

Динамика ведения моногенных эпилепсий и энцефалопатий развития и эпилептических в реальной клинической практике

О.А. Рахманина¹, И.В. Волков², Т.Р. Томенко^{3, 4}, О.И. Шестакова⁵, О.К. Волкова^{2, 6}

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ООО «Сибнейромед»; Россия, 630091 Новосибирск, ул. Вокзальная магистраль, 5;

³ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»; Россия, 620144 Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113;

⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

⁵ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12;

⁶ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 3

Контакты: Ольга Александровна Рахманина olga-rakh@yandex.ru

Введение. Не вызывает сомнений, что генетическое тестирование должно быть одним из основных исследований в современной клинической диагностике эпилептических синдромов.

Цель исследования – описать и сравнить спектр выявляемых генных мутаций у пациентов с эпилепсиями и энцефалопатиями развития и эпилептическими (ЭРЭ) за последние 3 года клинической практики неврологов-эпилептологов, включая анализ диагностированных эпилептических синдромов, сроков установления этиологического диагноза, вариантов и эффективности лечения.

Материалы и методы. Проведено мультицентровое ретроспективное исследование с включением пациентов любого возраста и пола с эпилепсией или ЭРЭ (с обязательным наличием эпилептических приступов) и верифицированными генными мутациями. Анализ выполнялся по состоянию на 2020 и 2023 г. За 3-летний период число поступивших в исследование данных выросло и составило 100 и 205 пациентов соответственно, 87–90 % из которых – дети до 18 лет.

Результаты и обсуждение. За 3-летний период количество генов с мутациями выросло с 67 до 98 вариантов. Однозначным лидером остаются мутации в гене *SCN1A*. На практике в 2 раза увеличилось количество направлений на полногеномное секвенирование – с 9 до 18,6 % и доля пациентов с подтверждением мутации секвенированием по Сэнгеру – с 32 до 50,7 %. До 68 % пациентов с подтвержденной генной мутацией составляют пациенты с тем или иным вариантом ЭРЭ. Подходы к терапии противоэпилептическими препаратами не претерпели значимых изменений, но несколько снизился объем альтернативных методов – с 52 до 45 %, при наметившейся тенденции к росту эффективности терапии (увеличение доли пациентов с отсутствием приступов с 46 до 54 %).

Выводы. Аналитическая обработка и расширение опыта в этиологической диагностике моногенных эпилепсий и ЭРЭ отражаются на более целевом подборе и эффективности терапии в данной категории пациентов.

Ключевые слова: эпилепсия, энцефалопатия развития и эпилептическая, генные мутации, секвенирование

Для цитирования: Рахманина О.А., Волков И.В., Томенко Т.Р. и др. Динамика ведения моногенных эпилепсий и энцефалопатий развития и эпилептических в реальной клинической практике. Русский журнал детской неврологии 2024;19(4):10–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-10-19>

Dynamics of management of monogenic epilepsies, developmental and epileptic encephalopathies in routine clinical practice

O.A. Rakhmanina¹, I.V. Volkov², T.R. Tomenko^{3, 4}, O.I. Shestakova⁵, O.K. Volkova^{2, 6}

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Sibneiromed LLC; 5 Vokzalnaya Magistral St., Novosibirsk 630091, Russia;

³European medical center "UMMC-Health" LLC; 113 Sheinkmana St., Yekaterinburg 620144, Russia;

⁴Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;

⁵Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Lenina St., Omsk 644099, Russia;

⁶Children's City Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 3 Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia

Contacts: Olga Aleksandrovna Rakhmanina olga-rakh@yandex.ru

Background. There is no doubt that genetic testing should be one of the main studies in modern clinical diagnosis of epileptic syndromes.

Aim. To describe and compare the spectrum of detected gene mutations in patients with epilepsy and developmental and epileptic encephalopathies (DEE) over the last 3 years of clinical practice of neurologists-epileptologists, including: analysis of diagnosed epileptic syndromes, timing of etiological diagnosis, treatment options and effectiveness.

Materials and methods. A multicenter retrospective study including patients of any age and gender with epilepsy or DEE (with the obligatory presence of epileptic seizures) and verified gene mutations. The analysis was carried out as of 2020 and 2023. Over a three-year period, the number of data received in the study increased and amounted to 100 and 205 patients, respectively, 87–90 % of whom were children under 18 years of age.

Results and discussion. Over a three-year period, the number of genes with mutations increased from 67 to 98 variants. The clear leader remains mutations in the *SCN1A* gene. In practice, the number of referrals for whole exome sequencing has doubled from 9 to 18.6 % and the proportion of patients with mutation confirmation by Sanger sequencing has doubled from 32 % to 50.7 %. Up to 68 % of patients with a confirmed gene mutation are patients with one or another variant of DEE. Approaches to therapy with antiepileptic drugs have not undergone significant changes. But the volume of alternative methods decreased slightly from 52 to 45 %, with an emerging trend toward an increase in the effectiveness of therapy (an increase in the percentage of patients with no seizures from 46 to 54 %).

Conclusion. Analytical processing and expansion of experience in the etiological diagnosis of monogenic epilepsies and DEE is reflected in a more targeted selection and effectiveness of therapy for this category of patients.

Keywords: epilepsy, developmental and epileptic encephalopathy, gene mutations, sequencing

For citation: Rakhmanina O.A., Volkov I.V., Tomenko T.R. et al. Dynamics of management of monogenic epilepsies, developmental and epileptic encephalopathies in routine clinical practice. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(4):10–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-10-19>

Введение

Не вызывает сомнений, что генетическое тестирование должно быть одним из основных исследований в современной клинической диагностике эпилептических синдромов [7, 14]. В России отмечается значительное увеличение числа генетических исследований при эпилепсии [3]. Считается, что интерпретация результатов должна проводиться в сотрудничестве с генетиками, если только лечащий невролог не имеет достаточного опыта и понимания генетики [2, 7, 17, 18]. Российская практика показывает, что ведение этих пациентов, включая выбор и интерпретацию генетического тестирования, часто ложится на плечи неврологов-эпилептологов [10]. С точки зрения практики это является неизбежным и логичным. Во-первых, решение вопроса, какой именно из методов молекулярно-генетического анализа в настоящее время является наиболее информа-

тивным и выгодным, зависит от поставленной клинической задачи [4]. Во-вторых, действительно, генетика эпилепсии смещается от чисто научного поиска причинных генов к реальной клинической практике, которая использует ее на этапе диагностики, помогает в реализации таргетной терапии и определения прогноза [4–6, 12, 21]. Нами уже публиковались первичные результаты мультицентрового опыта неврологов-эпилептологов по этиологической диагностике и эффективности лечения пациентов с моногенными эпилепсиями и эпилептическими энцефалопатиями [10]. Но данная работа была продолжена, и за последние годы число пациентов с необходимыми данными увеличилось более чем в 2 раза.

Цель исследования — описать и сравнить спектр выявляемых генных мутаций у пациентов с эпилепсиями и энцефалопатиями развития и эпилептическими (ЭРЭ) за последние 3 года клинической практики неврологов-

эпилептологов, включая анализ диагностированных эпилептических синдромов, сроков установления этиологического диагноза, вариантов и эффективности лечения.

Материалы и методы

Организовано мультицентровое описательное ретроспективное исследование. В него включались пациенты любого возраста и пола с эпилепсией или ЭРЭ (с обязательным наличием эпилептических приступов) и верифицированными генными мутациями. Эпилептологи из городов Российской Федерации (Тюмень, Новосибирск, Екатеринбург, Омск) через удаленный доступ заполняли специально разработанную таблицу в Microsoft Excel. Таблица содержала обезличенные данные о возрасте, поле пациентов, гены, в которых выявлена мутация, тип мутации, клиническую значимость, способ выявления, наличие подтверждения по Сэнгеру, диагностированный эпилептический синдром, возраст дебюта эпилептических приступов и возраст выявления мутации, типы приступов, данные о методах лечения, их эффективности и другие. Сбор данных стартовал в 2018 г., а анализ таблицы проводился по состоянию на 2020 и 2023 г. За 3-летний период число поступивших в исследование данных выросло и составило 100 и 205 пациентов соответственно (табл. 1).

Достоверность различий оценивалась по критерию χ^2 Пирсона для качественных и критерию Манна–Уитни для количественных признаков, при значении $p \leq 0,05$. Значения количественных признаков, представленные медианой, сопровождаются указанием 25-го и 75-го квартилей.

Результаты

В 2020 г. у 100 пациентов выявлено 67 вариантов генов с мутациями, в то время как к 2023 г. при двукратном увеличении числа пациентов количество генов с мутациями увеличилось в 1,5 раза и составило 98 вариантов. Значительная часть мутаций (2020 г. — 44 %; 2023 г. — 34 %) встречалась однократно. Однако спектр лидирующих генов с мутациями остается достаточно стабильным (табл. 2). Однозначным лидером остаются мутации в гене, отвечающем за функцию натриевых каналов, *SCN1A*. Также стабильно в практике эпилептологов встречаются пациентки с мутациями в генах *CDKL5* и *MECP2*.

При этом эпилептологи по-прежнему не учитывают в клинической практике тип мутации. Так, в 2020 г. тип мутации указан у 68 %, а в 2023 — у 58 % пациентов. Вместе с тем спектр по типу мутаций значимо не изменился, в большинстве случаев (65–72 %) были выявлены миссенс-мутации (рис. 1).

С другой стороны, спектр методов выявления мутации претерпел значимые изменения. Основным методом остается секвенирование нового поколения по панели «Наследственные эпилепсии» (рис. 2). Однако за 3 года частота секвенирования по панели значимо снизилась, а количество направлений на полноэкзомное секвенирование увеличилось в 2 раза, с 9 до 18,6 % ($p = 0,026$). Также достоверно изменилась доля пациентов с подтверждением мутации секвенированием по Сэнгеру (2020 г. — 32 %, 2023 г. — 50,7 %, $p = 0,003$). Кроме того, за 3 года несколько снизилась медиана времени разрыва диагностики от дебюта приступов до обнаружения мутации — с 3 [1; 6] до 2 [0,8; 5,1] лет ($p = 0,899$).

Таблица 1. Основные характеристики групп пациентов, включенных в исследование к 2020 и 2023 г.

Table 1. Main characteristics of patient groups included in the study by 2020 and 2023

Показатель Parameter	2020 ($n = 100$)		2023 ($n = 205$)	
	Абсолютное число Absolute number	Доля, % Proportion, %	Абсолютное число Absolute number	Доля, % Proportion, %
Пол, мужской/женский Gender, male/female	40/60	40/60	98/107	48/52
Средний возраст, лет Average age, years	6,9 $\pm$ 5,1		6,5 $\pm$ 5,4	
До 12 лет, n Up to 12 years, n	85	85	178	87
12–17 лет, n 12–17 years, n	13	13	21	10
18 лет и старше, n 18 years and older, n	2	2	6	3

Таблица 2. Динамический спектр и соотношение лидирующих генов с мутациями

Table 2. Dynamic spectrum and the ratio of leading genes with mutations

2020 (n = 100)		2023 (n = 205)	
Ген Gene	Абс = % Abs = %	Ген Gene	Абс/% Abs/%
SCN1A	15	SCN1A	29/14,0
CDKL5, PCDH19	5	CDKL5, KCNQ2	9/4,4
MECP2, SMC1A, UBE3A	4	MECP2	8/4,0
GABRA1	3	PCDH19, KIAA2022	6/3,0
		STXBP1, UBE3A, TSC1/2	5/2,4
CACNA1H, EPM2A, GRIN2B, KCNQ2, KIAA2022, MEF2C, PIGV, SCN2A, SCN5A, SCN8A, SLC2A1, SNRPN, TPP1, TRPM6	2	GABRA1, KCNT1, SCN2A, SCN8A, SLC2A1, SMC1A,	4/2,0
		CACNA1A, GNAO1, GRIN2B, SNRPN,	3/1,5
		CHD2, DYRK1A, EPM2A, GABRB3, GRIN1, NF1, TPP1, TRPM6, WWOX	2/1,0

Примечание. Абс — абсолютное значение признака.

Note. Abs — absolute value.

Анализ эпилептических синдромов показал, что на протяжении всего исследования более половины пациентов с выявленной генной мутацией составляют пациенты с различными вариантами ЭРЭ (2020 г. — 68 %, 2023 г. — 66 %). Даже на примере самого частого мутантного гена, *SCN1A*, отметим, что в 2020 г. из 15 пациентов 9 (60 %), а в 2023 г. из 29 пациентов 17 (59 %) имели диагноз синдрома Драве, и менее чем в половине случаев диагностирована генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс. Весь спектр эпилеп-

тических синдромов, попавших в исследование за весь период, представлен на рис. 3. Отметим только один момент, что эпилептологи у 104 (76,5 %) пациентов не указали конкретный синдром ЭРЭ, в том числе часто встречающийся в младенческом возрасте синдром инфантильных эпилептических спазмов. Однако при указании типа приступов эпилептические спазмы встречались у 76 (56 %), а гипсаритмия на электроэнцефалограмме — у 34 (25 %) пациентов из 136 пациентов с ЭРЭ.

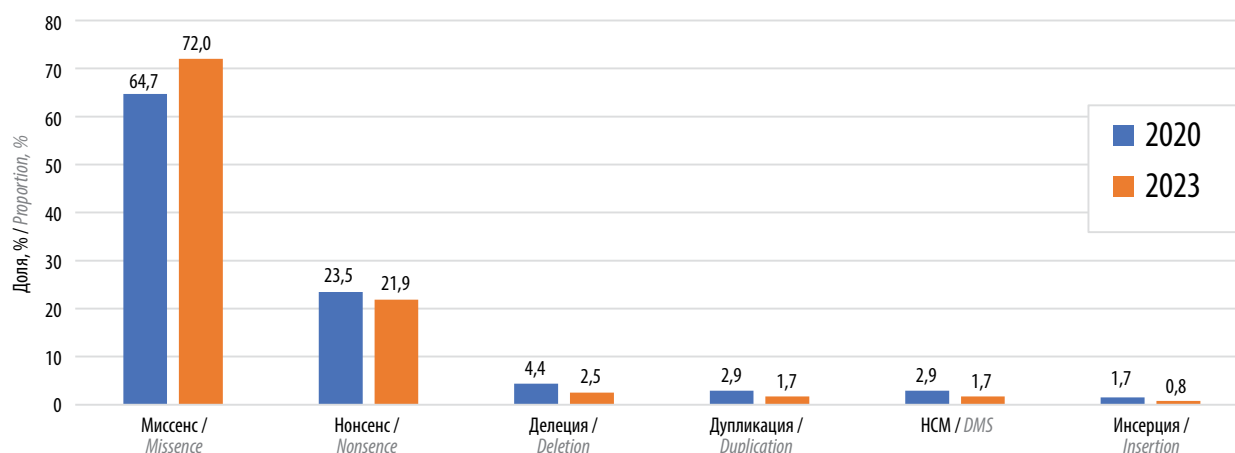


Рис. 1. Типы мутаций, выявленные при эпилепсиях и энцефалопатиях развития и эпилептических в динамике. НСМ — нарушение статуса метилирования

Fig. 1. Types of mutations identified in epilepsies and developmental and epileptic encephalopathies in dynamics. DMS — disturbance of methylation status

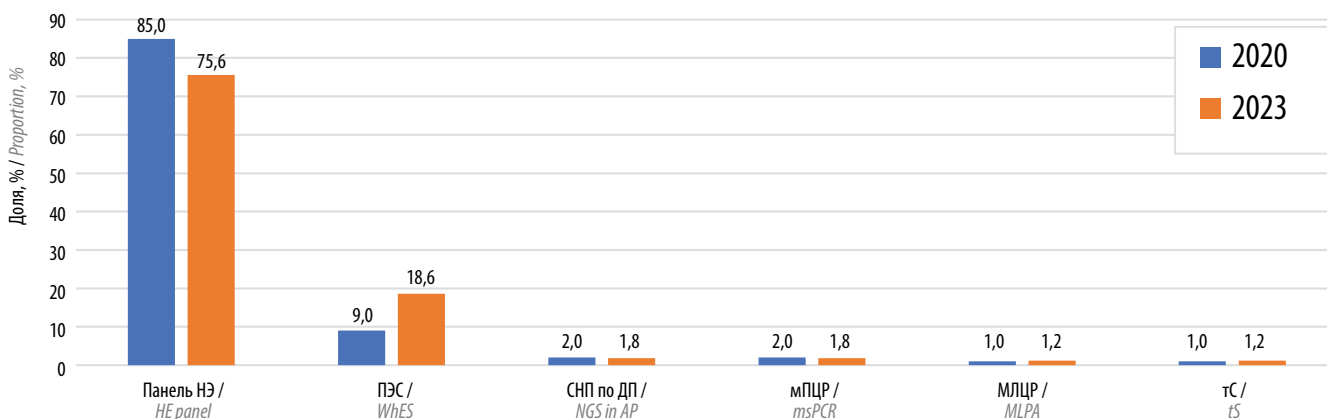


Рис. 2. Методы выявления мутаций. НЭ – наследственные эпилепсии; ПЭС – полноэкзомное секвенирование; СНП по ДП – секвенирование нового поколения по другой панели; мПЦР – метилспецифическая полимеразная цепная реакция; МЛЦР – мультиплексная лигазная цепная реакция; тС – таргетное секвенирование

Fig. 2. Mutation detection methods. HE panel – hereditary epilepsy panel; WhES – whole exome sequencing; NGS in AP – next generation sequencing in another panel; msPCR – methyl-specific polymerase chain reaction; MLPA – multiplex ligase chain reaction; tS – targeted sequencing

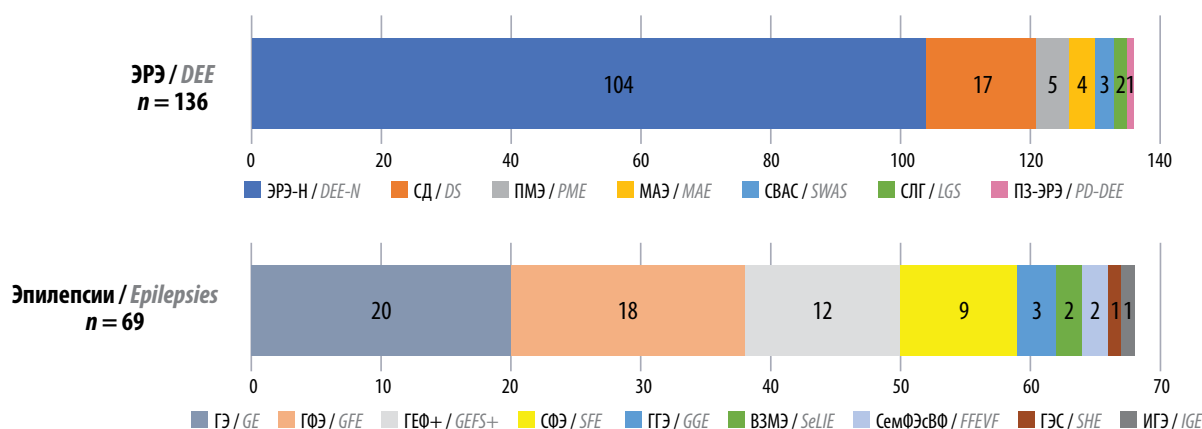


Рис. 3. Синдромальный спектр моногенных эпилепсий и энцефалопатий развития и эпилептических. ЭРЭ – энцефалопатии развития и эпилептические; ЭРЭ-Н – энцефалопатии развития и эпилептические не уточненные; СД – синдром Драве; ПМЭ – прогрессирующие миоклонус-эпилепсии; МАЭ – миоклонически-атоническая эпилепсия; СВАС – энцефалопатии развития и эпилептические со спайк-волновой активацией во сне; СЛГ – синдром Леннокса-Гасто; ПЗ-ЭРЭ – пиридоксинзависимая энцефалопатия развития и эпилептическая; ГЭ – генетическая эпилепсия не уточненная; ГФЭ – генетическая фокальная эпилепсия; ГЕФС+ – генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс; СФЭ – структурная фокальная эпилепсия; ГГЭ – генетическая генерализованная эпилепсия; ВЗМЭ – возрастзависимая младенческая эпилепсия семейная/несемейная; СемФЭсВФ – семейная фокальная эпилепсия с варибельным фокусом; ГЭС – гипермоторная эпилепсия, связанная со сном; ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия

Fig. 3. Syndromic spectrum of monogenic epilepsies and developmental and epileptic encephalopathies. DEE – developmental and epileptic encephalopathies; DEE-N – developmental encephalopathies and epileptic unspecified; DS – Dravet syndrome; PME – progressive myoclonic epilepsies; MAE – myoclonic-atonic epilepsy; SWAS – developmental and epileptic encephalopathies with spike-wave activation in sleep; LGS – Lennox-Gastaut syndrome; PD-DEE – pyridoxine-dependent developmental and epileptic encephalopathies; GE – unspecified genetic epilepsy; GFE – genetic focal epilepsy; GEFS+ – genetic epilepsy with febrile seizures plus; SFE – structural focal epilepsy; GGE – genetic generalized epilepsy; SeLIE – self-limited infantile epilepsy familial/non-familial; FFEVF – familial focal epilepsy with variable foci; SHE – sleep-related hypermotor (hyperkinetic) epilepsy; IGE – idiopathic generalized epilepsy

В табл. 3 представлены некоторые клинические характеристики пациентов, включенных в исследование. Как видно из таблицы, генетическому тестированию в эпилептологической практике, как правило, подвергались пациенты с тяжелым течением заболевания: практически у половины пациентов диагностированы гене-

рализованные или билатеральные тонико-клонические приступы, в 1/4 случаев возникал судорожный эпилептический статус, у 2/3 пациентов выявлялась очаговая неврологическая симптоматика и/или когнитивные нарушения, более чем в половине случаев – в сочетании с эмоционально-поведенческими нарушениями.

Таблица 3. Некоторые клинические характеристики наблюдаемой группы пациентов
Table 3. Some clinical characteristics of the observed group of patients

Показатель Parameter	2020, n = 100 (Abs = %) (Abs = %)	2023, n = 205 (Abs = %) (Abs = %)
Фебрильные приступы в дебюте Febrile seizures at onset	24,0	42/20,5
Тонико-клонические приступы (генерализованные + билатеральные) Tonic-clonic seizures (generalized + bilateral)	51,0	87/42,4
Наличие эпилептических статусов Presence of status epilepticus	25,0	46/23,0
Очаговая неврологическая симптоматика Focal neurological signs	73,0	142/69,0
Когнитивные нарушения Cognitive impairment	88,0	170/83,0
Эмоционально-поведенческие нарушения Emotional and behavioral disorders	61,0	111/54,0
Норма по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга Normal magnetic resonance imaging of the brain	63,0	147/71,0

Примечание. Абс — абсолютное значение признака.
Note. Abs — absolute value.

В отношении антиэпилептических препаратов (АЭП) соотношение моно- и политерапии (рис. 4) при моногенных эпилепсиях и ЭРЭ остается стабильным ($p = 0,620$). Медиана количества примененных в анамнезе АЭП также неизменна и равна 3. «Пятерка» АЭП, лидирующих по назначениям при моногенных эпилепсиях и ЭРЭ, также осталась прежней (вальпроевая кислота, левитирацетам, топирамат, вигабатрин, перампанел):

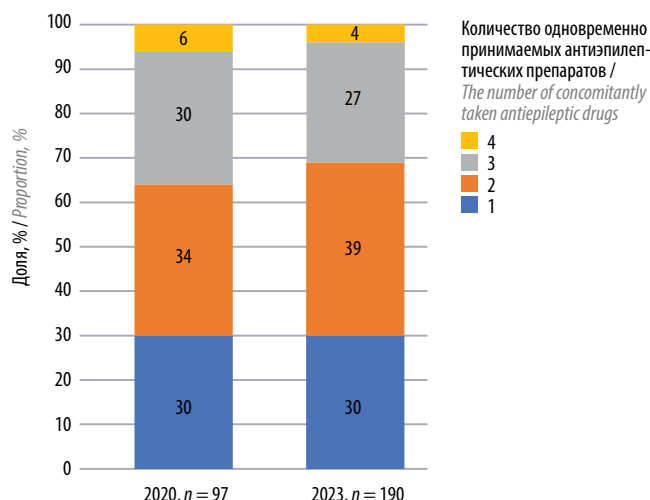


Рис. 4. Соотношение моно- и политерапии антиэпилептическими препаратами

Fig. 4. Ratio of mono- and polytherapy with antiepileptic drugs

- 2020 г.: вальпроевая кислота — 63 %, левитирацетам — 43 %, топирамат — 22 %, вигабатрин — 13 %, перампанел — 12 %;
- 2023 г.: вальпроевая кислота — 60 %, левитирацетам — 47 %, топирамат — 17 %, вигабатрин — 15 %, перампанел — 9 %.

Однако доля практически всех лидирующих препаратов (за исключением левитирацетама и вигабатрина) несколько снизилась в пользу разнообразия других АЭП.

Альтернативные методы терапии применялись у 52 % пациентов к 2020 г. и 45 % к 2023 г. ($p = 0,277$). При этом у части пациентов применялось несколько методов, данные по которым представлены в табл. 4.

Несмотря на то что в целом эффективность терапии в динамике достоверно не изменилась (табл. 5), доля пациентов без приступов (независимо от длительности ремиссии более или менее 12 мес) за 3 года выросла с 46 до 54 % ($p = 0,09$). Средняя длительность отслеженной ремиссии (отсутствие приступов ≥ 12 мес) не изменилась — $2,8 \pm 2,0$ и $2,7 \pm 1,98$ года соответственно. Однако отмечена тенденция к увеличению средней продолжительности контроля приступов (отсутствие < 12 мес): 2020 г. — $4,4 \pm 2,8$ мес, 2023 г. — $5,4 \pm 4,2$ мес ($p = 0,844$). Также увеличилась медиана срока рецидива приступов: 2020 г. — 0,6 года, 2023 г. — 1 год.

Обсуждение

В исследуемой когорте обращает на себя внимание выраженное преобладание (87 %, или 3/4) пациентов дет-

Таблица 4. Динамический спектр альтернативных методов терапии
Table 4. Dynamic range of alternative therapies

Альтернативный метод Alternative therapy	2020, n = 52		2023, n = 93	
	Абсолютное число Absolute number	Доля, % Proportion, %	Абсолютное число Absolute number	Доля, % Proportion, %
Стероиды: Steroids:	37	71,0	68	73,0
неоднократные курсы multiple courses	20	38,5	30	32,0
АКТГ/ГКС ACTH/GCS	17/20	32,7/38,5	29/42	31,0/45,2
Кетогенная диета Ketogenic diet	20	38,5	26	28,0
Модификации кетогенной и другие диеты (безглютен-безказеиновая) Modifications of ketogenic and other diets (gluten-free-casein-free)	10	19,0	12	13,0
Стимулятор блуждающего нерва Vagus nerve stimulation	6	11,5	10	11,0
Резективная хирургия Resective neurosurgery	1	2,0	2	2,0
Прочие* Others*	7	13,5	10	10,8

*Прочие методы: витамин B₆, фолиевая кислота, магний, диакарб, специализированные масла, акатинола мемантин.

Примечание. АКТГ – адrenoкoртикoтpoпный гoрмoн; ГКС – глyкoкoртикoстepoиды.

*Others: vitamin B₆, folic acid, magnesium, diacarb, specialty oils, akatinol memantine.

Note. ACTH – adrenocorticotrophic hormone; GCS – glucocorticosteroids.

Таблица 5. Эффективность терапии моногенных эпилепсий и энцефалопатий развития и эпилептических в динамике
Table 5. Efficiency of therapy for monogenic epilepsies and developmental and epileptic encephalopathies over time

Уровень эффекта Effect level	Критерий Criterion	2020 (n = 100), %	2023 (n = 189), %
Ремиссия приступов Remission of seizures	Отсутствие приступов в течение ≥12 мес No seizures for ≥12 months	24	31
Контроль приступов Seizure control	Отсутствие приступов в течение <12 мес No seizures for <12 months	22	23
Значимое снижение частоты приступов Significant reduction in seizure frequency	≥50 %	20	21
Нет эффекта No effect	—	34	25
p*	—	0,186	

*По критерию χ^2 Пирсона.

*According to Pearson's χ^2 criterion.

ского возраста, подвергшихся молекулярно-генетическому тестированию для установления этиологии эпилептических приступов. Вероятно, это связано с практикой врачей, участвовавших в исследовании, хотя общее соотношение пациентов взрослого и детского возраста на их амбулаторном приеме не анализировалось. Также с ростом числа пациентов в группе нами отмечен логичный рост числа вариантов генов с мутациями. Это перекликается с данными о том, что с развитием судорог ассоциированы 977 генов: 84 гена, вызывающих эпилепсию как основной симптом, 73 гена, связанных с развитием мозга и эпилепсией, 536 генов, связанных с эпилепсией, где судороги являются симптомом другого неврологического расстройства, и 284 гена потенциальной эпилепсии [20]. По данным базы данных генов человека и генетических фенотипов (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM), число генов, ответственных за развитие ранних эпилептических энцефалопатий, за последние несколько лет стремительно увеличилось от нескольких (ARX, CDKL-5) до более 69, если принимать во внимание другие виды эпилепсии с ранним дебютом и задержкой развития (например, GLUT1-синдром, синдром Айкарди-Гутерес, наследственные болезни обмена и др.) [2].

В описанной нами группе наиболее часто выявлялись мутации в гене *SCN1A*, что согласуется с мировыми и другими российскими данными [5, 13, 19]. На втором месте были мутации в генах *CDKL5* и в 2020 г. — *PCDH19*, а к 2023 г. — *MECP2*. Зарубежные авторы при ЭРЭ показывают лидирование мутаций в генах *CDKL5*, *STXBP1*, *KCNQ2* [15].

Еще в публикации 2021 г. мы обсуждали, что происходящие в мире изменения в соотношении «диагностическая эффективность/стоимость» полноэкзомного секвенирования, вероятно, выведут этот метод на лидирующие позиции и в России [10]. Согласно представленным выше данным, эта тенденция подтверждается: за последние 3 года метод полноэкзомного секвенирования хоть и не стал лидирующим, но частота его применения в практике выросла в 2 раза (18,6 %). Существует мнение о том, что прогресс генетических методов диагностики и значительное улучшение качества секвенирования нового поколения в перспективе приведут к тому, что полногеномное секвенирование станет «золотым стандартом» в генетических исследованиях при эпилепсии [1, 7]. Также ранее подчеркивалось, что проверка результатов секвенирования методом Сэнгера трио (ребенок и его родители) обязательна, цена исследования относительно стоимости диагностической панели или полноэкзомного секвенирования невелика, а трактовка результатов без данного подтверждения затруднительна и часто невозможна [10]. В результате нами на практике отмечена положительная достоверная тенденция роста частоты подтверждения мутации по Сэнгеру до 51 %.

Известно, что несмотря на все современное разнообразие синдромов ЭРЭ в классификации, частота их встречаемости в популяции и в общей структуре эпилептических синдромов не так высока [8, 9, 11, 13]. С другой стороны, нами показано, что среди диагностированных моногенных эпилептических синдромов доля ЭРЭ является подавляющей и достигает 68 %. Несомненно, что это достаточно тяжело протекающие формы заболевания у детей, что подтверждается представленными клиническими характеристиками (см. табл. 3) и фармакоанамнезом. Многие из пациентов, включенных в исследование на протяжении всего периода наблюдения, соответствовали критериям фармакорезистентности [16]: политерапия АЭП — 70 %, медиана числа использованных АЭП в анамнезе — 3.

Даже несмотря на применяемую политерапию АЭП, альтернативные методы лечения, наблюдение в специализированных эпилептологических центрах, полученные показатели эффективности терапии моногенных эпилепсий и ЭРЭ в повседневной клинической практике по-прежнему далеки от целевых показателей Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) — 60–70 % [16]. Однако отмечена тенденция роста эффективности терапии в исследуемой группе за последние 3 года в виде увеличения доли пациентов без приступов с 46 до 54 %, роста средней продолжительности контроля приступов (отсутствие в течение <12 мес) до $5,4 \pm 4,2$ мес и увеличения медианы срока рецидива приступов до 1 года. Интересным является наблюдение снижения доли пациентов с применением альтернативных методов — с 52 до 45 %, и особенно значимо это коснулось диетотерапии (частота применения кетогенной и других диет снизилась с 53 до 41 %, $p = 0,052$). Складывается впечатление, что эти изменения в альтернативных методах при тенденции к росту эффективности терапии в целом связаны с более точным, целевым назначением данных методов.

Выводы

Таким образом, в амбулаторной практике неврологов-эпилептологов отмечается расширение спектра диагностированных генных мутаций. Также выявлен четкий рост частоты полноэкзомного секвенирования в этиологической диагностике моногенных эпилепсий и ЭРЭ. К сожалению, от начала заболевания до генетического диагноза по-прежнему проходят годы. Как правило, в практике генетическое тестирование проходят пациенты с тяжелыми, резистентными к терапии ЭРЭ. Однако аналитическая обработка данных и расширение опыта в этиологической диагностике моногенных эпилепсий и ЭРЭ отражаются на более целевом и эффективном подборе терапии в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Грознова О.С., Воинова В.Ю. Полногеномное секвенирование у детей с эпилепсией и нарушением развития. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2024;69(2):56–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-56-64
Belousova E.D., Groznova O.S., Voinova V.Yu. Whole genome sequencing in children with epilepsy and developmental disorders. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2024;69(2):56–64. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-56-64
2. Белоусова Е.Д., Шарков А.А. Трудности в диагностике, прогнозе и лечении генетических эпилептических энцефалопатий: взгляд невролога. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(11):34–40. DOI: 10.17116/jnevro201911911234
Belousova E.D., Sharkov A.A. Difficulties in the diagnosis, prognosis and treatment of genetic epileptic encephalopathies: the view of a neurologist. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019;119(11):34–40. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911911234
3. Белоусова Е.Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014;(спецвыпуск 1):4–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1S-4-8
Belousova E.D. Genetics of epilepsy: What for and how to examine children with epilepsy. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2014;(special issue 1): 4–8. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1S-4-8
4. Гамирова Р.Г., Гамирова Р.Р., Есин Р.Г. Генетика эпилепсии: успехи, проблемы и перспективы развития. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(9):144–50. DOI: 10.17116/jnevro2020120091144
Gamirova R.G., Gamirova R.R., Esin R.G. Genetics of epilepsy: successes, problems and development prospects. Zhurnal Nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2020;120(9):144–50. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2020120091144
5. Дадали Е.Л., Коновалов Ф.А., Акимова И.А. и др. Клинико-генетические характеристики ранней эпилептической энцефалопатии II типа, обусловленной мутациями в гене SCN2A. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):42–52. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-42-52
Dadali E.L., Konovalov F.A., Akimova I.A. et al. Early epileptic encephalopathy associated with SCN2A mutations: clinical and genetic description of eight novel patients. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(2):42–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-42-52
6. Дадали Е.Л., Шарков А.А., Шаркова И.В. и др. Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами: клинико-генетические характеристики и способы диагностики. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2): 33–41. DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41
Dadali E.L., Sharkov A.A., Sharkova I.V. et al. Hereditary diseases and syndromes accompanied by febrile convulsions: clinical and genetic characteristics and diagnostic procedures. Russkiy zhurnal detskoy Nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):33–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41
7. Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И. и др. Эффективность экзомного секвенирования в диагностике эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(4):379–87. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387
Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I. et al. Significance of exome sequencing for diagnosis of epilepsy in children. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2019;11(4):379–87. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387
8. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Новая классификация эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги (2022 г.): основные дефиниции и принципы; отличия от проекта классификации; комментарии и обсуждение. Вестник эпилептологии 2022;4–14.
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. New classification of epileptic syndromes by the International League Against Epilepsy (2022): basic definitions and principles; differences from the draft classification; comments and discussion. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2022;4–14. (In Russ.).
9. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Международной противоэпилептической 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
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaullina 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
10. Рахманина О.А., Волков И.В., Шестакова О.И. и др. Опыт ведения пациентов с генетическими эпилепсиями и эпилептическими энцефалопатиями в амбулаторной практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(2):99–105. Rakhmanina O.A., Volkov I.V., Shestakova O.I. et al. Experience in the management of patients with genetic epilepsies and epileptic encephalopathies in the outpatient practice. Zhurnal Nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2021;121(2):99–105. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112102199
11. Рахманина О.А., Левитина Е.В., Велижанина С.Е. Доля эпилептических энцефалопатий в структуре эпилепсий и эпилептических синдромов у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019;64(4):259, 260. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2019
Rakhmanina O.A., Levitina E.V., Velizhanina S.E. The share of epileptic encephalopathies in the structure of epilepsies and epileptic syndromes in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2019;64(4):259, 260. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2019
12. Семенова Н.А., Дадали Е.Л., Шарков А.А., Акимова И.А. Особенности диагностики и клинико-генетические характеристики наследственных вариантов младенческой эпилепсии. Нервно-мышечные болезни 2017;7(3):36–42. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-36-42
Semenova N.A., Dadali E.L., Sharkov A.A., Akimova I.A. Clinical and genetic characteristics and diagnosis of hereditary variants of neonatal epilepsy. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2017;7(3):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-36-42
13. Шарков А.А., Шаркова И.В., Белоусова Е.Д. Генетика и дифференцированное лечение ранних эпилептических энцефалопатий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;9(2):67–73.
Sharkov A.A., Sharkova I.V., Belousova E.I. et al. Genetics and treatment of early infantile epileptic encephalopathies. Zhurnal Nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal

- of Neurology and Psychiatry 2016;9(2):67–73. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20161169267-73
14. Berkovic S.F. Genetics of epilepsy in clinical practice. *Epilepsia* 2015;56(1):192–6. DOI: 10.5698/1535-7511-15.4.19
 15. Kato M., Yamagata T., Kubota M. et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by *KCNQ2* mutation. *Epilepsia* 2013;54(7):1282–7. DOI: 10.1111/epi.12200
 16. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–9. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503
 17. Ream M.A., Patel A.D. Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(10):1505–14. DOI: 10.1111/epi.13122
 18. Sisodiya S.M. Genetic screening and diagnosis in epilepsy? *Curr Opin Neurol* 2015;28(2):136–42. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000180
 19. Snoeijs-Schouwenaars F.M., van Ool J.S., Verhoeven J.S. et al. Diagnostic exome sequencing in 100 consecutive patients with both epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia* 2019;60(1):155–64. DOI: 10.1111/epi.14618
 20. Wang J., Lin Z.J., Liu L. et al. Epilepsy-associated genes. *Seizure* 2017;44:11–20. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.030
 21. Wofford S., Noblin S., Davis J.M. et al. Genetic testing practices of genetic counselors, geneticists, and pediatric neurologists with regard to childhood-onset neurogenetic conditions. *J Child Neurol* 2019;34 (4):177–83. DOI: 10.1177/0883073818821036

Благодарности. Авторы выражают благодарность врачам-неврологам к.м.н. О.В. Беляеву, к.м.н. Н.Н. Омельченко и И.В. Панюковой за участие в первичном сборе данных, использованных в динамическом сравнительном анализе.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to neurologists PhD O.V. Belyaev, PhD N.N. Omelchenko and I.V. Panyukova for their participation in the initial collection of data used in the dynamic comparative analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Рахманина / O.A. Rakhmanina: <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>

И.В. Волков / I.V. Volkov: <https://orcid.org/0000-0002-7816-7535>

Т.Р. Томенко / T.R. Tomenko: <https://orcid.org/0000-0002-0652-1996>

О.И. Шестакова / O.I. Shestakova: <https://orcid.org/0000-0002-7798-922X>

О.К. Волкова / O.K. Volkova: <https://orcid.org/0000-0003-3314-3895>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования соответствовал этическим принципам. Получено заключение локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России о соответствии протокола и публикации этическим принципам добросовестной клинической практики (протокол № 123 от 13.09.2024).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol complied with ethical principles. The conclusion of the local ethics committee at the Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia on the compliance of the protocol and publication with the ethical principles of good clinical practice was received (protocol No. 123 dated 13 September, 2024).

Статья поступила: 26.09.2024. Принята к публикации: 12.11.2024. Опубликовано онлайн: 23.01.2025.

Article submitted: 26.09.2024. Accepted for publication: 12.11.2024. Published online: 23.01.2025.