

Эпилептические энцефалопатии и энцефалопатии развития младенческого возраста. Клинические наблюдения. Опыт Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

М.Ю. Фомина, Т.В. Мелашенко

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность изучения эпилептических энцефалопатий и энцефалопатий развития (ЭЭ и ЭР) у детей раннего возраста обусловлена сложностью диагностики данной патологии, особенно в неонатальном и младенческом возрасте, формированием стойкого неврологического дефицита, инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов. Основными причинами неонатальной энцефалопатии являются гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы (ЦНС), перинатальные инфекции, плацентарные аномалии, метаболические расстройства, коагулопатии и церебральные паренхиматозные кровоизлияния в периоде новорожденности. Кроме того, в настоящее время выявлены отдельные генные мутации, ассоциированные с ЭЭ и ЭР. В статье приведены краткие литературные данные об этиологии и клинических вариантах ЭЭ и ЭР младенческого возраста, их роли в формировании в последующем когнитивных и моторных нарушений, расстройств аутистического спектра (включая нарушения социального взаимодействия, развития речи и стереотипии), фармакорезистентной эпилепсии. Показана роль электроэнцефалографического исследования в диагностике эпилептических энцефалопатий неонатального периода. Обоснована необходимость генетического тестирования детей с неонатальными судорогами. В работе описаны также собственные наблюдения четырех пациентов, находившихся в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с диагностированной ранней энцефалопатией развития и эпилептической энцефалопатией, с описанием этиологии, клинической картины, особенностей пароксизмальных состояний и их терапии, данных нейровизуализации, электроэнцефалографических феноменов. Показано, что в полиэтиологичной группе новорожденных с судорожным синдромом, даже в первые дни жизни, можно выделить детей с неонатальным дебютом эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития, обоснована необходимость проведения продолженного видео-ЭЭГ-мониторирования и важность генетического тестирования.

Ключевые слова: эпилептическая энцефалопатия, энцефалопатия развития, неонатальные судороги, новорожденные

Как цитировать

Фомина М.Ю., Мелашенко Т.В. Эпилептические энцефалопатии и энцефалопатии развития младенческого возраста. Клинические наблюдения. Опыт Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. *Педиатр.* 2025;16(2):105–119. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.40.67.010>

DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.40.67.010>

UDC 616.853-009.24-002.8+612.648

Epileptic encephalopathies and developmental encephalopathies of infancy. Clinical observations. The experience of the Perinatal Center of St. Petersburg State Pediatric Medical University

Maria Yu. Fomina, Tatiana V. Melashenko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The relevance of studying epileptic encephalopathies and developmental encephalopathies (EE and ER). In young children, it is due to the complexity of diagnosing this pathology, especially in neonatal and infancy, the formation of persistent neurological deficits, disability and social maladaptation of patients. The main causes of neonatal encephalopathy are hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system, perinatal infections, placental abnormalities, metabolic disorders, coagulopathy and hemorrhages during the newborn period. In addition, individual gene mutations associated with EE and ER have now been identified. The article provides brief literature data on the etiology and clinical variants of EE and ER in infancy, their role in the subsequent formation of cognitive and motor disorders, autism spectrum disorders (including disorders of social interaction, speech development and stereotypy), pharmacoresistant epilepsy. The role of electroencephalographic examination in the diagnosis of epileptic encephalopathies of the neonatal period is shown. The necessity of genetic testing of children with neonatal seizures is substantiated. The work also describes the own observations of 4 patients who were in the Perinatal Center of St. Petersburg State Medical University with diagnosed early developmental encephalopathy and epileptic encephalopathy, with a description of the etiology, clinical picture, features of paroxysmal conditions and their therapy, neuroimaging data, electroencephalographic phenomena.

Keywords: epileptic encephalopathy, developmental encephalopathy, neonatal seizures, newborns

To cite this article

Fomina MYu, Melashenko TV. Epileptic encephalopathies and developmental encephalopathies of infancy. Clinical observations. The experience of the Perinatal Center of St. Petersburg State Pediatric Medical University. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):105–119. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.40.67.010>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Термин «энцефалопатия развития» (англ. *developmental encephalopathy*) предложен для описания группы энцефалопатий с дебютом в раннем возрасте, характеризующихся сочетанием когнитивных нарушений и расстройств аутистического спектра (включая нарушения социального взаимодействия, развития речи и стереотипии). При энцефалопатиях развития когнитивные и поведенческие нарушения вызваны самим заболеванием (например, генетическим синдромом), и их течение не зависит от лечения антиэпилептическими препаратами. У детей с энцефалопатией развития и эпилепсией и/или выраженной эпилептиформной активности имеет место сочетание энцефалопатии развития с эпилептической энцефалопатией. В этих случаях факторы, связанные с эпилепсией и эпилептиформной активностью, регистрируемой на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), наряду с генетическими факторами, вносят вклад в развитие когнитивных нарушений (значительно усугубляя их), однако, вероятно, не являются определяющими [26]. Эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития (ЭЭ+ЭР) относится к заболеваниям, при которых на когнитивные функции влияют как судорожная, так и интериктальная эпилептиформная активность, а также нейробиологические изменения, лежащие в основе эпилепсии [1, 3, 6, 23].

Наиболее неблагоприятными вариантами эпилептических энцефалопатий являются ранние младенческие формы, приводящие не только к когнитивным, но и, как правило, к тяжелым двигательным нарушениям. В основе энцефалопатии развития могут лежать различные мутации как в генах, так и хромосомные абберации [8].

Спектр причин, приводящих к нарушению развития нервной системы, может варьировать и включать как внутриутробное воздействие или заболевания матери, так и многофакторные причины или нарушения в отдельных генах. В одном из крупнейших исследований, посвященных выявлению причины заболевания у пациентов с нарушением нормального развития неясной этиологии — «Расшифровка нарушений развития» (*The Deciphering Developmental Disorders Study*) — обследовано более 4000 пациентов. Генетическая этиология заболевания (*de novo* мутации в кодирующей области генов, являющиеся причиной заболевания) была установлена в 42% случаев [13].

Обнаружены десятки генов, детерминирующих заболевание, в клинической картине которых имеется эпилепсия с ранним началом и нарушение развития. При этом многие формы ЭЭ и ЭР, как правило, обусловлены мутациями *de novo*, и только в небольшой группе ЭР и ЭЭ с ранним началом отмечается наследование по аутосомно-рецессивному типу от здоровых родителей [10]. Результаты генетических исследований показали, что при отдельных формах ЭЭ, ЭР имеются мутации в одинаковых генах (чаще всего ассоциированы с мутациями в генах, кодирующих белки-регуляторы ионных каналов). В этих случаях формирование ЭЭ или ЭР определяется усилением или ослаблением функции ионных каналов [11]. Примером ЭР и ЭЭ могут служить за-

болевания, ассоциированные с мутациями в гене *SCN2A*. Мутация гена *SCN2A* с потерей функций натриевого канала определяет более позднее начало развития эпилепсии или появление энцефалопатии развития с клинической картиной расстройств аутистического спектра без эпилепсии. Выраженность функций канала в случаях усиления функции канала определяет фенотип эпилептического синдрома. При невысокой активности натриевого канала наблюдается развитие семейных неонатальных судорог (мягкое течение эпилепсии с самокупированием приступов к году жизни в большинстве случаев и отсутствием нарушения психомоторного развития), тогда как значительное усиление функции натриевого канала сопровождается развитием тяжелой ЭЭ с ранним началом эпилепсии и фармакорезистентным течением [4, 7, 22].

Исторически сложилась клинко-электрографическая классификация младенческих эпилептических энцефалопатий. Многие ЭЭ и ЭР, связанные с патогенными вариантами в генах, ассоциированных с развитием эпилепсии, обычно проявляются в раннем детстве. Ранние ЭЭ и ЭР дебютируют на первом году жизни с развитием эпилептических приступов, нередко резистентных к антиэпилептической терапии (АЭП), и сопровождаются задержкой развития, в большинстве случаев значительно выраженной [20, 25]. В этих условиях улучшение нейропознания не наблюдается даже при достижении контроля приступов. Терапевтический эффект противосудорожной терапии неочевиден, однако для некоторых состояний разработаны таргетные методы лечения (например, при туберозном склерозе). У пациентов с прогрессирующими заболеваниями с когнитивными нарушениями и сопутствующей эпилепсией, при которых эпилептиформная активность не влияет или оказывает минимальное влияние на функции центральной нервной системы (ЦНС), может использоваться термин «энцефалопатия развития» (ЭР). Напротив, для тех пациентов, у которых эпилептическая или эпилептиформная активность непосредственно влияет на когнитивные способности, предпочтителен термин «эпилептическая энцефалопатия» (ЭЭ), поскольку большинство из них могут вернуться к своему нормальному или близкому к нормальному исходному когнитивному состоянию при соответствующем вмешательстве. Эти дети нуждаются в агрессивном лечении. Клиницистам следует персонализировать подходы к лечению в зависимости от этиологии ЭЭ и ЭР [5, 24].

Ранние эпилептические энцефалопатии и энцефалопатии развития (ЭЭ и ЭР), обусловленные генетическими причинами, представляют собой заболевания, характеризующиеся дебютом на первом году жизни с развитием эпилептических приступов, нередко резистентных к антиэпилептическим препаратам (АЭП), и задержкой развития, в большинстве случаев значительно выраженной [20, 25].

В настоящее время каталог Онлайн-менделевское наследование у человека (*Online Mendelian Inheritance in Man* — OMIM) насчитывает 89 нозологий в категории «Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия» (РЭЭ),

в том числе 88 типов РЭЭ [19]. Ранее все эти заболевания были обозначены как РЭЭ с соответствующими номерами, некоторые из них имеют особые синдромальные названия. В дальнейшем при введении термина «энцефалопатия развития» (ЭР) всем формам РЭЭ постепенно было присвоено название «энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия» (ЭР+ЭЭ), так как исследователи пришли к выводу, что все РЭЭ представляют собой прежде всего ЭР, которые также сочетаются с ЭЭ. Лишь несколько синдромов имеют отдельные названия (например, синдром Драве) [2, 27].

Фармакорезистентность отмечается у большей части пациентов с младенческими формами ЭЭ. Даже при достижении контроля приступов у детей может не наблюдаться улучшение когнитивных функций и психоречевого развития. С целью купирования приступов проводится достаточно агрессивная антиэпилептическая терапия с применением трех и более антиконвульсантных препаратов. У пациентов с младенческими формами ЭЭ терапевтический эффект антиэпилептических препаратов без учета генетической патологии неочевиден. Для некоторых форм ЭЭ разработаны таргетные методы лечения (например, при tuberозном склерозе). При отдельных формах ЭЭ, как, например, синдром дефицита GLUT1/болезнь де Виво, разработана патогенетическая терапия с использованием кетогенной диеты, которая способна кардинально изменить течение заболевания, значительно уменьшить выраженность судорожного синдрома и снизить когнитивные и речевые нарушения [21].

Изменение и расширение представлений об этой группе заболеваний в настоящее время связано со стремительным развитием нейрогенетики, в том числе и в отношении заболеваний, сопровождающихся эпилепсией [14, 16].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Мы представляем клинические наблюдения пациентов, находившихся в перинатальном центре Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с периода новорожденности. У четырех детей за 2022–2023 годы установлен диагноз «энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия». Всем пациентам проводилось нейрофизиологическое, нейровизуализационное исследование в динамике, все пациенты обследованы генетиком, и им проведено генетическое тестирование (полноэкзомное секвенирование, секвенирование панелей генов «Наследственные эпилепсии», «Большая неврологическая панель»), что является необходимым методом для верификации диагноза [2, 15].

Пациентка 1

Девочка родилась от четвертой беременности (предыдущие беременности: первая — срочные роды, вторая — самопроизвольный выкидыш на ранних сроках, третья — срочные роды), протекавшей на фоне железодефицитной анемии, варикозной болезни вен, миомы матки. Роды третьи, срочные, околоплодные воды окрашены меконием.

Состояние девочки при рождении расценено как удовлетворительное, масса ребенка составила 3550 г, длина тела 55 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. На третьи сутки жизни у ребенка отметили аномальные движения глазных яблок, после чего развился билатеральный тонико-клонический приступ. Доставлена из родильного дома в Детскую городскую больницу № 17 в тяжелом состоянии, приступ был купирован введением Сибазона. При поступлении отмечались синдром угнетения деятельности ЦНС, снижение спонтанной двигательной активности и мышечного тонуса, патологические движения глазных яблок — отведение вверх и вправо, клонусы в правых конечностях, оральные автоматизмы, стойкая брадикардия (до 90 ударов в минуту). Изменений в биохимических тестах не выявлено. Нейросонография — без патологии. Для исключения нейроинфекции проведена люмбальная пункция, воспалительных изменений в спинномозговой жидкости не выявлено. При записи ЭЭГ зарегистрирован иктальный паттерн. У пациентки отмечалась девиация глазных яблок вверх и «обмякание», на ЭЭГ синхронно регистрировалась эпилептическая активность в виде комплексов «острая-медленная» волна в правой затылочной области с последующим диффузным распространением. Назначен фенобарбитал в нагрузочной дозе 20 мг/кг в сутки, затем добавлена вальпроевая кислота (Конвулекс 30 мг/кг в секунду), пиридоксин. С седьмых суток жизни на ЭЭГ регистрируется паттерн «вспышка-подавление», продолжают ежедневные стереотипные пароксизмы, сопровождающиеся десатурацией, девиацией глазных яблок, «обмяканием».

В связи с некупируемым судорожным синдромом в возрасте 14 суток девочка переведена в Перинатальный центр СПбГПМУ. Диагноз при переводе: «младенческая эпилепсия?». Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза». Состояние ребенка при поступлении средней степени тяжести, обусловлено неврологической симптоматикой. Помещена на пост интенсивной терапии. Витальные функции сохранены. Кислородонезависима, оксигенирована достаточно, респираторной поддержки не требовала. Неврологический статус при поступлении: двигательная активность снижена. Крик громкий, раздраженный. Глаза открывает, взгляд не фиксирует, не следит. Отмечается горизонтальный непостоянный нистагм. Зрачки D=S, реакция на свет живая. Голова правильной формы. Большой родничок 1,5×1,5 см. Лицо симметрично, язык по средней линии, подвижен. Мышечный тонус симметричный, диффузно снижен. Сухожильные рефлексы вызываются, быстро истощаются, симметричные. Неонатальные автоматизмы угнетены. Отмечалась серия приступов в виде миоклонических подергиваний век и генерализованных вздрагиваний, которые были купированы введением Мидазолама 0,05 мг/кг. Назначен левитирацетам, с постепенной титрацией дозы до 30 мг/кг в сутки. За время наблюдения в клинике Перинатального центра (в течение 4 месяцев) у ребенка отмечались полифокальные моторные и миоклонические приступы в виде подергивания век, сокращения мимической мускулатуры,

вздрагиваний, девиаций глазных яблок вправо, вертикального нистагма (симметричные вертикальные саккадирующие движения глазных яблок — окуломоторные приступы), клонические приступы верхних конечностей, преимущественно правой. Приступы купировались самостоятельно. На фоне увеличения доз противосудорожных препаратов одновременно уменьшалась их частота и продолжительность, после чего наблюдалась отрицательная динамика.

Нейровизуализация проводилась в динамике, при нейросонографии патологии не выявлено, на 16-е сутки жизни выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. МР-признаков очаговых изменений головного мозга нет. Контроль МРТ проведен 30.03.2022 года (девочке 2,5 месяца) — признаков патологических изменений головного мозга не выявлено. В сравнении с данными МР-исследования от 01.02.2022 года — без отрицательной динамики. При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга в динамике регистрировалась эпилептиформная активность, паттерн «вспышка-угнетение» трансформировался в вариант типичной гипсаритмии. Затем регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность с акцентом эпилептиформных изменений в правой лобно-височной области. В динамике отмечена негативная тенденция к доминированию паттерна «вспышка-угнетение» в возрасте 3 месяца.

По решению консилиума, ввиду нарастания частоты судорожных приступов, изменения их характера (флексорные инфантильные спазмы) и паттерна гипсаритмии на ЭЭГ, начата гормональная терапия (Метилпреднизолон 3 мг/кг в сутки при динамическом контроле артериального давления (АД), уровня глюкозы в плазме, клинического анализа крови). Эффекта не отмечено, учитывая продолжающиеся эпилептические приступы, значительное отставание в развитии, отрицательную динамику ЭЭГ на фоне гормональной терапии, решено добавить третий антиэпилептический препарат — клоназепам с титрацией от 0,01 мг/кг в сутки до 0,05 мг/кг в сутки. На этом фоне сократилась частота серий и общее количество приступов в виде флексорных спазмов. Однако, учитывая злокачественное течение эпилептической энцефалопатии, фар-

макорезистентность на фоне комбинированной терапии, рекомендовано назначить Вигабатрин (Сабрил) со стартовой дозой 50 мг/кг в сутки с последующим увеличением дозы до 100 мг/кг в сутки. За время наблюдения в клинике СПбГПМУ с января 2022 по апрель 2022 года, по результатам проведенных обследований исключена метаболическая энцефалопатия (тандемная масс-спектрометрия, активность биотинидазы, аммиак крови, органические кислоты мочи в пределах нормы). 02.03.2022 года проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS секвенирования, панель «Наследственные эпилепсии» для выявления причины развития эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития младенчества. Выявлены варианты, имеющие один или несколько значимых признаков патогенности. Вариант 1 (вероятно патогенный) Chr22:31906203 A>G, в гетерозиготном состоянии, в гене *DEPDC5* ENST00000651528, с.4520-2A>G, глубина прочтения 131. Заболевание, ассоциированное с патогенными и вероятно патогенными вариантами в гене: Epilepsy, Familial focal, with variable foci 1 (604364), с ауто-сомно-доминантным типом наследования AD. Также выявлены варианты с неизвестным клиническим значением. Первый вариант (1). Chr 12:42460643 G>C, гетерозиготный, в гене *PRICKLE1*, ENST00000345127, с. 1662C>G, p.Asn554Lys, 250. Заболевание, ассоциированное с геном: Epilepsy, progressive myoclonic 1B (612437), AR. Второй вариант (2) с неизвестным клиническим значением. Chr.19:13253065G>A, гетерозиготный, в гене *CACNA1A*, ENST00000360228, с.4792C>T, p.Arg1598Trp, 250. Заболевание ассоциировано с геном: Development and epileptic encephalopathy 42 (617106), AD. Генетиком рекомендовано сопоставление фенотипа пациентки с фенотипом заболеваний, ассоциированных с геном, и обследование родителей для установления происхождения варианта (*de novo* или наследуемый) с помощью секвенирования по Сэнгеру трио (пробанд и биологические родители). У родителей ребенка вариант с.4520-2A>G в гене *DEPDC5* не найден, что позволяет считать этот вероятно патогенный вариант, возникший *de novo* и являющийся причиной заболевания у ребенка.



Рис. 1. Пациентка 1. Возраст 14 дней, региональная эпилептиформная активность

Fig. 1. Patient 1. Age 14 days, regional epileptiform activity

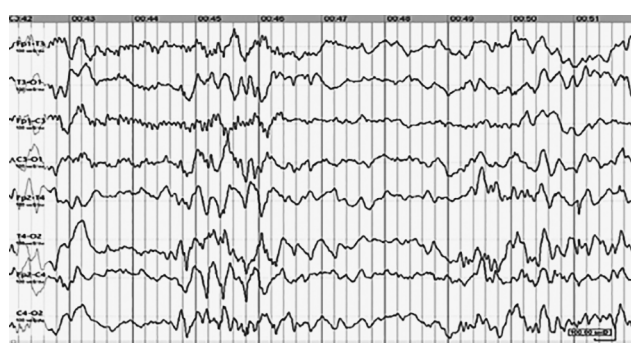


Рис. 2. Пациентка 1. Возраст 16 дней, формирование паттерна «вспышка-угнетение»

Fig. 2. Patient 1. Age 16 days, the formation of the "flash-suppression" pattern

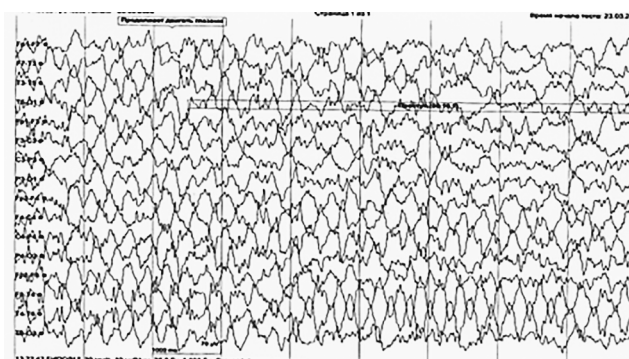


Рис. 3. Пациентка 1. Возраст 1 месяц. Иctalный паттерн. Приступ: девиация глазных яблок вверх и влево, «обмякание», десатурация. Региональная эпилептическая активность в правых лобно-височных отведениях

Fig. 3. Patient 1. Age 1 month. The ictal pattern. Attack: deviation of the eyeballs up and to the left, desaturation. Regional epileptic activity in the right frontal-temporal leads

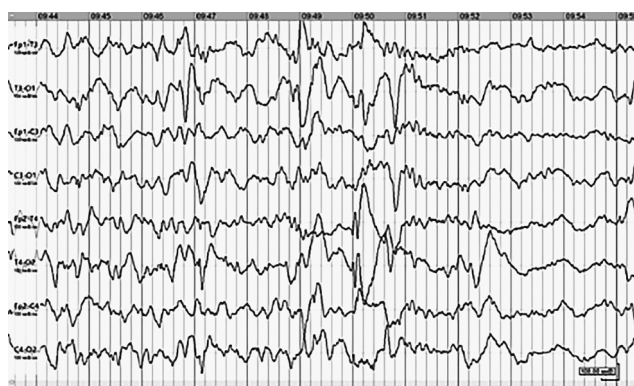


Рис. 4. Пациентка 1. Возраст 1 месяц. Мультирегиональная эпилептиформная активность

Fig. 4. Patient 1. Age 1 month. Multiregional epileptiform activity

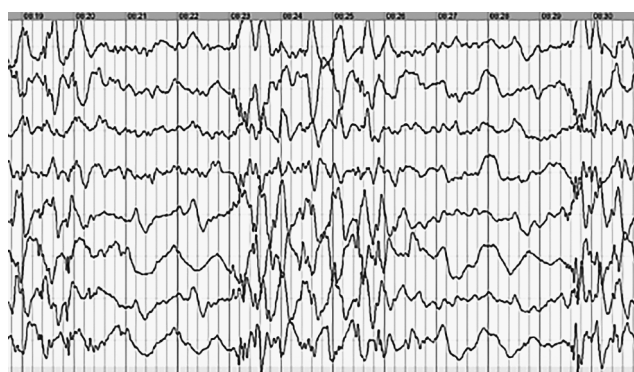


Рис. 5. Пациентка 1. Возраст 2 месяца. Возобновление регистрации паттерна «вспышка-угнетение»

Fig. 5. Patient 1. Age 2 month. The resumption of registration of the "flash-suppression" pattern

Полученная совокупность данных позволяет считать выявленный генетический вариант у ребенка причиной развития эпилептических приступов и энцефалопатии.

Динамические изменения электрофизиологической активности, зарегистрированные на ЭЭГ пациентки, представлены на рисунках 1–5. Обращает на себя внимание персисти-

рование злокачественного паттерна «вспышка-угнетение» с первых недель жизни до 3 месяцев.

В настоящее время пациентке 1 год 11 месяцев. Девочка находится под наблюдением специалистов СПбГПМУ, отстает в психоречевом и моторном развитии (самостоятельно ходит с 1 года 7 месяцев, речевой продукции нет, однако обращенную речь понимает, выполняет простые инструкции, начала манипулировать предметами), сохраняются редкие фокальные эпилептические приступы на фоне постоянной антиэпилептической терапии, на ЭЭГ — региональная эпилептиформная активность. Диагноз: Ранняя эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития, обусловлена мутацией в гене *DEPDC5* и ассоциированная с развитием Epilepsy, Familial focal, with variable foci 1 (604364), с аутосомно-доминантным типом наследования.

Пациент 2

Ребенок от четвертой беременности, четвертых срочных родов на 38-й неделе (старшие дети здоровы). Беременность протекала на фоне хронического фарингита, анемии, вагинита, миомы матки, угрозы прерывания в 8 недель. При рождении вес 3280 г, длина тела 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписан из роддома на 4-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. Отмечалась неонатальная желтуха, плохо сосал и мало прибавлял в весе. 14.05.2022 года (25-й день жизни) мама отметила, что ребенок бледен, сонлив, зарегистрирован эпизод апноэ, после чего развился билатеральный тонико-клонический приступ. Госпитализирован в Калининградскую детскую областную больницу. Ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких 16.05.2022 года, проводилась противосудорожная терапия: Сибазон, Паглюферал, леветирацетам (Кеппра), клоназепам. ИВЛ продолжена до 25.05.2022 года, так как на фоне противосудорожной терапии судороги не купировались. Приступы: девиация глазных яблок, асимметричные флексорные спазмы, периодически с вовлечением дыхательной мускулатуры. Переведен в Перинатальный центр СПбГПМУ в возрасте 1 месяца 12 дней в связи с некупированными судорогами, имеющими тенденцию к статусному течению. На фоне проводимой поликомпонентной антиэпилептической терапии, которая включала леветирацетам 10 мг/кг в секунду, фенобарбитал 5 мг/кг в секунду, клоназепам 0,25 мг/с, частота приступов снизилась незначительно. При поступлении реакция на осмотр снижена, угнетен, не кричит, взгляд не фиксирует. Голова округлой формы, кости черепа плотные. Большой родничок 2,0×2,0 см. Малый родничок закрыт. Зрачки симметричные. Мышечный тонус меняющийся, скованность, мелкоамплитудный непостоянный тремор в покое. Отмечались ежедневные фокальные судорожные пароксизмы с окуломоторным, вегетативным (субфебрилитет во время и в течение 2–3 часов после приступа) компонентами, длительностью до 30–60 секунд, частотой до 8–10 в сутки. На фоне коррекции антиэпилептической терапии (леветирацетам 35 мг/кг в секунду, фенобарбитал 5 мг/кг в секунду, преднизолон 1 мг/кг в секунду)

приступы продолжались. После короткого курса ацетазоламида 10 мг/кг в секунду прекратилось развитие гипертермии во время приступа. Характер приступов изменился в возрасте 2 месяцев — вегетативные компоненты регрессировали, но развились полифокальные миоклонии с преобладанием в мышцах верхних конечностей и фациальных мышцах (до 2–3 минут), с частыми аксиальными спазмами до 1–2 секунд, сопровождающиеся криком. После приступа и между приступами ребенок был сонлив, отсутствовало самостоятельное сосание, что потребовало перевода младенца на зондовое кормление. В возрасте 3 месяцев проведена коррекция противосудорожной терапии (отмена фенобарбитала, гормональной терапии, назначен топирамат с титрацией 0,5–1–1,5 мг/кг в секунду, клоназепам 0,1 мг × 2 с, курс пиридоксина 5% 10 мг/с (10 дней). После этого приступы временно прекратились, сохранялась нормотермия, ребенок начал самостоятельно сосать из рожка, появились прибавки в весе. Сохранялась задержка психомоторного развития — отсутствие фиксации взгляда, гуления, развития моторного праксиса. В 4 месяца возобновились частые (до 20 раз в сутки) приступы с тоническим напряжением аксиальной и конечностной мускулатуры, криком, адверсией глазных яблок, с последующим вращательным движением. Длительность приступа составляла 20–30 секунд, после приступа ребенок засыпал. В возрасте 6 месяцев наблюдались флексорные спазмы во время бодрствования, частые, серийные. Результаты исследования ДНК методом NGS-секвенирования (выполнено клиническое секвенирование экзона): выявлена гетерозиготная мутация в гене (патогенный вариант) *SCN2A* (вариант нуклеотидной последовательности: chr2:165307927A>G; c.466A>G, с а/к заменой p.Lys156Glu). Мутация ассоциирована с ранней эпилептической энцефалопатией и энцефалопатией развития 11-го типа (OMIM 613721) с аутосомно-доминантным типом наследования. Проведена верификации NGS-варианта референсным методом (секвенирование по Сенгеру) у пробанда и его родителей.

После получения данных молекулярно-генетического обследования назначена дополнительно таргетная терапия — окскарбамазепин 10 мг/кг в секунду с последующим увеличением дозы до 15 мг/кг в секунду. Наблюдался непродолжительный положительный эффект. Ребенок находился в отделении патологии недоношенных и детей грудного возраста СПбГПМУ с 02.06.2022 по 24.08.2022 года (4 месяца). ЭЭГ мониторовали с неонатального периода, продолжительно регистрировался паттерн «вспышка-подавление», затем диффузная эпилептиформная активность. В настоящее время при проведении видеоЭЭГ-мониторинг во время бодрствования фоновый паттерн замедлен, продолженное замедление основного ритма до дельта-диапазона в правых височных, теменных, затылочных отведениях, с включением острых волн. Во время сна регистрируется региональная эпилептиформная активность в левых центральных отведениях, иногда с распространением на гомолатеральные лобные, височные отведения.

Результаты нейровизуализации в динамике: МРТ головного мозга проведена в возрасте 8 и 12 недель жизни. При первичном исследовании структурных, демиелинизирующих, атрофических изменений не обнаружено. На контрольной МРТ визуализировался очаг изменения МР сигнала (повышения на T2 ВИ и Flair, изоинтенсивный на T1ВИ) в заднем отделе зрительного бугра слева, незначительное расширение периваскулярных пространств по ходу пенистрирующих сосудов в зрительных буграх с двух сторон. При магнитно-резонансной спектроскопии (контрольная МРТ в 12 недель) головного мозга в базальных ядрах соотношение метаболитов не изменено. В белом веществе прецентральной и постцентральной извилин отмечается снижение концентрации NAA/N-ацетил аспартат, в медиобазальных структурах височных долей отмечается увеличение соотношения Cho (холин)/NAA за счет увеличения концентрации холина.

На рисунках 6, 7 представлены данные ЭЭГ ребенка в динамике.

На электроэнцефалограмме регистрируются полиморфный паттерн, участки диффузной эпилептиформной активности, высокоамплитудные деформированные комплексы «острая волна — медленная волна», фрагменты

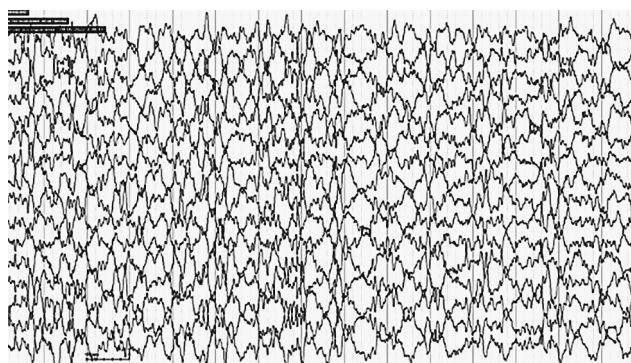


Рис. 6. Пациент 2. Возраст 1,5 месяца. Диффузная эпилептиформная активность

Fig. 6. Patient 2. Age 1,5 month. The areas of diffuse epileptiform activity

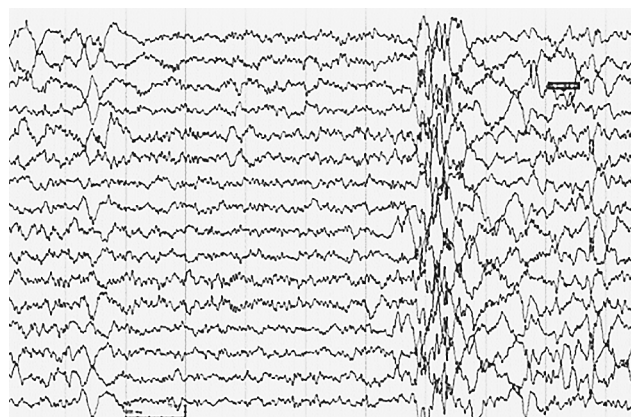


Рис. 7. Пациент 2. Возраст 2 месяца. Иктальный паттерн

Fig. 7. Patient 2. Age 2 months. The ictal pattern

паттерна «вспышка-угнетение», с удлинением участков подавления после возникновения приступов.

На рисунке 7 представлены данные видео-ЭЭГ-мониторинга ребенка от 08.06.2022 года. На ЭЭГ — генерализованная билатеральная активность «острые волны» с постепенным замедлением частоты и повышением амплитуды острых волн, последующим замедлением паттерна и высокоамплитудными заостренными дельта-волнами.

В настоящее время к 1 году 7 месяцам сохраняется грубая задержка психомоторного развития, моторных и речевых навыков нет (голову не поднимает, не фиксирует взгляд, не интересуется игрушками, не реагирует на свое имя). Спастический тетрапарез. Получает комбинированную антиэпилептическую терапию. Вес ребенка 9 кг. Окскарбазепин (Трилептал) 1,5 мл 2 раза, фризийум 5 мг 2 раза, Левитирацетам (кеппра) 2 мл 2 раза, топирамат 12,5 мг 2 раза в сутки. Приступы сохраняются в виде сокращения мускулатуры лица во время сна, в дневное время при засыпании возникает сокращение мышц конечностей, их приведение к туловищу, и периодически появляется гримаса на лице.

Диагноз: Эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития 11-го типа (613721), аутосомно-доминантный тип наследования.

Пациент 3

Ребенок от пятой беременности (первая беременность — роды на 24-й неделе, ребенок умер, вторая и третья беременности — выкидыши на ранних сроках, четвертая беременность — анэмбриония), протекавшей на фоне нарушения жирового обмена III степени, угрозы прерывания, отеков, миомы матки. Роды вторые срочные, на сроке 37 2/7 недель. Экстренное кесарево сечение по причине несостоятельности рубца на матке. Масса тела при рождении 2970 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Переведен в отделение патологии новорожденных на 1-е сутки жизни в связи с наличием шума в сердце. Выявлен врожденный порок сердца (ВПС): полная форма атриовентрикулярного канала (АВК), дефект межжелудочковой перегородки мембранозный 8 мм, первичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) 3 мм, вторичный дефект ДМПП 9 мм, сброс слева направо. Полости сердца равномерно расширены. Недостаточность митральной порции АВК II степени. Ребенок переведен из отделения патологии новорожденных Псковского клинического перинатального центра в Перинатальный центр СПбГПМУ в возрасте 24 дней с диагнозом: ВПС АВК полная форма, ХСН ФК 2 для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения. Проведено оперативное лечение — сужение легочной артерии. На 5-е сутки в послеоперационном периоде (ребенку 1 месяц) возник эпизод тонико-клонических судорог, сопровождающийся гиперсаливацией, десатурацией, тахикардией до 190 ударов в минуту и артериальной гипертензией. Назначена противосудорожная терапия — титрование мидазолама, Паглюферал. Лабораторные показатели в норме,

электролитных и метаболических изменений не отмечалось. В связи с сохраняющимися судорожными эпизодами, не купированными болюсным введением Сибазона, назначен вальпроат (Конвулекс внутривенно, до 20 мг/кг в сутки). Инфузия Сибазона переведена на постоянный режим в дозе до 0,8 мг/кг в час. По данным ЭЭГ зарегистрирована диффузная ритмичная тета-активность с акцентом в передних отведениях. На фоне проводимой терапии судороги купированы в течение трех суток. Инфузия Сибазона прекращена. Противосудорожная терапия вальпроевой кислотой (Конвулекс) продолжена. Приступы возобновились, генерализованные тонико-клонические пароксизмы с вегетативным компонентом (подергивания век, губ, умеренная гиперсаливация), тахипноэ (частота дыхания до 75 в минуту), с выраженным участием вспомогательной мускулатуры. Назначен левитирацетам (Кеппра). На этом фоне купированы билатеральные тонико-клонические приступы, однако фокальные моторные пароксизмы сохранялись, их частота достигала 20 эпизодов за сутки на фоне комбинированной антиэпилептической терапии.

Ребенок осматривался неврологом в 1 месяц, реагировал на осмотр. Двигательная активность была умеренно снижена. Глаза открывал, взгляд кратковременно фиксировал. Зрачки D=S, фотореакция положительная, симметричная. Голова округлой формы. Кости черепа плотные. Большой родничок 2,5×2,5 см, малый родничок открыт, 0,3×0,3 см. Мышечный тонус повышен. Поза полупрогнутой. Рефлексы новорожденных вызывались, симметричны, быстро истощались. В дальнейшем диагностировано отставание в моторном и психическом развитии. К 5 месяцам ребенок не удерживал голову, не переворачивался, не интересовался игрушками, комплекс оживления не был сформирован.

В динамике проводилась электроэнцефалография (видео-ЭЭГ-мониторинг). При первичной записи регистрировалась региональная эпилептиформная активность в левых лобно-центральных отведениях — пик-волна, амплитудой до 200 мкВ. Зафиксированы иктивные паттерны — при засыпании зарегистрировано 6 стереотипных продолжительностью от 10 секунд до 2 минут. Сокращение мускулатуры нижних конечностей, адверсия головы вправо, тонический спазм. Синхронно на ЭЭГ регистрировалась региональная активность в виде комплексов «острая-медленная» волна в левой лобно-височной области. В динамике в течение всего периода сна на ЭЭГ регистрировалась региональная эпилептиформная активность с морфологией острых волн и комплексов «пик/острая — медленная волна», локализованная в лобно-височных отведениях слева, с периодическими (до 40% активности) эпизодами латерализации и редкими (до 10% активности) — распространения на симметричные отведения справа. Амплитуда комплексов достигала 170 мкВ, продолжительность — до 0,4 секунд; индекс представленности эпилептиформной активности 5–10% (до 30% на отдельных эпохах анализа). Помимо описанной выше эпилептиформной активности в левых отведе-

ниях регистрируется значительное количество диффузной медленноволновой активности, представленной одиночными и группирующимися дельта-волнами. Индекс представленности эпилептиформной активности (до 40–50%) увеличился к 4 месяцам.

Нейровизуализация проводилась трижды (МРТ головного мозга). В 1 месяц МРТ головного мозга выявила на фоне незавершенной миелинизации изменения глубокого вещества правой лобной доли, которые могут соответствовать петехиальным геморрагиям. В возрасте 2 месяца МРТ в сравнении без существенной динамики — изменения глубокого белого вещества правой лобной доли могут соответствовать петехиальным геморрагиям, вероятно аналогичные изменения в левой лобной доле. В 3 месяца ранее выявленные очаги в белом веществе головного мозга не определялись. Выявлена наружная и внутренняя неокклюзионная гидроцефалия.

Приступы сохранялись, проводилась коррекция терапии, относительная стабилизация состояния (уменьшение количества приступов, их продолжительности) отмечена при назначении следующей схемы: топирамат в дозе 2,0 мг/кг в сутки перорально, клоназепам в дозе 0,35 мг в сутки; левитирацетам (Кеппра) в дозе 50 мг/кг в сутки перорально. По решению консилиума назначен Вигабатрил (Сабрил) в дозе до 125 мг/кг в сутки, без эффекта.

Проведено генетическое тестирование методом NGS секвенирования (панель «Наследственные эпилепсии»). Выявлены следующие варианты с неизвестным клиническим значением: chr1:11114818T>C, гетерозиготный, в гене *MTOR* ENST00000361445 c.7159A>G p.Met2387Val 123chr1:11114818T>C., ассоциирован с SMITH-KINGSMORE SYNDROM; chr2:188997204G>A, гетерозиготный, *COL3A1* ENST00000304636 c.1801G>A p.Gly601Arg 1282. EHLERS-DANLOS SYNDROME; chr5:161873187C>G, гетерозиготный, *GABRA1*, ENST00000393943 c.326C>G p.Thr109Arg 202, DEEP 19 тип; chr5:177211383T>C, гетерозиготный, *NSD1* ENST00000439151 c.2984T>C p.Leu.995Pro 248, SOTOS; chr7:83367586T>A, гетерозиготный, *SEMA3E* ENST00000643230 c.2328A>T p.Ter776Cys 179 CHARGE syndrome (214800), AD; chr7:103604470G>A, гетерозиготный, *RELN* ENST00000428762 c.3022C>T p.Arg1008Cys 290 Lissencephaly 2 (Norman-Roberts type) (257320), AR {Epilepsy, familial temporal lobe, 7} (616436), AD; chr12:49028880C>T Гетерозиготный *KMT2D* ENST00000301067 c.14330G>A p.Gly4777Asp 229. Kabuki syndrome 1 (147920), AD; chr13:39682248A>G гетерозиготный *COG6* ENST00000455146 c.772A>G p.Arg258Gly 166. Генетиком рекомендовано сопоставление фенотипа пациента с фенотипом заболеваний, ассоциированных с выявленными мутациями в вышеперечисленных генах и обследование родителей для установления происхождения варианта (*de novo*/наследуемый). В настоящее время уточняющих данных нет. Предположительно, на основании сопоставления фенотипа пациента с полученными результатами возможна генетическая эпилепсия, вызванная

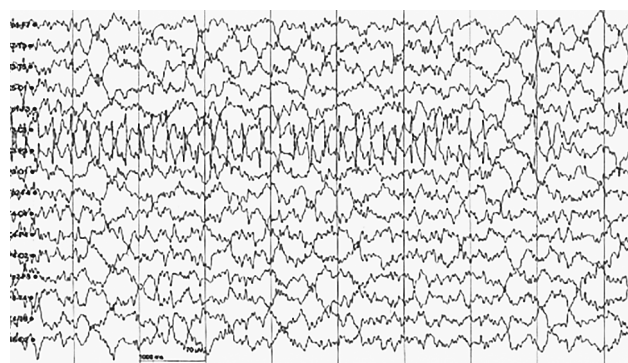


Рис. 8. Пациент 3. Возраст 3 месяца. Иctalный паттерн на ЭЭГ. Продолжительный (11 минут) фокальный моторный пароксизм

Fig. 8. Patient 3. Age of 3 month. The pattern of the patient's attack. Prolonged (11 minutes) focal motor paroxysm

мутацией в гене *GABRA1*, ранняя ЭЭ и ЭР 19-го типа (OMIM 615744).

На рисунке 8 представлен фрагмент ЭЭГ пациента в момент продолжительного фокального моторного приступа.

Пациент поступил в клинику СПбГПМУ повторно, для коррекции ВПС в возрасте 1 года 3 месяцев. Речевых и моторных навыков нет. Сохраняются ежедневные полиморфные приступы (до 10 эпизодов в сутки) на фоне приема комбинированной противосудорожной терапии.

Диагноз: Ранняя эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития. Сопутствующий: Врожденный порок сердца: Общий атриовентрикулярный канал, полная сбала-нированная форма. Недостаточность кровообращения 2А степени.

Пациент 4

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне обострения хронического холецистита в 23 недели, потребовавшего стационарного лечения, маловодия. Роды первые, путем операции планового кесарева сечения по поводу тазового предлежания плода. При рождении оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, вес 3050 г, длина 55 см. После рождения состояние мальчика расценено как среднетяжелое, заплакал не сразу. Выявлена выраженная гиподинамия, диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия. Из-за снижения сосательного рефлекса переведен на зондовое кормление. Госпитализирован в стационар по месту жительства на 6-е сутки жизни с диагнозом: «врожденная мышечная гипотония». Проблема вскармливания новорожденного. Неонатальная желтуха. Состояние при поступлении тяжелое за счет морфофункциональной незрелости, недостаточного питания. Гипотония мышц, снижение тургора мягких тканей, позу не удерживает, рефлексы новорожденных снижены. По представленным данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва) исключены первичные иммунодефициты, варианты спинальной мышечной атрофии. В 1 месяц для уточнения диагноза «врожденная миопатия» доставлен в Перинатальный центр СПбГПМУ. Состояние ребенка тяжелое. Сохраняется

Таблица 1. Клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные данные детей с эпилептической энцефалопатией и энцефалопатией развития**Table 1.** Clinical, neurophysiological and neuroimaging data of children with epileptic encephalopathy and developmental encephalopathy

Пациент / пол / возраст / Patient / gender / age	1 / женский / female 1 год 11 месяцев / 1 year 11 months	2 / мужской / male 1 год 8 месяцев / 1 year 8 months	3 / мужской / male 1 год 6 месяцев / 1 year 6 months	4 / мужской / male 1 год 1 месяц / 1 year 1 month
Перинатальный анамнез / Perinatal history	Отягощен / Abnormal	Отягощен / Abnormal	Отягощен / Abnormal	Отягощен / Abnormal
Диагноз при поступлении в ПЦ СПбГПМУ / Diagnosis upon admission to PC of St. Petersburg State Medical University	ПГПЦНС, дебют эпилепсии / Perinatal CNS lesion the debut of epilepsy	ПГПЦНС, судорожный синдром / Perinatal CNS lesion neonatal seizures	ПГПЦНС, судорожный синдром / Neonatal seizures	ПГПЦНС, миопатический синдром / Perinatal CNS lesion, myopathy
Этиология / Etiology	Генетическая эпилепсия, вызванная мутацией в гене <i>DEPDC5</i> / Genetic epilepsy caused by a mutation in the gene, <i>DEPDC5</i>	Генетическая эпилепсия, вызванная мутацией в гене <i>SCN2A</i> , ранняя ЭЭ и ЭР 11-го типа (OMIM 613721) / Genetic epilepsy caused by a mutation in the <i>SCN2A</i> gene, early EE and DE type 11	Вероятно генетическая эпилепсия ЭЭ и ЭР / Probably genetic epilepsy EE and DE	Вероятно генетическая эпилепсия ЭЭ и ЭР / Probably genetic epilepsy EE and DE
Дебют приступов / The debut of seizures	3-и сутки жизни / 3 days of life	25-е сутки жизни / 25 days of life	1 месяц / 1 month	1 месяц / 1 month
Тип приступов / Type of seizures	Фокальные моторные, окуломоторные, инфантильные спазмы (тонические). Миоклонии / Focal motor, oculomotor, Infantile spasms (tonic). Myoclonia	- Инфантильные спазмы. / Infantile spasms. - Фокальные окуломоторные. / Focal oculomotor. - Билатеральные тонико-клонические. / Bilateral tonic-clonic. - Тонические. / Tonic. - Приступы гипертермии / Attacks of hyperthermia	- Фокальные моторные приступы. / Focal motor. - Билатеральные тонико-клонические приступы. / Bilateral tonic-clonic seizures. - Атонические / Atonic	- Фокальные моторные приступы. / Focal motor. - Инфантильные спазмы / Infantile spasms
Неврологические синдромы / Neurological syndromes	Грубая ЗПМР, вторичная микроцефалия / Developmental delay, secondary microcephaly	- Симптомокомплекс детского церебрального паралича, грубая ЗПМР, моторных, речевых навыков нет. / Cerebral palsy developmental delay, there are no motor and speech skills. - Вторичная микроцефалия / Secondary microcephaly	Грубая ЗПМР, синдром мышечной гипотонии / Developmental delay	Грубая ЗПМР, диффузная мышечная гипотония, псевдобульбарный синдром / Developmental delay, diffuse muscular hypotension, pseudo-bulbar syndrome
МРТ головного мозга в неонатальном периоде / MRI of the brain in the neonatal period	Без патологии / Normal	Без патологии / Normal	Точечные кровоизлияния в лобной доле / Spot hemorrhages in the frontal lobe	Наружная заместительная гидроцефалия / External substitutive hydrocephalus
МРТ головного мозга в постнатальном периоде / MRI of the brain in the postnatal period	Атрофические изменения, смешанная заместительная гидроцефалия / Atrophic changes, external substitutive hydrocephalus	Атрофические изменения, смешанная заместительная гидроцефалия / Atrophic changes, external substitutive hydrocephalus	Наружная заместительная гидроцефалия / External substitutive hydrocephalus	Наружная заместительная гидроцефалия / External substitutive hydrocephalus
Трансформация паттернов ЭЭГ / Transformation of EEG patterns	Паттерн «вспышка-угнетение», типичная гипсаритмия, мультифокальная эпилептиформная активность / "Flash-suppression" pattern, typical hypsarrhythmia, multifocal epileptiform activity	Паттерн «вспышка-угнетение», диффузная эпилептиформная активность, региональное замедление ритма / "Flash-suppression" pattern, diffuse epileptiform activity, regional rhythm retardation	Региональная эпилептиформная активность, диффузная эпилептиформная активность / Regional epileptiform activity, diffuse epileptiform activity	Паттерн «вспышка-угнетение», типичная гипсаритмия, паттерн «вспышка-угнетение» / "Flash-suppression" pattern, typical hypsarrhythmia, "Flash-suppression" pattern

Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Пациент / пол / возраст / Patient / gender / age	1 / женский / female 1 год 11 месяцев / 1 year 11 months	2 / мужской / male 1 год 8 месяцев / 1 year 8 months	3 / мужской / male 1 год 6 месяцев / 1 year 6 months	4 / мужской / male 1 год 1 месяц / 1 year 1 month
Фармакорезистент- ность / Pharmaco- resistance	+	+	+	+
Исход заболевания / The outcome of the disease	ЗПМР. Редкие фокальные моторные приступы / Gross mental and motor retardation. Rare focal motor attacks	ЗПМР. Фокальные мотор- ные приступы / Gross mental and motor retardation. Focal motor attacks	ЗПМР. Полиморфные приступы / Gross mental and motor retardation daily polymorphic seizures	ЗПМР. Полиморфные приступы / Gross mental and motor retardation daily polymorphic seizures

Примечание: ЗПМР — задержка психомоторного развития; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПГПЦНС — перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Note: MMR — gross mental and motor retardation; MRI — magnetic resonance imaging; perinatal CNS lesion — perinatal hypoxic damage to the central nervous system; EEG — electroencephalography.

общее угнетение, на зрительные и слуховые раздражители не реагирует, поза экстензорная. Большой родничок 2×2 см, нормотоничен. Взгляд не фиксирует, за предметом не следит. Сосательный, глоточный рефлекс сохранены, снижены, отмечается дисфагия. Объем активных движений снижен, пассивные движения в полном объеме. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные и периостальные рефлекс отсутствуют. В это же время отмечены пароксизмальные состояния, вздрагивания.

Учитывая клиническую картину, предполагалось нервно-мышечное заболевание, в связи с чем проведена электромиография, выявлены признаки распространенного поражения моторных и сенсорных волокон демиелинизирующего характера.

Нейровизуализация (МРТ головного мозга). МР-данных за наличие изменений очагового характера в веществе головного мозга не выявлено. Нерезкое расширение субарахноидальных пространств в области полюсов обеих височных долей больше слева, также в области мозжечка. В динамике умеренное расширение наружных ликворных пространств заместительного характера.

Записана рутинная ЭЭГ и выявлен паттерн «вспышка-угнетение», в связи с чем проведен длительный видео-ЭЭГ-мониторинг во время бодрствования и сна. Физиологические паттерны сна не представлены. Фоновый паттерн представлен модифицированной гипсаритмией — паттерн «вспышка-угнетение». За время записи отмечены две серии пароксизмов — серийные флексорные инфантильные спазмы, на ЭЭГ синхронно зарегистрированы диффузные вспышки высокоамплитудных комплексов «острая-медленная волна». Кроме того, во время записи имеются эпизоды девиации глазных яблок, подергивания верхних и нижних конечностей на фоне паттерна «вспышка-угнетение».

Таким образом, на основании регистрации злокачественного паттерна на ЭЭГ и регистрации приступов инфантильных спазмов установлен диагноз: «эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития младенческого возраста». Назначена противосудорожная терапия. Вальпроевая кислота (конвулекс 30 мг/кг в сутки) в монотерапии

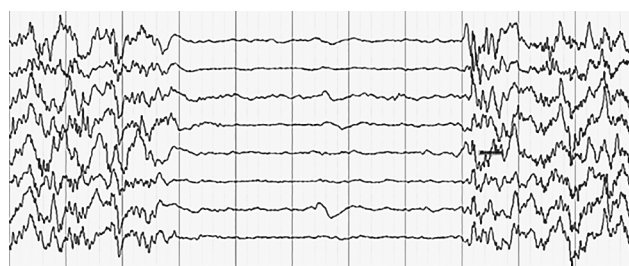


Рис. 9. Пациент 4. Возраст 1 месяц. Фоновый паттерн представлен модифицированной гипсаритмией — паттерн «вспышка-угнетение»

Fig. 9. Patient 4. Age 1 month. EEG. The pattern is represented by a modified hypsarrhythmia — pattern “flash-depression”

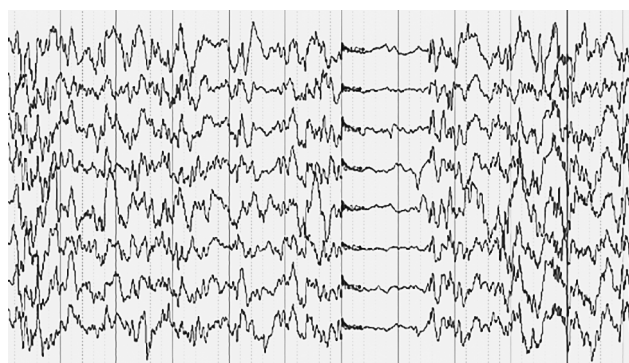


Рис. 10. Пациент 4. Возраст 1,5 месяца. Паттерн приступа — флексорный спазм

Fig. 10. Patient 4. Age 1,5 month. The pattern of the attack is a flexor spasm

и сочетании с леветирацетамом — без эффекта. Сохранились серийные приступы, проведена гормональная терапия с незначительной положительной динамикой. Некоторое уменьшение количества приступов при назначении барбитурата (паглюферал). По решению консилиума терапия скорректирована, вигабатрин (сабрил), отмечена трансформация приступов, не регистрировались инфантильные спазмы, отмечались только фокальные моторные приступы (девиация глазных яблок и тоническое напряжение левых конечностей).

Состояние ребенка остается тяжелым, он значительно отстает в психическом и моторном развитии. В неврологическом статусе — птоз, гипомимия, диффузная мышечная гипотония, в связи с псевдобульбарными расстройствами, приводящими к нарушению глотания, наложена гастростома. На рисунках 9 и 10 представлены межприступная (рис. 9) и иктальная (рис. 10) ЭЭГ пациента.

При генетическом тестировании методом NGS секвенирования («Большая неврологическая панель») выявлены следующие варианты с неизвестным клиническим значением: chr7:117610521G>C, гетерозиготный, CFTR ENST00000003084 c.2991G>C p.Leu997Phe 94; chr7:117642566G>A, гетерозиготный, CFTR, ENST00000003084 c.3846G>A p.Trp1282* 161, ассоциированы с Congenital bilateral absence of vas deferens (277180), AR Cystic fibrosis (219700), AR. {Bronchiectasis with or without elevated sweat chloride 1, modifier of} (211400), AD. {Pancreatitis, hereditary} (167800), AD. Вариант chr12:23895914A>G, гетерозиготный, SOX5 ENST00000451604 c.149T>C p.Phe50Ser 110, Lamb-Shaffer syndrome (616803), AD; chr17:50575970A>G, гетерозиготный CACNA1G, ENST00000359106 c.1568A>G p.Asp523Gly 32 SPINOCEREBELLAR ATAXIA 42, EARLY-ONSET, SEVERE, WITH NEURODEVELOPMENTAL DEFICITS; SCA42ND.

Проведено обследование родителей для установления происхождения варианта (*de novo*/наследуемый). У здоровой матери пробанда выявлена мутация в гене SOX5 c.149T>C, p.Phe50Ser, в гетерозиготном состоянии. У отца пробанда мутация в гене CACNA1G c.1568A>G, p.Asp523Gly в гетерозиготном состоянии. Подобная ситуация может возникать при неполной пенетрантности гена. Планируется дальнейшее молекулярно-генетическое обследование, полногеномное секвенирование для исключения митохондриальной и другой патологии как причины заболевания.

Диагноз: Ранняя эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития.

В настоящее время приступы не купированы, ребенок значительно отстает в психомоторном развитии.

Обобщая результаты наших наблюдений, в таблице 1 приводим основные данные обследованных пациентов.

Таким образом, у обследованных детей диагностирована эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития, в двух случаях верифицированы генетические синдромы. У всех пациентов отмечены характерные для ранних энцефалопатий развития и эпилептических энцефалопатий проявления: как правило, неонатальный дебют эпилепсии, сочетание предшествующих дебюту приступов нарушений развития и/или эпилептиформной активности, влияющих на нейрокогнитивную и поведенческую функции ребенка [17].

Исходя из представленных данных, клиническая манифестация большинства вариантов ЭЭ начинается с судорожного синдрома на первом месяце жизни. Семиотика судорог разнообразна, часто отмечаются фокальные моторные, окуломоторные, миоклонические и генерализованные флексорные приступы по типу инфантильных спазмов. ЭЭГ-изменения так-

же имели сходную картину трансформации: паттерн «вспышка-подавление» регистрировался в первые месяцы жизни у трех пациентов с последующей трансформацией в патологический паттерн «ЭЭГ-гипсаритмия», у всех пациентов регистрировалась грубая задержка формирования электрофизиологической активности с записью диффузной медленноволновой активности. Прогностически неблагоприятным фактором является персистенция паттерна «вспышка-угнетение» [9, 18, 28].

Неврологические нарушения наблюдаются с первого месяца жизни у всех пациентов, у одного характеризовались специфической картиной врожденного миопатического синдрома. Отмечалась особенность неврологических двигательных нарушений у всех пациентов — сохранение двигательных нарушений, и при отдельных формах — аггравация этих нарушений в течение всего периода наблюдения. У всех пациентов структурных врожденных изменений головного мозга не выявлено. С течением заболевания наблюдалось раннее развитие атрофических изменений головного мозга. Все формы ЭЭ, включенные в исследование, имели фармакорезистентное течение. Терапевтическая стратегия включала применение комбинации антиконвульсантов с использованием гормональной терапии. В некоторых случаях отмечался положительный эффект вигабатрина. У всех наблюдаемых пациентов заболевание характеризовалось неблагоприятным течением, с формированием грубого когнитивного, моторного и психоречевого дефицита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многие формы ранней ЭЭ ассоциированы с генными мутациями и проявляются в неонатальном возрасте, нарушают возрастзависимые пластические процессы в критический период созревания нервной системы [10]. Неблагоприятным критерием нарушения нейрофизиологических возрастзависимых изменений можно считать регистрацию таких патологических ЭЭГ-паттернов, как паттерн «вспышка-подавление», диффузное стойкое замедление формирования электрофизиологической активности (в диапазоне дельта-тета активности). Структурные аномалии, выявляемые при нейровизуализации, не характерны, часто наблюдается развитие церебральной атрофии. Следует отметить, что в настоящее время не разработаны рекомендации для определения стратегии лечения, предикторов исхода и маркеров ответа на лечение. Обзор публикаций показал, что раннее таргетное лечение детей с ЭР может улучшить контроль над приступами и потенциально когнитивные функции. Желательно как можно более раннее достижение контроля над приступами и редукции эпилептиформной активности. Однако терапевтическое вмешательство должно быть адекватным, учитывая нежелательные явления, регистрируемые при комбинированной противосудорожной терапии. Следует помнить, что лечение ограничено непереносимыми побочными эффектами терапии, в том числе и потенциальным дополнительным негативным воздействием противосудорожных препаратов на поведение и когнитивные функции [12]. Данные клинические

наблюдения редких генетических заболеваний, сложных в диагностике, дебютирующих неонатальными пароксизмами с фармакорезистентным течением, представляют интерес для неонатологов, неврологов и врачей анестезиологов-реаниматологов, работающих в отделениях интенсивной терапии перинатальных центров.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиханов А.А. Эпилептические энцефалопатии раннего детского возраста. В кн.: Эпилептология детского возраста. А.С. Петрухин, ред. М.: Медицина; 2000: 203–226.
2. Белоусова Е.Д., Шарков А.А. Трудности в диагностике эпилептических энцефалопатий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(11, вып. 2):34–40.
3. Богданова Н.М., Кравцова К.А. Роль кишечной микробиоты в генезе эпилепсии. Детская медицина Северо-Запада. 2024;12(2):102–117. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.56.72.009.
4. Мелашенко Т.В., Лаптиев С.А., Иванов Д.О. Эпилепсии и эпилептические энцефалопатии неонатального/раннего возраста, обусловленные наследственными каналопатиями. Методические рекомендации. СПбГПМУ; 2022.
5. 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.
6. Фомина М.Ю. Неонатальные судороги. В кн.: Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. В.И. Гусева, ред. М.: Медицинское информационное агентство; 2007: 355–443. EDN: OUVXTB.
7. Фомина М.Ю., Ракова М.А., Ефет Е.А., Павлова О.И., Лязина Л.В. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества: описание клинических наблюдений. Педиатр. 2020;11(1):73–81. DOI: 10.17816/PED11173-81.
8. Фомина М.Ю., Мелашенко Т.В., Пальчик А.Б., Понятишин А.Е. Судороги новорожденных. М.: МЕДпресс-информ; 2023.
9. Aicardi J., Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-bursts pattern. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4-th ed. Ed. J. Roger, M. Bureau et al. Un. Kingdom: John Libbey & Co Ltd; 2005.
10. Hamdan F.F., Myers C.T., Cossette P., Lemay P., Spiegelman D., Lemay P., Spiegelman D., Laporte A.D., Nassif C., Diallo O., Monlong J., Cadieux-Dion M., Dobrzeniecka S., Meloche C., Retterer K., Cho M.T., Rosenfeld J.A., Bi W., Massicotte C., Miguet M., Brunga L., Regan B.M., Mo K., Tam C., Schneider A., Hollingsworth. High rate of recurrent de novo mutations in developmental and epileptic encephalopathies. Am J Hum Genet. 2017;101(5):664–685. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.0089.
11. Happ H.C., Carvill G.L. A 2020 view on the genetics of developmental and epileptic encephalopathies. Epilepsy Curr. 2020;20(2):90–96. DOI: 10.1177/1535759720906118.
12. Kalser J., Cross J.H. The epileptic encephalopathy jungle — from Dr West to the concepts of aetiology-related and developmental encephalopathies. Curr Opin Neurol, 2018;31: 216–222.
13. McRae J.F., Clayton S., Fitzgerald T.W. et al. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. Nature. 2017;7642(542):433–438.
14. McTague A., Howell K.B., Cross J.H., Kurian M.A., Scheffer I.E. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. Lancet Neurol. 2016;15(3):304–316. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1.
15. Mercimek-Mahmutoglu S., Patel J., Cordeiro D., Hewson S., Callen D., Donner E.J., Hahn C.D., Kannu P., Kobayashi J., Minasian B.A., Moharir M., Siriwardena K., Weiss S.K., Weksberg R., Snead O.C. Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood. Epilepsia. 2015;56(5):707–716.
16. Myers K.A., Johnstone D., Dymont D.A. Epilepsy genetics: current knowledge, applications and future directions. Clin Genet. 2019;95(1):95–111. DOI: 10.1111/cge.13414.
17. Nababout R., Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. J Clin Neurophysiol. 2003;20:393–397. DOI: 10.1097/00004691-200311000-00002.
18. Na J.H., Shin S., Yang D., Kim B., Kim H.D., Kim S., Lee J.S., Choi J.R., Lee S.T., Kang H.C. Targeted gene panel sequencing in early infantile onset developmental and epileptic encephalopathy. Brain Dev. 2020;42(6):438–448. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.02.004.

19. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, an online catalog of human genes and genetic disorders. Available at: <https://omim.org> (accessed: 05.04.2025).
20. Patel J., Mercimek-Mahmutoglu S. Epileptic encephalopathy in childhood: a stepwise approach for identification of underlying genetic causes. *Indian J Pediatr.* 2016;83(10):1164–1174. DOI: 10.1007/s12098-015-1979-9.
21. Raga S., Specchio N., Rheims S., Wilmshurst J.M. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disord.* 2021;23(1):40–52. DOI: 10.1684/epd.2021.1244.
22. Reynolds C., King M.D., Gorman K.M. The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:117–122.
23. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:512–521.
24. Scheffer I.E., Liao J. Deciphering the concepts behind “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy”. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:11–14.
25. Specchio N., Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain.* 2021;144(1):32–43.
26. Swaiman K.F., Ashwal S., Ferriero D.M., Schor N.F., Finkel R.S., Gropman A.L., Pearl P.L., Shevell M. Swaiman's pediatric neurology. Principles and Practice. 6th ed. Elsevier; 2017.
27. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I.E., Alsaadi T., Bogacz A., French J.A., Hirsch E., Jain S., Kaneko S., Riney K., Samia P., Snead O.C., Somerville E., Specchio N., Trinka E., Zuberi S.M., Balestrini S., Wiebe S., Cross J.H., Perucca E., Moshé S.L., Tinuper P. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1333–1348. DOI: 10.1111/epi.17237.
28. Wong-Kisiel L., Nickels K. EEG of age-dependent epileptic encephalopathy in infancy and early childhood. *Epilepsy Res Treat.* 2013;2013:743203. DOI: 10.1155/2013/743203.

REFERENCES

1. Alikhanov A.A. Epileptic encephalopathies of early childhood. In the book: *Epileptology of childhood*. A.S. Petrukhin, ed. Moscow: Medicine; 2000: 203–226. (In Russian).
2. Belousova E.D., Sharkov A.A. Difficulties in the diagnosis of epileptic encephalopathies. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2019;119(11, issue. 2):34–40. (In Russian).
3. Bogdanova N.M., Kravcova K.A. The role of the intestinal microbiota in the genesis of epilepsy. *Children's Medicine of the North-West.* 2024;12(2):102–117. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.56.72.009. (In Russian).
4. Melashenko T.V., Laptiev S.A., Ivanov D.O. Epilepsies and epileptic encephalopathies of neonatal/early age caused by hereditary channelopathies. Methodological recommendations. St. Petersburg State Medical University; 2022. (In Russian).
5. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaulina V.S., Bobylova M.Yu. Definition and classification of epilepsy. The project of the International Antiepileptic League on the classification and definition of epileptic syndromes from 2021. *Russian Journal of Pediatric Neurology.* 2022;17(1):6–95. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95. (In Russian).
6. Fomina M.Y. Neonatal seizures. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal states in children. V.I. Guzeva, ed. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2007. EDN: OUVXTB (In Russian).
7. Fomina M.Yu., Rakova M.A., Efet E.A., Pavlova O.I., Lyazina L.V. Malignant migrating partial seizures of infancy: description of clinical observations. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2020;11(1):73–81. DOI: 10.17816/PED11173-81. (In Russian).
8. Fomina M.Yu., Melashenko T.V., Palchik A.B., Ponyatishin A.E. Convulsions of newborns. Moscow: MEDpress-inform; 2023. (In Russian).
9. Aicardi J., Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-bursts pattern. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4-th ed. Ed. J. Roger, M. Bureau et al. Un. Kingdom: John Libbey & Co Ltd; 2005.
10. Hamdan F.F., Myers C.T., Cossette P., Lemay P., Spiegelman D., Lemay P., Spiegelman D., Laporte A.D., Nassif C., Diallo O., Monlong J., Cadieux-Dion M., Dobrzeniecka S., Meloche C., Retterer K., Cho M.T., Rosenfeld J.A., Bi W., Massicotte C., Miguët M., Brunga L., Regan B.M., Mo K., Tam C., Schneider A., Hollingsworth. High rate of recurrent de novo mutations in developmental and epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet.* 2017;101(5):664–685. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.0089.
11. Happ H.C., Carvill G.L. A 2020 view on the genetics of developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsy Curr.* 2020;20(2):90–96. DOI: 10.1177/1535759720906118.
12. Kalser J., Cross J.H. The epileptic encephalopathy jungle — from Dr West to the concepts of aetiology-related and developmental encephalopathies. *Curr Opin Neurol.* 2018;31: 216–222.
13. McRae J.F., Clayton S., Fitzgerald T.W. et al. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature.* 2017;7642(542):433–438.
14. McTague A., Howell K.B., Cross J.H., Kurian M.A., Scheffer I.E. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):304–316. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1.
15. Mercimek-Mahmutoglu S., Patel J., Cordeiro D., Hewson S., Callen D., Donner E.J., Hahn C.D., Kannu P., Kobayashi J., Minasian B.A., Moharir M., Siriwardena K., Weiss S.K., Weksberg R., Snead O.C. Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood. *Epilepsia.* 2015;56(5):707–716.
16. Myers K.A., Johnstone D., Dymont D.A. Epilepsy genetics: current knowledge, applications and future directions. *Clin Genet.* 2019;95(1):95–111. DOI: 10.1111/cge.13414.
17. Nabbout R., Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. *J Clin Neurophysiol.* 2003;20:393–397. DOI: 10.1097/00004691-200311000-00002.

18. Na J.H., Shin S., Yang D., Kim B., Kim H.D., Kim S., Lee J.S., Choi J.R., Lee S.T., Kang H.C. Targeted gene panel sequencing in early infantile onset developmental and epileptic encephalopathy. *Brain Dev.* 2020;42(6):438–448. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.02.004.
19. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, an online catalog of human genes and genetic disorders. Available at: <https://omim.org> (accessed: 05.04.2025).
20. Patel J., Mercimek-Mahmutoglu S. Epileptic encephalopathy in childhood: a stepwise approach for identification of underlying genetic causes. *Indian J Pediatr.* 2016;83(10):1164–1174. DOI: 10.1007/s12098-015-1979-9.
21. Raga S., Specchio N., Rheims S., Wilmshurst J.M. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disord.* 2021;23(1):40–52. DOI: 10.1684/epd.2021.1244.
22. Reynolds C., King M.D., Gorman K.M. The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:117–122.
23. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:512–521.
24. Scheffer I.E., Liao J. Deciphering the concepts behind “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy”. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:11–14.
25. Specchio N., Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain.* 2021;144(1):32–43.
26. Swaiman K.F., Ashwal S., Ferriero D.M., Schor N.F., Finkel R.S., Gropman A.L., Pearl P.L., Shevell M. Swaiman’s pediatric neurology. Principles and Practice. 6th ed. Elsevier; 2017.
27. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I.E., Alsaadi T., Bogacz A., French J.A., Hirsch E., Jain S., Kaneko S., Riney K., Samia P., Snead O.C., Somerville E., Specchio N., Trinka E., Zuberi S.M., Balestrini S., Wiebe S., Cross J.H., Perucca E., Moshé S.L., Tinuiper P. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1333–1348. DOI: 10.1111/epi.17237.
28. Wong-Kissel L., Nickels K. EEG of age-dependent epileptic encephalopathy in infancy and early childhood. *Epilepsy Res Treat.* 2013;2013:743203. DOI: 10.1155/2013/743203.

ОБ АВТОРАХ

* **Мария Юрьевна Фомина**, д-р мед. наук, профессор, кафедра неонатологии и неонатальной реаниматологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0002-0537-0660; eLibrary SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Татьяна Владимировна Мелашенко, канд. мед. наук, ординатор, Перинатальный центр СПбГПМУ, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-0537-0660; eLibrary SPIN: 7069-1730; e-mail: melashenkotat@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Maria Yu. Fomina**, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Department of Neonatology and Neonatal Resuscitation, Faculty of Postgraduate Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0002-0537-0660; eLibrary SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Tatyana V. Melashenko, MD, PhD, Resident doctor, The Perinatal Center of St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-0537-0660; eLibrary SPIN: 7069-1730; e-mail: melashenkotat@mail.ru