы:

1. *Синдром Драве* дебютирует в младенческом возрасте с длительных гемиклонических приступов в контексте фебрильных заболеваний с возможным развитием транзиторного пареза Тодда. Однако двигательный дефицит (гемипарез) претерпевает обратное развитие, и типичные для ННЕ нарушения на МРТ отсутствуют.
2. *Синдром Штурге–Вебера* может дебютировать с эпилептического статуса фокальных моторных приступов, однако имеются характерные кожные изменения, и МРТ демонстрирует типичные изменения для данного синдрома, позволяющие подтвердить диагноз.
3. *Энцефалит Кожевникова–Расмуссена* дебютирует с односторонних фокальных моторных приступов, однако прогрессирование значительно более медленное, эпилептический статус фокальных приступов наблюдается на поздних стадиях и в случае его развития имеет более стойкий характер. МРТ может быть в норме в дебюте приступов или выявляется легкая атрофия в инсулярной области с дальнейшей трансформацией в фокальные изменения белого вещества и гемиатрофию — через несколько месяцев или лет.
4. *Эпилептический статус фокальных фебрильных приступов или фокальный эпилептический статус другой этиологии* может сопровождаться развитием пареза Тодда, который в типичных случаях претерпевает обратное развитие в течение 24 ч.

Другие заболевания:

1. Менингит и энцефалит.
2. Геморрагический или ишемический инсульт.
3. POLG- или MELAS-ассоциированные митохондриальные заболевания.

Заключение. Идентификация эпилептического синдрома (в тех случаях, когда это возможно) очень важна, так как может определять направление диагностики и лечения, а также прогноз. Синдромальный диагноз основан на клинко-электроэнцефалографическом подходе; для диагностики большинства описанных выше синдромов требуется обязательный тип (типы) приступов и часто — обязательные характеристики интериктальной ЭЭГ. Предполагаемый диагноз (диагностическая гипотеза) важен для выбора адекватного ЭЭГ-исследования с целью подтверждения диагноза, включая запись бодрствования и сна, с депривацией сна, длительный видео-ЭЭГ-мониторинг.

Запись ЭЭГ во сне необходима для выявления обязательного паттерна ЭЭГ при некоторых синдромах, таких как СЛГ и ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне. Подробная семиология приступов, основанная на данных анамнеза заболевания, позволяет диагностировать многие типы приступов без регистрации иктальной ЭЭГ, однако при диагностике некоторых синдромов иктальная ЭЭГ необходима (например, при приступах эпилептических падений).

Во многих, однако не во всех случаях идентификация синдрома указывает на вероятную этиологию. Это позволяет выбрать методы исследования с наибольшей диагностической ценностью с целью минимизации дискомфорта для пациента и минимального применения инвазивных методик, а также с целью установления специфического диагноза с применением диагностических подходов, имеющих оптимальное соотношение стоимость/эффективность. Специфические сопутствующие заболевания также коррелируют со специфическими эпилептическими синдромами; таким образом, идентификация эпилептического синдрома может способствовать их более раннему распознаванию и лечению. В контексте специфического эпилептического синдрома развитие сопутствующих нарушений имеет огромное значение, так как они могут ухудшать качество жизни пациента в большей степени, чем приступы. В настоящее время появляются новые эффективные методы таргетной терапии, направленной на специфическую этиологию заболевания, и современные клинические исследования при эпилепсии нацелены на лечение специфических синдромов. В то время как некоторые синдромы тесно связаны со специфическими этиологическими факторами, другие ассоциированы с гетерогенной этиологической группой. Несмотря на широко признанные клинко-электроэнцефалографические характеристики эпилептических синдромов, эволюцию и прогноз синдромов по-прежнему трудно точно предопределить, и часто эволюция и прогноз зависят от лежащей в основе заболевания этиологии. В настоящее время быстрое развитие генетики, иммунологии и нейровизуализации, вероятно, приведет к дальнейшей идентификации

синдромов со специфической этиологией, и это позволит прогнозировать ответ пациентов на специфические методы лечения, а также идентифицировать новые специфические методы лечения, основанные на генетических механизмах и патогенезе заболевания. Применение терапевтических подходов, мишенью для которых являются приводящие к эпилептогенезу нейробиологические основы заболевания, может значительно облегчить тяжесть заболевания и его осложнений в целом и тяжесть течения эпилептических приступов.

Хорошо известно, что некоторые АЭП могут в определенных случаях вызывать аггравацию. Например, блокаторы натриевых каналов могут вызывать аггравацию при многих формах ИГЭ. Кроме того, некоторые АЭП эффективны в отношении нескольких типов приступов, таких как абсансы и генерализованные тонико-клонические приступы. Таким образом, ранняя идентификация синдрома позволит выбрать оптимальные методы лечения, которые с наибольшей вероятностью приведут к скорейшему достижению контроля над приступами и предотвращению появления других типов приступов в рамках возможной эволюции специфического синдрома.

Точное установление диагноза эпилептического синдрома часто дает информацию о естественном течении заболевания и вероятности ремиссии. Некоторые синдромы являются «самолимитированными» с течением времени (возрастзависимыми). В этих случаях можно успокоить членов семьи, убедив их в благоприятном отдаленном прогнозе заболевания, а также избежать чрезмерной длительной терапии АЭП и ненужных диагностических мероприятий. Напротив, другие синдромы, такие как СЛГ, ННЕ-синдром или FIRES, имеют значительно менее благоприятный прогноз. В этих случаях с дебюта заболевания предполагается возможность его неблагоприятного развития, в типичных случаях — резистентность к терапии, продолжение приступов в течение всей жизни и неблагоприятные последствия для развития. В этих случаях могут применяться более агрессивные терапевтические подходы, под регулярным контролем, с целью улучшения функциональных возможностей и качества жизни. Однако необходимо понимать, что методы лечения при этих синдромах часто ограничены, выбор наиболее подходящего препарата не всегда ясен на основании результатов доступных в настоящее время исследований, а политерапия может увеличить риск побочных эффектов или в некоторых случаях вызвать аггравацию приступов. Многим пациентам с этими синдромами может помочь участие в будущих клинических исследованиях новых препаратов. Некоторые синдромы, такие как эпилепсия с миоклоническими абсансами, эпилепсия с миоклонией век, миоклонически-атоническая эпилепсия и ЭРЭ-СВАС, не соот-

ветствуют полностью критериям самолимитированной (возрастзависимой) эпилепсии или ЭРЭ; напротив, их эволюция недостаточно ясна. Прогноз вариабельный, как в отношении ремиссии приступов, так и в отношении когнитивных функций и психических осложнений. При этих заболеваниях определяется спектр тяжести когнитивных и психических нарушений — интеллектуальная недостаточность, варьирующая от легкой до тяжелой степени, в сочетании с различной степенью тяжести неврологических нарушений, может встречаться в дебюте заболевания или формироваться по мере его развития. Иногда даже при прекращении приступов неврологические последствия сохраняются.

Как описано выше, некоторые синдромы с течением времени могут претерпевать эволюцию в другие, например ВЗЭ-ВП может трансформироваться в ВЗЭ-ЦТС, а ВЗЭ-ЦТС — в ЭРЭ-СВАС. Это предполагает возможную нейробиологическую связь между синдромами. В настоящее время неизвестно, почему у большинства детей имеется только один эпилептический синдром, в то время как в других случаях наблюдается эволюция синдромов. Подобная эволюция, вероятно, связана с лежащими в основе нейробиологическими факторами. Когда результаты будущих исследований объяснят лежащие в основе причины, будет возможно более точно определить пациентов, у которых выявленный эпилептический синдром в дальнейшем не будет прогрессировать в другие синдромы. Это приведет к изменению терапевтических подходов начиная с дебюта эпилепсии. Идентификация биомаркеров может привести к созданию методов, позволяющих предотвратить эволюцию синдромов.

Наиболее значимым нозологическим изменением в классификации синдромов детского возраста является введение термина «возрастзависимые фокальные эпилепсии» (ранее известные как «доброкачественные», или «идиопатические», фокальные эпилепсии), а также «синдрома ЭРЭ-СВАС» (энцефалопатия развития и/или эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне), который ранее имел несколько названий (синдром Ландау—Клеффнера, эпилептическая энцефалопатия с постоянной продолженной пик-волновой активностью в медленном сне) (А.Т. Berg и соавт., 2020).

Номенклатура ВЗФЭД (возрастзависимые фокальные эпилепсии детства) была выбрана для отражения ключевых признаков естественного течения заболевания и клинического фенотипа. Термин «доброкачественные» нельзя считать верным, так как многие дети имеют когнитивные и психические сопутствующие нарушения. Для каждого синдрома применяемая номенклатура отражает основные фенотипические признаки, такие как центрально-височные спайки при ВЗЭ-ЦТС, вегетативные приступы при ВЗЭ-ВП, семиология приступов и ЭЭГ-признаки, указывающие

на происхождение приступа из затылочных долей, при ДЗЭ-ЗП, фотоиндуцированные фокальные сенсорные зрительные приступы и генетическая предрасположенность — при ФЗЭ. Аналогично термин ЭРЭ-СВАС объединяет 2 основных компонента: регресс когнитивных функций и характерный ЭЭГ-паттерн.

Термин «синдром Леннокса—Гасто» был сохранен, так как этот диагноз предоставляет пациенту множество льгот, включая медицинскую помощь и методы реабилитации. Замена термина приведет к тому, что пациенты не смогут пользоваться этими льготами. Кроме того, этот синдром охватывает множественные типы приступов и различные этиологические факторы, которые не сможет вместить более узкое название синдрома.

Использование более четкой терминологии, напрямую отражающей семиологию приступов, в рамках новой классификации нацелено на облегчение точной диагностики — для специалистов в области медицины, и заботы о ребенке с эпилепсией — для членов семьи.

Список литературы находится в редакции и предоставляется по требованию.

Часть IV. Классификация и дефиниция эпилептических синдромов с началом в разные возрастные периоды

В данном разделе представлены эпилептические синдромы, при которых дебют не связан с определенным возрастом (возможен в различные возрастные периоды) (К. Riney и соавт., 2021).

Эпилептические синдромы с дебютом в различные возрастные периоды можно разделить на группы:

1. *Синдромы генерализованной эпилепсии* с предполагаемой полигенной этиологией — ИГЭ: ЮАЭ, ЮМЭ и ЭГСП. Все эти формы выделены в отдельный раздел, полностью посвященный ИГЭ.
2. *Фокальные эпилептические синдромы* с генетической, структурной или структурно-генетической этиологией: гипермоторная эпилепсия, связанная со сном, семейная фокальная эпилепсия с варибельным фокусом, эпилепсия со слуховыми приступами.
3. *Синдромы эпилепсии, имеющие черты фокальной и генерализованной*, с полигенной этиологией: эпилепсия с приступами, вызванными чтением.
4. *Группа ЭРЭ*: прогрессирующие миоклонические эпилепсии (ПМЭ).
5. *Эпилептические синдромы со специфической этиологией*: мезиальная височная эпилепсия с гиппокампулярным склерозом (принципиально, что данная форма имеет приобретенную этиологию) и энцефалит Кожевникова—Расмуссена (иммунная этиология).

Хотя в данном разделе используется указанная выше группировка синдромов, стоит отметить, что определение групповой принадлежности синдрома может быть более гибким. Например, энцефалит Кожевникова—Расмуссена, некоторые случаи эпилепсии с гипермоторными приступами, связанными со сном (например, при мутациях в гене *KCNT1*), и некоторые пациенты с мезиальной височной эпилепсией с гиппокампулярным склерозом могут быть отнесены к группе ЭРЭ, так как при этих заболеваниях имеются неврологические и когнитивные нарушения, связанные как с этиологией заболевания, так и с эпилептическим процессом. Эпилептические энцефалопатии могут иметь лишь транзиторный характер, например прекращаться в результате хирургического лечения при мезиальной височной эпилепсии с гиппокампулярным склерозом. Сходным образом в некоторых случаях ПМЭ могут иметь картину генерализованного эпилептического синдрома в начале заболевания, неотличимого от ЮМЭ. Следовательно, позиция в классификации синдромов эпилепсии, проявляющихся в разном возрасте, может зависеть от клинической эволюции у конкретных пациентов.

Номенклатура каждого синдрома, представленная в данном разделе, была пересмотрена так, чтобы выбранное название отражало ключевые особенности клинко-электроэнцефалографического фенотипа (например, обязательный тип приступов) и/или этиологию, если это важно для диагностики синдрома. Так, название синдрома отражает характерный тип приступов при ЮАЭ, ЮМЭ, ЭГСП, эпилепсии с гипермоторными приступами, связанными со сном, эпилепсии со слуховыми приступами, мезиальной височной эпилепсии с гиппокампулярным склерозом, эпилепсии с приступами, вызванными чтением, и ПМЭ. Название «семейная фокальная эпилепсия с варибельным фокусом» отражает семейный характер данного фокального эпилептического синдрома. Несмотря на отказ от использования синдромов, названных в честь отдельных лиц, номенклатура «энцефалит Расмуссена» (в нашей стране — энцефалит Кожевникова—Расмуссена⁷) была сохранена. Основанием для выбора термина «энцефалит Расмуссена» вместо «синдрома Расмуссена» является преобладание этого термина в опубликованной литературе.

Синдромы генерализованной эпилепсии с полигенной этиологией. Идиопатическая генерализованная эпилепсия (ИГЭ). К наиболее частым формам генерализованной эпилепсии с началом в подростковом и взрослом возрасте относятся 4 формы ИГЭ: ЮАЭ, ЮМЭ и ЭГСП. ИГЭ, как подгруппа ГГЭ, выделена в отдельную категорию в связи с особой эпидемиологической значимостью

⁷Примечание авторов.

Установленные причины генетических фокальных эпилепсий:

- гипермоторная эпилепсия, связанная со сном: мутации в генах *CHRNA4*, *CHRNA2*, *CHRNA2*, *DEPDC5*, *KCNT1*, *NPRL2*, *NPRL3*, *PRIMA1*;
- семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом: мутации в генах *DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*;
- эпилепсия со слуховыми приступами: мутации в генах *LG11*, *RELN*, *MICAL1*.

(доля ИГЭ среди всех пациентов с эпилепсией высока и составляет 15–20 %) и рассматривается в отдельном разделе.

Синдромы фокальной эпилепсии с генетической, структурной или структурно-генетической этиологией. В группу фокальных эпилептических синдромов с дебютом в различном возрасте включено несколько синдромов (гипермоторная эпилепсия, связанная со сном; семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом; эпилепсия со слуховыми приступами), в которые внесены изменения по сравнению с предыдущим отчетом Комиссии Лиги (ILAE Commission reports) (А.Т. Берг и соавт., 2020).

В настоящее время в результате прогресса в области нейровизуализации, генетики и электроэнцефалографии для этих синдромов предложен широкий спектр возможных этиологических факторов. В некоторых случаях синдромы могут иметь сочетанную (структурную и генетическую) этиологию без существенных различий в их клинико-электроэнцефалографической картине. Выделены патогенные варианты в ряде генов; при этом мутации могут быть унаследованными, *de novo* или быть вызваны соматическими патогенными вариантами.

Название синдрома «аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия» изменено на «гипермоторная эпилепсия, связанная со сном», так как в настоящее время стало известно, что электроклиническая картина синдрома включает характерный тип моторных приступов, преимущественно возникающих во сне; однако они могут начинаться и вне лобной доли.

В диагностике большинства из этих фокальных эпилептических синдромов помогает характерная семиология эпилептических приступов.

Типичная семиология гиперкинетических приступов, возникающих во сне, при эпилепсии с гипермоторными приступами, связанными со сном, или семиология фокальных сенсорных слуховых приступов при эпилепсии со слуховыми приступами позволяет предположить синдромальный диагноз и помогает направить диагностический поиск на специфические области мозга или генетические нарушения. Диагностика многих из этих синдромов требует тщательного сбора семейного анамнеза. Указание на заболевание в семейном анамнезе может отсутствовать в связи с такими факторами, как неполная пенетрантность, переменный возраст дебюта приступов, переменная тяжесть и семиология приступов и неверно установленный диагноз у больных членов семьи [10, 11]. При наличии у некоторых членов семьи фокальных приступов с сохранением сознания (например, со слуховыми симптомами, *déjà vu* или только коротких ночных моторных приступов) они могут не расцениваться как эпилептические состояния, если врач не имеет достаточного опыта. В некоторых семьях только подробное обследование всех больных с характерным клиническим фенотипом, ЭЭГ-данными и данными нейровизуализации (например, за исключением членов семьи с приобретенными структурными нарушениями головного мозга) в сочетании с генетическими исследованиями позволит точно установить клинический диагноз специфического семейного фокального эпилептического синдрома [12]. Диагностику фокального эпилептического синдрома усложняет также тот факт, что патогенные мутации в одном и том же гене могут лежать в основе разных фокальных эпилептических синдромов (например, патогенные варианты в гене *DEPDC5* могут быть выявлены как при гипермоторной эпилепсии, связанной со сном, так и при семейной

Отличительные признаки генетических, структурных и структурно-генетических фокальных эпилепсий с дебютом в подростковом/взрослом возрасте/в различные возрастные периоды (ILAE Guidelines, 2021)

Гипермоторная эпилепсия, связанная со сном

Возраст дебюта (типичный): 2-е десятилетие жизни.

Клинические признаки: короткие гиперкинетические или асимметричные тонические/дистонические моторные приступы во сне.

Интериктальная ЭЭГ: фоновая интериктальная ЭЭГ обычно в норме.

Как правило, на ЭЭГ регистрируются фокальные (обычно в лобных отведениях) острые волны или спайки.

Методы нейровизуализации: норма, фокальная кортикальная дисплазия или приобретенная структурная патология.

Семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом

Возраст дебюта (типичный): 1–2-е десятилетие жизни.

Клинические признаки: фокальные приступы, семиология которых зависит от локализации коркового эпилептогенного очага и остается постоянной у каждого пациента.

Интериктальная ЭЭГ: фоновая интериктальная ЭЭГ обычно в норме.

Могут регистрироваться фокальные острые волны или спайки.

Методы нейровизуализации: норма или фокальная кортикальная дисплазия.

Эпилепсия со слуховыми приступами

Возраст дебюта (типичный): 1–2-е десятилетие жизни.

Клинические признаки: фокальные сенсорные приступы со слуховыми симптомами и/или фокальные когнитивные приступы с рецептивной афазией.

Интериктальная ЭЭГ: фоновая интериктальная ЭЭГ обычно в норме. Могут регистрироваться фокальные (обычно в височных отведениях) острые волны или спайки.

Методы нейровизуализации: обычно в норме, описаны случаи мальформаций коры задневисочных областей.

фокальной эпилепсии с переменным фокусом). Поэтому диагноз эпилептического синдрома в семье может зависеть от того, имеют ли все члены семьи один фенотип (гипермоторная эпилепсия, связанная со сном) или у разных членов семьи переменная семиология фокальных приступов (семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом).

Гипермоторная эпилепсия, связанная со сном (ГЭС), — синдром фокальной эпилепсии, характеризующийся серийным (кластерным) течением моторных приступов, возникающих из сна. Приступы имеют внезапное начало и окончание, обычно короткие (<2 мин), с сохранением сознания и стереотипными гиперкинетическими или асимметричными дистоническими/тоническими моторными проявлениями. ГЭС охватывает следующие эпилептические синдромы по предыдущим классификациям: гипногенная ночная пароксизмальная дистония—эпилепсия, ночная лобная эпилепсия и аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия, и может иметь генетическую и/или структурную этиологию. Этот эпилептический синдром, особенно если в его основе лежат структурные нарушения головного мозга или специфические мутации в генах (например, *KCNT1*), может быть резистентным к лечению.

Эпидемиология. Редкий синдром, распространенность несемейных случаев во взрослой популяции составляет 1,8–1,9 на 100 тыс. [13, 14].

Клиническая картина. Приступы начинаются в большинстве случаев в первые 2 десятилетия жизни, обычно в подростковом возрасте (11–14 лет), однако возраст дебюта варьирует от 2 мес до 64 лет [11, 13, 15, 16]. Выявлено небольшое преобладание пациентов мужского пола [13]. Неврологический статус и окружность головы в норме. Перинатальный анамнез, раннее развитие и когнитивные функции обычно в норме. Однако описаны случаи интеллектуальных, психических или поведенческих нарушений при данном заболевании [17–19].

Течение заболевания. Течение преимущественно связано с этиологией [13]. У большинства пациентов нормальный интеллект, данные нейровизуализации без нарушений и получен ответ на АЭП 1-й линии [20]. У пациентов с когнитивными нарушениями, очаговыми неврологическими симптомами и аномалиями структуры мозга при нейровизуализации, а также при возникновении приступов в бодрствовании менее вероятно достижение стойкой ремиссии приступов [13, 20]. Хирургическое лечение эпилепсии при определенной (структурной) этиологии может привести к полной ремиссии в ранее резистентных к лечению случаях. Наилучший исход хирургического лечения был получен при четко определенной структурной этиологии, особенно при фокальных кортикальных дисплазиях (ФКД) типа IIb.

Характеристика приступов. Фокальные моторные приступы с выраженными гиперкинетическими или асимметричными тоническими/дистоническими проявлениями, обычно с вегетативными симптомами (тахикардия, тахипноэ, нарушение ритма дыхания), вокализацией и негативными эмоциональными проявлениями, такими как страх [21]. Возможен поворот головы и глаз. Гиперкинетические движения вовлекают проксимальные отделы конечностей или аксиальные мышцы, вызывая нерегулярные движения с большой амплитудой, такие как педалирующие движения, раскачивание, прыжки, движения тазом (R.S. Fisher и соавт., 2017). Фокальные моторные приступы могут иметь легкие, едва заметные клинические проявления (ранее названные пароксизмальными пробуждениями) или могут быть продолжительными и сложными (такими как «эпилептическое ночное хождение») [11]. Пациент может описывать проявления фокальных сенсорных или когнитивных приступов в сознании до развития моторных проявлений. Возможна трансформация фокальных приступов в билатеральные судорожные приступы [11, 13, 20]. Хотя для ГЭС характерно возникновение приступов из сна, приступы в бодрствовании встречаются у 27–45 % пациентов в какой-либо период жизни [11, 13, 15].

ЭЭГ-исследование. Фоновая ЭЭГ обычно в норме. В бодрствовании на ЭЭГ эпилептиформная активность в большинстве (50–90 %) случаев отсутствует [11]. Во сне интериктальная эпилептиформная активность регистрируется в лобных отведениях примерно у 50 % пациентов [11]. На иктальной ЭЭГ четко определенные иктальные паттерны могут отсутствовать, маскируются двигательными артефактами, или регистрируются разряды острая волна/пик-волна, ритмичная медленная активность или диффузное уплощение фоновой ритмики в лобных отведениях. Может регистрироваться постиктальное региональное замедление. Длительный видео-ЭЭГ-мониторинг — наилучший метод диагностики, позволяющий выявить приступы с характерной семиологией, возникающие из сна, и подтвердить диагноз, особенно в случаях с четкими иктальными коррелятами на поверхностной ЭЭГ. Применение инвазивных электродов (стерео-ЭЭГ) демонстрирует иктальные разряды, которые могут иметь начало в различных областях также и вне лобной доли (инсуло-оперкулярная, височная и теменная кора) [21, 23–25].

Нейровизуализация. Обычно не выявляет нарушений. Иногда обнаруживаются структурные аномалии, чаще ФКД, реже — приобретенные структурные нарушения.

Генетические исследования. Этиология синдрома может быть генетической, структурно-генетической или приобретенной. Необходим подробный семейный анамнез [20].

Диагностические критерии гипермоторной эпилепсии, связанной со сном (ГЭС), по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: короткие фокальные моторные приступы с гиперкинетическими или асимметричными тоническими/дистоническими проявлениями, возникающие преимущественно во время сна.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: приступы преимущественно в бодрствовании.

ЭЭГ: частые эпилептиформные разряды с локализацией вне лобных отведений. Генерализованные эпилептиформные разряды.

Возраст дебюта: до 10 лет или после 20 лет.

Развитие в дебюте: средняя или тяжелая умственная отсталость.

Неврологический статус: очаговые неврологические симптомы.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: приступы только в бодрствовании. Приступы с генерализованным началом.

Возраст дебюта: до 2 мес или после 64 лет.

MPT не является обязательным методом для установления диагноза, однако должна быть проведена с целью выявления этиологии заболевания.

Иctalная ЭЭГ не является обязательным методом для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз ГЭС может быть установлен, если данный случай удовлетворяет обязательным клиническим критериям, при отсутствии критериев исключения, при имеющемся описании или видеозаписи гиперкинетических приступов во сне.

Заболевание обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу (аутосомно-доминантная гипермоторная эпилепсия, связанная со сном), с пенетрантностью около 70 % [15]; в этих случаях патогенные мутации обнаруживаются примерно в 19 %, включая мутации в комплексе генов *GATOR1* (*DEPDC5*, реж — *NPRL2*, *NPRL3*) [27–30], в генах, кодирующих субъединицы ацетилхолиновых рецепторов (*CHRNA4*, реж — *CHRNA2* или *CHRNA2*) [31–33] и натрий-активируемых калиевых каналов (*KCNT1*) [17]. При спорадических случаях генетические мутации выявляются у 7 % [13]. У пациентов с мутациями в комплексе генов *GATOR* может выявляться ФКД, и они могут иметь показания к хирургическому лечению эпилепсии [13]. При мутациях в гене *KCNT1* встречается более тяжелое течение, характеризующееся интеллектуальными нарушениями, психозом и иногда регрессом развития [17, 18], а также более высокой пенетрантностью у членов семьи. Описаны редкие семейные случаи аутосомно-рецессивной ГЭС; в одной из таких семей выявлена мутация в гене *PRIMA1* [34].

Дифференциальный диагноз:

1. *Парасомнии в Non-REM-сне*. В отличие от эпилептических приступов при ГЭС (обычно короткие, <2 мин, начинаются и заканчиваются внезапно, все приступы имеют стереотипные моторные проявления, могут возникать в виде кластеров в ночное время, от засыпания до раннего утра, во время приступа сознание часто сохранено), парасомнии дольше по продолжительности (>10 мин), имеют переменную клиническую картину, менее частые, обычно наблюдается 1 эпизод за ночь, возникают в течение 1–2 ч после засыпания, сознание спутанное во время эпизода, в дальнейшем пациент эпизод не помнит [35].
2. *Психогенные неэпилептические приступы*. При этих состояниях возможно сохранение сознания и билатеральные движения, а иctalная ЭЭГ не выявляет четких иctalных паттернов. Эпилептические приступы при ГЭС отличаются стереотипными

гиперкинетическими проявлениями, короткой продолжительностью и кластерным течением в ночное время, во сне, в то время как психогенные приступы менее стереотипные и возникают в бодрствовании.

3. *Нарушение поведения в REM-сне* — вид REM-парасомнии обычно с началом в более позднем возрасте (>50 лет); моторные гиперкинетические проявления не стереотипные и соответствуют характеру ярких сновидений.
4. *Семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом*. Обе формы эпилепсии характеризуются наличием фокальных приступов в семейном анамнезе. Отличие ГЭС в том, что все пациенты в семье соответствуют критериям этого синдрома [12].
5. *Другие фокальные приступы, возникающие во сне*. Приступы не отвечают характеристикам ГЭС (гиперкинетические или асимметричные тонические/дистонические проявления).

Семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом (СФЭ-ВФ) — аутосомно-доминантный семейный фокальный эпилептический синдром с неполной пенетрантностью, характеризующийся фокальными приступами, исходящими из различных кортикальных областей (наиболее часто — из лобных или височных) у разных членов семьи, с разной тяжестью течения; однако у каждого из пациентов в семье имеется 1 тип фокального приступа. Этот синдром был ранее известен как «семейная парциальная эпилепсия с переменным фокусом» и «аутосомно-доминантная парциальная эпилепсия с переменным фокусом» [10, 12]. Возможна генетическая и структурная этиология. В большинстве случаев есть ответ на АЭП. У пациентов с резистентной эпилепсией и фокальной кортикальной дисплазией хирургическое лечение эпилепсии может привести к ремиссии приступов. В процессе прехирургической диагностики, а также для генетического консультирования семьи необходимы генетические исследования с целью исключения специфической генетической этиологии.

Диагностические критерии семейной фокальной эпилепсии с переменным фокусом (СФЭ-ВФ) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: приступы с фокальным началом.

Нейровизуализация: норма или ФКД.

Другие исследования (включая генетические): в семейном анамнезе фокальные эпилептические приступы с началом из различных отделов коры у разных членов семьи.

Настораживающие признаки

ЭЭГ: генерализованные эпилептиформные разряды.

Возраст дебюта: дебют в неонатальном возрасте.

Неврологический статус: очаговые неврологические симптомы.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: приступы с генерализованным началом.

Развитие в дебюте: умеренная или тяжелая умственная отсталость. Другие исследования (включая генетические): в семейном анамнезе фокальные эпилептические приступы с дебютом исключительно до 20 мес.

МРТ необходима для установления диагноза. Необходимо исключить семейные фокальные приступы, связанные с туберозным склерозом. Фокальные приступы в семейном анамнезе иногда могут быть связаны с приобретенными причинами.

Иctalная ЭЭГ не является обязательным методом для установления диагноза. Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз СФЭ-ВФ может быть установлен без ЭЭГ у пациента, отвечающего обязательным клиническим критериям, при отсутствии критериев исключения (без применения дополнительных методов исследования). Однако необходимо проведение МРТ или компьютерной томографии для исключения структурной этиологии.

Эпидемиология. Эпидемиологические исследования по оценке распространенности отсутствуют. Данный синдром считается редким.

Клиническая картина. Дебют приступов обычно на 1–2-м десятилетии жизни (максимум 12,0–13,5 года), однако возраст дебюта может широко варьировать даже в одной семье, от 1 мес жизни до 52 лет [10, 12]. Различия по полу не выявлены. Перинатальный анамнез обычно в норме. Неврологический статус и окружность головы в норме. Раннее развитие, интеллект и когнитивные функции обычно в норме, хотя встречаются описания легких интеллектуальных и психических нарушений, включая расстройство аутистического спектра и поведенческие нарушения [36, 37].

Течение заболевания. В большинстве случаев отмечен ответ на АЭП, хотя частота резистентных случаев достигает 30 % [38]. У пациентов, являющихся кандидатами на хирургическое лечение эпилепсии, возможно достижение ремиссии ранее резистентных приступов в результате операции [39].

Характеристики приступов. Фокальные приступы; семиология зависит от вовлеченных областей мозга у конкретного пациента. У каждого пациента в семье обычно встречается один тип фокальных приступов. Описаны фокальные когнитивные, сенсорные, вегетативные или моторные приступы или их сочетание. Приступы возникают из сна, в бодрствовании или сочетаются приступы в бодрствовании и во сне. Возможна трансформация фокальных приступов в билатеральные судорожные приступы.

ЭЭГ-исследование. Фоновая ЭЭГ в норме. Интерикталная ЭЭГ обычно демонстрирует региональную эпилептиформную активность (в лобных, височных, центрально-теменных отведениях чаще, чем в затылочных) [12]. У каждого пациента в семье очаг эпилептиформной активности остается постоянным. Эпилептиформная активность провоцируется сном и депривацией сна. Иctalная ЭЭГ демонстрирует фокальные иctalные паттерны, связанные с вовле-

чением определенных областей мозга у конкретного пациента.

Нейровизуализация может не выявлять нарушений либо диагностируется ФКД (признаки ФКД могут быть минимальными, трудновывяемыми) [27, 39].

Генетические исследования. Этиология может быть генетической или структурно-генетической в сочетании с ФКД (обычно ФКД II типа) [39]. Тип наследования аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью [12, 40]. В некоторых семьях выявлены мутации в *DEPDC5*, *NPRL2* и *NPRL3*.

Дифференциальный диагноз:

Семейная гипермоторная эпилепсия, связанная со сном.

Данная форма эпилепсии часто встречается у отдельных пациентов в семьях с СФЭ-ВФ [12]. Однако только в случаях, когда у всех пациентов в семье диагностируются приступы, характерные для семейной гипермоторной эпилепсии, связанной со сном, устанавливается диагноз данного синдрома. Преобладание приступов в бодрствовании также отмечается как важный отличительный признак СФЭ-ВФ, позволяющий дифференцировать эти 2 формы [12].

6. Семейная эпилепсия со слуховыми приступами диагностируется, если у всех больных в семье выявляются приступы, характерные для данного синдрома.

Эпилепсия со слуховыми приступами (ЭСП) — синдром фокальной эпилепсии с дебютом в подростковом/взрослом возрасте без предшествующего анамнеза по эпилепсии (у ранее здоровых людей, у которых в прошлом эпилептические приступы отсутствовали). Характеризуется фокальными приступами с сохранением сознания, со слуховыми симптомами и/или рецептивной афазией. В редких случаях возможна трансформация фокальных приступов в билатеральные судорожные приступы. У некоторых пациентов приступы провоцируются определенными звуками. Этот синдром ранее был известен под названиями «аутосомно-доминантная латеральная височная эпилепсия»

и «аутосомно-доминантная парциальная эпилепсия со слуховыми симптомами». Эпилепсия со слуховыми приступами может проявляться в виде семейного фокального эпилептического синдрома: семейная эпилепсия со слуховыми приступами, которая может наследоваться по аутосомно-доминантному типу (аутосомно-доминантная эпилепсия со слуховыми приступами) с неполной пенетрантностью.

Эпидемиология. Распространенность этого синдрома неизвестна.

Клиническая картина. Приступы начинаются обычно в возрасте 10–30 лет, однако возможен дебют в широких пределах, до 54 лет [41]. Преобладание по полу отсутствует. Перинатальный анамнез обычно в норме. Неврологический статус и окружность головы в норме. Раннее развитие и интеллект, когнитивные функции обычно в норме.

Течение заболевания. Варьирует от легких приступов со спонтанной ремиссией до резистентных к терапии случаев. Если в основе заболевания лежит структурное эпилептогенное поражение мозга, возможно хирургическое лечение [41]. Кумулятивная частота ремиссии у пациентов, наблюдавшихся не менее 5 последовательных лет, составила 50 % к 30 годам после установления диагноза эпилепсии [41]. Предикторы неблагоприятного долговременного прогноза ЭСП включают ранний дебют приступов (до 10 лет), фокальную эпилептиформную активность на интериктальной ЭЭГ и фокальные когнитивные приступы с сохранением сознания со сложными слуховыми галлюцинациями [41].

Характеристики приступов. Для данного синдрома обязательны фокальные сенсорные (слуховые) и/или когнитивные (рецептивная афазия) приступы с сохранением сознания. Они указывают на вовлечение извилины Гешле или зоны Вернике в доминантном полушарии. Слуховые сенсорные симптомы обычно проявляются в виде простых нечленораздельных (несформированных, неоформленных) звуков (например, гудение, жужжание, звон) или (реже) в виде искажения восприятия звуков (например, изменение громкости) или сложных слуховых проявлений (специфические звуки или голоса). Иктальная рецептивная афазия про-

является в виде внезапной невозможности понимать речь при отсутствии нарушения сознания. Также могут возникать фокальные приступы с другими проявлениями, включая зрительные иллюзии (искажение лиц/предметов) и головокружение [42, 43]. Возможны фокальные приступы с нарушением сознания и фокальные приступы с трансформацией в билатеральные судорожные приступы (часто возникающие из сна). Фокальные приступы с сохранением сознания могут не расцениваться как эпилептические до возникновения судорожных приступов и приступов с нарушением сознания, поэтому необходим подробный сбор анамнеза для выявления характерного предшествующего типа приступов. Рефлекторные приступы провоцируются звуками (например, телефонным звонком) у некоторых пациентов [41].

ЭЭГ-исследование. Интериктальная ЭЭГ в норме у большинства пациентов. В случаях выявления нарушений они характеризуются фокальной эпилептиформной активностью (обычно в височных отведениях) в виде острых волн или спайков с возможным более широким распространением [41]. Нарушения на ЭЭГ могут провоцироваться гипервентиляцией, депривацией сна и последующим сном. Запись иктальной ЭЭГ встречается редко.

Нейровизуализация. Обычно нарушений не выявляется; в редких случаях встречается структурная этиология заболевания [42].

Генетические исследования. Наиболее часто встречаются спорадические случаи. Однако описана также семейная форма ЭСП с аутосомно-доминантным типом наследования (аутосомно-доминантная эпилепсия со слуховыми приступами) с неполной пенетрантностью [41]; практически в половине этих случаев выявлялись патогенные мутации или микроделеции с вовлечением генов *LGII* (epitempin) или *RELN* [44–47]. Редкая причина заболевания — мутации в гене *MICAL-1* [46]. Описаны также патогенные мутации в генах *DEPDC5*, *CNTNAP2* и *SCN1A* [48].

Дифференциальный диагноз:

1. Семейная фокальная эпилепсия с вариабельным фокусом. Две формы отличаются по семиологии

Диагностические критерии эпилепсии со слуховыми приступами (ЭСП) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные сенсорные приступы со слуховыми симптомами и/или фокальные когнитивные приступы с рецептивной афазией.

Нейровизуализация: норма или ФКД.

Настораживающие признаки

ЭЭГ: генерализованные эпилептиформные разряды.

Неврологический статус: очаговые неврологические симптомы.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: приступы с генерализованным началом. Другие приступы с фокальным началом.

Развитие в дебюте: средняя или тяжелая умственная отсталость.

МРТ необходима при установлении диагноза с целью исключения других причин заболевания.

Иктальная ЭЭГ не является обязательным методом для установления диагноза. **Синдром без лабораторного подтверждения:** в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), проведение МРТ необходимо для исключения структурной этиологии.

приступов (по первым симптомам в структуре приступов). Хотя приступы, характерные для ЭСП, могут возникать у отдельных пациентов в семье с семейной фокальной эпилепсией с варибельным фокусом, диагноз ЭСП устанавливается только в случаях, когда у всех больных в семье имеются приступы, характерные для данного синдрома.

2. *Психические заболевания.* Слуховые галлюцинации при психических заболеваниях легкоотличимы от эпилептических приступов по хроническому течению и более сложному характеру галлюцинаций.
3. *Шум в ушах (тиннитус).* Встречается часто и может носить семейный характер. Отличается от фокальных сенсорных слуховых приступов обычно большей продолжительностью (при тиннитусе) и наличием при слуховых эпилептических приступах также и других симптомов, сочетающихся со слуховыми ощущениями.

Фокальные эпилептические синдромы со специфической этиологией. Эти синдромы отличаются специфическим этиологическим фактором (который может быть четко установлен), относительно постоянным и характерным фенотипом у большинства пациентов (клинические проявления, типы приступов, сопутствующие заболевания, течение заболевания и/или ответ на специфическую терапию), а также характерными проявлениями на ЭЭГ, данными нейровизуализации и генетическими коррелятами. В данном разделе обсуждаются эпилептические синдромы со специфической этиологией и дебютом в различном возрасте.

Мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом (МВЭ-ГС). Мезиальная височная эпилепсия — часто встречающаяся форма фокальной эпилепсии во взрослом возрасте, хотя это заболевание возникает также и у детей. Хотя мезиальная височная эпилепсия может иметь разные причины, включая генетические, структурно-генетические и иммунные, синдром МВЭ-ГС требует для установления диагноза данных нейровизуализации, подтверждающих гиппокампальный склероз. Этот эпилептический синдром часто резистентен к медикаментозной терапии. Однако хирургическое лечение эпилепсии может привести к полной ремиссии приступов.

Эпидемиология. Существует мало популяционных эпидемиологических исследований МВЭ-ГС. Большинство исследований проводятся на базе центров, специализирующихся на хирургическом лечении эпилепсии и включают резистентных к терапии пациентов. Распространенность височной эпилепсии составила 1,7/1000 человек в одном популяционном исследовании [49]. Предполагаемая распространенность резистентной к медикаментозной терапии МВЭ-ГС значительно ниже и составляет 0,51–0,66/1000 человек, предполагаемая заболеваемость составляет 3,1–3,4 случая на 100 тыс. человек в год [50].

Клиническая картина. Приступы обычно начинаются в подростковом и молодом возрасте, хотя встречаются случаи более позднего и раннего дебюта. Преобладание по полу не выявлено. Перинатальный анамнез обычно в норме. Неврологический статус и окружность головы в норме, хотя может отмечаться слабость мимических мышц на контралатеральной стороне [51]. В анамнезе может быть указание на фебрильные приступы в раннем детском возрасте [52–54]. Длительные фебрильные приступы в детском возрасте рассматриваются как причина гиппокампального склероза [52, 55]. Раннее развитие в пределах нормы. Описаны когнитивные сопутствующие нарушения, проявляющиеся в виде дефицита вербальной памяти, ассоциированные с МВЭ-ГС при поражении доминантного (обычно левого) полушария (медиальных отделов височной доли) и дефицит зрительной памяти при поражении недоминантной височной доли при этом заболевании.

Течение заболевания. МВЭ-ГС часто резистентна к медикаментозной терапии. Хирургическое лечение эпилепсии при определенной этиологии может привести к полной ремиссии приступов при ранее неконтролируемой эпилепсии. Наилучший исход хирургического лечения наблюдается при четко определяемых при нейровизуализации структурных эпилептогенных нарушениях.

Эпилептические приступы. Возникают фокальные приступы с сохранением сознания или приступы с нарушением сознания, имеющие семиологию, соответствующую вовлечению медиальных отделов височной доли. Фокальные приступы с сохранением сознания могут быть вегетативными (например, восходящее ощущение в эпигастрии, дискомфорт в животе, тошнота, рвота, бледность, гиперемия, тахикардия), когнитивными (например, *déjà vu*, *jamais vu*), эмоциональными (например, страх) или сенсорными (например, обонятельные или вкусовые галлюцинации). Фокальные приступы с сохранением сознания могут встречаться только в начале заболевания и проявляться в течение некоторого времени до установления диагноза эпилепсии. При фокальных приступах с нарушением сознания обычно наблюдается остановка активности и, часто, автоматизмы, которые могут быть оральными (жевание, облизывание губ, сглатывание), в виде вокализации (речевыми — при локализации поражения в недоминантном полушарии) или жестовыми. Автоматизмы в руках могут быть унилатеральными (односторонними) и латерализовать начало приступа из ипсилатеральной гемисферы. Унилатеральное расширение зрачка может встречаться и также латерализовать начало приступа из ипсилатеральной гемисферы. Возможно появление дистонии в руке на контралатеральной стороне и поворота головы и глаз в контралатеральную сторону [56, 57]. При приступах, исходящих из

недоминантного полушария, речь может быть сохранена. Напротив, при локализации очага в доминантном полушарии часто встречается афазия. Приступы имеют постепенное начало и обычно продолжаются 1–5 мин, хотя фокальные приступы с сохранением сознания могут быть короче. После фокального приступа с нарушением сознания возможна постиктальная спутанность сознания продолжительностью несколько минут. Фокальные приступы могут трансформироваться в билатеральные судорожные приступы. При этом возможно вначале прогрессирование приступа с возникновением контралатеральных (с вовлечением лица и затем — руки и ноги) клонических подергиваний и поворота головы в противоположную сторону до развития тонико-клонической фазы.

Фокальные вегетативные, когнитивные, эмоциональные и сенсорные приступы могут начинаться из других отделов мозга (кроме медиальных отделов височной доли), однако при этом имеются отличия дебютных симптомов, проявлений при прогрессировании приступов и постиктальных симптомов. Следующие симптомы в начале приступа предполагают начало приступа за пределами медиальной височной доли: дискомфорт в горле, клонические или дистонические проявления, соматические сенсорные симптомы, гиперкинетические проявления, зрительные симптомы, слуховые симптомы, смех.

ЭЭГ-исследование. Фоновая ЭЭГ в норме, или может выявляться региональное замедление в височных отведениях, которое может усиливаться при гипервентиляции. Характерно выявление эпилептиформной активности в виде спайков и острых волн в передних или средних височных отведениях с нарастанием индекса во сне. Также описана ритмичная интермиттирующая дельта-активность в височных отведениях (TIRDA) [58]. Эпилептиформная активность может в некоторых случаях провоцироваться гипервентиля-

цией [59]. Эпилептиформная активность может быть билатерально-независимой или билатерально-синхронной. Иктальная ЭЭГ часто демонстрирует региональный электродекремент и низкоамплитудную быструю активность, возникающую при нормальной фоновой ЭЭГ, с дальнейшей эволюцией в ритмичную альфа- или тета-активность в лобно-височных отведениях с наложением спайков или острых волн или без него. Первые клинические симптомы приступа могут предшествовать появлению иктального ритма на поверхностной ЭЭГ. Часто встречается постиктальное ипсилатеральное замедление.

Нейровизуализация. Гиппокампальный склероз характеризуется снижением объема гиппокампа (что лучше видно на коронарных срезах в режиме MPRAGE (Magnetization Prepared — RApid Gradient Echo) или на T1-взвешенных изображениях) в сочетании с повышением интенсивности сигнала от гиппокампа (что лучше видно на коронарных срезах в режиме FLAIR и на T2-взвешенных изображениях в коронарной проекции). До 15 % пациентов могут иметь сочетание гиппокампального склероза с другими структурными аномалиями, такими как ФКД или приобретенные нарушения (“dual pathology” — двойная патология) [60–62], что требует тщательного анализа данных МРТ для исключения подобных нарушений. При сочетании ФКД с гиппокампальным склерозом по классификации Лиги ФКД относят к категории ФКД тип IIIa [62]. В этих случаях возможен более ранний дебют в детском возрасте и требуется дополнительное хирургическое обследование для уточнения характера первичного эпилептогенного поражения.

Генетические исследования. В большинстве случаев заболевание обусловлено приобретенной патологией [52], поэтому генетические исследования показаны нечасто. Фебрильные приступы, особенно при их значительной продолжительности, могут вызвать

Диагностические критерии мезиальной височной эпилепсии с гиппокампальным склерозом (МВЭ-ГС) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные приступы в сознании или с нарушением сознания, при которых семиология начала приступа отражает вовлечение медиальной височной доли.

Нейровизуализация: гиппокампальный склероз (унилатеральный или билатеральный) на МРТ.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: семиология начала приступа указывает на вовлечение других областей вне медиальной височной доли.

ЭЭГ: стойкое отсутствие интериктальной эпилептиформной активности в височных отведениях при повторных ЭЭГ. Генерализованные эпилептиформные разряды. Высокоамплитудные центрально-темпоральные спайки с горизонтальным диполем. Интериктальные

эпилептиформные разряды или фокальное замедление вне височных областей или в задневисочных отведениях.

Возраст дебюта: до 2 лет.

Развитие в дебюте: средняя или тяжелая умственная отсталость.

Неврологический статус: очаговые неврологические симптомы, такие как гемипарез (за исключением асимметрии лица).

Критерии исключения

Эпилептические приступы: генерализованные типы приступов.

ЭЭГ: на ЭЭГ зарегистрированы приступы с генерализованным началом или с началом вне височной доли.

МРТ подтверждает гиппокампальный склероз и необходима для диагностики.

Иктальная ЭЭГ не является обязательным методом для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), МРТ остается обязательным методом диагностики.

гиппокампальный склероз, поэтому генетические эпилепсии, при которых имеется предрасположенность к развитию фебрильных приступов, особенно длительных (например, синдром Драве или ГЭФС+; мутации в генах *SCN1A* или *SCN1B*), могут играть роль предрасполагающего фактора к формированию МВЭ-ГС. Выявление мутации в одном из этих генов может повлиять на лечение (например, показание к отмене блокаторов натриевых каналов), что может привести к улучшению контроля над приступами. Однако маловероятно, что это позволит избежать хирургического лечения у резистентных к терапии пациентов [63].

Дифференциальный диагноз:

1. Вирусный (например, герпетический, вызванный HSV, HHV6) и аутоиммунный лимбический энцефалит. В начале заболевания возможна сходная семиология приступов, исходящих из височной доли, однако в дальнейшем развивается острая или подострая энцефалопатия.
2. Мезиальная височная эпилепсия, вызванная другими причинами, кроме гиппокампального склероза, такими как ФКД и генетические причины [64, 65].
3. Экстратемпоральные (начинающиеся за пределами височной доли) приступы с распространением на медиальную височную долю, особенно исходящие из орбитофронтальных и инсулярно-оперкулярных областей, а также из затылочных и теменных областей.
4. Неэпилептические приступы может быть сложно дифференцировать в случаях, когда приступы при мезиальной височной эпилепсии прогрессируют до нарушения сознания или моторных проявлений, а на поверхностной ЭЭГ иктальные паттерны во время фокальных приступов с сохранением сознания могут не выявляться. В то же время нарушения в гиппокампе как случайная находка (такие как асимметрия размеров гиппокампа) встречаются нередко. Дополнительные диагностические сложности могут возникать в связи с тем, что тревожные расстройства и расстройства настроения часто являются сопутствующими заболеваниями у пациентов с МВЭ-ГС.

Энцефалит Расмуссена, ранее известный как «синдром Расмуссена» (в нашей стране — энцефалит Кожевникова—Расмуссена (ЭКР)), — предположительно иммуноопосредованный эпилептический синдром с дебютом в детском, подростковом и молодом возрасте. Это синдром прогрессирующей гемисферной эпилепсии, характеризующейся фокальными приступами (обычно моторными, включая *epilepsia partialis continua*), прогрессирующими со временем по частоте и тяжести. Формируется прогрессирующий гемипарез. При нейровизуализации выявляется прогрессирующая гемиатрофия на стороне, контралатеральной гемипарезу. Причина ЭКР неизвестна, и специфические ан-

титела в настоящее время не идентифицированы. При исследовании СМЖ могут отсутствовать нарушения или выявляется небольшой плеоцитоз, небольшое повышение уровня белка и олигоклональные антитела. Диагноз основывается на характерных клинических проявлениях и данных нейровизуализации [66, 67]. Биопсия мозга может не потребоваться, однако при ее проведении выявляются мультифокальные корковые воспалительные очаги, потеря нейронов и глиоз, при этом все изменения локализованы в одном полушарии.

Эпидемиология. ЭКР — редкий синдром с заболеваемостью 1,7–2,4 случая на 10 млн человек [68, 69].

Клиническая картина. Начало приступов в возрасте 1–10 лет (средний возраст — 6 лет). Формы с поздним дебютом, с началом в подростковом и взрослом возрасте составляют около 10 % случаев [70]. Преобладание по полу не выявлено. Течение родов обычно нормальное, однако осложнения беременности или перинатального периода отмечены у 19 % в одной когорте пациентов, прошедших хирургическое лечение в период 1945–1987 гг. [71]. Развитие детей в начале заболевания обычно соответствует норме. Со временем отмечаются когнитивные нарушения. В дебюте заболевания неврологическое исследование обычно в норме. В редких случаях до дебюта приступов у детей может выявляться унилатеральная дистония конечности или хореоатетоз. По мере прогрессирования заболевания формируется прогрессирующий гемипарез, возможно развитие гемипареза. Приобретенные речевые нарушения наблюдаются в случаях поражения доминантного полушария. Прогрессирование ЭКР происходит медленнее, и формирующийся дефицит менее выражен при дебюте у подростков и взрослых, чем в детском возрасте [70, 72].

Течение заболевания. ЭКР — прогрессирующее заболевание с резистентными к медикаментозной терапии частыми приступами и прогрессирующими неврологическими нарушениями (гемипарез, гомонимная гемипарез, когнитивные нарушения). Обычно выделяют 3 стадии ЭКР: инициальная продромальная фаза (продолжающаяся от нескольких месяцев до нескольких лет, хотя у детей младшего возраста она короче) с нечастыми приступами и легкими проявлениями гемипареза; острая фаза (продолжающаяся от нескольких месяцев до нескольких лет, у детей младшего возраста она короче) с нарастанием частоты приступов, включая *epilepsia partialis continua*, и прогрессирующим гемипарезом, гемипарезом, когнитивными и речевыми (при поражении доминантного полушария) нарушениями. И последняя, хроническая, фаза характеризуется стойким гемипарезом и другими нарушениями и продолжающимися приступами (хотя их частота меньше, чем в острой фазе) [67].

Операции по дисконнекции пораженной гемисферы (гемисферотомия) или гемисферэктомия —

единственные доступные методы лечения приступов при ЭКР, которые могут изменить течение заболевания.

Эпилептические приступы. Приступы фокальные, обычно моторные, в начале заболевания могут быть клинически слабовыраженными (малозаметными). При дебюте ЭКР в детском возрасте обычно встречаются фокальные приступы с сохранением сознания. А при дебюте в более старшем возрасте характерны фокальные приступы с нарушением сознания [72]. Моторные приступы возникают на контралатеральной стороне по отношению к пораженной гемисфере. В течение нескольких недель или месяцев частота приступов обычно нарастает с формированием картины *epilepsia partialis continua*, с подергиваниями мышц на одной стороне тела и последовательным вовлечением в приступ разных частей тела на одной стороне; наиболее часто вовлекаются лицо и верхняя конечность. Возможна трансформация фокальных приступов в билатеральные судорожные. Возможны также фокальные тонические приступы. В случае быстрого вовлечения в приступ противоположного полушария приступы могут клинически выглядеть как генерализованные.

ЭЭГ-исследование. Фоновая ЭЭГ может быть в норме в начале заболевания, однако обычно выявляется замедление с редукцией основного ритма и паттернов сна на пораженной стороне. Со временем асимметрия основного ритма становится более выраженной. Эпилептиформная активность обычно максимально выражена в пораженной гемисфере. Со временем возможно распространение эпилептиформной активности на контралатеральное полушарие, что не исключает

возможность хирургического лечения. Индекс эпилептиформной активности может нарастать во сне. Иctalная ЭЭГ демонстрирует региональные иctalные разряды при фокальных приступах. Приступы могут исходить из нескольких фокусов в пределах пораженной гемисферы. *Epilepsia partialis continua* часто не сопровождается четким иctalным ритмом на поверхностной ЭЭГ. При формировании атрофии пораженного полушария на иctalной ЭЭГ может выявляться асимметричный акцент эпилептиформной активности на контралатеральной стороне. Однако истинный независимый дебют фокального приступа из обеих гемисфер («билатеральный» ЭКР) также встречается, но редко (2 % случаев) [67].

Нейровизуализация. МРТ обычно в норме в ранней фазе заболевания. Возможна гиперинтенсивность сигнала в режиме T2/FLAIR в инсулярной области. Со временем выявляется прогрессирующая атрофия пораженной гемисферы, часто с началом с инсулярной области, с расширением височного рога бокового желудочка и силвиевой щели [67, 73]. Атрофия головки хвостатого ядра на ипсилатеральной стороне также является ранним признаком заболевания.

Атрофия обычно выявляется в 1-й год после дебюта заболевания и коррелирует с прогрессирующим гемипарезом.

Генетические исследования. Генетическая этиология не предполагается при данном заболевании.

Дифференциальный диагноз:

1. **Аутоиммунные энцефалиты:** поражение не ограничено одним полушарием; когнитивные, поведенческие

Диагностические критерии энцефалита Расмуссена по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: фокальные/гемисферные приступы, нарастающие по частоте в течение нескольких недель или месяцев.

ЭЭГ: замедление и интериктальные разряды по одной гемисфере.

Нейровизуализация: прогрессирующая гемиатрофия (с поражением инсулы и головки хвостатого ядра на ранней стадии).

Отдаленный прогноз: медикаментозно-резистентная эпилепсия. Прогрессирующий неврологический дефицит.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: фокальное начало независимо из 2 гемисфер (только в 2 % случаев синдром имеет двустороннюю локализацию).

ЭЭГ: генерализованные пик-волновые разряды.

Возраст дебюта: подростковый и взрослый возраст.

Развитие в дебюте: нарушение развития до дебюта приступов.

Нейровизуализация: отсутствие гиперинтенсивного сигнала или атрофии в области ипсилатеральной головки хвостатого ядра и/или отсутствие гиперинтенсивного сигнала в режиме T2/FLAIR от серого или белого вещества.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: генерализованные типы приступов.

Неврологический статус: гемипарез выявляется в дебюте заболевания

(если стойкий гемипарез возникает непосредственно после эпилептического статуса, предполагается ННЕ-синдром).

Нейровизуализация: картина, напоминающая синдром Штурге–Вебера.

Другие исследования (включая генетические): выявлены метаболические причины *epilepsia partialis continua*. Энцефалит, вызванный специфическими антигенами.

МРТ необходима для диагностики.

Иctalная ЭЭГ не является обязательным методом для установления диагноза.

Эволюция синдрома («синдром в развитии»): дети с резистентными фокальными эпилептическими приступами, с прогрессирующим повышением их частоты, прогрессирующим неврологическим дефицитом, при нормальном результате МРТ и исключении других метаболических и аутоиммунных причин относятся к категории высоковероятного энцефалита Расмуссена.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), синдром Расмуссена можно диагностировать без ЭЭГ у пациента с фокальными/гемисферными приступами, с типичной эволюцией клинической картины, которая отвечает обязательным клиническим критериям при отсутствии критериев исключения и настораживающих признаков. Однако применение методов нейровизуализации (компьютерная томография, МРТ) необходимо для исключения других причин заболевания.

и психические симптомы, двигательные нарушения обычно предшествуют появлению приступов.

2. *Метаболические заболевания* (митохондриальные заболевания, такие как POLG, MELAS).
3. *Гемисферные структурные нарушения* (например, сосудистые, ФКД тип 1) могут характеризоваться эпилептическими приступами, гемипарезом и гемипатией по данным МРТ. Однако прогрессирующее ухудшение моторных и когнитивных функций в процессе развития заболевания обычно не характерно.
4. *Эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (ННЭ)* характеризуется развитием длительного приступа в дебюте, с последующим быстрым формированием непрогрессирующего гемипареза.

Синдромы эпилепсии, имеющие черты фокальной и генерализованной, с полигенной этиологией. *Эпилепсия с приступами, вызванными чтением*, — редкий синдром эпилепсии, имеющей черты фокальной и генерализованной, характеризующийся рефлекторными миоклоническими приступами, вызванными чтением, с вовлечением орофациальных мышц. При продолжении чтения возможно усугубление тяжести приступов до развития генерализованных тонико-клонических судорожных приступов. Основой в диагностике остается подробный анамнез, так как при выявлении провокации симптомов специфическими действиями (чтением) нередко ошибочно диагностируются неэпилептические состояния, такие как тики и заикание. Приступы провоцируются главным образом чтением, однако также могут быть вызваны и другими действиями, связанными с речевой функцией. Прогноз благоприятный, так как спонтанные приступы при этом заболевании не возникают; приступы хорошо отвечают на терапию; приступов можно избежать, уменьшив воздействие провоцирующих факторов. У большинства пациентов необходимо длительное лечение эпилепсии, однако в некоторых случаях со временем приступы прекращаются спонтанно.

Эпидемиология. Редкий эпилептический синдром, заболеваемость не известна.

Клиническая картина. Дебют обычно наблюдается в позднем подростковом возрасте, однако описано также более раннее и позднее начало заболевания. Отмечено преобладание лиц мужского пола (2:1) [74, 75]. Перинатальный анамнез обычно в норме. Развитие и когнитивные функции обычно в норме. Неврологический статус и окружность головы в норме.

Течение заболевания. В связи с тем, что этот синдром встречается редко (описаны отдельные случаи), мало известно о течении заболевания. Прогноз в целом считается благоприятным, в литературе описан хороший ответ на АЭП, и по мере взросления у небольшой части пациентов возможно наступление спонтанной ремиссии. Уменьшение воздействия

провоцирующих факторов может способствовать минимизации приступов, однако отказ от чтения может привести к значительным ограничениям возможностей образования, профессиональной реализации и в целом к ограничениям в повседневной жизни [76].

Низкоамплитудные миоклонические подергивания возникают главным образом в жевательных, оральных и периоральных мышцах (челюсти, губы, язык). Это может вызвать ощущение щелчков, заикания или изменения речи [77]. Эти явления возникают через несколько минут или часов после начала чтения. Если пациент продолжает чтение после появления миоклонуса, интенсивность миоклонуса может нарастать, возможно распространение миоклоний на мышцы туловища и конечностей, трансформация в приступы с нарушением сознания или в тонико-клонические судорожные приступы. Орофациальные миоклонические подергивания могут провоцироваться не только чтением, но также и выполнением других задач, связанных с речевой функцией у тех же пациентов, например разговор (спор, напряженный, эмоциональный разговор), письмо или принятие сложных решений [74, 78]. Миоклонические приступы в кистях рук наблюдаются в случаях, если приступы провоцируются письмом («графогенная» эпилепсия). У отдельных пациентов встречаются специфические провоцирующие факторы. Например, приступы возникают при чтении про себя, но не при чтении вслух [79], провоцируются чтением языкового текста, но не математических текстов, чтением музыкальной грамоты или чтением на определенном языке (но не на других языках) [76]. Небольшая часть пациентов с приступами, вызванными чтением, описывают сочетание с глазными и зрительными проявлениями во время приступа (например, моргание, трудности зрительной фиксации, нистагм или сложные зрительные галлюцинации) [74, 78]; или в редких случаях встречается спонтанный миоклонус [74].

ЭЭГ-исследование. Фоновая ЭЭГ в норме. Интериктальная эпилептиформная активность может отсутствовать, однако она может провоцироваться сном или пробуждением. Миоклонические приступы сопровождаются короткими (одиночными графоэлементами или очень короткими пароксизмами) острыми волнами, спайками или комплексами спайк-волна (которые могут иметь низкую амплитуду). Примерно в 75 % случаев выявляются генерализованные иктальные разряды, примерно в 25 % разряды билатеральные асимметричные или унилатеральные (латерализованные в доминантном полушарии во всех случаях, в 10 % — фокальные разряды в височно-теменных отведениях) [74]. Эпилептиформная активность может быть сложноотличима от сопутствующего миогенного артефакта. Характеристики

приступов может быть трудно распознать на видео в связи со слабой выраженностью орофациального миоклонуса и недостаточным разрешением при видеосъемке лица.

Нейровизуализация. В большинстве случаев нарушений не выявляется. В случае атипичных клинических проявлений нейровизуализация может быть рекомендована для исключения структурной этиологии.

Генетические исследования. Эпилепсия в семейном анамнезе, обычно один из синдромов ИГЭ или ГГЭ, выявляется у 20–40 % больных эпилепсией с приступами, вызванными чтением [75, 78], что предполагает значимый вклад генетических факторов.

Дифференциальный диагноз:

1. **Неэпилептическое заикание** характеризуется непроизвольными повторениями, пролонгацией звуков, слогов, слов, а также непроизвольными паузами в речи, во время которых страдающий заиканием человек не может произнести слово. Эпилептические приступы отличаются «миоклоническим» характером «эпилептического» заикания.
2. **ЮМЭ.** При эпилепсии с приступами, вызванными чтением, миоклонус всегда или почти всегда (примерно, 80–90 %) вызван чтением или другими связанными с речевой функцией процессами [75, 80], локализован в жевательных мышцах и не обязательно возникает утром [74]. При ЮМЭ миоклонус возникает спонтанно (хотя когнитивная провокация приступов — обдумывание действий, связанных с функцией праксиса, решение задач — также встречается) [81], вовлекаются верхние конечности, приступы чаще возникают утром, на ЭЭГ может выявляться фотопароксизмальный ответ.
3. **Фокальные приступы, исходящие из затылочно-височных областей,** в редких случаях могут провоцироваться чтением, однако при этом орофациальный миоклонус отсутствует [82].

Энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ).

При эпилепсиях с началом в подростковом и взрослом

возрасте, т. е. уже после периода развития и формирования навыков, термин «энцефалопатия развития» может применяться в том случае, если в дебюте заболевания имеют место когнитивные, неврологические, психические нарушения, остановка или регресс развития, и предполагается, что эти нарушения связаны с лежащей в основе этиологией, а не выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Напротив, понятие «эпилептическая энцефалопатия» применяется при отсутствии предшествующей задержки развития, в том случае, когда предполагается, что энцефалопатия вызвана выраженной эпилептиформной активностью высокого индекса, а не той причиной (самой по себе), которая лежит в основе эпилепсии [83]. У пациента может быть изолированная энцефалопатия развития или эпилептическая энцефалопатия, однако если в основе когнитивных нарушений пациента лежат оба фактора, говорят о сочетании 2 видов энцефалопатии. В этом разделе рассматриваются прогрессирующие миоклонические эпилепсии (ПМЭ).

Прогрессирующие миоклонические эпилепсии (ПМЭ)

встречаются редко и представляют собой гетерогенную группу заболеваний, имеющих генетическую этиологию, которые диагностируются на основании следующих признаков: 1) миоклонус; 2) прогрессирующие двигательные и когнитивные нарушения; 3) чувствительные расстройства и мозжечковые нарушения; 4) патологическое замедление фоновой активности на ЭЭГ [84], которое выявляется у человека с предшествующим нормальным развитием и когнитивными функциями.

Тяжесть заболевания зависит от его этиологии (лежащей в основе мутации).

Возможен положительный семейный анамнез, с аутосомно-рецессивным типом наследования в большинстве случаев, однако возможны и спорадические случаи ПМЭ. Распространенность варьирует в разных регионах и наиболее высока в изолированных популяциях, в которых распространены близкородственные браки. Географические и этнические признаки могут

Диагностические критерии эпилепсии с приступами, вызванными чтением (ЭЧ), по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021):

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: рефлексорные миоклонические приступы с вовлечением орофациальных мышц, провоцируемые чтением/речевой деятельностью.

Развитие: норма.

Неврологический статус: норма.

Нейровизуализация: норма.

Настораживающие признаки

Эпилептические приступы: выраженные миоклонические подергивания верхних конечностей.

Возраст дебюта: после 20 лет.

Критерии исключения

Эпилептические приступы: все другие типы приступов, за исключением ГСП.

ЭЭГ: замедление основной активности, за исключением постиктальной фазы ГСП.

MPT проводится для исключения структурной причины заболевания.

Иктальная ЭЭГ не является обязательным методом для установления диагноза, однако наблюдение за пациентом во время чтения (в том числе видеонаблюдение) требуется в обязательном порядке, так как демонстрирует характерный миоклонус орофациальных мышц.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), синдром можно диагностировать у детей и взрослых, отвечающих обязательным клиническим критериям, при отсутствии критериев исключения.

Основные характеристики наиболее важных форм прогрессирующих миоклонических эпилепсий (ПМЭ) (ILAE Guidelines, 2021)

Болезнь Унферрихта–Лундборга

Возраст дебюта: 7–13 лет.

Прогрессирование заболевания: медленное ухудшение когнитивных и двигательных функций; стабилизация состояния во взрослом возрасте.

Методы диагностики: мутации в гене цистатина В (*EMPI*, *CSTB*) являются причиной в 90 % случаев во всем мире.

Болезнь Лафоры

Возраст дебюта: 6–19 лет.

Прогрессирование заболевания: раннее быстрое ухудшение когнитивных, двигательных и зрительных функций; летальный исход в течение 10 лет после дебюта. Ранний признак заболевания – фокальные приступы со зрительными симптомами.

Методы диагностики: мутации в гене лафорина (*EMP2A*) – 70 % случаев, мутации в гене малина (*EMP2B*) – 27 %, в 3 % случаев патогенные мутации не выявляются. В клетках протоков потовых желез и в других тканях обнаруживаются тельца Лафоры.

НЦЛ 2-го типа

Возраст дебюта: 2–4 года.

Прогрессирование заболевания: первые симптомы – задержка речевого развития и эпилептические приступы, в дальнейшем – ухудшение

когнитивных и двигательных функций, затем потеря зрения в возрасте 4–6 лет.

Методы диагностики: мутации в гене *CLN2/TPP1*. Снижение активности фермента трипептидилпептидазы 1 (tripeptidyl-peptidase 1, TPP1). На ЭЭГ может выявляться фотопароксизмальный ответ на низких (1–3 Гц) частотах. Выявляются «криволинейные тельца» (*curvilinear bodies*) – аккумуляция липофусцина в тканях (например, в коже) или в лимфоцитах.

НЦЛ 3-го типа

Возраст дебюта: 4–10 лет.

Прогрессирование заболевания: быстро прогрессирующая потеря зрения с макулярной дегенерацией сетчатки, атрофия зрительного нерва, возможно сочетание с пигментным ретинитом. Продолжительность жизни – от позднего подросткового возраста (13–19 лет) до 30 лет.

Методы диагностики: мутации в гене *CLN3*. Аккумуляция липофусцина в тканях (например, в коже) или в лимфоцитах по типу «отпечатков пальцев». Вакуолизация лимфоцитов.

НЦЛ с дебютом во взрослом возрасте (тип А)

Возраст дебюта: 11–50 лет.

Прогрессирование заболевания: медленное развитие деменции и атаксии.

Зрительные нарушения не развиваются.

Методы диагностики: мутации в генах *CTSD*, *PPT1*, *CLN3*, *CLN5*, *CTSF*, *GRN*.

Смешанный тип телец (криволинейные тела, прямолинейные, тельца по типу «отпечатков пальцев»).

иметь значение для выявления лежащей в основе генетической причины. Наиболее распространенные формы ПМЭ: болезнь Унферрихта–Лундборга, болезнь Лафоры, НЦЛ, митохондриальные заболевания (*MERRF*, *POLG1*, *MELAS*) и салидоз. Три формы этих заболеваний включены в данный раздел. Менее распространены следующие заболевания: дентаторубропаллидо-люйсоватая атрофия, ювенильная форма болезни Гентингтона, синдром миоклонус–почечная недостаточность, юношеская нейроаксональная дистрофия, пантотенаткиназная нейродегенерация, болезнь с включением телец нейросерина, лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом, ранний дебют болезни Альцгеймера, патогенные варианты в гене *GOSR2*, миоклоническая эпилепсия при синдроме Дауна, *GM2*-ганглиозидоз, дефицит тетрагидробиоптерина, неинфантильная нейронопатическая болезнь Гоше, болезнь Ниманна–Пика типа С и целиакия. В большинстве случаев для подтверждения диагноза необходимо генетическое исследование; в отдельных случаях также возможно проведение гистологического и биохимического исследования, например выявление телец Лафоры в клетках протоков потовых желез или рваных красных волокон при биопсии мышц.

Болезнь Унферрихта–Лундборга (другие названия: прогрессирующая миоклоническая эпилепсия 1-го типа (*EPM1*), или балтийский миоклонус) – наиболее частая причина ПМЭ во всем мире. Заболевание характеризуется менее тяжелым течением ПМЭ по сравнению с другими формами [85]. Большинство случаев выявлено в скандинавских странах или странах балтийского региона Европы, а также в Северной Африке. Распространенность максимально достигает

1:20 000 – в Финляндии [86]. Тяжесть течения заболевания и ожидаемая продолжительность жизни широко варьируют [85–87]. Заболевание начинается до 18 лет, обычно в возрасте 7–13 лет [87]. Дебют с тонико-клонических или миоклонических приступов, возможно появление абсансов. Миоклонус может провоцироваться усталостью или фотостимуляцией и обычно более выражен при пробуждении. При приеме фенитоина возможна значительная аггравация. В подростковом возрасте наблюдается прогрессирование, обычно начинающееся в первые 6 лет после дебюта приступов, с ухудшением миоклонуса, развитием атаксии и легких когнитивных нарушений. Состояние имеет тенденцию к стабилизации в раннем взрослом возрасте, без дальнейшего прогрессирования когнитивных нарушений, с возможностью стабилизации атаксии и миоклонуса. Фоновый ритм ЭЭГ может быть в норме в дебюте заболевания, однако со временем наблюдается прогрессирующее замедление фоновой ритмики. Фотостимуляция в большинстве случаев провоцирует возникновение пик-волновых разрядов на ЭЭГ [84], что может наблюдаться уже на ранних этапах заболевания. Регистрируются интериктальные генерализованные пик- и полипик-волновые разряды. Иктальная ЭЭГ во время миоклонического приступа выявляет генерализованную полиспайк-волновую активность. МРТ обычно в норме на ранних стадиях заболевания; в дальнейшем возможно развитие легких атрофических нарушений. Мутации в гене цистатина В (*cystatin B*) (*CSTB*, *EMPI*) встречаются примерно в 90 % случаев синдрома во всем мире, тип наследования аутосомно-рецессивный. От типа мутации может зависеть тяжесть заболевания [87]. Заболевание отличается от других

форм ПМЭ наличием выраженной дизартрии, дисфагии и тремора.

Болезнь Лафоры (другие названия: болезнь телец Лафоры, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия 2А и 2В, ПМЭ 2А и 2В) более распространена в Южной Европе, Северной Африке, Центральной и Южной Азии [88]. Заболевание обычно завершается летальным исходом в течение 10 лет после дебюта. Дебют в возрасте от 6 до 19 лет, обычно в 14–15 лет: появляются регресс когнитивных функций, мозжечковые симптомы (атаксия, нарушение координации), потеря зрения, миоклонические и генерализованные тонико-клонические приступы, фокальные приступы со зрительными симптомами (транзиторная слепота, простые зрительные иллюзии или галлюцинации) — характерные ранние проявления заболевания [88]. Тяжесть миоклонических приступов постепенно нарастает, продолжается прогрессирующее нарушение когнитивных функций. Через 10 лет после дебюта у больных наблюдается практически постоянный миоклонус в сочетании с абсансами, частыми генерализованными тонико-клоническими приступами, а также глубокая деменция или вегетативное состояние. В дебюте заболевания фоновая активность ЭЭГ в норме, выявляются интериктальные комплексы пик—волна и разряды полиспайков, провоцируемые фотостимуляцией на низких частотах. В отличие от ЮМЭ, генерализованная эпилептиформная активность не усиливается во сне [88], хотя могут регистрироваться фокальные разряды в задних отведениях [89]. Со временем отмечается замедление фонового ритма, частота эпилептиформных разрядов нарастает, возможен их акцент в задних отведениях. Может развиваться сегментарный (неустойчивый, “erratic”) миоклонус без ЭЭГ-коррелята, что также отличает болезнь Лафоры от ЮМЭ. МРТ обычно в норме, однако МР-спектроскопия может выявлять значительную редукцию соотношения NAA/креатинин в лобных отделах коры, базальных ганглиях и гемисферах мозжечка [90]. ПЭТ с ^{18}F -дезоксиглюкозой способна демонстрировать обширные области снижения метаболизма глюкозы, выраженность которых может коррелировать со стадией заболевания [91]. Патогенные мутации в генах *EPH2A* (лафорин) и *EPH2B* (малин) обнаруживаются в 70 и 27 % случаев соответственно, в 3 % случаев патогенные мутации не выявляются [92]. Тельца Лафоры (аккумуляция гликогена) выявляются в протоках потовых желез и других тканях [93]. Заболевания отличается от болезни Унферрихта—Лундборга наличием регресса когнитивных функций на ранней стадии заболевания и быстрым прогрессированием ПМЭ.

Нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ, болезнь Баттена, цероидный липофусциноз/CLN) — группа нейродегенеративных заболеваний, болезней лизосомального накопления, при которых отмечается

избыточное накопление липопигмента (липофусцина). НЦЛ классифицируется по возрасту дебюта: инфантильная форма («финская» форма, не относится к ПМЭ), поздняя инфантильная форма, формы с дебютом в юношеском и взрослом возрасте. В случае выявления патологического гена тип НЦЛ определяется в зависимости от выявленного гена и возраста дебюта. В настоящее время идентифицировано более 10 генетических форм [94, 95]. Диагностика НЦЛ основывается на генетическом тестировании и (в некоторых случаях) на анализе активности фермента. Электронная микроскопия лимфоцитов и тканей может помочь для выявления нетипичных случаев заболевания.

Наиболее распространенные виды НЦЛ:

1. **НЦЛ 2-го типа** (поздняя инфантильная форма, болезнь Бильшовского—Янского). Наиболее распространенный тип НЦЛ, описан в различных этнических группах [96, 97]. Дебют непровоцируемых эпилептических приступов в возрасте 2–4 лет в сочетании с задержкой раннего речевого развития в анамнезе требует исключения НЦЛ 2-го типа. Возможно развитие приступов нескольких типов, включая фебрильные, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические и фокальные (с трансформацией фокальных приступов в билатеральные тонико-клонические или без нее). Миоклонические приступы могут отсутствовать в дебюте. Задержка речевого развития часто выявляется до дебюта приступов. Прогрессирование заболевания часто быстрое, с утратой способности к самостоятельному передвижению и речи к 4–5 годам. В течение нескольких лет наблюдается дальнейший регресс. Летальный исход в возрасте 8–12 лет. ЭЭГ может демонстрировать фотопароксизмальный ответ на низких частотах РФС (1–3 Гц) [98], спайк-волны по времени соответствуют световым стимулам. МРТ демонстрирует изменение сигнала в белом веществе задних отделов больших полушарий или мозжечковую атрофию. Ранняя диагностика важна при НЦЛ 2-го типа в связи с наличием ферментно-заместительной терапии. Этот метод лечения может замедлить прогрессирование двигательных и речевых нарушений. НЦЛ 2-го типа вызван патогенными мутациями в гене трипептидил-пептидазы 1 (tripeptidyl-peptidase 1, TPP1) *CLN2*, что приводит к дефициту фермента TPP1 и последующей аккумуляции липопигмента (липофусцина) в нейронах и других тканях. Варианты поздней инфантильной формы НЦЛ также могут быть вызваны патогенными мутациями в генах *CLN1*, *CLN5*, *CLN6*, *CLN7*, *CLN8* и *CTSD* [94, 95].
2. **НЦЛ 3-го типа** (ранее известный как классическая ювенильная форма НЦЛ, болезнь Баттена, или болезнь Шпильмейера—Фогта, Spielmeier—Vogt—Sjogren). Заболевания чаще встречается в скандинавских

странах (1 % шведов являются носителями гена [84]), редко — в других регионах. Клинически данная форма сходна с поздней инфантильной формой, однако для нее характерны более поздний дебют (4–10 лет) и более длительная продолжительность жизни (13–30 лет). Потеря зрения быстро прогрессирует с развитием макулярной дегенерации сетчатки, атрофии зрительного нерва и пигментного ретинита [100]. Заболевание вызвано мутациями в гене *CLN3*. Аномальный белок *CLN3* сохраняет остаточную функцию, что объясняет, почему данная форма имеет более поздний дебют и менее тяжелые клинические проявления по сравнению с другими формами НЦЛ [101]. Варианты ювенильной формы НЦЛ могут быть вызваны патогенными мутациями в генах *CLN1*, *CLN2*, *CLN9* и *ATP13A2* [94, 95].

3. **НЦЛ с дебютом во взрослом возрасте** (ранее известен как болезнь Куфа) — редкое спорадическое заболевание. Выделено 2 формы: тип А — ПМЭ с поздним развитием деменции и атаксии, и тип В (не относится к ПМЭ), который характеризуется деменцией в сочетании с мозжечковыми нарушениями и другими экстрапирамидными симптомами. Зрительные нарушения не возникают. Возраст дебюта от 11 до 50 лет, обычно — 30 лет [102]. Прогноз неблагоприятный, летальный исход наступает в течение 10 лет от дебюта заболевания. При накоплении липопигментов выявляется смешанный паттерн микроструктуры клетки в комбинациях («гранулярный», «криволинейный» профили, «по типу отпечатков пальцев»). Этот вид НЦЛ вызван патогенными мутациями в гене *CLN6* [103]. Варианты НЦЛ с дебютом во взрослом возрасте также могут быть вызваны мутациями в генах *CTSD*, *CLN1*, *CLN3*, *CLN5*, *CLN6*, *CTSF*, *GRN* [94, 95].

Заключение. Идентификация синдрома (в тех случаях, когда это возможно) очень важна, так как определяет тактику ведения пациента (диагностический

поиск, лечение и прогноз). В настоящее время эпилептические синдромы по-прежнему идентифицируются и дифференцируются на основании их клинко-электроэнцефалографической картины, включая специфические типы приступов в специфическом клиническом контексте в сочетании со специфическими интериктальными ЭЭГ-паттернами. В соответствии с предполагаемым синдромом врач может выбрать для уточнения диагноза таргетные методы ЭЭГ-исследования (регистрация ЭЭГ в бодрствовании с включением фотостимуляции, запись длительного сна или всего ночного сна) и разработать диагностическую программу, включающую высокоточные современные методы диагностики, имеющие оптимальное соотношение стоимость/эффективность. Подробный семейный анамнез (включая клинические, ЭЭГ и нейровизуализационные данные каждого больного в семье) имеет очень важное значение в диагностике многих фокальных эпилептических синдромов с дебютом в различном возрасте и определяет поиск генетических нарушений с использованием современных методов генетической диагностики.

Определение эпилептического синдрома и его этиологии может повлиять на выбор АЭП. Например, в лечении генерализованных эпилепсий одни АЭП эффективны, а другие (например, блокаторы натриевых каналов) могут вызывать аггравацию. При применении в лечении ЮМЭ блокаторов натриевых каналов (например, карбамазепина) возможна аггравация, создающая впечатление о наличии ПМЭ. При ПМЭ также возможна выраженная аггравация при применении блокаторов натриевых каналов (таких как фенитоин). При фокальных эпилепсиях у пациентов с мезиальной височной эпилепсией с гиппокампальным склерозом аггравация при применении блокаторов натриевых каналов также возможна в редких случаях при сопутствующей генетической каналопатии натриевых каналов.

Диагностические критерии прогрессирующих миоклонических эпилепсий (ПМЭ) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Эпилептические приступы: миоклонические приступы.

ЭЭГ: генерализованная эпилептиформная активность спайк- или полиспайк-волна.

Возраст дебюта: 2–50 лет.

Развитие: нормальное в дебюте заболевания.

Неврологический статус: нормальный в дебюте.

Сопутствующие нарушения: прогрессирующий когнитивный дефицит (в некоторых случаях необходим период наблюдения, чтобы отличить ЮМЭ и ПМЭ).

Нейровизуализация: нормальный результат в дебюте.

Течение заболевания: прогрессирующее ухудшение миоклонуса, миоклонических и генерализованных тонико-клонических приступов,

когнитивных нарушений, мозжечковых симптомов. Ухудшение на ЭЭГ: прогрессирующее замедление фоновой активности и/или нарастание пароксизмальной активности.

Настораживающие признаки

Возраст дебюта: после 20 лет.

Критерии исключения

ЭЭГ: персистирующие региональные спайки вне затылочных областей.

МРТ и иктальная ЭЭГ не определяют диагноз. Однако МРТ часто проводится для исключения другой этиологии заболевания.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), ПМЭ можно подозревать у пациентов, отвечающих обязательным критериям, с прогрессированием миоклонических приступов, когнитивных и неврологических нарушений.

При фокальных эпилептических синдромах, таких как ГЭС, СФЭ-ВФ, ЭСП, МВЭ-ГС и ЭКР, хирургическое лечение эпилепсии может привести к достижению контроля резистентных к медикаментозной терапии приступов. Это касается и случаев структурно-генетической этиологии (при мутациях в генах *mTOR*, включая *DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*), однако хирургическое лечение эпилепсии неэффективно при синдроме Драве, ассоциированном с мезиальной височной эпилепсией с гиппокамальным склерозом [63]. Таким образом, оба синдрома (структурный и генетический) при смешанной этиологии заболевания определяют тактику лечения, показания к хирургическому лечению и прогноз.

Прогрессирующие эпилептические синдромы с дебютом в различном возрасте встречаются редко, особенно ЭКР и ПМЭ. При этих синдромах практически всегда развиваются когнитивные и неврологические нарушения. Специфические методы лечения включают гемисферную дисконнекцию при ЭКР, хотя в этом случае контроль над эпилептическими приступами сопровождается развитием стойкого гемисферного неврологического дефицита. При большинстве форм ПМЭ лечение не разработано, хотя в настоящее время для НЦЛ 2-го типа доступна заместительная ферментная терапия [99].

Будущая работа по установлению диагностических критериев для эпилептических синдромов со специфической этиологией будет иметь важное значение для клинических исследований в области разработки точных методов лечения, расширяющих знания о патогенезе (например, применение ингибиторов *mTOR* при мутациях в системе генов *mTOR*: *TSC1/2*, *DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*), или для потенциальной идентификации подгруппы со специфической этиологией, при которой можно прогнозировать ответ пациента на специфическую терапию. Предполагается, что эти задачи в будущем будут поставлены перед рабочей группой Лиги.

Список литературы находится в редакции и предоставляется по требованию.

Часть V. Классификация и дефиниция эпилептических синдромов идиопатической генерализованной эпилепсии

Слово «идиопатический» происходит от греческого термина «*idios*», относится к понятиям «собственный», «свой», «самостоятельный», и предназначено для определения генетической этиологии. В классификации эпилептических синдромов 1989 г. термин «идиопатический» использовался для описания расстройств, для которых не предполагались другие причины, кроме возможной наследственной предрасположенности.

В 2017 г. комиссия по классификации Лиги включила в классификацию раздел «Генетические генера-

лизованные эпилепсии» (ГГЭ). Этот термин заменил собой «идиопатические генерализованные эпилепсии» (ИГЭ). Лига посчитала, что термин «генетический» более точен, чем «идиопатический». Однако признавалось, что термин ИГЭ сохраняет клиническую ценность (I. E. Scheffer и соавт., 2017). В соответствии с Проектом классификации эпилептических синдромов 2021 г. термин «идиопатические генерализованные эпилепсии» был сохранен, рассматривается как особая подгруппа ГГЭ и объединяет исключительно 4 синдрома: детская абсансная эпилепсия (ДАЭ), юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ), юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) и эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭГСП) (E. Hirsch и соавт., 2021). Эти 4 синдрома отличаются друг от друга возрастом дебюта и основным типом приступов. Однако границы между синдромами ИГЭ могут быть недостаточно четкими и возможна трансформация одного синдрома ИГЭ в другой (например, ДАЭ может трансформироваться в ЮМЭ). Иногда другие синдромы ГГЭ и ГЭФС+ могут напоминать ИГЭ по клиническим проявлениям. Классификация 1989 г. включала еще несколько синдромов, которые в настоящее время не рассматриваются как ИГЭ. Например, такие эпилептические синдромы, как эпилепсия с миоклоническими абсансами и эпилепсия с миоклонией век, также характеризуются генерализованной пик-волновой активностью, но отличаются специфическими типами приступов, которые нехарактерны для 4 синдромов ИГЭ. К тому же эти 2 формы чаще сочетаются с умственной отсталостью.

Если пациент не соответствует полностью критериям одного из 4 синдромов ИГЭ, но у него имеется 1 тип или комбинация из следующих генерализованных типов приступов (абсанс, миоклонический, тонико-клонический и миоклонико-тонико-клонический) в сочетании с генерализованной пик-волновой активностью с частотой 2,5–5,5 Гц на ЭЭГ, в этих случаях следует диагностировать ГГЭ без указания специфического синдрома.

Категория ГГЭ помимо ИГЭ включает пациентов с генерализованными типами приступов и генерализованной пик-волновой активностью частотой 2,5–5,5 Гц на ЭЭГ, которые не отвечают критериям специфического синдрома ИГЭ, а также синдромы, которые имеют те же генетические основы, что и ИГЭ, но могут быть ассоциированы в отдельных случаях с ЭРЭ, такие как миоклонически-атоническая эпилепсия (МАЭ), эпилепсия с миоклоническими абсансами (ЭМА), эпилепсия с миоклонией век (ЭМВ); другие синдромы, такие как миоклоническая эпилепсия младенчества, которые в большей степени соответствуют генерализованной эпилепсии и могут иметь признаки энцефалопатии развития (интеллектуальные нарушения). Кроме того, некоторые случаи генерализованной

эпилепсии с ФС+, при которых регистрируются только генерализованные приступы, могут классифицироваться как ГГЭ. Однако эта категория должна исключать случаи генетической эпилепсии с фебрильными судорогами плюс (ГЭФС+) с наличием фокальных приступов.

Эпидемиология. Доля ИГЭ среди всех форм эпилепсии составляет 15–20 % [5]. Доля генерализованных форм эпилепсии у детей и подростков с впервые возникшим эпилептическим приступом достигает 23–43 % [6]. Из них 53–58 % имеют один из синдромов ИГЭ [7, 8].

Возраст дебюта. Разные синдромы ИГЭ различаются возрастом дебюта. В целом дебют при ИГЭ – от 3 до 25 лет, реже до 40 лет [9, 10].

Эффективность антиэпилептической терапии. У разных форм ИГЭ ответ на терапию АЭП и потребность в длительной терапии различаются. В целом контроль над приступами при ИГЭ с помощью АЭП достигается в 80 % случаев. Выделяют формы ИГЭ с ответом на специфические АЭП и с ответом на АЭП широкого спектра действия в отношении генерализованных приступов. При ГСП особенно эффективен вальпроат, но этот препарат следует с осторожностью назначать женщинам детородного возраста [11, 12]. Блокаторы натриевых каналов и АЭП с ГАМКергическим механизмом действия (карбамазепин, окскарбазепин, эсикарбазепин, фенитоин, тиагабин и вигабатрин) ухудшают течение приступов при ИГЭ, известны случаи провокации (аггравации) абсансов или эпилептического статуса миоклонических приступов при приеме этих препаратов. В отдельных случаях именно аггравация приступов при применении определенных АЭП помогает установить верный диагноз ИГЭ [13–17].

Течение заболевания. Синдромы ИГЭ различаются по вероятности ремиссии и по возрасту ее наступления. Иногда у одного и того же пациента происходит трансформация одного синдрома ИГЭ в другой.

Типы приступов. У пациентов с ИГЭ могут отмечаться один или несколько генерализованных типов приступов (абсансы, миоклонические, тонико-клонические, миоклонико-тонико-клонические приступы). ГСП могут иметь фокальные или асимметричные проявления (например, отведение головы и глаз в сторону), но важно, что эти симптомы возникают уже после потери сознания (в отличие от фокальных приступов).

Миоклонические приступы также могут иметь фокальные или асимметричные проявления. Для части пациентов с ИГЭ характерна фотосенситивность.

Выявление следующих типов приступов исключает диагноз ИГЭ: генерализованные тонические, атонические, миоклонически-атонические, фокальные приступы и эпилептические спазмы.

ЭЭГ-исследование. Фоновая активность ЭЭГ – в пределах возрастной нормы. При ИГЭ на ЭЭГ, чаще при засыпании или при пробуждении, а также во сне регистрируются генерализованные пик-волновые разряды как правило частотой 2,5–5,5 Гц. Разряды часто становятся фрагментированными во время сна и могут иметь фокальное начало. Однако региональные разряды и региональное замедление отсутствуют.

Фотопароксизмальный ответ при РФС у пациентов с ИГЭ регистрируется нечасто, в то время как для некоторых генетических ЭРЭ, а также для затылочных эпилепсий характерна фотосенситивность.

Генерализованные пик-волновые разряды провоцируются гипервентиляцией. При назначении адекватного лечения АЭП в терапевтических дозах генерализованная пик-волновая активность редуцируется.

Нормальная рутинная ЭЭГ не может исключать диагноз ИГЭ при убедительных данных анамнеза и точном описании клинических проявлений (например, дебют миоклонических приступов в определенном возрасте). В этих случаях выявить генерализованный пик-волновой разряд помогает депривация сна или продолженная запись ЭЭГ.

Сопутствующие (коморбидные) состояния. С ИГЭ часто сочетаются расстройства настроения, тревога, СДВГ и трудности обучения. Но при ИГЭ нехарактерны умственная отсталость и сочетание с ЭРЭ.

Генетические исследования. Близнецовые исследования и анализ семейных случаев доказывают генетическую природу ИГЭ [18, 19]. Монозиготные близнецы имеют 100 % конкордантность по изменениям на ЭЭГ в виде генерализованных пик-волновых разрядов и 70 % конкордантность по развитию эпилептических приступов [20, 21].

Несмотря на явную генетическую предрасположенность, открытие патогенных мутаций при ИГЭ происходит медленно. В небольшом числе случаев выявлены моногенные причины. Примерами моногенных форм ИГЭ являются мутации в генах субъединиц рецептора ГАМК (например, *GABRG2*, *GABRA1*) [22, 23] и в гене, кодирующем переносчик глюкозы 1-го типа (*SLC2A1*) [24]. В основе заболевания могут лежать как унаследованные, так и возникшие *de novo* мутации; в последнем случае семейный анамнез неотягощен, однако и в случаях унаследованных мутаций четкий семейный анамнез может отсутствовать, так как ген может иметь неполную пенетрантность. Долгое время считалось, что ИГЭ имеют сложный характер наследования (наиболее вероятен полигенный или мультифакториальный тип наследования в результате влияния внешних факторов).

Таким образом, термин «генетическая эпилепсия» относится к генетической этиологии заболевания, но не идентичен понятию «наследственная эпилепсия». Этот важный аспект нередко не учитывают

в процессе диагностического поиска (I.E. Scheffer и соавт., 2017).

У 3 % пациентов с ИГЭ выявляются микроделеции и микродупликации [25, 26]. Они могут вносить вклад в этиологию заболевания, но не являются основной причиной. Эти генетические нарушения могут иметь семейный характер или возникать *de novo* и существенно повышать риск ИГЭ [27]. В группе пациентов с легкой умственной отсталостью и ИГЭ хромосомопатии составляют до 10 % случаев [28].

Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) дебютирует у ребенка без предшествующих неврологических нарушений в виде ежедневных приступов абсансов, при этом в начале приступа на ЭЭГ регистрируются генерализованные пик-волновые разряды частотой 2,5–4,0 Гц. Абсансы провоцируются гипервентиляцией. Неврологический статус в норме. Психическое развитие обычно не нарушено. Могут отмечаться проявления СДВГ и трудности обучения. Приступы короткие, но могут возникать в виде кластеров. Ремиссия наступает у 60 % детей, обычно в течение 2 лет от дебюта заболевания или в раннем подростковом возрасте.

Эпидемиология. Заболеваемость ДАЭ — 6,3–8,0 случая на 100 тыс. детей в год [29–31], что достигает около 18 % случаев эпилепсии у детей школьного возраста [32].

Клиническая картина. Заболевание дебютирует в возрасте 4–10 лет (диапазон: 2–13 лет) [33–35]. У детей с дебютом в возрасте 10 лет и старше ДАЭ отличается от ЮАЭ частотой абсансов. Диагноз ДАЭ более вероятен в том случае, если типичные абсансы возникают часто, по крайней мере ежедневно. Определенную роль в дифференциальном диагнозе ДАЭ и ЮАЭ играет ЭЭГ. ДАЭ чаще встречается у девочек (60–75 % случаев) [33]. Фебрильные приступы в анамнезе встречаются у 10–15 % детей [36–38]. Неврологический статус и окружность головы в норме.

Если ДАЭ возникают у детей с умственной отсталостью, нужно рекомендовать генетическое исследование. В случае дебюта абсансов до 4 лет, дефицит переносчика глюкозы 1-го типа GLUT1, связанный с патогенными мутациями *SLC2A1*, обнаруживается у 10 % пациентов [24, 39, 40].

Течение заболевания. ДАЭ обычно хорошо отвечает на лечение АЭП, к раннему подростковому возрасту у 60 % пациентов наступает ремиссия [33–35, 41]. У остальных пациентов возможна трансформация в другие синдромы ИГЭ.

Типы приступов. Типичный абсанс характеризуется внезапным нарушением сознания, с остановкой взгляда и обеднением мимики, прерыванием деятельности, с оральными и мануальными автоматизмами или без них, и быстрым возвращением к деятельности, возможна очень кратковременная дезориентация. Продолжительность абсанса обычно составляет 3–20 с,

реже — более 30 с [42–46]. Возможны недержание мочи и потеря контроля над позой. Обычно абсансы возникают несколько раз в день и часто не распознаются. ГСП в редких случаях предшествуют абсансам или развиваются в период частых абсансов при ЮАЭ. Чаще ГСП, возникающие в подростковом возрасте после исчезновения абсансов, могут указывать на трансформацию в другой синдром ИГЭ (например, ЮМЭ, ЮАЭ, ЭГСП) [33].

Миоклонические приступы нехарактерны для ДАЭ, за исключением легкого миоклонуса век при абсансах. Выраженный миоклонус во время приступа (вскидывание обеих верхних конечностей с тонической позой) указывает на редкий тип приступов — миоклонические абсансы, которые наблюдаются при эпилепсии с миоклоническими абсансами.

ЭЭГ-исследование. Фоновая активность в норме. У 21–30 % детей с ДАЭ встречается ритмичная интермиттирующая дельта-активность в затылочных отведениях (OIRDA) [42, 47], имеющая частоту 2,5–4,0 Гц и зубчатый характер (notch-delta). Наблюдаются пароксизмы генерализованной пик-волновой активности с частотой 3 Гц (диапазон 2,5–4,0 Гц), которая во сне может становится фрагментированной. Может создаваться впечатление, что фрагментированная генерализованная пик-волна является региональной или мультирегиональной, однако она не регистрируется постоянно в одной области. По морфологии фокальные пик-волновые разряды сходны с генерализованными. Полипик-волновая активность может наблюдаться во сне или при засыпании, но не во время бодрствования [42, 48]. РФС вызывает появление генерализованной пик-волновой активности у 21 % пациентов [42].

Иктальная ЭЭГ характеризуется регулярной генерализованной пик-волновой активностью частотой 3 Гц (диапазон 2,5–4,0 Гц) в 1-ю секунду абсанса. Дезорганизованные разряды, определяемые как кратковременные (<1 с) либо транзиторные прерывания иктального паттерна или медленные волны различной частоты и морфологии, встречаются значительно реже, чем при ЮАЭ [42]. Как генерализованная пик-волновая активность, так и абсансы провоцируются гипервентиляцией у большинства нелеченых пациентов. Медленные пик-волны (<2,5 Гц) не регистрируются. Если у нелеченого ребенка при гипервентиляции в течение 3 мин не появляются генерализованные спайк-волновые разряды, ДАЭ можно исключить.

Данные *нейровизуализации* при ДАЭ в норме. МРТ следует проводить при наличии атипичных проявлений ДАЭ, резистентности приступов к лечению или при выявлении стойкого регионального замедления на ЭЭГ.

Генетическое исследование не является рутинным методом диагностики при данной форме. Клинические генетические исследования (близнецовые) показали,

что ДАЭ имеет генетическую предрасположенность [18–20], но известно лишь несколько генов, вызывающих предрасположенность к ДАЭ (*GABRG2*, *GABRA1*, *SLC2A1*, а также микроделеция 15p13.3) [22–26, 39]. Генетическое исследование следует рекомендовать, если абсансы дебютируют в возрасте до 4 лет (для исключения, например, *SLC2A1*), если есть атипичные проявления (умственная отсталость, двигательные расстройства, фармакорезистентность, отягощенный семейный анамнез по эпилепсии) [39].

Другие исследования. В типичных случаях проведения других исследований не требуется. При начале заболевания до 4 лет или при наличии атипичных проявлений (умственная отсталость или гиперкинезы), необходимо исключить дефицит переносчика глюкозы 1-го типа (диагноз устанавливается при выявлении низкого уровня глюкозы в СМЖ натощак или с помощью таргетного секвенирования гена *SLC2A1*).

Дифференциальный диагноз:

1. **Другие формы эпилепсии:**

- **Эпилепсия с миоклонией век** характеризуется абсансами с повторяющимися ритмичными быстрыми подергиваниями век, отведением глазных яблок вверх и малозаметным запрокидыванием головы; приступы провоцируются прикрыванием глаз, солнечным светом и фотостимуляцией.
- **Эпилепсия с миоклоническими абсансами** характеризуется абсансными приступами с миоклоническими

подергиваниями в верхних конечностях (с подъемом рук вверх) с частотой эпилептиформных разрядов 3 Гц.

- **Другие генерализованные эпилепсии с атипичными абсансами.** Атипичные абсансы, как правило, сопровождаются более продолжительным нарушением сознания, менее незаметным, более постепенным началом и окончанием и медленной генерализованной пик-волновой активностью на ЭЭГ. Обычно они возникают при эпилептических энцефалопатиях, например СЛГ.
- **Юношеская абсансная эпилепсия** обычно начинается после 10 лет, сопровождается редкими абсансами (возникающими реже, чем ежедневно), более легкой степенью нарушения сознания, высоким риском развития ГСП и статуса абсансов. Регулярность и частота генерализованной пик-волновой активности помогает отличить ДАЭ от ЮАЭ.
- **Фокальные приступы с нарушением сознания** часто характеризуются предшествующей аурой, сопровождаются продолжительным застыванием взгляда (часто 30 с), наличием гиперкинетических проявлений, постиктальной спутанности сознания, сонливости и головной боли. ЭЭГ выявляет региональные изменения.

2. **Неэпилептические состояния:**

- мечтательность;
- невнимательность;
- глазные тики.

Диагностические критерии детской абсансной эпилепсии (ДАЭ) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Приступы: типичные абсансы.

ЭЭГ: разряды генерализованных пик-волн частотой 2,5–4,0 Гц (могут выявляться ретроспективно на предыдущих ЭЭГ).

Настораживающие признаки

Приступы: ГСП, возникающие перед периодом частых абсансов или во время него. Остановка активности продолжительностью >30 с, с постиктальной спутанностью или возбуждением. Абсансы отмечаются не ежедневно у нелеченых пациентов.

ЭЭГ: унилатеральные фокальные спайки, возникающие на нескольких ЭЭГ в динамике. Отсутствие вспышек генерализованных пик-волновых комплексов частотой 2,5–4,0 Гц в ответ на гипервентиляцию у нелеченого пациента, после интенсивного дыхания в течение 3 мин и более. Регистрация на ЭЭГ застывания взгляда без корреляции с изменениями на ЭЭГ у ребенка с генерализованными пик-волновыми комплексами частотой 2,5–4,0 Гц в анамнезе. Стойкое замедление фона ЭЭГ при отсутствии седативных препаратов.

Возраст дебюта: 2–3 года или 11–13 лет.

Развитие пациента до дебюта заболевания: легкие нарушения интеллекта.

Неврологический статус: изменения в неврологическом статусе, исключая сопутствующие нарушения.

Нейровизуализация: изменения при нейровизуализации, исключая сопутствующие изменения.

Критерии исключения

Приступы: любой из перечисленных типов приступов: выраженные миоклонические приступы; выраженные миоклонии век; миоклонические абсансы; атонические приступы; тонические приступы; атипичные абсансы; фокальные приступы с изменением сознания.

ЭЭГ: диффузное замедление основной активности.

Возраст дебюта: до 2 лет и после 13 лет.

Развитие до дебюта: умеренная или выраженная умственная отсталость.

Коморбидные состояния: остановка или регресс развития.

Другие значимые исследования, включая генетические: низкий уровень глюкозы в СМЖ и мутация в гене *SLC2A1* (особенно у детей с задержкой психического развития).

МРТ не является обязательным методом для установления диагноза.

Иктальная ЭЭГ не является обязательным методом для установления диагноза, так как интериктальная запись выявляет генерализованные разряды пик-волновой активности частотой 2,5–3,5 Гц в бодрствовании. Однако у большинства нелеченых пациентов при рутинной ЭЭГ регистрируются абсансы.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз ДАЭ может быть установлен клинически, если отсутствуют настораживающие признаки, пациент отвечает всем другим обязательным критериям и при гипервентиляции наблюдались типичные абсансы.

Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ) характеризуется абсансами, которые обычно возникают реже, чем ежедневно, у нелеченых пациентов и сопровождаются генерализованными пик-волновыми разрядами частотой ≥ 3 Гц (диапазон 3,0–5,5 Гц) у подростков без других неврологических нарушений. ГСП наблюдаются более чем в 90 % случаев, чаще всего начинаются вскоре после дебюта абсансов. Неврологический статус в норме. Психическое развитие обычно в норме, но нередко встречаются проявления СДВГ и трудности обучения, даже при контроле над приступами [52, 53]. Приступы можно контролировать с помощью АЭП, но обычно требуется пожизненное лечение.

Эпидемиология. ЮАЭ встречается реже, чем ДАЭ, составляя 2,4–3,1 % случаев впервые возникшей эпилепсии у детей и подростков [7, 8].

Клиническая картина. Типичный возраст дебюта — от 9 до 13 лет, с диапазоном от 8 до 20 лет. В исключительных случаях дебют возможен во взрослом возрасте [10, 41]. При дебюте в возрасте до 9 лет трудно отличить ЮАЭ и ДАЭ. Для ЮАЭ характерны более поздний возраст дебюта и менее высокая частота абсансов. Изменения ЭЭГ аналогичны при 2 формах, однако OIRDA при ЮАЭ не регистрируется, генерализованные разряды могут быть несколько более частыми и менее регулярными при ЮАЭ, чем при ДАЭ.

Психическое развитие до дебюта заболевания в норме. Фебрильные приступы в анамнезе отмечаются в 6–33 % случаев [19, 49]. Значительные когнитивные нарушения должны настораживать в отношении другого диагноза.

Течение заболевания. ЮАЭ хорошо отвечает на лечение АЭП, но в большинстве случаев после отмены терапии происходит рецидив, поэтому лечение проводится на протяжении всей жизни [41, 50, 51]. Этосуксимид в монотерапии не рекомендуется из-за высокой вероятности ГСП. Следует назначать АЭП с широким спектром действия в отношении генерализованных приступов.

Типы приступов. Патогномоничны абсансы. Внезапно возникает нарушение сознания, взгляд останавливается, мимика обедняется, прерывается деятельность. Иногда отмечаются оральные автоматизмы. Возвращение к прерванной деятельности происходит быстро. Степень нарушения сознания часто менее выражена, чем при ДАЭ [54]. Во время абсансов с неполной потерей сознания пациент может выполнять простые команды, но испытывает трудности при выполнении сложных. Обычная продолжительность приступа — 5–30 с, иногда больше. Частота приступов реже 1 раза в день [41, 54]. Во время абсанса можно отметить едва заметный миоклонус. Статус абсансов встречается примерно у 20 % пациентов [55]. Миоклонические приступы не характерны (исключение составляет едва заметный миоклонический компонент во время

абсанса). При наличии миоклонических подергиваний, особенно по утрам или при недосыпании, следует предполагать ЮМЭ. Выраженный миоклонус во время абсанса предполагает эпилепсию с миоклоническими абсансами. Явные миоклонии век во время абсанса предполагают эпилепсию с миоклонией век.

Других типов приступов при ЮАЭ не отмечается. Остановка взгляда длительностью >30 с или постиктальное нарушение сознания указывают на фокальные приступы с нарушением сознания.

ЭЭГ-исследование. Фоновая активность в норме. Могут регистрироваться разряды генерализованной пик-волновой активности частотой 3–4 Гц (диапазон 3,0–5,5 Гц), которые во сне становятся фрагментированными [43]. Фрагментированные генерализованные пик-волновые разряды могут выглядеть как региональные или мультирегиональные, но не регистрируются постоянно в одной области и по морфологии напоминают генерализованную пик-волновую активность. При депривации сна генерализованные разряды нарастают как во время бодрствования, так и во сне. При ЮАЭ эпилептиформные разряды имеют большую частоту, чем при ДАЭ [44]. Полипик-волновая активность наблюдается преимущественно при засыпании и во сне [43, 48]. У нелеченых пациентов гипервентиляция провоцирует абсансы в 87 % случаев [43]. Если при гипервентиляции генерализованная пик-волновая активность не регистрируется после интенсивного дыхания в течение 3 мин, абсансы маловероятны. РФС провоцирует появление генерализованных пик-волновых разрядов у 25 % пациентов [44]. Медленные пик-волновые разряды ($<2,5$ Гц) не характерны.

Иктальная активность: генерализованная пик-волновая активность частотой 3,0–5,5 Гц возникает в начале абсансов [43, 44]. Дезорганизованные разряды в 8 раз чаще встречаются при ЮАЭ, чем при ДАЭ [43].

Если застывание взгляда возникает без коррелята на ЭЭГ, абсанс можно исключить. Изменения на ЭЭГ во время ГСП сходны с таковыми при ЭГСП.

Данные нейровизуализации в норме. Если клиническая картина и ЭЭГ типичны для ЮАЭ и атипичные проявления отсутствуют, проведение МРТ не требуется. Однако нейровизуализация должна проводиться, если присутствуют атипичные симптомы или фармакорезистентность, или при наличии стойкого регионального замедления на ЭЭГ.

Генетические исследования не являются рутинным методом диагностики при данной форме. Семейный анамнез иногда отягощен случаями ИГЭ [19]. Клинические генетические исследования (близнецовый метод) показали, что ЮАЭ имеет выраженный генетический компонент, нередко в сочетании с ДАЭ [57]. Тип наследования сложный — полигенный в сочетании с влиянием факторов окружающей среды, однако известны редкие моногенные случаи. ЮАЭ может быть

вызвана мутациями в генах *GABRG2*, *GABRA1*, *CACNA1A*, *SLC2A1* и др. [22–26, 28, 39]. Генетические исследования рекомендуются при наличии атипичных симптомов (умственная отсталость, фармакорезистентность). Выраженные когнитивные нарушения исключают диагноз ЮАЭ.

Метаболические и другие лабораторные исследования в диагностике ЮАЭ не показаны.

Дифференциальный диагноз:

1. Другие формы эпилепсии:

- *ДАЭ* обычно начинается в более раннем возрасте, характеризуется ежедневными абсансами и более редким присоединением ГСП.
- *ЮМЭ* отличается наличием миоклонических приступов, которые отсутствуют при ЮАЭ.
- *Эпилепсию с миоклонией век* следует предполагать, если есть повторяющиеся, регулярные или нерегулярные, быстрые трепетания век >4 Гц с отклонением вверх глазных яблок и запрокидыванием головы; приступы бывают очень частыми и провоцируются закрыванием глаз и фотостимуляцией.
- *Эпилепсию с миоклоническими абсансами* отличают абсансы с миоклониями верхнего плечевого пояса, с подъемом рук вверх.
- *ЭГСП*: абсансы отсутствуют.
- *Фокальные приступы с нарушением сознания* обычно отличаются предшествующей аурой, имеют большую продолжительность застывания взгляда (часто >30 с) и постиктальные проявления (спутанность сознания, сонливость, головная боль). ЭЭГ регистрирует региональную эпилептиформную активность.

2. Неэпилептические состояния:

- мечтательность;
- невнимательность;
- глазные тики.

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — наиболее распространенная форма ИГЭ с дебютом в подростковом и взрослом возрасте. Синдром характеризуется миоклоническими приступами и ГСП у людей, не имеющих других неврологических нарушений. Миоклонические приступы обычно возникают вскоре после пробуждения, при переутомлении. Недосыпание — важный провоцирующий фактор. На ЭЭГ регистрируется генерализованная пик-, полипик-волновая активность с частотой >3,0–5,5 Гц. Фотосенситивность при РФС выявляется у 90 % пациентов с ЮМЭ. Обычно требуется пожизненное лечение.

Эпидемиология. Распространенность ЮМЭ — 1–3 случая на 10 тыс. населения [58, 59], что составляет около 9,3 % всех случаев эпилепсии [60].

Клиническая картина. Типичный возраст дебюта — 10–24 года (от 8 до 40 лет). ЮМЭ несколько чаще встречается у лиц женского пола. В 5–15 % случаев ЮМЭ развивается в результате трансформации из ДАЭ [33, 61]. Дебют миоклонических приступов до 8-летнего возраста является критерием исключения для ЮМЭ. Фебрильные приступы в анамнезе встречаются примерно у 4–5 % пациентов [62, 63].

Перинатальный анамнез, развитие и когнитивные функции обычно в норме, хотя встречаются психологические особенности (например, нарушение внимания, темпа деятельности и неуверенность в себе) [64–67].

Диагностические критерии юношеской абсансной эпилепсии (ЮАЭ) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Приступы: типичные абсансы.

ЭЭГ: разряды генерализованных пик-волн частотой 3,0–5,5 Гц (в настоящее время или на предшествующих ЭЭГ).

Настораживающие признаки

Приступы: остановка активности >30 с или наличие постиктальной спутанности или возбуждения. Абсансы чаще 10 раз в день.

ЭЭГ: отсутствие генерализованных пик-волновых комплексов частотой 3,0–5,5 Гц после гипервентиляции у нелеченого пациента после интенсивного дыхания в течение 3 мин и дольше. Персистирующее замедление фона ЭЭГ без приема седативных препаратов.

Развитие пациента до дебюта заболевания: легкие нарушения интеллекта.

Неврологический статус: изменения в неврологическом статусе, исключая сопутствующие нарушения.

Нейровизуализация: изменения при нейровизуализации, исключая сопутствующие нарушения.

Течение заболевания: отсутствие ГСП в динамике у пациентов, не получающих АЭП.

Критерии исключения

Приступы: любой из перечисленных типов приступов: выраженные

миоклонические приступы; выраженные миоклонии век; миоклонические абсансы; атонические приступы; тонические приступы; атипичные абсансы; фокальные приступы с изменением сознания.

ЭЭГ: односторонние фокальные спайки. Диффузное замедление фона.

Застывание взгляда не коррелирует с изменениями ЭЭГ.

Возраст дебюта: до 8 лет и после 20 лет.

Развитие до дебюта: умеренная или выраженная умственная отсталость.

Коморбидные состояния: остановка или регресс развития.

Другие значимые исследования, включая генетические: низкий уровень глюкозы в СМЖ и мутация *SLC2A1*.

МРТ не является обязательным методом для установления диагноза.

Иктальная ЭЭГ не является обязательным методом для установления диагноза, так как интериктальная запись выявляет генерализованные разряды пик-волновой активности частотой 2,5–3,5 Гц в бодрствовании. Однако у большинства нелеченых пациентов при рутинной ЭЭГ регистрируются абсансы.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз ЮАЭ может быть установлен клинически, если отсутствуют настораживающие признаки, пациент отвечает всем другим обязательным критериям и при гипервентиляции наблюдались типичные абсансы.

Прогрессирующее снижение когнитивных функций после дебюта эпилепсии указывает на прогрессирующую миоклоническую эпилепсию. ЮМЭ редко развивается у пациентов с умственной отсталостью. Доля микроделений по данным хромосомного микроматричного анализа составляет около 10 % случаев [28].

У пациентов с ЮМЭ уровень тревожности и депрессии выше, чем в общей популяции [66–68].

Течение заболевания. У 67–92 % пациентов с ЮМЭ эпилептические приступы купируются с помощью адекватно подобранных АЭП [69–72], причем ГСП купируются легче, чем миоклонические.

Частый провоцирующий фактор приступов – недосыпание. Блокаторы натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин) нередко аггравируют миоклонические приступы и абсансы при ЮМЭ [17, 73, 74]. Ламотриджин также может усилить миоклонические приступы в некоторых случаях [75–77]. ЮМЭ, как правило, требует пожизненной терапии [12, 69, 70]. Иногда удается отменить АЭП во взрослом возрасте после длительной ремиссии [70, 72, 78, 79].

Типы приступов. Миоклонические приступы – обязательный критерий заболевания. Чаще они возникают в течение 1-го часа после пробуждения или при усталости. Пациенты не сразу осознают наличие миоклонических приступов. Во многих случаях диагноз устанавливается уже после развития ГСП, а миоклонические приступы диагностируются в дальнейшем ретроспективно. В редких случаях развивается эпилептический статус миоклонических приступов [80, 81]. Миоклонические приступы могут быть односторонними или двусторонними; миоклонические подергивания при этом могут преобладать с одной стороны или в определенных частях тела (чаще в верхних конечностях). Миоклонии нижних конечностей приводят к внезапным падениям. Миоклонические приступы могут возникать рефлекторно, в ответ на фотостимуляцию или определенные движения. При односторонних миоклонических приступах следует исключить структурную фокальную эпилепсию. При эпилепсии с приступами, вызванными чтением, миоклонические приступы возникают исключительно во время чтения. Миоклонии сна, возникающие исключительно во сне, не относятся к эпилептическим приступам. ГСП возникают более чем у 90 % пациентов. Им предшествует серия миоклонических приступов, которые нарастают по частоте и тяжести, что приводит к миоклонико-тонико-клоническому приступу. Приступы этого типа часто возникают при пробуждении или при депривации сна. Частота ГСП непостоянна. Эпилептический статус генерализованных тонико-клонических приступов развивается редко [70, 80]. Девиация головы во время ГСП до нарушения сознания может указывать на фокальный приступ, однако девиация головы после нарушения сознания характерна для ЮМЭ [82–84].

Абсансы возникают в 1/3 случаев [69, 85]. Имеют короткую продолжительность (3–8 с), возникают реже, чем ежедневно, степень нарушения сознания вариabельна, но часто неглубокая (обычно менее глубокая, чем при ДАЭ). Эпилептический статус абсансов развивается редко [80].

Фокальные, генерализованные тонические или атонические приступы нехарактерны для ЮМЭ и являются критерием исключения.

ЭЭГ-исследование. Фоновая ЭЭГ в норме. Генерализованное замедление не наблюдается, кроме постиктального периода ГСП. В интериктальном периоде регистрируется генерализованная пик-волновая активность, как правило в сочетании с генерализованными полипик-волновыми разрядами. Эти изменения обязательны для установления окончательного диагноза, однако диагноз ЮМЭ можно предполагать с большой вероятностью по клиническим проявлениям. Нерегулярные генерализованные пик- и полипик-волновые разряды с частотой $\geq 3,0$ –5,5 Гц наблюдаются как в бодрствовании, так и во сне [43]. Можно спровоцировать появление интериктальной эпилептиформной активности с помощью депривации сна. Во сне разряды фрагментированные и могут выглядеть как региональные или мультирегиональные, однако обычно не выявляются стойко в одной и той же области. Региональная пик- и пик-волновая активность может наблюдаться почти у 20 % пациентов, в основном в лобных отведениях, возможно изменение «фокуса» на ЭЭГ при динамических наблюдениях. Морфология региональной эпилептиформной активности похожа на генерализованный пик-волновой разряд. Если региональное замедление и эпилептиформные разряды постоянно регистрируются в одной области, необходимо исключить фокальную эпилепсию и структурные изменения головного мозга. Хотя у некоторых пациентов с ЮМЭ, не получавших лечения, ЭЭГ бодрствования может быть в норме, при дальнейших записях с депривацией сна, как правило, выявляется генерализованная пик-волновая активность.

Фотопароксизмальный ответ при РФС наблюдается более чем в 1/3 случаев и при тщательном тестировании может быть выявлен у 90 % нелеченых пациентов [86]. РФС может спровоцировать миоклонические приступы, миоклонию век и, в редких случаях, ГСП. Генерализованные пик- и пик-полипик разряды и клинические абсансы могут провоцироваться гипервентиляцией.

Иктальная ЭЭГ не является обязательной для диагностики. Синхронно миоклоническому приступу на ЭЭГ регистрируются генерализованные полипик-волновые разряды, при которых один разряд совпадает с миоклоническим вздрагиванием. Отсутствие генерализованного пик-волнового разряда при миоклонусе свидетельствует о его неэпилептической природе.

Абсансы сопровождаются на ЭЭГ генерализованной полипик-волновой активностью $\geq 3,0$ –5,5 Гц или генерализованным пик-волновым разрядом в начале приступа.

При ГСП иктальная ЭЭГ сопровождается двигательными артефактами. В тонической фазе наблюдаются генерализованные быстрые ритмические разряды, за которыми следуют пик-волновые комплексы и последующие медленные волны, синхронно клоническим вздрагиваниям во время клонической фазы.

В постиктальном периоде ГСП регистрируется нерегулярная медленная активность.

Данные *нейровизуализации* в норме. Если клиническая картина и ЭЭГ типичны для ЮМЭ, проведение нейровизуализации не требуется. МРТ рекомендуют в случаях атипичных симптомов или фармакорезистентности, а также при стойком региональном замедлении на ЭЭГ.

Генетические исследования не являются рутинным диагностическим методом при данной форме. Клинические генетические исследования, включая близнецовые исследования, показали, что при ЮМЭ имеется выраженная генетическая предрасположенность. Семейный анамнез отягощен в некоторых случаях; у родственников в таких семьях встречаются формы ИГЭ, но не обязательно ЮМЭ [19]. У отдельных пациентов описаны патогенные мутации в генах *CACNB4*, *GABRA1*, *GABRD* и *EFHC1* [87]. ЮМЭ не является моногенным заболеванием. Также при микроделециях 15q13.3, 15q11.2 и 16p13.11 вовлекаются аллели, ответственные за предрасположенность к ЮМЭ [25–27].

Метаболические или другие лабораторные исследования при ЮМЭ не проводят.

Дифференциальный диагноз включает прежде всего *другие эпилептические синдромы*:

1. *Миоклоническая эпилепсия младенчества*: миоклонические приступы возникают в возрасте до 3 лет.
2. *Юношеская абсансная эпилепсия*: миоклонические приступы отсутствуют.
3. *ЭГСП*: отсутствуют другие типы приступов кроме ГСП.
4. *Эпилепсия с миоклонией век*: ведущий тип приступов — абсансы с миоклонией век.
5. *Эпилепсия с миоклоническими абсансами*: миоклонические абсансы не наблюдаются при ЮМЭ.
6. *Прогрессирующие миоклонические эпилепсии*: снижение когнитивных функций, постоянный неритмичный миоклонус, замедление фоновой записи ЭЭГ и фотопароксизмальная реакция при низких частотах фотостимуляции (< 3 Гц).
7. *Эпилепсия с приступами, вызванными чтением*: миоклонические приступы возникают исключительно во время чтения.
8. *СЛГ с поздним началом*: тонические приступы и генерализованная быстроволновая активность на ЭЭГ.
9. *Фокальная эпилепсия*: миоклонические приступы или ГСП возникают во сне, а не при пробуждении, в неврологическом статусе и во время приступа можно выявить латерализационные признаки.
10. *Семейная миоклоническая эпилепсия взрослых* (также известная как миоклоническая эпилепсия взрослых с корковым тремором): сходна по проявлениям с ЮМЭ, но сопровождается выраженным корковым тремором конечностей, лица и гортани (дрожание голоса), который усиливается с возрастом.

Диагностические критерии юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Приступы: миоклонические.

ЭЭГ: генерализованная пик-/полипик-волновая активность с частотой 3,0–5,5 Гц (в настоящее время или на предыдущих ЭЭГ).

Настораживающие признаки

Приступы: статус генерализованных судорожных приступов.

Возраст дебюта: 8–9 лет и 25–40 лет.

Когнитивные функции в дебюте: легкие нарушения.

Неврологический статус: потенциально значимые неврологические нарушения (исключая случайные находки).

МРТ: потенциально значимые структурные нарушения (исключая случайные находки).

Критерии исключения

Приступы: миоклонические абсансы, атонические, тонические, атипичные абсансы, фокальные с нарушением сознания, миоклонус преимущественно или исключительно во сне, миоклонус исключительно во время чтения, кортикальный тремор с миоклонусом.

ЭЭГ: тикоидный (поведенческий) миоклонус без корреляции с пик-волновой активностью на ЭЭГ; региональное замедление; устойчивый унилатеральный фокус пик-волновой активности; генерализованная медленная активность острая – медленная волна частотой $< 2,5$ Гц (кроме регистрации данной активности в конце высокочастотного генерализованного разряда); замедление основной активности фона, не связанное с постиктальным периодом.

Возраст дебюта: до 8 лет и после 40 лет. При трансформации ДАЭ в ЮМЭ возможен дебют абсансов до 8 лет, но не ГСП!

Когнитивные функции в дебюте: умеренные или выраженные нарушения.

Течение заболевания: прогрессирующее снижение когнитивных функций; нарастание миоклонуса с нарушением двигательных функций.

МРТ не является обязательным методом для установления диагноза.

Иктальная ЭЭГ не является обязательным методом для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз ЮМЭ может быть установлен при отсутствии настаораживающих признаков и критериев исключения, при наличии обязательных критериев.

Этот тремор часто ошибочно принимают за ятрогенный, связанный с приемом вальпроата или ламотриджина. Помимо миоклонических приступов у 15–100 % пациентов отмечаются ГСП [89].

Неэпилептические расстройства (на ЭЭГ в момент миоклоний икctalные паттерны не регистрируются):

1. **Миоклонии сна** часто возникают во сне у здоровых людей.
2. **Периодические движения конечностей во сне** — стереотипные движения в состоянии покоя или во сне. В отличие от ЮМЭ, эти проявления отсутствуют при активных движениях в бодрствовании и наиболее выражены в ногах.
3. **Проприоспинальный миоклонус** — редкое заболевание, встречающееся у людей среднего возраста, проявляется в виде миоклоний, возникающих в период релаксации перед сном и вызывающих нарушение сна (выраженную бессонницу) [90]. Миоклоническая активность начинается в мышцах туловища и конечностей и медленно распространяется от центра рострально и каудально. Подергивания исчезают во время сна.
4. **Неэпилептические приступы**: у пациентов с психогенными неэпилептическими приступами, функциональными неврологическими расстройствами или двигательными нарушениями также могут возникать подергивания, которые без ЭЭГ трудно отличить от миоклонических приступов [91].
5. **Метаболические, токсические, нейродегенеративные** (болезнь Альцгеймера) или **генетические** (трисомия 21) **энцефалопатии**: эти состояния обычно проявляются спутанностью сознания, деменцией и генерализованным или фокальным негативным или активным миоклонусом.

Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭГСП) (первоначальное название: эпилепсия с приступами *grand mal* при пробуждении) — частый синдром ИГЭ, характеризующийся генерализованными судорожными (тонико-клоническими) приступами (ГСП) различной степени тяжести и частоты, с дебютом во II–III декаде жизни. Приступы обычно провоцируются недосыпанием. Других типов приступов при этой форме не бывает. ЭЭГ выявляет генерализованную пик- или полипик-волновую активность с частотой $\geq 3,0$ –5,5 Гц. Ремиссия (без терапии) наступает редко, обычно требуется пожизненное лечение.

Эпидемиологические данные ограничены. По данным одного исследования, на ЭГСП приходится треть случаев ИГЭ с дебютом в подростковом возрасте [50].

Клиническая картина. Типичный возраст дебюта — 10–25 лет (у 80 % первый ГСП возникает на 2-м десятилетии жизни), диапазон от 5 до 40 лет. Приступы дебютируют в среднем на 2 года позже, чем при ЮАЭ и ЮМЭ [50, 54]. Четкие различия по полу отсутствуют.

Ранний анамнез и развитие в норме. Возможны фебрильные приступы в анамнезе. Когнитивные функции обычно в норме, могут встречаться нарушения в определенных сферах (внимание, принятие решений). Чаще, чем в общей популяции, распространены тревога и депрессия. ЭГСП может возникать у людей с умственной отсталостью, в этих случаях показаны генетические исследования для исключения микроделений.

Течение заболевания. Приступы возникают редко, иногда раз в год и реже. Требуется пожизненный прием АЭП. Депривация сна, усталость, употребление алкоголя повышают риск развития приступа [92]. Как правило, приступы хорошо контролируются с помощью АЭП [92].

Типы приступов. ГСП — обязательный тип приступов для этого эпилептического синдрома. ГСП, как правило, развивается в течение 2 ч после пробуждения, но может возникнуть и в другое время, как в бодрствовании, так и во сне. Другие типы приступов (абсансы, миоклонические приступы) нехарактерны и требуют пересмотра диагноза (например, ЮАЭ, ЮМЭ).

ЭЭГ-исследование. Фоновая ЭЭГ в норме. Генерализованное замедление наблюдается только в постиктальном периоде. Региональное замедление, постоянно регистрирующееся в одной области, указывает на структурные изменения и исключает эпилепсию с изолированными ГСП.

Интериктальная генерализованная пик-полипик-волновая активность с частотой $\geq 3,0$ –5,5 Гц во сне наблюдается у 50 % пациентов. Может отмечаться фотопароксизмальная реакция. Во сне разряды часто становятся фрагментированными и могут выглядеть как региональные или мультирегиональные, но локализация «очага» не постоянная. Межприступная эпилептиформная активность усиливается при депривации сна. Фрагменты региональной пик-волновой активности в редких случаях могут стойко регистрироваться в одной области, однако в таких случаях следует исключать структурную фокальную эпилепсию. Медленная пик-волновая активность ($< 2,5$ Гц) не регистрируется.

Иктальная ЭЭГ: во время ГСП на ЭЭГ регистрируются двигательные артефакты; в тонической фазе наблюдаются генерализованные быстрые ритмичные разряды; разряды острая — медленная волна могут возникать синхронно с клоническими подергиваниями. В постиктальном периоде может регистрироваться нерегулярное замедление.

Данные нейровизуализации в норме. Если клиническая картина и ЭЭГ типичны, нейровизуализация не проводится. Тем не менее применение методов нейровизуализации рекомендовано при атипичных проявлениях, фармакорезистентности, стойком региональном замедлении на ЭЭГ.

Генетические исследования не относятся к рутинным методам диагностики при данной форме.

Диагностические критерии эпилепсии с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭГСП) по Проекту классификации эпилептических синдромов 2021 г. (ILAE Guidelines, 2021)

Обязательные критерии

Приступы: генерализованные тонико-клонические.

ЭЭГ: разряды генерализованных пик-/полипик-волн частотой 3,0–5,5 Гц (в настоящее время или на предыдущих ЭЭГ).

Настораживающие признаки

Возраст дебюта: 5–9 лет и 26–40 лет.

Развитие до дебюта заболевания: легкие нарушения интеллекта.

Неврологический статус: изменения в неврологическом статусе, исключающие сопутствующие нарушения.

Нейровизуализация: изменения при нейровизуализации, исключающие сопутствующие нарушения.

Критерии исключения

Приступы: миоклонико-тонико-клонические (типичны для ЮМЭ). Любые другие, кроме ГСП.

ЭЭГ: региональное замедление и постоянные региональные эпилептиформные разряды. Генерализованные медленные пик-волны <2,5 Гц (за исключением

окончания эпилептиформного разряда более высокой частоты). Диффузное замедление основной активности, не связанное с постиктальным периодом.

Возраст дебюта: до 5 лет и после 40 лет.

Развитие до дебюта: выраженная умственная отсталость.

Нейровизуализация: патологические изменения по данным МРТ, имеющие отношение к заболеванию.

Течение заболевания: прогрессирующие когнитивные нарушения.

МРТ не является обязательным методом для установления диагноза в каждом из случаев, однако исследование должно быть проведено при наличии настаораживающих признаков или подозрения о структурных нарушениях на основании клинических данных.

Иctalная ЭЭГ не является обязательным методом для установления диагноза.

Синдром без лабораторного подтверждения: в ситуациях, когда возможности применения других методов диагностики ограничены (в странах с ограниченными диагностическими возможностями), диагноз не может быть установлен без интериктальной ЭЭГ, демонстрирующей генерализованные пик-волновые разряды, так как фокальное начало не может быть исключено без данных ЭЭГ.

У родственников I степени родства анамнез по эпилепсии отягощен примерно в 12 % случаев [50]. Как и при всех формах ИГЭ, у больных эпилепсией родственников диагностируются синдромы ИГЭ или ГГЭ. Если приступы фармакорезистентны, показан хромосомный микроматричный анализ для поиска микроделений или микродупликаций.

Метаболические и другие лабораторные исследования при эпилепсии с изолированными ГСП не показаны.

Дифференциальный диагноз включает прежде всего другие эпилептические синдромы:

1. *Юношеская миоклоническая эпилепсия* отличается миоклоническими приступами в анамнезе.
2. *Юношеская абсансная эпилепсия* отличается абсансами в анамнезе.
3. *ФС+* следует исключать, если в анамнезе есть фебрильные приступы, продолжающиеся после 6 лет, в сочетании с афебрильными ГСП или без них [93].

Неэпилептические расстройства (в записях иктальных ЭЭГ отсутствует эпилептиформная активность):

1. *Психогенные неэпилептические приступы* — один из наиболее частых имитаторов ГСП. Отмечается сохранение сознания, асинхронность движений конечностей, отсутствие ригидности всего тела на протяжении всего эпизода, отмечаются движения тазом, повороты головы и тела из стороны в сторону [94, 95].
2. *Обморок (синкопальные состояния) с двигательными проявлениями*: кратковременные тонические и клонические проявления могут ошибочно интерпретироваться как тонико-клонический приступ. Однако обморок можно дифференцировать на основании условий его возникновения и короткой продолжительности моторных проявлений с быстрым разрешением [96]. При обмороке

прикусывание языка случается редко, но иногда возникает недержание мочи.

Заключение. Исторически категория ИГЭ включала ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ и ЭГСП. Согласно классификации ILAE 2017 г., термин «генетическая генерализованная эпилепсия» должен применяться для обозначения большего числа эпилептических синдромов с генерализованными типами приступов и генерализованными разрядами пик-волна, предположительно генетической этиологии. Однако ИГЭ и ГГЭ не являются синонимами. В настоящее время принято решение выделять ИГЭ среди форм ГГЭ как отдельную подгруппу, имеющую общий прогноз и терапевтические подходы. Диагностика ИГЭ имеет важное значение, так как правильно установленный диагноз позволяет определить правильную тактику терапии, избежать ненужных исследований, оптимально подобрать АЭП и определить прогноз. Признание ИГЭ (ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ и эпилепсии с изолированными ГСП) в качестве особой группы ГГЭ важно с точки зрения прогноза и терапевтического подхода.

Поскольку спор о применении терминов ИГЭ и ГГЭ продолжается, в соответствии с Проектом классификации эпилептических синдромов 2021 г. четко определено, что ИГЭ является отдельной подгруппой внутри ГГЭ, и термин ИГЭ следует относить строго к 4 эпилептическим синдромам (ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ, ЭГСП).

Список литературы находится в редакции и предоставляется по требованию.

Обсуждение

Огромным достоинством Проекта является классификация всех синдромов по возрасту дебюта. Впервые в истории эпилептологии дана подробнейшая характеристика всех синдромов; представлены обязательные

критерии,стораживающие признаки и критерии исключения. Введено много новых терминов: «синдромы в развитии», «энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ)», «генетические генерализованные эпилепсии (ГГЭ)», «спайк-волновая активация во сне (СВАС)» и многие другие. В идентификации синдромов задействованы подробные клинические критерии, а также широкий арсенал современных методов обследования: ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг, МРТ, генетические исследования последнего поколения (NGS), некоторые лабораторные тесты.

Вместе с тем есть отдельные положения, с которыми мы не можем согласиться, которые требуют уточнения, а в ряде случаев — нецелесообразны или имеют большие сложности с переводом на русский язык.

1. Лига окончательно изъяла фамилии первооткрывателей синдромов из классификации и сообщила, что более не будет присваивать имена ученых новым синдромам. Конечно, это очень обидно, тем более что многих из них мы знаем лично, и это история эпилептологии. Кроме того, в нашу повседневную жизнь очень прочно вошли «синдром Веста», «синдром Дозе», «синдром Панайотопулоса» и другие эпонимные синдромы, и произносить вместо них длинные названия не так комфортно. Вместе с тем следует понимать, что название синдрома по основному типу приступов, особенно для молодых врачей, достаточно четко характеризует «ядро» клинической картины заболевания, в отличие от имени автора. Например, синдром инфантильных спазмов — вместо синдрома Веста; миоклонически-атоническая эпилепсия — вместо синдрома Дозе; возрастзависимая фокальная эпилепсия детства с вегетативными приступами — вместо синдрома Панайотопулоса.

2. Название синдромов в классификации, впрочем как и название эпилептических приступов в классификации приступов, звучит очень сложно и длинно. Особенно это касается ВЗФЭД. Например, возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия), или возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами (синдром Панайотопулоса), или детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами (затылочная эпилепсия Гасто), или ранняя младенческая энцефалопатия развития и эпилептическая (ранее — синдромы Отахара и Айкарди). Безусловно, в официальной медицинской литературе, научных сообщениях и при формулировании диагноза необходимо использовать точное название синдрома по классификации. Однако в повседневной медицинской практике никто из врачей не будет называть роландическую эпилепсию, произнося не 2, а 6 или даже 8 слов: ВЗЭ-ЦТС, ВЗФЭД-ЦТС.

3. Спорным является подробное описание Лигой «упрощенных» диагностических процедур для стран

«имеющих ограниченный доступ к диагностическим ресурсам». Очевидно, что это «реверанс» в сторону «бедных» стран мира. Однако одна и та же фраза о возможности диагностики целого ряда эпилептических синдромов («синдромы без лабораторного подтверждения») только по клинике, без применения даже рутинной ЭЭГ, не говоря уже о нейровизуализации, не является правильной и может привести к фатальным диагностическим ошибкам. Россия не относится к данным странам, и в настоящее время мы можем проводить практически все диагностические исследования при эпилепсии, которые применяются в мире.

4. Сложная дискуссионная проблема — перевод англоязычного термина «самолимитированные эпилепсии», которые ранее относились к идиопатическим фокальным формам. Термин «идиопатическая» Лига изъяла применительно к фокальным эпилепсиям детского возраста. Мы предпочитаем в русскоязычной литературе использовать термин «возрастзависимые фокальные эпилепсии детства (ВЗФЭД)». Термин «самолимитированная эпилепсия» — очень неудобный во врачебной практике. Установление диагноза «самолимитированной эпилепсии» означает, что она «перерастет» и закончится без лечения, что априори не является верным в 100 % случаях; кроме того, нельзя исключать диагностические ошибки. В связи с этим мы рекомендуем в клинической практике оставить более «нейтральный» термин, но с тем же значением — «возрастзависимая эпилепсия», который и звучит лучше на русском языке.

5. Очень спорным и, с нашей точки зрения, нецелесообразным является изъятие из классификации синдромов Ландау—Клеффнера, псевдо-Леннокса и энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (ЭЭСМ). Эти 3 синдрома объединены в один: энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне (ЭРЭ-СВАС). Данные синдромы имеют ряд общих черт: признаки энцефалопатии развития и эпилептической, а также «значительное» нарастание спайк-волновой активности в медленном сне. Однако в большинстве случаев — это четко очерченные самостоятельные заболевания с уникальными клинико-электроэнцефалографическими критериями. При синдроме псевдо-Леннокса имеется катастрофическое нарастание частоты фокальных и «псевдогенерализованных» приступов, а при синдромах Ландау—Клеффнера и ЭЭСМ обычно отмечаются нечастые приступы или даже их отсутствие. Выраженность феномена СВАС на ЭЭГ минимальна и временна при синдроме псевдо-Леннокса, но максимальна и постоянна при ЭЭСМ. Кроме того, уникальна специфика нарушения высших психических функций: при ЭЭСМ — глобальное и тяжелое нарушение, при синдроме Ландау—Клеффнера доминируют корковые нарушения речи,

а при синдроме псевдо-Леннокса нарушения когнитивных функций не столь тяжелые и в ряде случаев обратимые. Лига предлагает некоторые «уступки», как, например, «ЭРЭ-СВАС с транзиторной трансформацией в синдром Ландау—Клеффнера». Но почему просто не установить синдром Ландау—Клеффнера? Все 3 указанных синдрома имеют различное течение и исход как по эпилептическим приступам, так и по характеру и степени выраженности когнитивных нарушений; в связи с этим их следует рассматривать как отдельные синдромы одной группы, как, например, возрастзависимые фокальные эпилепсии (4 разных синдрома, а не 1).

6. Лига при обозначении группы энцефалопатий в классификации синдромов практически везде применяет комбинированный термин «энцефалопатия развития и эпилептическая (ЭРЭ)». С нашей точки зрения, это прогрессивный термин, который отражает суть нарушений высших психических функций у большинства пациентов. Вместе с тем употребление понятия ЭРЭ во всех случаях как комбинированного нарушения (связанного с этиологией + в результате самой эпилепсии) неверно, так как у некоторых больных эпилепсий когнитивные, речевые, психические и двигательные расстройства обусловлены либо только этиологическим фактором (например, генетическим синдромом), либо только эпилепсией (например, синдромы с гипсаритмией или СВАС на ЭЭГ). Кроме того, «процентный вклад» энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии в развитие тяжелых нарушений у пациентов может быть совершенно различным. Это требует уточнения при синдромах, сопровождающихся энцефалопатией.

7. Лига очень легко «жонглирует» понятиями «генерализованный» и «фокальный» применительно как к приступам, так и к данным ЭЭГ. Мы являемся сторонниками «классического» подхода академика В.А. Карлова и Х.-О. Людерса. Термин «генерализованный» означает первично-генерализованный (кортико-таламо-кортикальный) приступ и билатерально-синхронные изменения на ЭЭГ, одновременно захватывающие все отведения от обеих гемисфер. Поэтому вызывают удивление термины Лиги «генерализованные приступы» у больных ВЗЭ-ЦТС (роландической эпилепсией) или «генерализованные ЭЭГ-паттерны» при структурных фокальных эпилепсиях. В первом случае это билатеральные судорожные приступы, а во втором — диффузные ЭЭГ-нарушения. Кроме того, согласно концепции Людерса, термин «фокальные» относится к приступам, а в описании ЭЭГ следует использовать слово «региональные» и «мультирегиональные». Данный подход должен быть унифицирован с целью избежания терминологической путаницы.

8. В Классификации 2017 г. термин «идиопатическая» генерализованная эпилепсия был заменен на «генетическая». Это было сделано, поскольку «идиопатический» происходит от древнегреческого слова

в значении «собственный, сам по себе», т.е. с позиции современных знаний «идиопатический» подразумевает «генетический». На первый взгляд, это правильно. Но вместе с тем в результате такого обобщения в одном разделе оказались бывшие идиопатические эпилепсии, обладающие доброкачественным течением (нормальным неврологическим статусом и развитием), и генетические эпилептические энцефалопатии с нарушением развития и прогрессирующим течением.

9. Многие ведущие эпилептологи высказались за жизнеспособность термина ИГЭ в отношении к 4 эпилептическим синдромам (ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ и эпилепсии с изолированными ГСП). Таким образом, ИГЭ стали подразделом ГГЭ. Выделение ИГЭ в структуре ГГЭ важно с точки зрения прогноза и терапевтического подхода. Эти 4 синдрома отличаются друг от друга возрастом дебюта и основным типом приступов. Однако границы между синдромами ИГЭ размыты, к тому же может происходить трансформация одного синдрома ИГЭ в другой (например, ДАЭ может трансформироваться в ЮМЭ).

10. Такие эпилептические синдромы, как эпилепсия с миоклоническими абсансами и эпилепсия с миоклонией век также характеризуются генерализованной пик-волновой активностью, но отличаются специфическими типами приступов, которые не являются частью 4 ИГЭ. К тому же эти 2 формы чаще сочетаются с умственной отсталостью.

11. Для ИГЭ обязательным является проведение видео-ЭЭГ-мониторинга с верифицированием иктальной активности (в тех случаях, когда это возможно).

12. МРТ при всех 4 синдромах ИГЭ в норме, однако МРТ следует проводить в целях дифференциального диагноза. Лабораторные исследования не помогают в диагностике ИГЭ. Однако если пациент получает АЭП, важно периодически определять его концентрацию в крови, а также отслеживать уровень печеночных ферментов или функцию почек для своевременного выявления побочных эффектов.

13. Крайне сложным является вопрос молекулярно-генетической диагностики. Очевидно, что синдром, классифицированный как ГГЭ, должен иметь известную генетическую причину. Но Лига не рекомендует обязательную генетическую диагностику пациентам с ИГЭ, так как: 1) по неизвестным причинам доступные ныне исследования не выявляют патологических мутаций; 2) выявление мутаций не меняет подходов к терапии и прогноза. Мы считаем, что такой подход неверен. В настоящее время мы не всегда можем верифицировать ответственный ген или группу генов, но следует проводить генетические исследования (такие как секвенирование генома или экзома) для накопления знаний о причинах ИГЭ, а также для разработки возможной таргетной терапии.

ОСНОВНАЯ ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА ПО ТЕМЕ СТАТЬИ / MAIN CITED LITERATURE ON THE TOPIC OF THE ARTICLE

1. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–85.
2. Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord* 2015;17(2):117–23.
3. Caraballo R.H., Cersósimo R.O., Fejerman N. Late-onset, “Gastaut type”, childhood occipital epilepsy: an unusual evolution. *Epileptic Disord* 2005;7(4):341–6.
4. Caraballo R., Koutroumanidis M., Panayiotopoulos C.P., Fejerman N. Idiopathic childhood occipital epilepsy of gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies. *J Child Neurol* 2009;24(12):1536–42.
5. Doose H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disord* 2000;2(Suppl 1):45–9.
6. Doose H. EEG in childhood epilepsy. Hamburg: John Libbey, 2003. Pp. 191–243.
7. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82.
8. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522–30.
9. Fisher R.S., Cross J.H., D’Souza C. et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531–42.
10. Gómez-Porro P., Serrano A.A., Toledano R. et al. Genetic (idiopathic) generalized epilepsy with occipital semiology. *Epileptic Disord* 2018;20(5):434–9.
11. Hirsch E., French J., Scheffer I. et al. Definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position Paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2021.
12. Hirsch E., French J., Scheffer I. et al. ILAE Definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Available at: <https://www.ilae.org/files/dmfile/IGEFINALApril2.pdf>.
13. Lee Y.J.H., Kang H.C., Lee J.S. et al. Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox–Gastauts. *Pediatrics* 2010;125(1):e58–66.
14. Lüders H.-O., Acharya J., Baumgartner C. et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998;39:1006–13.
15. Lüders H.-O., Akamatsu N., Amina S. et al. Critique of the 2017 epileptic seizure and epilepsy classifications. *Epilepsia* 2019;60(6):1032–9.
16. Mayo S., Gómez-Manjón I., Fernández-Martínez F.J. et al. Candidate genes for Eyelid Myoclonia with Absences, review of the literature. *Int J Mol Sci* 2021;22:5609. DOI: 10.3390/ijms22115609.
17. Marco P., Tassinari C.A. Extreme Somatosensory Evoked Potential (ESEP): An EEG sign forecasting the possible occurrence of seizures in children. *Epilepsia* 1981;22(5):569–75.
18. Panayiotopoulos C., Bureau M., Caraballo R. et al. Idiopathic focal epilepsies in children. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th edn with video. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 217–254.
19. Pressler R.M., Cilio M.R., Mizrahi E.M. et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia* 2021;62:615–28.
20. Proposed Classification and Definition of Epilepsy Syndromes. Available at: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/proposed-classification-and-definition-of-epilepsy-syndromes>.
21. Riney K., Bogacz A., Somerville E. et al. ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with Onset at a Variable Age: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Available at: https://www.ilae.org/files/dmfile/Riney_VariableAges_7Apr21.pdf.
22. Sadleir L.G., Vears D., Reganet B. al. Family studies of individuals with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia* 2012;53(12):2141–8.
23. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512–21.
24. Specchio N., Wirrell E.C., Scheffer I.E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2021.
25. Specchio N., Wirrell E.C., Scheffer I.E. et al. ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with Onset in Childhood: Position Paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Available at: <https://www.ilae.org/files/dmfile/CHILDApril6withfigs.pdf>.
26. Tarta-Arsene O., Pieper T., Hartlieb T. et al. Overrepresentation of age-related epileptiform discharges in children with hemispheric epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2015;56(Suppl S1):249.
27. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I.E. et al. Methodology for Classification and Definition of Epilepsy Syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Available at: <https://www.ilae.org/files/dmfile/Syndrome-MethodologyFINALMARCH29.pdf>.
28. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I. et al. Methodology for Classification and Definition of Epilepsy Syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2021.
29. Zuberi S.M., Wirrell E., Yozawitz E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes in the neonate and infant: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2021.
30. Zuberi S.M., Wirrell E., Yozawitz E. et al. ILAE Classification & Definition of Epilepsy Syndromes in the Neonate and Infant: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Available at: https://www.ilae.org/files/dmfile/Neonatal_Infantile_Finalapril5.pdf.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>

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.

Статья поступила: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

Article submitted: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.