

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА І ДИТИНСТВА
НАМН УКРАЇНИ»

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МІРОШНИКОВ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 616.853-053.3.039.1.08-07

ДИСЕРТАЦІЯ
РАННІ ЕПІЛЕПТИЧНІ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ДІТЕЙ:
КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ДІАГНОСТИКА, ТАРГЕТНЕ ЛІКУВАННЯ

14.01.15 – нервові хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Олександр МІРОШНИКОВ

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Мірошников О. О. Ранні епілептичні енцефалопатії у дітей: клінічний перебіг, діагностика, таргетне лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України. – Київ, 2025.

Мета: підвищення ефективності діагностики та лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку шляхом обґрунтування, розробки і впровадження персоніфікованого діагностично-лікувального алгоритму та прогностичної моделі на підставі комплексного клінічного, нейрофізіологічного, нейровізуалізаційного та генетичного обстеження.

У дисертації розкриті клінічні, нейрофізіологічні та нейровізуалізаційні особливості різних генетичних форм ранніх епілептичних енцефалопатій (ЕЕ) дітей, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН України».

ЕЕ являють собою гетерогенну групу тяжких форм епілепсії, які дебютують у ранньому дитинстві та призводять до значних негативних, а часто й руйнівних наслідків для розвитку нервової системи дитини. ЕЕ характеризується порівняно високою частотою у дитячій популяції, значною клінічною та етіопатогенетичною неоднорідністю даного захворювання, значним відсотком дітей, у яких формуються розлади аутистичного спектру (РАС) та інші порушення нейророзвитку, високим рівнем фармакорезистентності.

Предметом дискусій залишаються так звані безсудомні форми ЕЕ або розвиткові та епілептичні енцефалопатії (РЕЕ), при яких наявність лише

міжіктальної епілептиформної активності на електроенцефалограмі (ЕЕГ) без клінічних епілептичних нападів може призводити до серйозних когнітивних та поведінкових порушень, механізми розвитку яких до теперішнього часу залишаються невизначеними, що викликає найбільші діагностичні труднощі.

Генетичні мутації, що призводять до розвитку ЕЕ порушують функціонування різних типів клітинних структур, синапсів рецепторів, які безпосередньо впливають на регуляцію процесів збудження і гальмування у мозку. Саме тому генетичні дослідження у дітей раннього віку з ЕЕ дозволяють виявити порушену ланку патогенезу та розробити підходи до її модифікації шляхом призначення таргетної терапії.

Основним методом лікування ЕЕ є протинападова терапія, головним принципом якої є не лише максимально швидке припинення нападів при відсутності побічних ефектів, але й обов'язкова нормалізація міжіктальної ЕЕГ, що дозволяє запобігти прогресуванню когнітивного та соціального дефіциту. В сучасних умовах стратегія лікування ЕЕ у дітей має бути спрямована на патогенетичні ланки розвитку епілептичних нападів та при раціональному її застосуванні – мінімізацію ризику розвитку негативних наслідків для когнітивних функцій дитини.

Для досягнення поставленої мети було проведене відкрите проспективне рандомізоване дослідження госпітальної вибірки за участю 220 дітей раннього та дошкільного віку, які на момент включення у дослідження перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями або звернулись амбулаторно за медичною допомогою до консультативно–діагностичного центру ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства Національної академії медичних наук України».

Критеріями включення в дослідження були: вік дитини від 1 місяця до 6 років; наявність письмової інформованої згоди батьків (опікунів) дитини на участь дитини у дослідженні; наявність епілептичних нападів в анамнезі

або на момент обстеження та/або епілептиформної активності на ЕЕГ; наявність у дитини затримки або регресу розвитку психо–мовних навичок, порушень комунікативних, соціальних, когнітивних функцій та поведінки.

Критерії виключення з дослідження були вік дитини понад 6 років на момент обстеження; відсутність письмової інформованої згоди батьків (опікунів) пацієнта на участь дитини у дослідженні; доброякісні (самообмежувальні форми) епілепсії; гострі інфекційні захворювання на момент проведення дослідження; онкологічні захворювання в анамнезі або на момент проведення дослідження; тяжкий соматичний стан дитини.

Кожній дитині було проведене відповідне обстеження, яке включало огляд дитячого лікаря–невролога, психолога, нейровізуалізацію за допомогою магнітно–резонансної томографії (МРТ) та магнітно–резонансної трактографії (МРТр), відео-ЕЕГ-моніторинг тривалістю 8 годин, генетичне обстеження методами повного секвенування екзому або хромосомного мікроматричного аналізу, скринінг симптомів РАС з використанням опитувальників Childhood Autism Rating Scale (CARS) та (Autism Treatment Evaluation Checklist АТЕК) у 18 та 24 місяці. Якість нічного сну оцінювалась за допомогою опитувальника Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ). Для клінічної оцінки ефективності терапії було використано шкалу загального клінічного враження - покращення (Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)).

Лікувальні заходи здійснювалися відповідно до рекомендацій діючого наказу МОЗ України «Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 276 17.04.2014 р.» (зі змінами), рекомендацій Національного інституту охорони здоров'я та удосконалення медичного обслуговування (NICE) та Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE), відповідно до клінічної ситуації та комплаєнтності, з використанням комплексної патогенетично–обґрунтованої симптоматичної протинападової, імуномодуючої та нейропротекторної терапії.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився із використанням стандартного офісного пакету Microsoft Office 2019 та програмного продукту IBM SPSS Statistics 21. Якісні змінні були виражені через абсолютні числа та відсотки.

Проводили розрахунок середнього значення (M), похибки середньої арифметичної (m), відносних величин (%). Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками застосовували параметричний аналіз (t-критерій Стьюдента) або непараметричний (U-критерій Манна-Уїтні (U), W-критерій Уїлкоксона). Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали за критерієм хи-квадрат (χ^2) Пірсона. Для оцінки впливу факторів розраховували відношення шансів (ВШ) з визначенням довірчого 95 % інтервалу (ДІ). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена та Кендала. Відмінності вважали достовірними при значенні $p < 0,05$. Відмінність між кількісними показниками у кількох групах оцінювалися за допомогою тесту Крускала-Уолліса. Для прогнозування ризику розвитку симптомів РАС було використано метод множинної лінійної регресії (МЛР).

Вибірка дослідження після проведення скринінгу склала 157 дітей раннього та дошкільного віку (середній вік становив $16,2 \pm 2,1$ міс), серед яких хлопчиків – 78 (49,7 %), дівчаток – 79 (50,3 %). Серед учасників дослідження було 75 дітей з ЕЕ, які мали дебют нападів у віці до 1 року; 44 – дитини з ЕЕ, які мали дебют нападів у віці 1–3 роки та 38 дітей раннього віку з розвитковими та епілептичними енцефалопатіями.

Вперше в Україні було проведено аналіз етіологічної структури ЕЕ з дебютом на першому році життя (група І), який засвідчив, що в обстежених дітей виявлено патогенні варіанти 33 різних генів, серед яких домінували SCN1A (12,0 %), KCNQ5 (8,0 %), GRIN2B (6,6%), TSC1 (6,6%), CACNA1A (6,6%), KCNQ1 (5,3%), CACNA1H (5,3%), SCN2A (5,3%), FASN (5,3%) та ін. Частка ЕЕ пов'язаних з порушенням роботи іонних каналів у даній групі дітей становила 48,0 %, серед яких мутацій натрієвих каналів – 17,3 %, калієвих –

14,6 %, кальцієвих – 12,0 %. Високий відсоток дітей з мутаціями, що порушують сигнальні системи клітин (12,0 %) та розвиток нейронів (9,3 %), свідчив про широку розповсюдженість клітинно–опосередкованих механізмів розвитку ЕЕ у немовлят.

Дослідження нейрофізіологічних особливостей нервової системи за даними відео–ЕЕГ–моніторингу дозволило виявити у 28,0 % дітей фокальні епілептиформні зміни, у 21,3 % – мультифокальні зміни, у 20,0 % – гіпсаритмію, у 13,3 % – генералізовану епілептиформну активність.

За даними МРТ, структурні зміни головного мозку виявлені у 86,7 % дітей, в т.ч. вогнищеві зміни у білій речовині – 38,7 % дітей, дифузні зміни білої речовини – 17,3 % атрофічні зміни кори великих півкуль – 14,7 %, вроджені вади розвитку – 13,3 %.

Аналіз даних повноекзомного секвенування (WES) показав наявність патогенних варіантів 28 генів у дітей ЕЕ, які мали дебют нападів після 1 року, серед яких переважали MECP2 (11,4%), DEPDC5 (11,4 %), UBE3A (6,8%), SYNGAP1 (6,8 %) та ін. За патогенетичним механізмом впливу виявлених мутацій переважали: порушення сигнальної трансдукції, взаємодії між клітинами та внутрішньоклітинного сигналіngu – 29,5 %, росту та розвитку нейронів – 22,7 %.

За результатами відео–ЕЕГ–моніторинг під час нічного сну було виявлено наступні міжіктальні зміни на ЕЕГ: фокальні епілептиформні зміни – 40,9 % дітей. генералізована активність – 25,0 %, мультифокальні зміни – 13,6 %.

За даними МРТ, структурні зміни головного мозку виявлені у 88,6 % дітей, т.ч. вроджені вади розвитку – 27,3 %, вогнищеві зміни у сірій речовині – 27,3 %, дифузні зміни білої речовини – 25,0 %, атрофічні зміни кори великих півкуль – 15,9 %.

Вперше в Україні в досить великій групі дітей проведено аналіз факторів ризику розвитку ЕЕ. Результати аналізу анамнестичних даних виявили несприятливий перебіг вагітності у вигляді гестозів 1–ї та 2–ї половини,

загрози переривання, загострення соматичних захворювань, які відзначалися вірогідно частіше у матерів в обох групах дослідження (I та II), ніж у матерів дітей групи порівняння (група III). Так, у цій групі жінок відмічалася вища частота раннього гестозу – 28,9 % (проти 14,7 % в групі I та у 13,6 % в групі II, відповідно, $\chi^2=22,2$; $p<0,001$) та преєклампсії – 18,4 % (проти 5,4 % у групі I та 11,4 % – у групі II, $\chi^2=23,2$; $p<0,001$).

Гіпоксично–ішемічна енцефалопатія статистично частіше відзначалась у дітей групи порівняння, ніж у дітей з групи I: між III групою та I групою порівняння – 23,7 % проти 12,0 %; $\chi^2=12,8$; $p<0,001$). Важкі гіпоксично–ішемічні ураження, які потребували проведення реанімаційних заходів, відмічалися в усіх групах з частотою від 4,0 % (група I) до 13,2 % (група III). У дітей з групи I частіше мали місце синдроми рухових порушень (20,0 % проти 15,9 % у групі II та 10,5 % у групі III; $\chi^2=13,8$; $p<0,001$) та м'язової гіпотонії (17,3 % проти 13,6 % у групі II та 13,2 % у групі III; $\chi^2=14,4$; $p<0,05$).

Встановлено найбільш вагомі фактори ризику розвитку РАС у дітей з ЕЕ, серед яких, при дебюті нападів на першому році, були наявність міоклонічних нападів ($RR=1,26$) або інфантильних спазмів ($RR=1,44$), наявність у дитини патогенних мутацій генів, що відповідають за функціонування іонних каналів ($RR=1,32$), а також за роботу синапсів, нейротрансмітерів та рецепторів ($RR=1,5$). Натомість при дебюті нападів після 1 року відмічався підвищений ризик розвитку РАС при наявності міоклонічних нападів ($RR=2,47$), атонічних нападів ($RR=2,58$) та абсансів ($RR=2,35$), а також мутацій генів, відповідальні за роботу внутрішньоклітинних сигнальних систем ($RR = 1,43$), ріст та розвиток нейронів ($RR = 1,45$).

Встановлено високу частоту коморбідних розладів нейророзвитку у дітей з ЕЕ. Зокрема, частота проявів РАС у віці 24 місяців становила 69,3 % серед дітей групи I та 68,2 % – у дітей з групи II; загальна затримка розвитку – відповідно 42,7 % та 31,9 %, затримка мовного розвитку – 17,3 % та 29,5 % ($\chi^2=15,2$; $p<0,05$).

Вперше в Україні обстежено вибірку із 7 дітей з ЕЕ, спричиненою мутацією гена SCN1A, та показано, що дебют нападів відбувається у перше півріччя життя (середній вік – 5,6 місяця), переважно з фебрильних (77,8 %) та ГТКН нападів (33,3 %), які після 1 року трансформувалися у міоклонічні напади (77,8 %), ГТКН (66,7 %) та складні абсанси (44,5 %; 4/9). Перебіг захворювання більш тяжкий та резистентність нападів була частішою у дівчаток. У дітей з мутаціями гена SCN1A переважала фронтальна локалізація епілептиформної активності (88,9 %).

Встановлено особливості клінічної симптоматики при ЕЕ, обумовлених НДЗ, які можна запідозрити у дітей з необтяженим перинатальним анамнезом, світлим проміжком нормального розвитку до 12–24 міс, у яких виникає регрес соціальних, мовних, когнітивних та рухових навичок у поєднанні з мультифокальною або генералізованою епілептиформною активністю. В подальшому, в міру прогресування захворювання, приєднується неврологічна симптоматика у вигляді атаксії (NPC1, MECP2), тремору (MECP2, ASPA, ARSA), стереотипних рухів руками (MECP2, ADSL), спастичності (ASPA, ARSA, PKAN) або дистонії (PKAN), а також ГТКН, міоклонічних або абсансних нападів, формування мікроцефалії (MECP2, ADSL) або макроцефалії (ASPA).

За результатами комплексної оцінки кількісних нейрофізіологічних показників нервової системи у дітей з ЕЕ, отриманих за допомогою відео-ЕЕГ–моніторингу, встановлено, що понад 50 % пацієнтів мають фокальні епілептиформні спалахи, тоді як лише близько 30 % — генералізовану пік-хвильову активність. Близько 80 % дітей мали порушення основної активності мозку у вигляді дифузної неспецифічної зміни біоелектричної активності головного мозку та затримки формування вікових прекурсорів. Майже у третини дітей (26,6 %) з ЕЕ при проведенні рутинної ЕЕГ не було виявлено епілептиформної активності, проте епілептиформні зміни були зафіксовані

під час нічного відео-ЕЕГ–моніторингу, що обґрунтовує необхідність застосування цього методу при обстеженні дітей з цією патологією.

Вперше в Україні встановлено, що у дітей з ЕЕ та РЕЕ за даними МР–трактографії, спостерігається значне зниження фракційної анізотропії (ФА) та підвищення середнього коефіцієнта дифузії (СКД) в обох мовних центрах, дугоподібному тракті та правому гачкоподібному тракті у порівнянні з дітьми групи III ($p < 0,05$). У I групі дітей з ЕЕ відмічалось суттєве зниження ФА у лівому гачкоподібному тракті, коліні та стовбурі мозолистого тіла (МТ) у порівнянні з групами II та III дітей ($p < 0,05$). Виявлено підвищення СКД білатерально у гачкоподібних трактах у групах I та II, а також у стовбурі МТ у дітей з групи II ($p < 0,05$).

Розроблено алгоритм диференційної діагностики ЕЕ та РЕЕ, результати застосування якого показали, що ефективність методу повноекзомного секвенування становить 38,4 % у дітей з проявами РАС та когнітивними порушеннями без епілептичних нападів, 44,6 % – у дітей з епілептичними енцефалопатіями та 57,1 % – у дітей з ЕЕ, які мали симптомокомплекс РАС ($p < 0,05$). Загальна ефективність методу повноекзомного секвенування становила 45,1 %.

Ефективність хромосомного мікроматричного аналізу (ХМА) становила 29,6 % у дітей з проявами РАС та когнітивними порушеннями, без епілептичних нападів, 41,6 % – у дітей з епілептичними енцефалопатіями та 35,7 % – у дітей з ЕЕ із симптомокомплексом РАС ($p < 0,05$). Загальна ефективність методу ХМА становила 36,5 %.

Встановлено, що проведення ХМА є значно ефективнішим у групі дітей з негативними результатами повноекзомного секвенування (32,0 %), ніж у групі дітей, в якій WES не проводилося (24,1 %; $p < 0,05$). Отримані результати обґрунтовують доцільність використання повноекзомного секвенування як діагностичного тесту першої лінії при ЕЕ та РЕЕ, а ХМА — як тесту другої лінії у разі негативного результату WES.

Розроблено регресійну модель прогнозування ризику (з середньою похибкою апроксимації 13,2 % та коефіцієнтом детермінації $R^2=0,74$), яка є вірогідно достовірною для прогнозування виникнення клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ.

Згідно з розробленою моделлю, ризик розвитку клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ зростає при зменшенні віку дебюту епілептичних нападів та зниженні частоти й амплітуди заднього домінантного ритму (ЗДР) за даними ЕЕГ. Натомість, збільшення індексу спайк-хвильової епілептиформної активності, а також частоти та амплітуди епілептиформної активності за даними ЕЕГ, підвищує ризик розвитку клінічних проявів РАС у віці 24 місяців. При збільшенні показника ФА в передньому відділі дугоподібного тракту та центрі Брока, за даними МРТр, ризик розвитку клінічних проявів РАС збільшується. Натомість, ризик розвитку РАС підвищується при зниженні СКД у ділянці центру Брока, зниженні ФА в центрі Верніке та коліні мозолистого тіла.

На першому етапі алгоритм діагностики ЕЕ передбачає верифікацію патологічних змін біоелектричної активності головного мозку шляхом проведення тривалого відео-ЕЕГ–моніторингу, в т.ч. під час нічного сну. Також рекомендовано проведення МР–трактографії з метою оцінки стану основних провідних трактів головного мозку як доповнення до стандартного МРТ головного мозку.

Наступним обов'язковим етапом діагностичного алгоритму є проведення генетичного обстеження з метою забезпечення диференційного підходу до індивідуалізованого лікування та призначення комплексної протинападової терапії з урахуванням виявлених патогенних мутацій та їх чутливості до окремих протинападкових препаратів (ПНП). Враховуючи провідну роль генетичних мутацій у розвитку ЕЕ в ранньому дитинстві, рекомендовано призначення протинападової терапії з урахуванням результатів генетичного обстеження. В ході дослідження було проведено аналіз індивідуально

обґрунтованих схем протинападової терапії ЕЕ, які застосовувалися у обстежених когорті дітей.

Основним критерієм оцінки ефективності лікування дітей з ЕЕ та РЕЕ були показники рецидиву такої патології. Так, за результатами дослідження, рецидиви після проведеного лікування спостерігалися у кожної п'ятої дитини з основної групи ($20,00 \pm 2,48$ %), що було в 2,5 рази рідше, ніж у обстежених дітей з групи порівняння ($40,6 \pm 1,48$ %). Також, важливим показником ефективності лікування епілептичних нападів була тривалість ремісії, яка в основній групі обстежених в середньому становила $5,75 \pm 0,52$ місяця, тоді як у дітей групи порівняння – $3,82 \pm 0,30$ місяця.

Ключові слова: епілептичні енцефалопатії, розвиткові та епілептичні енцефалопатії, розлади нейророзвитку, розлади аутистичного спектру, неврологічні, нейрофізіологічні та нейровізуалізаційні порушення, секвенування наступного покоління, магнітно–резонансна трактографія, таргетне лікування епілептичних енцефалопатій, прогностична модель

ABSTRACT

Miroshnykov O.O. Early epileptic encephalopathies in children: clinical course, diagnostics, targeted treatment. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.15 – Neurological Diseases. – Bogomolets National Medical University. – Kyiv, 2025.

Purpose: increasing the effectiveness of diagnostics and treatment of epileptic encephalopathies in young children by substantiating, designing and implementing a personalized diagnostic and treatment algorithm and prognostic model based on a comprehensive clinical, neurophysiological, neuroimaging and genetic examination.

The dissertation reveals clinical, neurophysiological and neuroimaging features of various genetic forms of early epileptic encephalopathies (EE) in children who

were examined and treated in the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases of the State Institution "All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

EE represent a heterogeneous group of severe forms of epilepsy that debut in early childhood and lead to significant negative, and often devastating, consequences for the development of the child's nervous system. EE is characterized by a relatively high pediatric population, significant clinical and etiopathogenetic heterogeneity of this disease, a significant percentage of children who develop autism spectrum disorders (ASD) and other neurodevelopmental disorders, and a high level of pharmacoresistance.

The so-called nonconvulsive forms of EE or developmental and epileptic encephalopathies (DEE) remain a subject of debate, in which the presence of only interictal epileptiform activity on the electroencephalogram (EEG) without clinical epileptic seizures can lead to serious cognitive and behavioural disorders, the mechanisms of development of which remain unclear to this day, which causes the greatest diagnostic difficulties.

Genetic errors that lead to the development of EE disrupt the functioning of various types of cellular structures, receptor synapses, which directly affect the regulation of excitation and inhibition processes in the brain. That is why genetic studies in young children with EE allow us to identify the impaired link in pathogenesis and develop approaches to their modification by prescribing targeted therapy.

The main method of treating EE is antiseizure therapy, the main principle of which is not only the fastest possible cessation of seizures in the absence of side effects, but also the mandatory normalization of interictal EEG, which prevents the progression of cognitive and social deficits. In modern conditions, the strategy for treating EE in children should be aimed at the pathogenetic links in the progress of

epileptic seizures, and with its rational use, minimizing the risk of development of negative consequences for the child's cognitive functions.

To achieve the set goal, an open prospective randomized study of a hospital sample was conducted with the participation of 220 children of early and preschool age, who at the time of inclusion in the study were undergoing inpatient treatment in the department of psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases or had sought outpatient medical care at the consultative and diagnostic center of the State Institution "All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

The inclusion criteria for the study were: child's age from 1 month to 6 years; written informed consent of the child's parents (guardians) for the child's participation in the study; presence of epileptic seizures in the anamnesis or at the time of examination and/or epileptiform activity on EEG; presence of a delay or regression in the progress of psycho-speech skills, disorders of communicative, social, cognitive functions and behaviour.

The exclusion criteria from the study were the child's age over 6 years at the time of the examination; lack of written informed consent from the patient's parents (guardians) for the child's participation in the study; benign (self-limiting forms) epilepsy; acute infectious diseases at the time of the study; oncological diseases in the anamnesis or at the time of the study; severe somatic condition of the child.

Each child underwent an appropriate examination, which included an examination by a pediatric neurologist, a psychologist, neuroimaging using magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance imaging and tractography (MRI), video-EEG monitoring lasting 8 hours, genetic examination using whole exome sequencing or chromosomal microarray analysis, and screening for ASD symptoms using the Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEK) questionnaires at 18 and 24 months. The quality of night sleep was assessed using the Children's Sleep Habits Questionnaire

(CSHQ). For clinical assessment of the effectiveness of therapy, the Clinical Global Impressions scale was used.

Therapies were carried out in accordance with the recommendations of the current order of the Ministry of Health of Ukraine Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 276 dated 17/04/2014. (as amended) and recommendations of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and the International League Against Epilepsy (ILAE). According to the clinical situation and compliance with the use of complex pathogenetically based symptomatic antiseizure, immunomodulatory and neuroprotective therapy.

Statistical analysis of the study results was carried out using the standard Microsoft Office 2019 office suite and the IBM SPSS Statistics 21 software product. Qualitative variables were expressed in absolute numbers and percentages.

The mean value (M), the error of arithmetic mean (m), and relative values (%) were calculated. To compare the populations by quantitative characteristics, parametric analysis (Student's t-test) or nonparametric analysis (U-test Mann-Whitney (U), W-test Wilcoxon) was used. Intergroup differences in qualitative characteristics were assessed using the Pearson Chi-square (χ^2) test. To assess the influence of factors, the odds ratio (OR) was calculated with the determination of the 95% confidence interval (CI). Spearman and Kendall correlation analysis was used to assess the relationships between indicators. Differences were considered significant at a value of $p < 0.05$. Differences between quantitative indicators in several groups were assessed using the Kruskal–Wallis test. Multiple linear regression (MLR) was used to predict the risk of ASD development symptoms.

The study sample after screening consisted of 157 children of early and preschool age (mean age was 16.2 ± 2.1 months), including 78 boys (49.7%), 79 girls (50.3%). Among the study participants were 75 children with EE who had their seizures onset before the age of 1 year; 44 children with EE who had their seizures onset between the ages of 1–3 years, and 38 young children with developmental and epileptic encephalopathies.

For the first time in Ukraine, an analysis of the etiological structure of EE with the onset in the first year of life (group I) was conducted, which showed that pathogenic variants of 33 different genes were detected in the examined children, among which SCN1A (12.0%), KCNQ5 (8.0%), GRIN2B (6.6%), TSC1 (6.6%), CACNA1A (6.6%), KCNQ1 (5.3%), CACNA1H (5.3%), SCN2A (5.3%), FASN (5.3%) dominated etc. The part of EE associated with impaired ion channel function in this group of children was 48.0%, including 17.3% of sodium channel mutations, 14.6% of potassium channels, and 12.0% of calcium channels. The high percentage of children with mutations that disrupt cell signaling systems (12.0%) and neuronal development (9.3%) indicated the widespread prevalence of cell-mediated mechanisms of EE development in infants.

The study of neurophysiological features of the nervous system according to video-EEG monitoring data allowed us to identify focal epileptiform changes in 28.0% of children, multifocal changes in 21.3%, hypsarrhythmia in 20.0%, and generalized epileptiform activity in 13.3%.

According to MRI results, structural brain changes were detected in 86.7% of children, including focal changes in white matter – 38.7% of children, diffuse changes in white matter – 17.3%, atrophic changes in the cerebral cortex – 14.7%, congenital malformations – 13.3%.

Analysis of whole-exome sequencing data showed the presence of pathogenic variants of 28 genes in EE children who had the onset of seizures after 1 year, among which MECP2 (11.4%), DEPDC5 (11.4%), UBEA3A (6.8%), SYNGAP1 (6.8%) prevailed etc. According to the pathogenetic mechanism of influence of the identified mutations, the predominant ones were disorders of signal transduction, interaction between cells and intracellular signaling – 29.5%, growth and development of neurons – 22.7%.

According to the results of video-EEG monitoring during night sleep, the following interictal changes on EEG were detected: focal epileptiform changes – 40.9% of children. generalized activity – 25.0%, multifocal changes – 13.6%.

According to MRI results, structural changes in the brain were detected in 88.6% of children, including congenital malformations - 27.3%, focal changes in the gray matter - 27.3%, diffuse changes in the white matter - 25.0%, atrophic changes in the cerebral cortex - 15.9%.

For the first time in Ukraine, an analysis of EE risk factors was conducted in a fairly large group of children with EE. The results of the analysis of anamnestic data revealed an unfavorable course of pregnancy in the form of gestosis of the 1st and 2nd half, the threat of interruption, exacerbation of somatic diseases, which were observed significantly more often in mothers in both study groups (I and II) than in mothers of children in the comparison group (group III). Thus, in this group of women, a higher frequency of early gestosis was noted - 28.9% (versus 14.7% in group I and 13.6% in group II, respectively, $\chi^2=22.2$; $p<0.001$) and preeclampsia - 18.4% (5.4% in group I and 11.4% in group II, $\chi^2=23.2$; $p<0.001$).

Hypoxic-ischemic encephalopathy was statistically more often observed in children of the comparison group than in children from group I: between group III and group I comparison – 23.7% vs. 12.0%; $\chi^2=12.8$; $p<0.001$). Severe hypoxic-ischemic lesions requiring resuscitation were observed in all groups with a frequency of 4.0% (group I) to 13.2% (group III). Children from group I had more frequent syndromes of motor disorders (20.0% vs. 15.9% in group II and 10.5% in group III; $\chi^2=13.8$; $p<0.001$) and muscle hypotonia (17.3% vs. 13.6% in group II and 13.2% in group III; $\chi^2=14.4$; $p<0.05$).

The most significant risk factors for the development of ASD in children with EE were identified, including the presence of myoclonic seizures (RR=1.26) or infantile spasms (RR=1.44) at the onset of seizures in the first year, the presence of pathogenic mutations in genes responsible for the functioning of ion channels (RR=1.32), as well as the work of synapses, neurotransmitters, and receptors (RR=1.5). However, with the onset of seizures after 1 year, an increased risk of ASD development was noted in the presence of myoclonic seizures (RR=2.47), atonic seizures (RR=2.58) and absences (RR=2.35), as well as mutations in genes

responsible for the functioning of intracellular signaling systems (RR=1.43), growth and development of neurons (RR=1.45).

A high frequency of comorbid neurodevelopmental disorders was established in children with EE, in particular, the frequency of ASD manifestations at the age of 24 months was 69.3% among children in group I and 68.2% in children from group II, general developmental delay was 42.7% and 31.9%, respectively, speech delay was 17.3% and 29.5%; $\chi^2=15.2$; $p<0.05$).

For the first time in Ukraine, a sample of 7 children with EE caused by SCN1A gene mutations was examined, and it was shown that the onset of seizures occurs in the first six months of life (mean age – 5.6 months), mainly with febrile (77.8%) and GTCS (Generalized tonic-clonic seizure) (33.3%), which after 1 year transformed into myoclonic – 77.8% GTCS (Generalized tonic-clonic seizure), seizures – 66.7% and complex absences 44.5% (4/9). The course of the disease is more severe and resistance to seizures is more common in girls. In children with SCN1A gene mutations, frontal localization of epileptiform activity prevails (88.9%).

Features of clinical symptoms in EE due to neurodegenerative diseases (NDD) have been established, which can be suspected in children with an unburdened perinatal history, a clear gap of normal development up to 12–24 months, in whom regression of social, language, cognitive and motor skills occurs in combination with multifocal or generalized epileptiform activity. Later, as the disease progresses, neurological symptoms join in the form of ataxia (NPC1, MECP2), tremor (MECP2, ASPA, ARSA), stereotypic hand movements (MECP2, ADSL), spasticity (ASPA, ARSA, PKAN), or dystonia (PKAN) and GTCS (Generalized tonic-clonic seizure), myoclonic or absence seizures, and the formation of microcephaly (MECP2, ADSL) or macrocephaly (ASPA).

According to the results of a comprehensive assessment of quantitative neurophysiological indicators of the nervous system in children with EE, obtained using video-EEG monitoring, it was found that more than 50% of patients with EE have focal epileptiform discharges, and only about 30% have generalized spike-

wave activity. About 80% of children had disturbances in the basic brain activity in the form of diffuse nonspecific changes in the bioelectrical activity of the brain and a delay in the formation of age-related precursors. Almost a third of children (26.6%) with EE did not show epileptiform activity during routine EEG, however, epileptiform changes were recorded during night-time video EEG monitoring, which justifies the use of this method in examining children with this pathology;

For the first time in Ukraine, it was established that in children with EE and DEE, according to MR tractography, there is a significant decrease in fractional anisotropy (FA) and an increase in average diffusion coefficient (ADC) in both speech centers, the arcuate tract and the right hook-shaped tract compared to children in group III ($p < 0.05$). In group I of children with EE, a significant decrease in fractional anisotropy (FA) was noted in the left hook-shaped tract, knee and trunk of the MT compared to groups II and III of children ($p < 0.05$). Increased average diffusion coefficient (ADC) was detected bilaterally in the hook-shaped tracts in groups I and II, as well as in trunk of the MT in children from group II ($p < 0.05$).

An algorithm for differential diagnosis of EE and DEE was developed, the results of which showed that the effectiveness of the whole-exome sequencing method is 38.4% in children with ASD manifestations and cognitive disorders, without epileptic seizures, 44.6% in children with epileptic encephalopathies, and 57.1% in children with EE who had an ASD symptom complex ($p < 0.05$). The overall efficiency of the whole-exome sequencing method was 45.1%.

The efficiency of the chromosome microarray analysis (CMA) method was 29.6% in children with ASD and cognitive impairment without epileptic seizures, 41.6% in children with epileptic encephalopathies, and 35.7% in children with EE who had an ASD symptom complex ($p < 0.05$). The overall efficiency of the whole-exome sequencing method was 36.5%.

It was found that performing CMA is significantly more effective in the group of children in whom negative results of whole-exome sequencing were obtained (32.0%) than in the group of children in whom PES was not performed (24.1%;

$p < 0.05$). The obtained results justify the use of whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test for EE and DEE, and CMA as a second-line test in case of negative results of whole-exome sequencing.

A regression risk prediction model was developed (with an average approximation error of 13.2% and a coefficient of determination (R^2) of 0.74), which is reliably reliable in predicting the occurrence of clinical manifestations of ASD in children with EE.

According to the developed model, the risk of development of clinical manifestations of ASD in children with EE increases with a decrease in the age of onset of epileptic seizures and a decrease in the frequency and amplitude of the alpha rhythm according to EEG data. An increase in the index of spike-wave epileptiform activity, frequency and amplitude of epileptiform activity according to EEG, in turn, increases the risk of development of clinical manifestations of ASD at the age of 24 months. With an increase in the FA index in the anterior arcuate tract and Broca's center according to MRI, the risk of development of clinical manifestations of ASD increases. Instead, the risk of ASD development increases with reduced average diffusion coefficient (ADC) in the area of Broca's center, reduced FA in Wernicke's center and the corpus callosum.

At the first stage, the diagnostic and EE algorithm involves verification of pathological changes in the bioelectrical activity of the brain by conducting long-term video-EEG monitoring, including during night sleep. It is also recommended to perform MR tractography to determine the state of the main brain conductors as a supplement to the standard MRI of the brain.

The next mandatory diagnostic stage of the algorithm is a genetic examination for the purpose of a differential approach to individualized treatment and the appointment of complex antiseizure therapy, taking into account the identified pathogenic mutations and their sensitivity to individual PNPs. Taking into account the leading role of genetic mutations in the development of EE in early childhood, the appointment of antiseizure therapy is recommended, taking into account the

results of genetic examination. The study analyzed individually justified antiseizure therapy regimens for EE, which were used in the studied cohort of children.

The main criterion for assessing the effectiveness of treatment of children with EE and DEE was the recurrence rate of such pathology. Thus, according to the results of the study, relapses after treatment occurred in every fifth child from the main group ($20.00 \pm 2.48\%$), which was 2.5 times less common than in the examined children from the comparison group ($40.6 \pm 1.48\%$). Also, an important indicator of the effectiveness of the treatment of epileptic seizures was the duration of remission, which in the main group of those examined averaged 5.75 ± 0.52 months, while in the children of the comparison group it was 3.82 ± 0.30 months.

Key words: epileptic encephalopathies, developmental and epileptic encephalopathies, neurodevelopmental disorders, autism spectrum disorders, neurological, neurophysiological and neuroimaging disorders, next-generation sequencing, magnetic resonance tractography, targeted treatment of epileptic encephalopathies, prognostic model

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації у наукових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science

1. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Когнитивная дезинтеграция как расстройство нейроразвития детского возраста: классификация, диагностика и возможности терапии. *Педиатрия. Восточная Европа* 2021; №9(1):63–78. DOI:10.34883/PI.2021.9.1.006 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

2. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Эпилептические энцефалопатии у детей с расстройствами аутистического спектра: от молекулярно–генетической диагностики до таргетной терапии. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология* 2021; №12(2):249–259. DOI: 10.34883/PI.2021.12.2.006 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

3. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Клинико–генетические аспекты нарушений развития речи, ассоциированных с эпилептическими энцефалопатиями и расстройствами аутистического спектра у детей. *Педиатрия. Восточная Европа* 2021; № 9(3):456–468. DOI: 10.34883/PI.2021.9.3.013 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

4. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Сіласва Л.Ю., Берегела О. В. Пантотенат кіназа–асоційована нейродегенерація (хвороба Галлервордена–Шпатца): клінічні аспекти, діагностика, лікування. *Запорізький медичний журнал* 2021; №23(5):715–722. DOI: 10.14739/2310-1210.2021.5.222677 (WoS) *(Особистий внесок здобувача: планування огляду,*

пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

5. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Пароксизмальні розлади сну в дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. *Сучасна педіатрія. Україна* 2022; № 5(125): 76–83. DOI: 10.15574/SP.2022.125.76 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

6. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О., Бондаренко Н.Ю., Берегела О. В. Генетичні епілептичні та розвиткові енцефалопатії раннього віку: від симптомів до діагнозу. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина* 2023; №13(1(47)):45–52. DOI: 10.24061/2413–4260.XIII.1.47.2023.7 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

7. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Бадюк В.М., Доленко О.О. Клініко–генетичні характеристики дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями та їхня роль у розвитку розладів аутистичного спектра. *Сучасна педіатрія. Україна* 2023; №4(132):34–43. DOI:10.15574/SP.2023.132.34 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

8. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Берегела О.В., Бадюк В.М., Філозоф М.В., Доленко О.О., Бондаренко Ю.М. Інноваційна діагностика розладів нейророзвитку в дітей. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія* 2023; №3(95):71–78. DOI: 10.15574/PP.2023.95.71 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

9. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Абатуров О.Є. Сучасне лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку: удосконалення прецизійного персоніфікованого напрямку. *Український журнал. Здоров'я дитини* 2023; №18(5):7–16. DOI: 10.22141/2224–0551.18.5.2023.1610 (Scopus, Q4) (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

10. Мірошников О.О. Пренатальні, перинатальні та неонатальні фактори ризику народження дітей з епілептичними енцефалопатіями. *Український журнал Перинатологія і педіатрія* 2023; №4(96): 64–70. DOI: 10.15574/PP.2023.96.64 (Scopus, Q4)

11. Мірошников О.О. Прогнозування ризику розвитку розладів аутистичного спектра в дітей з епілептичними енцефалопатіями. *Сучасна педіатрія. Україна* 2023; №8(136): 42–47. DOI: 10.15574/SP.2023.136.42 (Scopus, Q4)

12. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Горбань Н.Є. Порівняльний аналіз поширеності та структури порушень нічного сну в дітей з розладами нейророзвитку під час воєнного і мирного часу. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія* 2023; №2(94): 77–90. DOI:10.15574/PP.2023.94.77 (Scopus, Q4) (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

13. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Берегела О.В. та ін. Нейрошкірний меланоз (хвороба Рокітанського) як рідкісна причина епілептичних нападів у педіатричній практиці. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія* 2023; №1(93):87–97; DOI 10.15574/PP.2023.93.87. (Scopus, Q4) (Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

14. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Розвиткові та епілептиформні енцефалопатії в дітей: клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики. *Міжнародний неврологічний журнал* 2024; № 20(2):61–68. DOI: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1056 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

15. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Погребняк А.Б. Нейрофізіологічні особливості нервової системи в дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями за даними ЕЕГ-моніторингу. *Сучасна педіатрія. Україна* 2024; №3(139):78–87. DOI: 10.15574/SP.2024.139.78 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

16. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Робак К.О., Доленко О.О. Нейровізуалізаційні особливості нервової системи в дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями за даними МР-трактографії. *Сучасна педіатрія. Україна* 2024; № 2(138): 41–49. DOI: 10.15574/SP.2024.138.41 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

17. Цимбалюк В.І., Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Прокопів М.М., Ілляш Т.І. Поліморфізм клінічних проявів орфанних захворювань у дітей із мутаціями генів ARID1A та ARID1B. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія* 2024; №1(97):122–129. DOI: 10.15574/PP.2024.97.122 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

18. Цимбалюк В.І., Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Проблемні питання орфанних захворювань нервової системи у дітей в умовах

воєнного стану. *Здоров'я дитини* 2024;№ 19(6):368–374. DOI: 10.22141/2224-0551.19.6.2024.1741 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

Публікації у фахових виданнях України

19. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Погребняк А.Б., Юзва О.О. Епілептичний міоклонус повік з абсансами (синдром Дживонса): огляд літератури й клінічне спостереження. *Міжнародний неврологічний журнал* 2019;№4:33–38. DOI: 10.22141/2224-0713.4.106.2019.174049 *(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

20. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Ткачук, Л.І. Мітохондріальні захворювання, викликані мутаціями гена POLG: проблеми диференційної діагностики. *Перинатологія и педіатрія* 2019;№2:58–66. DOI: 10.15574/PP.2019.78.58 *(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

21. Кирилова Л.Г., Мірошников, А.А., Юзва А.А. Оптимизация диагностики расстройств аутистического спектра у детей раннего возраста. *Педиатрия. Восточная Европа* 2019;№7(2): 229–241. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

22. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Рання дитяча нервовість, або невропатія: сучасні підходи до діагностики й лікування. *Міжнародний неврологічний журнал* 2020;№16(5):89–96. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

23. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Диференціальна діагностика синдрому ранньої дитячої нервовості у практиці педіатра. *Здоров'я дитини* 2020;№15(5):24–32. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

24. Кирилова Л. Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В. Тривожно–невротичні розлади в дитячому віці: класифікація, діагностика й можливості терапії. *Здоров'я дитини* 2021;№ 16(2);21–26. DOI:10.22141/2224-0713.17.2.2021.229892__*(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

25. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Ранні інфантильні епілептичні енцефалопатії типів 1 та 2: огляд літератури та власне спостереження *Міжнародний неврологічний журнал* 2021;№17(4):89–96. DOI:10.22141/2224-0713.17.4.2021.237605 *(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

26. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Клінічна оцінка ефективності нейропротекторної терапії в дітей з порушеннями мовленнєвого й когнітивного розвитку. *Міжнародний неврологічний журнал* 2022;№18(4):19–25. DOI:10.22141/2224-0713.18.4.2022.954 *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

27. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Найбільш поширені розлади сну у дітей та підходи до їх фармакологічної та нефармакологічної корекції. *Здоров'я дитини* 2021;№16(1): 23–31. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

28. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Берегела О.О., Філозоф М.В. Комплексна корекція розладів засинання та сну у дітей в умовах воєнного стану. *Міжнародний неврологічний журнал* 2022;. № 7:23–30. DOI:10.22141/2224-0713.18.7.2022.975 (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

29. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О. Особливості обміну омега-3/омега-6 жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. *Український журнал Перинатологія і педіатрія* 2022; №2 (90);31–38. DOI 10.15574/PP.2022.90.31 (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

30. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В. Особливості перебігу епілептичних енцефалопатій, спричинених мутаціями гена SCN1A. *Міжнародний неврологічний журнал* 2023; № 19(4):99–108. DOI: 10.22141/2224-0713.19.4.2023.1007 (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

31. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В. Стрес–індуковані розлади в дітей з порушеннями нейророзвитку в період воєнного часу і підходи до їх корекції. *Міжнародний неврологічний журнал* 2023; № 19(5):29–39. (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

32. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Клінічний випадок пероксисомного захворювання зі спектра синдрому Цельвегера. Тези II Національного конгресу «Актуальні питання перинатальної неврології» (17–18 жовтня 2019

р., м. Київ, Україна). *Міжнародний неврологічний журнал* 2019; №8 (110):69 (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, підготовка першого варіанту тез, редагування тез).

33. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О. Повноекзомне секвенування в діагностиці епілептичних енцефалопатій у дітей (Клінічний випадок синдрому Чжу–Токіта–Такенучі–Кім). Матеріали VХ Конгресу педіатрів «Актуальні проблеми педіатрії», Київ, 2021 р. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології* 2021; №14(1): 56. (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, підготовка першого варіанту тез, редагування тез).

34. Мірошников О.О., Берегела О.В., Філозоф М.В. Нейрошкірний меланоз, як рідкісна причина прогресуючої гідроцефалії (клінічний випадок). Тези за матеріалами: ХVІ Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (24-25 листопада 2022 р., м. Запоріжжя), 2022:137. (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, підготовка першого варіанту тез, редагування тез).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ.....	32
ВСТУП	37
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	48
1.1. Класифікація, епідеміологічні, етіопатогенетичні та клінічні особливості епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку	49
1.2. Клінічні особливості найбільш поширених форм епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку.....	64
1.3. Сучасні підходи до діагностики епілептичних енцефалопатій у дітей	79
1.4. Персоналізований напрямок у лікуванні епілептичних енцефалопатій у дітей	89
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	95
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО–ДІАГНОСТИЧНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ДІТЕЙ З РАННІМИ ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ	112
3.1. Клініко–анамнестична оцінка стану нервової системи дітей з епілептичними енцефалопатіями.....	112
3.2. Клініко–діагностична оцінка стану нервової системи дітей з епілептичними енцефалопатіями, які мали дебют нападів у віці до 1 року	132
3.3. Клініко–діагностична оцінка стану нервової системи дітей з епілептичними енцефалопатіями, які мали дебют нападів у віці після 1 року	152
3.4. Клініко–діагностична оцінка стану нервової системи дітей з розвитковими та епілептичними енцефалопатіями	176

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО–ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ФОРМ РАНИХ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ.....	205
4.1. Клінічні, генетичні та нейрофізіологічні особливості у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями, обумовленими мутаціями генів <i>ARX</i> та <i>CDKL 5</i>	205
4.2. Клінічні, генетичні та нейрофізіологічні особливості у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями, обумовленими мутаціями генів <i>SCN1A</i>	216
4.3. Клінічні, генетичні та нейрофізіологічні особливості у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями, обумовленими мутаціями генів <i>SYNGAP1</i>	226
4.4. Клінічні, генетичні та нейрофізіологічні особливості у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями, обумовленими спадковими хворобами обміну речовин.....	235
4.5. Клінічні, генетичні та нейрофізіологічні особливості розвитку у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями, обумовленими нейродегенеративними захворюваннями.....	246
4.6. Клінічні, генетичні та нейрофізіологічні особливості епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку, обумовлених факоматозами	254
РОЗДІЛ 5. НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ РАНИХ ВІКУ З ГЕНЕТИЧНИМИ ФОРМАМИ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ.	262
5.1. Нейрофізіологічні особливості нервової системи у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями за даними відео–ЕЕГ-моніторингу.....	262

5.2 Нейровізуалізаційні особливості нервової системи у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями за даними МР–трактографії	272
РОЗДІЛ 6. ОПТИМІЗАЦІЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ	282
6.1. Обґрунтування діагностичного алгоритму виявлення генетичних форм енцефалопатій у дітей раннього віку	282
6.2. Прогностична модель ризику розвитку розладів аутистичного спектру у дітей з епілептичними енцефалопатіями	295
РОЗДІЛ 7. ОБґРУНТУВАННЯ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ	303
РОЗДІЛ 8. ВПЛИВ СТРЕСОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА РОЗВИТОК РОЗЛАДІВ ВИЩОЇ НЕРВОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ У ДІТЕЙ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ.....	325
РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	333
ВИСНОВКИ.....	353
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	357
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	360
ДОДАТКИ	402

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АЕ – амплітуда епілептиформної активності
АЕн - аутоімунний енцефаліти
АКТГ – адренотропний гормон
АЛТ– аланінамінотрансфераза
АСТ – аспартатамінотрансфераза
БЕАГМ – біоелектрична активність головного мозку
БШ – бічні шлуночки головного мозку
ВВР – вроджена вада розвитку
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВП – вік початку епілептичних нападів
ВШК – внутрішньошлунковий крововилив
ГА1 – глутарова ацидурия 1 типу
ГІЕ – гіпоксично–ішемічна енцефалопатія
ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція
ГТКН – генералізовані тоніко–клонічні напади
ДЕПД – доброякісні епілептиформні патерни дитинства
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ДНЕТ – дизембріопластична нейроепітеліальна пухлина
ДЦП – дитячий церебральний параліч
ЕЕ – епілептична енцефалопатія
ЕМА – епілептичний міоклонус повік з абсансами
ЕНМГ – електронейроміографія
ЕНМФН - епілепсія немовлят з мігруючими фокальними нападами
ЕРЕ – епілептиформні та розвиткові енцефалопатії
ЕФГДС – езофагофіброгастроуденоскопія
ЕХО–КГ – ехокардіографія
ЗДР – задній домінантний ритм

ІС – інфатильні спазми
КР – кесарський розтин
КТ – комп'ютерна томографія
ЛГС – синдром Ленокса–Гасто
МРТ – магнітно–резонансна томографія
МРТр – магнітно–резонансна трактографія
МТ – мозолисте тіло
НДЗ – нейродегенеративні захворювання
РЕЕ – рання епілептична енцефалопатія
ПВЛ – перивентрикулярна лейкомаляція
ПНП – протинападний препарат
РАС – розлад аутистичного спектру
РДУГ – розлад дефіциту уваги з гіперактивністю
РІЕЕ – рання інфантильна епілептична енцефалопатія
САП – субарахноїдальний простір
СД – синдром Драве
СЕГА – субependимальна гігантоклітинна астроцитома
СІС – синдром інфантильних спазмів
СКД – середній коефіцієнт дифузії
СКДБ – середній коефіцієнт дифузії в центрі Брока;
СХОР – спадкові хвороби обміну речовин
ТСК – комплекс туберозного склерозу
УЗД – ультразвукове дослідження
ФА – фракційна анізотропія
ФАБ – фракційна анізотропія в центрі Брока
ФАВ – фракційна анізотропія в центрі Верніке
ФАКМТ – фракційна анізотропія в коліні мозолистого тіла
ФКД – фокальна кортикальна дисплазія
ХМА – хромосомний мікроматричний аналіз

ЧЕ – частота епілептиформної активності
 ЧЗДР – частота заднього домінантного ритму
 ЧМТ – черепно–мозкова травма
 ACMG – Американський коледж медичної генетики
 АНДС – синдром Алана–Херндона–Дадлі
 ARX – ген, що кодує гомеобоксний білок
 АТЕС – анкета для оцінки ефективності лікування аутизму
 CACNA1A – ген, що кодує субодиницю альфа1 А вольтаж-залежного кальцієвого каналу
 CARS – рейтингова шкала аутизму у дітей
 CBD – канабідіол
 CBZ – карбамазепін
 CDKL5 – ген, що кодує циклін-залежну кіназу 5
 CGI-I – шкала загального клінічного враження - покращення
 CLB – клобазам
 CNV – варіацій числа копій генів
 CSHQ-A – дитячий опитувальник звичок сну
 CSWS – синдром продовженої спайк-хвильової активності під час сну
 EE–SWAS – епілептична енцефалопатія з активацією спайк–хвильової активності під час сну
 ESES – енцефалопатія з патерном електричного епілептичного статусу повільного сну
 ESM – етосуксимід
 F – лобне відведення
 FASI – фокальні зміни інтенсивності МР–сигналу
 FIRDA – лобна переривчаста ритмічна дельта–активність
 FLAIR – послідовність «інверсія–відновлення» з послабленим сигналом від рідини
 GEFS+ – генералізована епілепсія з фебрильними нападами плюс

GRIN2B – ген, що кодує NR2B-субодиницю глутаматного NMDA-рецептора.

HNE – синдром геміконвульсій–геміплегії–епілепсії

INDEL – мутація за типом інсерція/делеція

KCNQ5 – ген, що кодує калієвий потенціалзалежний канал підродина Q

MERRF – міоклонічна епілепсія з розірваними червоними волокнами

LEV – леветирацетам

LTG – ламотриджин

LOMEDS – міоклонічна епілепсія з пізнім початком при синдромі Дауна

MEIMMS – злаякісна епілепсія немовлят з мігруючими мультифокальними нападами

MNGIE – мітохондріальна нейрогастроінтестинальна енцефалопатія

MPS – метилпреднізолон

mTOR – мішень рапаміцину у ссавців

NGS – секвенування наступної генерації

NREM–сон – повільний сон (без швидких рухів очима)

NPRL3 – ген, що кодує 3-подібний білок регулятор пермеази азоту

O – потиличне відведення

OIRDA – потилична переривчаста ритмічна дельта–активність

P – тім’яне відведення

PAID – синдром пароксизмальної автономної нестабільності з дистонією

POLG – ген, що кодує полімераза-гамма

SARS-CoV-2 – тяжкий гострий респіраторний синдром пов’язаний з коронавірусом 2

SEGA – субependимальна гігантоклітинна астоцитома

STP – стірипентол

SWI – індекс спайк–хвильової активності під час фази повільного сну;

SUDEP – раптова неочікувана смерть при епілепсії

SYNGAP1 - ген, що кодує синаптичний ГТФаза активуючий білок 1

T – скроневе відведення

TIRDA – скронева переривчаста ритмічна дельта–активність

TPM – топірамат

TSC1 – ген, що кодує субодиницю I комплексу туберозного склерозу

TSC2 – ген, що кодує субодиницю II комплексу туберозного склерозу

VGP – вігабатрин

VPA – вальпроати, солі вальпроєвої кислоти

VUS – варіант невизначеного значення

WES – повне екзомне секвенування

WHS – повне геномне секвенування

UBO – нерозпізнані яскраві об'єкти

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Сучасною світовою тенденцією охорони здоров'я є покращення якості життя дитячого населення й прагнення до профілактики інвалідизації та збереження якості життя дітей з неврологічними розладами, що знайшло відображення в Глобальному плані дій щодо епілепсії та інших неврологічних захворювань, затвердженому Всесвітньою організацією охорони здоров'я [308].

Глобальні катаклізми, такі як пандемія SARS–Cov2 та локальні війни, зокрема на території нашої держави, призвели до стрімкого зростання поширеності розладів нейророзвитку у дітей, які також набувають характеру «неінфекційної пандемії» [25].

Епілептичні енцефалопатії (ЕЕ) являють собою групу тяжких форм епілепсії, які дебютують у ранньому дитинстві та призводять до найбільш руйнівних наслідків для розвитку нервової системи [271, 319]. ЕЕ характеризуються порівняно високою частотою у дитячій популяції, значною клінічною та етіопатогенетичною неоднорідністю, значним відсотком дітей, у яких формуються розлади аутистичного спектру (РАС) та інші порушення нейророзвитку, а також високим рівнем фармакорезистентності [40, 61, 272].

Патогенез ЕЕ включає складну взаємодію генетичних чинників, структурних та метаболічних змін у головному мозку, що визначають клінічні особливості перебігу різних нозологічних форм цієї групи розладів [163].

Предметом дискусій залишаються безсудомні форми ЕЕ, за яких наявність лише міжіктальної епілептиформної активності на електроенцефалограмі (ЕЕГ) без клінічних епілептичних нападів може призводити до серйозних когнітивних та поведінкових порушень, механізми розвитку яких до теперішнього часу залишаються невизначеними, що викликає найбільші діагностичні труднощі [66, 177].

Дослідження засвідчують вікову трансформацію як судомних форм ЕЕ (ранньої інфантильної епілептичної енцефалопатії – у синдром інфантильних спазмів та в подальшому у синдром Леннокса–Гасто), так і ЕЕ з активацією епілептиформних аномалій під час сну (атипової епілепсії з центрально–скроневими спайками – у енцефалопатію з продовженою спайк–хвильовою активністю в стадії повільного сну), що асоціюється з формуванням толерантності до протинападкових препаратів (ПНП) та розширенням спектру когнітивних, мовних та поведінкових порушень [231].

Генетичні мутації, що призводять до розвитку ЕЕ, порушують функціонування різних типів клітинних структур, синапсів рецепторів, які безпосередньо впливають на регуляцію процесів збудження і гальмування у мозку. Саме тому генетичні дослідження у дітей раннього віку з ЕЕ дозволяють виявити порушену ланку патогенезу та розробити підходи до їх модифікації шляхом призначення таргетної терапії [201, 268].

Важливим ліпідним субстратом проведення електричного імпульсу в мозку є мієлінізовані провідні шляхи головного мозку, зважаючи на що епілепсії та ЕЕ розглядаються як розлад нейронних мереж. Вивчення стану основних провідних шляхів білої речовини головного мозку за допомогою методу магнітно–резонансної трактографії (МРТр) дозволяє розширити показання для призначення нейропротекторної терапії з метою оптимізації вторинної профілактики розвитку розладів нейророзвитку, в т.ч., РАС у дітей з ЕЕ [130]. Діагностична цінність методу МР–трактографії, що дозволяє оцінити стан провідних шляхів головного мозку при ЕЕ залишається до кінця не з'ясованою.

Сьогодні існують складнощі термінологічного характеру, відсутні алгоритми диференційованого підходу до діагностики та патогенетичного лікування ЕЕ, у тому числі призначення таргетної терапії ПНП та лікування препаратами адитивної дії [14, 29, 57, 203].

Необхідність диференціальної діагностики генетичних форм ЕЕ зі структурними, метаболічними епілепсіями, епілепсіями невідомої етіології, а також неепілептичними пароксизмами, особливо під час нічного сну, потребує використання комплексу діагностичних методів – відео–ЕЕГ–моніторингу нічного сну, магнітно–резонансної томографії (МРТ) та трактографії, генетичних досліджень методом секвенування наступної генерації (Next Generation Sequencing, NGS) [61, 67, 301].

Однак на сьогодні відсутні дані щодо нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних маркерів прогнозу ризику розвитку розладів нейророзвитку, зокрема РАС у дітей з ЕЕ, що зумовлює перспективність напряду досліджень прогностичних факторів ризику негативних наслідків для когнітивного та соціального розвитку у даної категорії дітей.

Основним методом лікування ЕЕ є протинападова терапія, головним принципом якої є не лише максимально швидке припинення нападів за відсутності побічних ефектів, але й обов'язкова нормалізація міжіктальної ЕЕГ, що дозволяє запобігти прогресуванню когнітивного та соціального дефіциту. Однак на сьогодні залишається не вивченою проблема таргетної протинападової терапії при більшості генетичних форм ЕЕ, що потребує подальших досліджень у даному напрямі [203]. Значну проблему становить також відсутність в Україні сучасних препаратів для таргетної протинападової терапії ЕЕ, таких як клобазам, фенфлурамін та стірепентол, що призводить до необхідності пошуку альтернативних схем лікування у дітей, які потребують даних препаратів, зокрема при SCN1A– та CDKL5–асоційованих ЕЕ.

Розглядаючи клінічні прояви ЕЕ як перший етап формування розладів нейророзвитку, розробка чіткого алгоритму діагностики та лікування ЕЕ у дітей раннього віку дозволить попередити подальший розвиток порушень нейророзвитку – розладів аутистичного спектру, когнітивної недостатності,

порушень розвитку мови, завдяки чому зменшити рівень інвалідизації та тяжкої соціальної дезадаптації дітей із цією патологією.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вирішення проблеми порушень нейророзвитку, етіології та особливостей клінічного перебігу ЕЕ у дітей раннього віку з метою наукового обґрунтування і розробки диференційованих підходів до ведення цієї категорії дітей, що зумовлює доцільність проведення представленого наукового дослідження та впровадження його результатів у практику.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано у рамках науково–дослідних робіт ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (до серпня 2024 р. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України») «Розробити критерії ранньої діагностики та комплексне лікування безсудомних нерозпізнаних форм епілептичних енцефалопатій та визначити їх роль у формуванні когнітивної епілептиформної дезінтеграції з розладами аутистичного спектру у дітей раннього віку» (№ держреєстрації: 0119U000146) та «Розробити критерії діагностики та комплексну терапію генетично обумовлених форм ранніх епілептичних енцефалопатій та визначити їх роль у формуванні розладів вищої нервової діяльності у дітей раннього та дошкільного віку» (№ держреєстрації: 0121U110312).

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку шляхом обґрунтування, розробки і впровадження персоніфікованого діагностично–лікувального алгоритму та прогностичної моделі на підставі комплексного клінічного, нейрофізіологічного, нейровізуалізаційного та генетичного обстеження.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості етіології та клінічних проявів епілептичних енцефалопатій у дітей, та визначити у них прогностичні маркери розвитку

розладів нейророзвитку.

2. Визначити частоту розвитку симптомів розладів аутистичного спектру у дітей з епілептичними енцефалопатіями різного віку в залежності від етіології та клінічних проявів захворювання.

3. Вивчити характер нейрофізіологічних змін головного мозку у дітей з епілептичними енцефалопатіями за даними електроенцефалографії та нічного відео–ЕЕГ–моніторингу та порівняти інформативність цих методів.

4. З'ясувати частоту виявлення та характер структурних змін головного мозку у дітей з епілептичними енцефалопатіями за даними магнітно–резонансної томографії.

5. Оцінити доцільність застосування магнітно–резонансної трактографії для візуалізації трактів білої речовини великих півкуль головного мозку у дітей з епілептичними енцефалопатіями.

6. Визначити інформативність методів генетичного обстеження (повноекзомне секвенування та хромосомний мікроматричний аналіз) в діагностиці епілептичних енцефалопатій у дітей.

7. Розробити алгоритм диференційної діагностики епілептичних енцефалопатій в залежності від їх клінічних особливостей та математичну модель для прогнозування ризику розвитку розладів аутистичного спектру у дітей з епілептичними енцефалопатіями

8. Визначити ефективність таргетної протинападової терапії, розробити комплекс лікувальних заходів, направлених на вторинну профілактику та функціональне відновлення дітей з епілептичними енцефалопатіями.

9. Дослідити частоту та клінічні прояви стрес–індукованих розладів у дітей з епілептичними енцефалопатіями, які проживають на постраждалих від бойових дій територіях або тимчасово переміщені з них, та розробити шляхи їх корекції.

Об'єкт дослідження: ранні епілептичні енцефалопатії у дітей.

Предмет дослідження: клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні та генетичні показники при ранніх епілептичних енцефалопатіях у дітей.

Методи дослідження: клініко–неврологічний метод; нейрофізіологічні методи (електроенцефалографія, відео–ЕЕГ–моніторинг); нейровізуалізаційні методи (магнітно–резонансна томографія, магнітно–резонансна трактографія); генетичні методи (повне секвенування екзому (Whole Exome Sequencing – WES), секвенування наступної генерації (Next Generation Sequencing – NGS), хромосомний мікроматричний аналіз (ХМА)); патопсихологічні методи дослідження (опитувальники Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), опитувальник звичок сну у дітей – Children’s Sleep Habits Questionnaire (CSHQ), шкала загального клінічного враження – покращення, для оцінки ефективності терапії (Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)); статистичний аналіз та математичне моделювання.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі клінічних, нейровізуалізаційних, нейрофізіологічних та генетичних досліджень встановлено зв’язок між епілептичними енцефалопатіями у дітей раннього віку та формуванням у них порушень нейророзвитку, а в подальшому – розладів аутистичного спектру.

Вперше проведено дослідження генетичної етіології ЕЕ у дітей раннього віку в залежності від особливостей клінічної маніфестації та охарактеризовано спектр цих генетичних причин та клінічних проявів.

Вперше встановлено, що генетична етіологія та фармакорезистентні епілептичні напади є ключовими причинами розвитку розладів аутистичного спектру та інших нейророзвиткових порушень у дітей з епілептичними енцефалопатіями.

Визначено роль генних мутацій у генах, пов'язаних із функціонуванням іонних каналів, синапсів та рецепторів, як чинника ризику несприятливих наслідків для нейророзвитку дитини, показано зростання ризику розвитку РАС

у дитини за умов наявності в анамнезі інфантильних спазмів та міоклонічних нападів.

Вперше на основі багатфакторного регресивного аналізу розроблено прогностичну модель, яка дозволяє з високою точністю прогнозувати ризик розвитку РАС у дітей з ЕЕ з урахуванням клінічних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних показників.

Вперше виявлено, що застосування методів ЕЕГ–моніторингу нічного сну значно підвищує точність діагностики завдяки виявленню міжіктальних епілептиформних змін, що мають клінічне значення для прогнозування перебігу захворювання.

Доведено, що магнітно–резонансна трактографія є більш точним методом для виявлення ураження та гіпомієлінізації основних трактів білої речовини головного мозку, який дозволяє оцінювати стан та прогнозувати нейророзвиткові наслідки у дітей з ЕЕ.

Вперше запропоновано концепцію патогенетично обґрунтованого вибору таргетних ПНП при ЕЕ зі встановленою генетичною етіологією, що дозволяє індивідуалізувати терапію та покращити результати лікування у дітей з ЕЕ.

Удосконалено підходи до діагностики безсудомних форм ЕЕ. Визначено ризику розвитку когнітивних і поведінкових порушень, асоційованих із міжіктальною епілептиформною активністю, та розроблено алгоритм діагностики таких станів.

Практичне значення одержаних результатів. Використання клініко–діагностичного алгоритму визначення етіології ЕЕ створює підґрунтя для призначення оптимальної таргетної терапії епілептичних нападів з урахуванням генетичної етіології ЕЕ. Завдяки застосуванню комплексного підходу до діагностики та лікування ЕЕ, який включає генетичне тестування, ЕЕГ–моніторинг нічного сну та МР–трактографію, стало можливим значно покращити результати терапії та зменшити частоту рецидивів нападів, що має важливе значення для довгострокового прогнозу розвитку дітей з

епілептичними енцефалопатіями.

Підтверджено інформативність та необхідність використання ЕЕГ–моніторингу нічного сну у дітей з ЕЕ, що дозволяє покращити діагностику цих станів завдяки виявленню міжіктальних епілептиформних змін, які залишаються непоміченими при стандартному ЕЕГ у стані неспанья.

Доведено, що метод магнітно–резонансної трактографії може застосовуватись як для детального дослідження структурної організації головного мозку у дітей з ЕЕ, що підвищує ймовірність виявлення уражень та аномалій білої речовини, так і для прогнозування ризику розвитку розладів аутистичного спектру.

Встановлено, що використання методів повноекзомного секвенування та хромосомного мікроматричного аналізу має перевагу у виявленні генетичних причин ЕЕ, що може бути впроваджено у широку клінічну практику.

Визначено ключові генетичні маркери, які впливають на розвиток РАС та інших нейророзвиткових порушень у дітей з ЕЕ, що дає змогу проводити своєчасне генетичне тестування і прогнозувати ризик таких порушень для кожної дитини.

Розроблено прогностичну модель для визначення ризику розвитку РАС у дітей з ЕЕ, яка забезпечує можливість ранньої ідентифікації дітей з підвищеним ризиком нейророзвиткових порушень та дозволяє проводити більш ретельний моніторинг їхнього розвитку.

Запропоновано підхід до вибору таргетної протинападової терапії на основі генетичних особливостей дитини, який дає змогу суттєво знизити частоту рецидивів нападів та збільшити тривалість ремісії, що значно покращує якість життя дітей з ЕЕ. Розроблено специфічні рекомендації щодо підбору протинападкових препаратів залежно від типу генетичних мутацій, завдяки чому можна індивідуалізувати терапію та досягти кращих результатів у лікуванні дітей з різними формами ЕЕ.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційної

роботи впроваджено в роботу неврологічних відділень КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня Кропивницької обласної ради», КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1», КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Житомирської обласної Ради», КНП «Івано–Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано–Франківської обласної ради». Отримано патент на корисну модель №143480 «Спосіб діагностики порушень мови у дітей з розладами аутистичного спектру» (дата реєстрації: 27.08.2020 р.), отримано 4 свідоцтва про реєстрацію авторського права на наукові твори.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Внесок здобувача є основним і полягає у виборі теми, плануванні та організації наукової роботи. Автор самостійно сформулював основну ідею та мету наукової роботи, здійснив аналітичний огляд сучасних наукових праць, патентний пошук із проблеми ранніх епілептичних енцефалопатій у дітей, стану проблеми цієї патології у світі. Особисто здобувач сформував клінічні групи дітей для проведення досліджень, визначив та опанував основні методи обстежень, він самостійно проводив клінічне обстеження дітей, яке включало: збір анамнезу, загальний клінічний та неврологічний огляди, аналіз результатів генетичних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних методів діагностики. Проведено як первинний аналіз отриманих результатів, так і статистичну їх обробку із подальшою розробкою діагностично–лікувального алгоритму для дітей з ЕЕ. Особисто проводився збір даних для подальшого проведення багатофакторного логістичного прогнозування. Автор узагальнив отримані результати, сформулював основні положення, написав усі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації, які впроваджено в медичну практику, підготував до друку наукові публікації. Виступи на всіх наукових та науково–практичних конференціях з викладенням основних положень роботи здійснено дисертантом самостійно.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації були

представлені на науково–практичних конференціях, форумах та семінарах, в т.ч., на II Міжнародній конференції з питань аутизму «Інклюзія та супровід сім'ї» (м. Київ, 28–29 листопада 2020 р.), наукових та науково–практичних конференціях «Медико–соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєдіяльності» (м. Київ, 16–18 вересня 2021 р.), «VI науково–практична школа з питань аутизму» (м. Київ, 9–10 червня 2022 р.), «На межі компетенції неврології та психіатрії. Коморбідність неврологічних та психічних розладів» (м. Тернопіль, 08–10 грудня 2022 р.), 5th Biennial EPNS Caucasus Teaching Course (м. Тбілісі, Грузія, 18–19 листопада 2022 р.), EPNS Acute Paediatric Neurological Diseases Course (м. Юрмала, Латвія, 24–25 березня 2022 р.), III Національному конгресі «Актуальні питання перинатальної неврології» (м. Київ, 19–20 жовтня 2023 р.), науково–практичних конференціях «Епілепсія дитячого віку. Сучасний погляд» (м. Київ, 24 березня 2023 р.), «ІППП–2023: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії» (м. Київ, 19–20 квітня 2023 р.), «Ранні епілептичні енцефалопатії та розлади аутистичного спектру у дітей» (м. Київ, 12 квітня 2023 р.), VII Науково–практичній школі з питань аутизму з міжнародною участю «Діти, підлітки та молоді дорослі з розладами аутистичного спектру» (м. Львів, 15–17 червня 2023 р.), симпозиумі «Школа дитячого психіатра. Рухові розлади при неврологічних та психічних захворюваннях у дітей» (м. Київ, 31 серпня 2023 р.), семінарі «ЕЕГ–моніторинг епілепсії у дітей» (м. Київ, 19 червня 2023 р.), майстер–класі «Генетична діагностика в обстеженні «складної дитини»: неординарні клінічні випадки» (м. Київ, 21 жовтня 2023 р.), науково–практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення дитячої реабілітології та неврології» (м. Трускавець, 06 червня 2024 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукових праці, з яких 18 статей – в періодичних наукових виданнях, які індексуються у наукометричних базах Scopus/Web of Science, 13 статей – у наукових фахових виданнях України, 3 тез – у матеріалах національних конгресів і конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Текст дисертаційної роботи викладений на 418 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містять 320 найменувань (276 – латиницею, 44 – кирилицею), та чотирьох додатків. Робота ілюстрована 53 таблицями і 67 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ,
ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ РАННІХ ЕПІЛЕПТИЧНИХ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ У ДІТЕЙ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

На сьогоднішній день в усьому світі відмічається стійка тенденція до зростання поширеності розладів нейророзвитку, які становлять актуальну проблему сучасної дитячої неврології. Зокрема, поширеність різних форм епілепсії у дитячому віці оцінюється на рівні 0,5–1 %, інтелектуальної недостатності – 1–1,5 %, розладів аутистичного спектру – 2,2 % [45, 68, 75, 99]. Розлади нейророзвитку (neurodevelopmental disorders) являють собою групу патологічних станів, що супроводжуються порушенням нормального розвитку нервової системи та найчастіше проявляються аномальним розвитком рухових, когнітивних, соціальних та поведінкових навичок [200, 315].

В широкому розумінні до розладів нейророзвитку, зокрема, належать розлади аутистичного спектру (РАС), гіперактивний розлад з дефіцитом уваги, порушення навчальних навичок, інтелектуальна недостатність, поведінкові розлади, дитячий церебральний параліч (ДЦП), порушення зору та слуху, тощо [26]. У значної частки дітей з розладами нейророзвитку відмічається поєднання вираженої затримки психо–мовного розвитку та епілептичних нападів. За даними досліджень понад 50 % дітей з вираженою інтелектуальною недостатністю мають також епілептичні напади [124].

Відомо, що ранній початок епілептичних нападів у значної частки дітей призводить до формування первазивних розладів розвитку, когнітивних розладів або розладів аутистичного спектру та інших форм неврологічного дефіциту [315]. В цьому аспекті саме епілептичні енцефалопатії (ЕЕ), як тяжкі руйнівні форми епілепсії, мають найбільш виражений негативний вплив на розвиток дитини. ЕЕ призводять до затримки або регресу розвитку з

подальшим формуванням ядерних симптомів РАС у вигляді порушень соціальних функцій та стереотипної поведінки [272, 273]. При цьому симптоматика РАС може реалізовуватися в рамках загальної затримки розвитку, поєднуючись з руховими розладами, та супроводжуватися розвитком когнітивного дефіциту або грубої інтелектуальної недостатності [288]. Тому, своєчасна діагностика та лікування епілептичних енцефалопатій є надзвичайно важливими, адже направлені на профілактику формування тяжкої інвалідності та соціальної дезадаптації та являють собою важливу проблему сучасної медицини.

1.1. Класифікація, епідеміологічні, етіопатогенетичні та клінічні особливості епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку

За визначенням Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE – International League Against Epilepsy), ЕЕ – це група розладів, при яких епілептична активність безпосередньо сприяє розвитку серйозних когнітивних і поведінкових порушень, які виходять за межі очікуваних лише від основної етіології (наприклад, вади розвитку ЦНС) [64, 271]. ЕЕ характеризуються наявністю частої тривалої епілептиформної активності на ЕЕГ, яка призводить до затримки або регресу розвитку дитини. Оскільки ЕЕ можуть дебютувати як на фоні вже порушеного, так і нормального розвитку, з 2017 р введено термін «енцефалопатія розвитку» (developmental encephalopathy) для позначення тих дітей, які вже мають порушення розвитку до початку епілептичних нападів. У дітей з енцефалопатією розвитку когнітивні порушення можуть бути більшою мірою пов'язані з етіологією розладу (наприклад, моногенною, хромосомною або метаболічною патологією) та, меншою мірою, залежати від перебігу епілептичних нападів або вираженості міжіктальної епілептиформної активності [64].

Таким чином, правомірним є використання декількох термінів для позначення різних варіантів перебігу ЕЕ:

1) розвиткові енцефалопатії– стани, при яких затримка розвитку вже присутня на момент появи нападів або епілептиформної активності;

2) епілептичні енцефалопатії – стани, де немає затримки розвитку на момент початку нападів або епілептиформної активності, а регрес або затримка розвитку формуються після початку захворювання;

3) розвиткові та епілептичні енцефалопатії розвитку (developmental and epileptic encephalopathy) – стани, при яких генетичні фактори у поєднанні з епілептичними нападами або епілептиформною активністю призводять до регресу або затримки розвитку [64, 251, 270, 271].

В широкому розумінні ЕЕ – це патологічні стани, які виникають у немовлячому або ранньому віці, характеризуються наявністю частих епілептичних нападів (найчастіше інфантильних спазмів, фокальних або міоклонічних нападів), частої міжіктальної епілептиформної активності з пригніченням та дезорганізацією фонових ритмів на ЕЕГ, а також затримки або регресу розвитку [64, 272, 287].

«Епілептична енцефалопатія» є найбільш поширеним в науковій літературі терміном, однак його правомірно застосовувати у випадку, якщо на ЕЕГ фіксуються часті іктальні патерни ЕЕГ–активності (клінічні напади), як найбільш виражений компонент клінічної картини. Навпаки, термін «епілептиформна енцефалопатія» описує стани, при яких міжіктальні епілептиформні порушення на ЕЕГ можуть бути більш вираженими, ніж клінічні напади [254, 285].

Термін «епілептиформний» застосовуються для опису хвиль або комплексів, що відрізняються від фонової активності та нагадують форми хвиль, зареєстровані у частки людей, які страждають на епілепсію. Епілептиформні зміни включають спалахи поодиноких спайків або гострих

хвиль, що можуть супроводжуватися повільними хвилями, які виникають поодинокі або спалахами тривалістю кілька секунд [145].

Поширеність ЕЕ достовірно невідома через відсутність єдиних стандартизованих підходів до діагностики даних станів, гетерогенності етіології та різноманіття клінічних проявів у дітей раннього віку. Орієнтовно поширеність ЕЕ оцінюється як 0,5–1 на 40 000 дітей, що становить 3–5 % усіх епілептичних нападів, які виникають на першому році життя, та 6,1–8,2 % нападів, які виникають протягом перших трьох років життя [274].

Існують лише окремі епідеміологічні дослідження поширеності ЕЕ у дитячій популяції, зокрема, показано, що річна захворюваність на ранні епілептичні енцефалопатії становить близько 0,27/1000 дітей у північному Лондоні, 0,54/1000 в штаті Вікторія (Австралія) та 0,44/1000 на о. Тасманія [105, 128, 175, 304].

У Великій Британії щорічна захворюваність на ЕЕ оцінена на рівні 1 на 2120 немовлят, народжених живими (47,2/100 000 населення). Найбільш частими моногенними формами були ЕЕ, пов'язані з мутаціями генів PRRT2 (1:9970 новонароджених), SCN1A (1:12200 новонароджених), KCNQ2 (1:17000) та SLC2A1 (1:24000) [282, 283].

В Україні відсутні офіційні статистичні дані щодо розповсюдженості ЕЕ у дітей та дорослих, а поодинокі публікації щодо поширеності епілепсії у дітей не відображають реального стану проблеми. Зокрема, показано, що поширеність епілепсії серед дитячого населення Харківської області становить 3,34 на 1000 дитячого населення, в т.ч. 2,09 на 1000 дітей віком до 6 років [41].

Складність дослідження епідеміології ЕЕ обумовлена тим, що до цієї групи, в широкому розумінні терміну, відноситься багато гетерогенних синдромів та захворювань з різною етіологією, яких об'єднує наявність фармакорезистентних епілептичних нападів та негативного впливу на розвиток дитини. Найчастіше їх класифікують за синдромальним (враховуючи

тип епілептичних нападів та зміни на ЕЕГ) та етіологічним (структурні, генетичні, метаболічні, інфекційні, імунні ЕЕ) принципами [98, 236].

Впровадження в клінічну практику методу генетичного дослідження NGS змінило уявлення щодо етіології ЕЕ. При застосуванні методу NGS у 18–48 % дітей раннього віку з фармакорезистентними нападами виявляють патогенні генетичні мутації, пов'язані з розвитком ЕЕ. [175, 283, 292].

Згідно класифікації епілептичних синдромів новонароджених та дітей, запропонованої ILAE, усі епілептичні синдроми поділяються на дві великі групи [319]:

1. Самообмежені епілептичні синдроми (self-limited epilepsy syndromes) – для яких характерною є спонтанна ремісія та відсутність негативного впливу на розвиток дитини;

2. Епілептичні та розвиткові енцефалопатії (developmental and epileptic encephalopathies (DEE)) – розлади, для яких характерним є порушення розвитку внаслідок безпосереднього впливу етіологічного фактору, незалежно від впливу епілептиформної активності та епілептичних нападів.

На відміну від самообмежених епілептичних синдромів, ЕЕ характеризуються відсутністю спонтанної ремісії, наявністю частих фармакорезистентних нападів у поєднанні з руйнівною міжіктальною активністю на ЕЕГ та затримкою або регресом розвитку. Більшість епілептичних синдромів зі специфічною етіологією, що виникають у немовлячому або ранньому дитячому віці, являють собою саме розвиткові та епілептичні енцефалопатії (РЕЕ) [251, 280, 319].

Існує певна неоднозначність термінології через відсутність єдиної класифікації епілептичних енцефалопатій дитячого віку. У науковій літературі термін «рання епілептична енцефалопатія» застосовується як для позначення усієї групи епілептичних енцефалопатій раннього віку, так і у вузькому сенсі для позначення епілептичних енцефалопатій з патерном «спалах–пригнічення» на ЕЕГ (синдром Отахара та рання міоклонічна енцефалопатія),

що створює значну плутанину. Синдроми Отахара та рання міоклонічна енцефалопатія (синдром Айкарді) на сьогоднішній день запропоновано замінити єдиним терміном «рання інфантильна енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія» [148, 228, 280, 319].

Згідно класифікації ILAE (2021), до епілептичних енцефалопатій відносяться:

- 1) рання інфантильна епілептична енцефалопатія та енцефалопатія розвитку (під даною формою об'єднані синдром Отахара та рання міоклонічна енцефалопатія);
- 2) епілепсія немовлят з мігруючими фокальними нападами (раніше – синдром Копола–Дюлака);
- 3) синдром інфантильних спазмів (раніше – синдром Веста);
- 4) синдром Драве;
- 5) міоклонічно–астатична епілепсія (синдром Дузе);
- 6) синдром Ленокса–Гасто;
- 7) епілептична енцефалопатія та енцефалопатія розвитку з активацією спайк–хвильової активності під час сну;
- 8) синдром тяжкої епілептичної енцефалопатії, індукованої інфекцією або лихоманкою (FIRES);
- 9) синдром геміконвульсій–геміплегії–епілепсії (ННЕ) [251, 319].

Окремо виділяють епілептичні синдроми зі специфічною етіологією, для яких існує чітко описана клініко–енцефалографічна картина:

- 1) епілептична енцефалопатія та енцефалопатія розвитку, пов'язана з мутаціями гену KCNQ2;
- 2) піродоксин–залежна (ALDH7A1) та піродоксаль–5–фосфат дефіцитна (PNPO) епілептичні енцефалопатії;
- 3) епілептична енцефалопатія та енцефалопатія розвитку, пов'язана з мутаціями гену CDKL5;
- 4) кластерна епілепсія, пов'язана з мутаціями гену PCDH19;

- 5) синдром дефіциту транспортера глюкози 1 (Glut1DS);
- 6) синдром Штурге–Вебера;
- 7) геластичні напади при гамартомі гіпоталамусу [251, 319].

Враховуючи те, що більшість клінічних форм епілептичних енцефалопатій були описані в якості окремих нозологій протягом останніх 20 років, у Міжнародній класифікації хвороб 10–го перегляду (МКХ–10) окремі коди для кожної з ЕЕ відсутні.

Згідно МКХ–10, при ЕЕ можна встановлювати код, ґрунтуючись на домінуючому типі нападів:

G40.1 – локалізована (фокальна) (парціальна) симптоматична епілепсія та епілептичні синдроми з простими парціальними нападами;

G40.2 – локалізована (фокальна) (парціальна) симптоматична епілепсія та епілептичні синдроми з комплексними парціальними судомними нападами;

G40.3 – генералізована ідіопатична епілепсія та епілептичні синдроми;

G40.5 – особливі епілептичні синдроми [54].

Важливою зміною у класифікації епілептичних синдромів стало те, що у 2018 р ВООЗ опублікувала нову версію Міжнародної класифікації хвороб (МКХ–11), у якій передбачені діагностичні коди для кожної нозологічної форми ЕЕ:

8A62 – епілептичні енцефалопатії:

- H01460 – синдром Веста;
- H01813 – синдром Ленокса–Гасто;
- H01514 – синдром Ландау–Клефнера;
- H00606 – рання інфантильна епілептична енцефалопатія;
- H01808 – синдром геміконвульсій–геміплегії епілепсії;
- H01812 – енцефаліт Расмусена;
- H01827 – роландична епілепсія, розумова відсталість та мовна диспраксія;

- Н01829 – гострий енцефаліт з повторними рефрактерними парціальними нападами;
- Н02150 – епілептична енцефалопатія немовлят та дітей раннього віку;
- Н02360 – епілептична енцефалопатія з початком у дитячому віці;
- Н02472 – прогресуюча енцефалопатія з раннім початком [248, 271, 307, 308].

Оскільки концепція ЕЕ динамічно розвивається, цей список не є остаточним. Окремі дослідники вважають, що критеріям ЕЕ також відповідають такі епілептичні синдроми, як доброякісна фокальна дитяча епілепсія з центрально–скроневи́ми спайками (доброякісна роландична епілепсія), а також РАС з епілептиформними змінами на ЕЕГ [263, 285]. Ці стани, наразі, не вважаються епілептиформними або безсудомними енцефалопатіями, існує більше доказів того, що епілептиформна активність може сприяти розвитку РАС та інших порушень нейророзвитку [15, 20, 22,263].

Актуальність вивчення ЕЕ у дітей обумовлена труднощами їх діагностики внаслідок значного клінічного поліморфізму з одного боку і схожістю окремих форм ЕЕ та неспецифічністю клінічних симптомів з іншого. Відомо, що певний епілептичний синдром (наприклад, інфантильні спазми) може бути обумовлений багатьма різними причинами (структурними, генетичними, метаболічними). Тому, важливо в діагностичному пошуку не лише обмежуватися діагностикою певного клініко–енцефалографічного синдрому, але й намагатися встановити етіологію нападів, оскільки це може впливати на тактику лікування. Водночас дослідження останнього десятиріччя показали, що значна частина епілептичних енцефалопатій, зокрема, таких, як синдром Драве, Ретт–подібна епілептична енцефалопатія пов’язана з мутаціями CDKL5 та STK9, ARX–залежна ЕЕ, SRPX2–залежна роландична епілепсія, асоційована з оральною і мовною диспраксією та розумовою відсталістю, STXBP1–залежна епілептична енцефалопатія та багато інших виникають

внаслідок мутацій конкретних генів [80, 185, 201, 287]. При цьому один і той самий ген може бути відповідальним за розвиток різних клінічних фенотипів. Наприклад, *de novo* мутації в гені SCN1A, що кодує субодиницю альфа-1 вольтаж-залежного натрієвого каналу, відповідальні за розвиток більшості випадків синдрому Драве. Водночас місенс-мутації даного гену можуть призводити до розвитку генералізованої епілепсії з фебрильними нападами плюс (GEFS+) – аутосомно-домінантний розлад, що характеризується фебрильними та афебрильними нападами, однак з більш доброякісним перебігом, ніж синдром Драве. Також у деяких випадках мутації гену SCN1A призводять до розвитку простих фебрильних судом або геміплегічної мігрені [136].

До спектру диференційної діагностики епілептичних енцефалопатій входять структурні фокальні епілепсії, метаболічні та мітохондріальні захворювання, факоматози та прогресуючі нейродегенеративні захворювання (наприклад, лейкодистрофії, пероксисомні та мітохондріальні енцефалопатії), міоклонічний статус при непрогресуючих енцефалопатіях (наприклад, синдромі Ангельмана), прогресуючі міоклонічні епілепсії, а також неепілептичні пароксизмальні стани [133, 137, 148, 228].

У клінічній практиці також існує проблема недостатньої та несвоєчасної діагностики ЕЕ, коли у дітей раннього віку з вперше виниклими нападами своєчасно не розпізнають ЕЕ. Через недостатнє обстеження та помилкову інтерпретацію клініко-інструментальних даних діти з ЕЕ часто отримують неефективне лікування. Діагностичні помилки призводять до призначення неефективних або протипоказаних препаратів (наприклад, блокатори натрієвих каналів при синдромі Драве), що викликає погіршення стану дитини, формування фармакорезистентності, прогресування затримки або регресу розвитку та суттєво погіршує якість життя дитини і її родини [77, 84],

ЕЕ можуть еволюціонувати з однієї форми в іншу протягом життя дитини. У дітей перших 3–4 міс. життя рання інфантильна ЕЕ у типових випадках

дебютує з частих білатеральних тонічних спазмів, які виникають під час сну та бадьорості (синдром Отахара), фрагментарного хаотичного міоклонусу або фокальних нападів (рання міоклонічна енцефалопатія). На ЕЕГ відмічається інтеріктальний патерн «спалах–пригнічення», що має вигляд спалахів високоамплітудної активності тривалістю 1–5 с, що чергуються з періодами пригнічення фонові активності (3–10 с). У подальшому можлива трансформація у синдром Веста з появою кластерних інфантильних спазмів та гіпсаритмії на ЕЕГ. В той же час ЕЕ нерідко дебютує в період від 3 до 12 місяців життя з появи інфантильних спазмів, які являють собою короткі (0,2–2 с) дифузні або фрагментарні тонічні скорочення м'язів тулуба або кінцівок [137, 221]. В подальшому можлива трансформація синдрому Веста у синдром Леннокса–Гасто (ЛГС) або у в фокальні чи мультифокальні форми епілепсії [65].

Розвиток когнітивних функцій, мови, поведінкових та соціальних навичок при ЕЕ може сповільнюватися, зупинятися у розвитку або регресувати. Майже у всіх дітей з ЕЕ з часом розвиваються психічні та поведінкові розлади. Ключовим компонентом концепції ЕЕ є те, що зниження індексу або зникнення епілептиформної активності може призводити до покращення психічного розвитку дитини [208, 273].

Причини, що лежать в основі розвитку ЕЕ, є гетерогенними. Провідна роль належить структурним ураженням головного мозку, які можна поділити на вроджені та набуті. До вроджених структурних уражень належать фокальні коркові дисплазії, гетеротопії, гемімегаленцефалія, синдром Айкарді тощо. В той же час в основі формування значної частини вроджених вад розвитку лежать генетичні мутації (наприклад, ARX), тому у таких випадках етіологія ЕЕ є структурно–генетичною [194, 212, 249, 311].

Прикладом ЕЕ зі структурно–генетичною етіологією є комплекс туберозного склерозу (ТСК), який у значної частки дітей призводить до розвитку РАС внаслідок поєднання кількох факторів:

а) мутації генів TSC1 або TSC2. При цьому діти з мутаціями гену TSC2 мають більший ризик розвитку РАС;

б) епілептичні напади – особливо інфантильні спазми рефрактерні до терапії;

в) міжіктальна епілептиформна активність – особливо з фокусом у скроневих відведеннях;

г) кортикальні туберси – особливо, якщо вони розташовані у лобних частках [195,278].

Структурні причини ЕЕ також умовно можна поділити на перинатальні (наслідки перинатальної асфіксії, метаболічних уражень, внутрішньоутробних інфекцій, вади розвитку мозку) та набуті (пухлини, травматичне ураження ЦНС, інсульти тощо) [75, 282].

Серед перинатальних факторів ризику ЕЕ – вік матері старше 35 років, цукровий діабет у матері, низькі оцінки за шкалою Апгар при народженні, внутрішньошлункові крововиливи (ВШК), гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), кістозна перивентрикулярна лейкомаляція (ПВЛ) та неонатальні судоми [36, 96,181]. В інших дослідженнях показано, що ризик розвитку неонатальних судом, а в подальшому епілептичних нападів та ранньої смертності зростає зі зменшенням гестаційного віку (31–36 тиж. гестації – 5,01/1000; 28–30 тиж. – 54,9/1000; до 28 тиж. – 85,6/1000), зменшенням маси тіла при народженні та низькими оцінками за шкалою Апгар при народженні [96,229].

За даними дослідників, виділяють наступні чинники гіпоксичного ушкодження центральної нервової системи (ЦНС) у новонароджених: 1) антенатальна гіпоксія плода; 2) інтранатальна гіпоксія плода; 3) постнатальна гіпоксія; 4) фактори, що сприяють порушенню ауторегуляції мозкового кровообігу [181, 182].

За даними літератури, особливе місце серед етіологічних чинників ушкодження нервової системи займає матково–плацентарна недостатність,

яка призводить до гіпоксії плода. Значна частка випадків перинатальних уражень головного мозку мають гіпоксично–ішемічний генез [229].

Значна роль у розвитку ЕЕ належить вродженим порушеннями метаболізму, таким як некетотична гіпергліцинемія, органічна ацидемія, хвороба Менкеса, синдром Цельвегера, дефіцит кофактора молібдена, дефіцит піродоксина та піродоксаль 5–фосфата, мітохондріопатії. Напади при метаболічних захворюваннях зазвичай рефрактерні до стандартної протинападової терапії [110, 215, 228, 257, 264, 320].

До аутоімунних ЕЕ відносять, насамперед, енцефаліт Расмуссена. Також існує велика група аутоімунних енцефалопатій та енцефалітів, що супроводжується епілептичними нападами, проте в строгому сенсі не відповідають визначенню ЕЕ. При даних станах аутоімунне ураження нервової системи призводить до більшого неврологічного дефіциту, ніж безпосередньо епілептичні напади. До таких розладів відносять лімбічний енцефаліт, насамперед – паранеопластичний, енцефалопатію Хашімото при аутоімунному тиреоїдиті та ін [269]. Детально описані ураження головного мозку з наступним розвитком епілептичних нападів при системних хворобах сполучної тканини і васкулітах (червоний вовчак, гігантсько–клітинний артеріїт, хвороба Такаясу, нодозний періартеріїт, хвороба Кавасакі) [52, 71, 262]. Аутоімунні енцефаліти (АЕн) можуть супроводжуватися розвитком фармакорезистентних приступів. Вони класифікуються наступним чином:

а) АЕн з антитілами до поверхневих антигенів (Anti–NMDAR, Anti–LGI1, Anti–Caspr2, Anti–AMPA, Anti–GABA–A, Anti–mGluR1, Anti–mGluR5, Anti–DNER, Anti–GlyR, Anti–DPPX);

б) АЕн з антитілами до внутрішньоклітинних синаптичних протеїнів (Anti–GAD65, Anti–Amphiphysin);

в) АЕн з антитілами до внутрішньоклітинних антигенів (Anti–Hu (ANNA–1), Anti–Ri (ANNA–2), ANNA–3, Anti–Yo (PCA–1), PCA–2 , Anti–CRMP–5, Anti–Ma2 (PMNA–2) [71,165].

Провідне місце в етіології належить генетичним чинникам. У більшості випадків генетичні форми ЕЕ виникають внаслідок мутацій *de novo* з низьким ризиком рецидиву через зародковий мозаїцизм, коли батьки не є носіями патогенної мутації (приблизно 1% випадків). Також існує можливість соматичного мозаїцизму батьків, при цьому ризик повторення захворювання у дітей може наближатися до 50%, що спостерігається при аутосомно-домінантних захворюваннях [15, 25, 26, 61, 199, 202]. Сімейні випадки також можуть бути результатом передачі патогенних мутацій від батьків за класичним менделівським успадкуванням, особливо для генів зі змінною пенетрантністю та експресивністю [61, 204].

Гени, мутації яких здатні призводити до розвитку ранніх епілептичних енцефалопатій та енцефалопатії розвитку, класифікуються в залежності від типу клітинних структур, білки яких вони кодують:

а) гени, відповідальні за структуру та функції синапсів, нейротрансмітерів та рецепторів. Ця група включає гени, що кодують рецептори γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) та N-метил-D-аспартату (NMDA) та ін. Також до цієї групи відносяться гени, що регулюють активність синапсів, вивільнення та зворотне захоплення з синаптичної щілини нейротрансмітерів (AP3B2, ARHGEF9, DNM1, FRRS1L, GABBR2, GABRA1, GABRB1, GABRB3, GRIN2B, GRIN2D, NECAP1, SLC1A2, STXPBP1, SYNJ1 та ін.);

б) гени, відповідальні за сигнальну трасндукцію, взаємодію між клітинами та внутрішньоклітинний сигналінг (передачу сигналів) в т.ч. трансдукцію, пов'язану з G-білком (ARHGEF9, DENND5A, GNAO1, PLCB1, SIK1, SZT2, UBA5, YWHAG);

в) гени відповідальні за іонні канали в т.ч. різні типи калієвих, натрієвих, та кальцієвих каналів (CACNA1A, FGF12, HCN1, KCNB1, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, KCNQ2, KCNT1, KCNT2, KCNA2);

г) гени, що регулюють транскрипцію та трансляцію ДНК та РНК. Ця група включає гени відповідальні за репарацію ДНК та РНК (в т.ч. tРНК), синтез та протекцію ДНК (AARS, CAD, EEF1A2, HNRNPU, ITPA, PNKP);

д) гени відповідальні за органели та клітинні мембрани. Дана група включає різноманітні структурні та функціональні гени у клітинних органелах, зокрема комплексі Гольджи, ендоплазматичному ретикулумі та мітохондріях. Також вони відіграють важливу роль у функціонуванні клітинних мембран та процесах глікозилювання (ALG13, AP3B2, ARV1, DNM1, GUF1, MDH2, PCDH19, SLC13A5, SLC25A12, SLC25A22, SPATN1, ST3GAL3, TBC1D24);

е) гени відповідальні за розвиток та ріст нейронів. Ця група включає гени, що контролюють ріст клітин та клітинний цикл. Деякі з цих генів регулюють експресію інших генів, та безпосередньо або опосередковано впливають на важливі процеси розвитку нервової системи, такі як мієлінізація, розвиток аксонів та дендритів (ARID1A, CDKL5, PIGA, ADAM22, ARX, CNPY3, DENND5A, DOCK7, NTRK2, PIGP, ST3GAL3, TBC1D24, UBA5, WWOX) [5, 8, 85, 93].

Мутації у гені ARX можуть становити до 5,2 % генетичної етіології інфантильних спазмів у хлопчиків [24, 135], однак у дівчат дані мутації є надзвичайно рідкісним явищем. Ген локалізований на короткому плечі Х-хромосоми у локусах Хр21.3 або Хр22 і як фактор транскрипції є важливим для розвитку церебральних інтернейронів [194].

Епілептичні синдроми спричинені патогенними варіантами ARID1A та ARID1B, можна описати як фокальну епілепсію з початком у перші роки життя, а також міжнападowymi епілептиформними аномаліями, які посилюються під час сну [93].

Найбільш поширеною групою ЕЕ є каналопатії, при яких відбувається генетичне детерміноване порушення роботи різних груп іонних каналів. Внаслідок цього відбуваються порушення регуляції трансмембранного

електричного потенціалу, що проявляється схильністю до нападів, які можуть виникати в будь-якому віці. Значна частина генетичних каналопатій призводить до розвитку доброякісних (самообмежуваних) форм епілепсії, проте деякі патогенні мутації генів іонних каналів (наприклад, KCNQ2, SCN2A) призводять до розвитку тяжких форм ЕЕ [118,186].

Особливо тяжкі наслідки мають мутації генів, що кодують субодиниці вольтаж-залежних натрієвих каналів. За їх роботу відповідальним є родина генів, розташованих на 2-й хромосомі, які кодують різні ізоформи альфа-субодиниці натрієвого каналу. Мутації трьох з генів цього сімейства (SCN1A, SCN2A і SCN8A) призводять до розвитку ЕЕ з різною тяжкістю проявів [184, 309].

Ген SCN1A кодує субодиницю альфа-1 (Nav1.1), експресія якої неухильно збільшується у ЦНС з 4–5 місяців життя [48]. Фенотиповий спектр мутацій SCN1A характеризується нападами пов'язаними з лихоманкою, найбільш тяжкою формою з яких є синдром Драве. Синдром Драве є класичною епілептичною та розвитковою енцефалопатією, яка виникає в результаті гетерозиготних *de novo* мутацій (трункації, мутації сайту сплайсинга, внутрішньогенні делеції зі зсувом рамки зчитування, дуплікації генів, що призводять до гаплонедостатності, місенс-мутації та ін) у гені SCN1A [48, 184, 309].

Ген SCN2A кодує субодиниці Nav1.2 натрієвого каналу, які експресуються у ЦНС з самого народження. *De novo* місенс-мутації та трункації зазвичай призводять до розвитку тяжкої ЕЕ з розвитком РАС та інтелектуальної недостатності. Успадковані патогенні варіанти та місенс-мутації призводять до розвитку більш легких форм захворювання, наприклад доброякісних неонатальних судом. Крім класичного варіанту ЕЕ з початком від перших днів життя, регресом розвитку та подальшим формуванням РАС, дані мутації можуть призводити до розвитку мігруючих фокальних нападів немовлят [93].

Дослідження 72 пацієнтів із патогенними варіантами SCN2A виявило, що вік початку нападів варіювався від першого дня життя до 2,5 років, а 79,2 % мали затримку розвитку різного ступеня, із фенотипами, що включали широкий спектр епілептичних синдромів [317].

Гетерозиготні міссенс–мутації SCN8A частіше викликають доброякісні інфантильні епілепсії, проте також можливий розвиток ЕЕ, частіше з початком у 4 місяці [160, 183].

Калій–залежні каналопатії також здатні викликати ЕЕ, особливо при ураженні потенціал–залежних калієвих іонних каналів, зокрема при мутаціях генів KCNQ2 та KCNQ3. Мутації цих генів вперше були виявлені при аутосомно–домінантних неонатальних судомах. Також спектр цих розладів включає тяжкі фармакорезистентні форми ЕЕ, що починаються у перші тижні життя, з появою патерну спалах–пригнічення на ЕЕГ та розвитком інтелектуальної недостатності або РАС [58, 97, 160, 188, 192, 305].

Кальцієві каналопатії, зокрема мутації в гені CACNA1A, спричиняють широкий спектр неврологічних розладів, включаючи епілептичні енцефалопатії з раннім або пізнім початком, геміплегію, атаксію, мігрень та інтелектуальні порушення [119, 204].

Таким чином, ЕЕ являють собою гетерогенну групу розладів з різноманітною етіологією та складним патогенезом. Розглядаючи ЕЕ, як початкову точку відліку формування розладів нейророзвитку, та враховуючи спільні патогенетичні механізми реалізації ЕЕ та РАС, зазначимо, що важливим напрямом є вивчення наслідків для розвитку при різних типах ЕЕ у дітей раннього віку, що дозволить розробити індивідуалізовані алгоритми лікування для попередження формування дефіциту когнітивних, соціальних та комунікативних функцій [61, 129, 271, 273, 310].

Таким чином, незважаючи на прогрес сучасних досліджень, залишаються не вирішеними наступні питання щодо класифікації ЕЕ у дітей раннього віку. По-перше, недостатньо розроблені підходи до стандартизації діагностики та

термінології, що обмежує можливості порівняльного аналізу результатів досліджень. По-друге, потребує подальшого уточнення роль генетичних факторів у розвитку різних підтипів ЕЕ, особливо щодо відмінностей між розвитковими та епілептичними енцефалопатіями. По-третє, необхідно поглибити розуміння патофізіологічних механізмів, які лежать в основі когнітивних та поведінкових порушень, обумовлених епілептиформною активністю.

1.2. Клінічні особливості найбільш поширених форм епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку

Згідно сучасної класифікації ILAE, до ЕЕ у дітей раннього віку відносять ранню інфантильну РЕЕ, епілепсію немовлят з мігруючими фокальними нападами (EIMFS), синдром Драве, синдром інфантильних спазмів та декілька інших синдромів зі специфічною етіологією [251, 271].

Кирилова Л.Г. визначає епілептичні енцефалопатії як вкрай тяжкі форми епілепсій, які призводять до когнітивних і поведінкових порушень, зокрема до соціального та кому-нікативного дефіциту, стереотипної поведінки і ознак аутизму та класифікує їх на вікозалежні, генетичні та недиференційовані ЕЕ [15, 26].

Рання інфантильна епілептична енцефалопатія та енцефалопатія розвитку (PIEE) характеризується дебютом у перші 3 міс життя, зазвичай з частих рефрактерних нападів.

Під терміном «PIEE» на сьогоднішній день об'єднані дві форми епілептичних енцефалопатій: синдром Отахара та рання міоклонічна енцефалопатія. Причиною PIEE може виступати широкий спектр генетичних, метаболічних та структурних чинників. Хоча для синдрому Отахара переважно характерні тонічні напади, а для ранньої міоклонічної енцефалопатії – міоклонічні напади, обидві форми мають спільну етіологію та

характеризуються наявністю патерну «спалах–пригнічення» на ЕЕГ. Нейровізуалізація, метаболічні та генетичні обстеження дозволяють приблизно у 80 % дітей встановити етіологію розладу [282].

У типових випадках РІЕЕ починається в ранньому немовлячому періоді (0–3 місяців). Хворіють з однаковою частотою як хлопчики так і дівчатка. Захворюваність на РІЕЕ оцінюється на рівні близько 10/100 000 немовлят народжених живими. Більшість дітей народжується від нормальних пологів та з нормальною окружністю голови, однак частіше за все у дітей вже присутня більш чи менш виражена затримка розвитку на момент початку нападів. Як правило у дітей відмічаються відхилення у неврологічному статусі у вигляді рухових розладів, центральної гіпотонії, та коркових порушень зору, однак з початком нападів можливий подальший регрес психо–моторного розвитку [129].

При РІЕЕ можливе поєднання кількох типів нападів. Тонічні напади переважно виникають кластерами по 10–20 серій на день. На відміну від епілептичних спазмів тонічні напади тривають більше 5 с та їх виникнення не пов'язане зі сном чи пробудженням. Фокальний або мультифокальний міоклонус часто є домінуючим типом нападів, які часто переходять у епілептичний статус. Міоклонус може бути хаотичним, масивним чи білатеральним. Хаотичний міоклонус є асинхронним, асиметричним та виникає в різних ділянках тіла. Він може захоплювати обличчя, кінцівки, або обмежуватися губами, повіками чи пальцями. Також міоклонус може зберігатися під час сну. Як правило, хаотичний міоклонус є ознакою метаболічної етіології ЕЕ [310].

Загальні характеристики ЕЕГ при метаболічній етіології включають: виражене уповільнення основної активності; наявність міксту епілептиформних патернів декількох видів; високу частоту трьохфазних хвиль; зворотність змін на ЕЕГ у випадку успішної корекції метаболічних порушень [214].

Епілептичні спазми частіше з'являються у перші місяці життя. У типових випадках вони виникають кластерами (серіями), частіше при пробудженні. У деяких дітей відмічаються так звані послідовні напади (sequential seizures). Наприклад, напад може починатися з клонічних судом, а потім трансформуватися у епілептичні спазми, при цьому домінуючий тип нападів неможливо визначити [102].

У частини пацієнтів РІЕЕ з часом трансформується у синдром інфантильних спазмів. При цьому патерн спалах–пригнічення на ЕЕГ змінюється на гіпсаритмію. Практично у 100 % дітей РІЕЕ призводить до розвитку помірного або вираженого когнітивного дефіциту. У немовлят з РІЕЕ часто присутні супутні рухові розлади, що включають хорею, дистонію і тремор. Диференціювати пароксизмальні рухові розлади від епілептичних нападів може бути складно. З цією метою застосовується ЕЕГ з додатковими електроміографічними (ЕМГ) відведеннями. Для РІЕЕ характерним є загальний тяжкий стан дітей з розвитком порушень зору та слуху, ортопедичних ускладнень, труднощів з годуванням та ранньої смертності [102, 227].

ЕЕГ при РІЕЕ характеризується наявністю міжіктальної активності у вигляді патерну спалах–пригнічення, дифузного або періодичного уповільнення фонові активності або мультифокальних спайків та гострих хвиль. У виключних випадках, на початку захворювання ЕЕГ може бути нормальною, але картина швидко погіршується із збільшенням частоти нападів. Патерн спалах–пригнічення складається з високоамплітудних (150–300 мВ) спалахів спайків, комплексів гостра–повільна хвиля, що тривають 1–5 с, та чергуються з періодами вираженого пригнічення активності ($< 5 \mu\text{V}$), що тривають 3–10 с. Патерн спалах–пригнічення реєструється як під час сну так і під час бадьорості, та не має реактивності на стимули, такі як фотостимуляція. Як правило даний патерн відімбається білатерально, однак може бути асиметричним, асинхронним або унілатеральним. У деяких дітей

спалах–пригнічення з’являється лише після початку нападів. З віком патерн спалах–пригнічення зникає, однак ЕЕГ зазвичай лишається порушеною. У випадку трансформації РІЕЕ у синдром інфантильних спазмів, патерн спалах–пригнічення змінюється на гіпсаритмію. Іктальні патерни залежать від типу нападів, які вони супроводжують, проте можлива поява на ЕЕГ іктальних патернів, що не супроводжуються клінічним нападом (субклінічні напади) [113].

Частою причиною РІЕЕ є структурні аномалії мозку, тому нейровізуалізація має проводитися усім дітям з цим розладом. Однак при деяких генетичних формах РІЕЕ патологічні зміни у мозку відсутні, або відмічаються атрофічні зміни у вигляді зменшення об’єму паренхіми мозку та ознаки гіпомієлінізації білої речовини [214].

Сучасні уявлення щодо патогенезу РІЕЕ є наступними: на фоні генетичних мутацій, що мають безпосередній негативний вплив на розвиток мозку (розвиткова енцефалопатія), розвиваються структурні та метаболічні порушення у мозку, що сприяють появі рефрактерних епілептичних нападів. В свою чергу епілептичні напади чинять додатковий негативний вплив на розвиток нервової системи у поєднанні з негативним впливом агресивної епілептиформної активності (епілептична енцефалопатія). На сьогоднішній день, вважається, що не менше 50 % дітей з РІЕЕ мають генетичну етіологію, зокрема хромосомні аномалії (наприклад кільцевидна 14–та хромосома) або моногенні мутації [129, 214, 282, 310].

При відсутності чітких структурних змін мозку при проведенні нейровізуалізації, необхідно ретельно дослідити стан метаболізму дитини. Метаболічні дослідження повинні включати визначення органічних кислот та амінокислот сечі, альфа–аміноадипіновий напівальдегід сечі, амінокислот плазми, глюкози, печінкових трансаміназ, креатинкінази, лактату, пірувату, сечової кислоти, міді та церулоплазміу, аміаку, гомоцистеїну, профілю ацилкарнітинів, активності біотинідази, ізоелектричного фокусування

трансферину, визначення рівня довголанцюгових жирних кислот у плазмі, а також глюкози, лактату, пірувату, амінокислот та нейромедіаторів спинномозкової рідини [227].

Епілепсія немовлят з мігруючими фокальними нападами (ЕНМФН) є рідкісною епілептичною та розвитковою енцефалопатією, яка починається з фармакорезистентних фокальних нападів на першому році життя, та супроводжується тяжкими порушеннями розвитку дитини. ЕНМФН зустрічається з частотою 0,11 на 100 000 дітей [86].

Характерною особливістю ЕНМФН є фокальні напади, що можуть виникати в обох півкулях і мігрувати від однієї області кори до іншої. Напади переважно часті та тривалі з розвитком періодичних епізодів епілептичного статусу. Прогноз при даній формі ЕЕ є несприятливим з розвитком у більшості дітей тяжких неврологічних порушень та скороченням тривалості життя [297]. Раніше даний синдром був відомий під назвою злоякісна епілепсія немовлят з мігруючим мультифокальними нападами (malignant epilepsy of infancy with migration multifocal seizures – MEIMMS), або синдром Коппола – Дюлака [86, 287].

Вітчизняні автори виділяють дві клінічні форми перебігу даного розладу:

- 1) м'який – з наявністю лише мігруючих фокальних нападів;
- 2) тяжкий перебіг з появою феномена «спалах–пригнічення» на ЕЕГ, високою частотою мігруючих нападів, та швидким розвитком тяжкої епілептичної енцефалопатії [8].

Етіологія ЕНМФН переважно є генетичною. Більшість випадків пов'язані з патогенними мутаціями гену KCNT1, однак виявлено більше 25 інших генів порушення яких можуть викликати даний синдром, в т.ч. SCN1A, SCN2A, SLC12A5, STXBP1, BRAT1 та TBC1D2. Генетична неоднорідність захворювання обумовлює відмінності у тяжкості перебігу у різних пацієнтів та можливість спонтанної ремісії. На прикладі гену KCNT1 можна продемонструвати явища фенотипової плейотропії, при якій патогенні мутації

гену можуть маніфестувати різними клінічними проявами. В даному випадку мутації гену *KCNT1* можуть викликати ЕНМФН, або аутосомно–домінантну гіпермоторну епілепсію, пов'язану зі сном [59,297].

Вважається, що ЕНМФН починається в перші 6 міс життя (в середньому у 3 міс), а в рідкісних випадках після 6 міс. На початку захворювання неврологічний статус дітей відповідає нормі, проте з наростанням частоти нападів формується тяжка затримка психомоторного розвитку з мікроцефалією. Типовим є також розвиток тяжких рухових порушень та проблем з моторикою кишківника, що є загальною рисою для генетичних форм ЕЕ [59, 297,189].

Проявами ЕНМФН є фокальні клонічні або тонічні напади. На початку захворювання вони спорадичні, однак їх частота швидко наростає протягом перших тижнів від початку захворювання. У деяких випадках відмічаються субтильні напади у вигляді зупинки активності з поворотом голови та очей, а також вегетативними реакціями. Фокальні напади супроводжуються міграцією епілептичного вогнища. Клінічно міграція характеризується односторонніми фокальними тонічними або клонічними нападами, які потім переходять на протилежну сторону. Епілептичні спазми виникають вкрай рідко, а наявність міоклонічних нападів є виключенням для даного діагнозу [87].

ЕЕГ на початку захворювання може бути не зміненою або характеризується дифузним уповільненням фонові активності. Через деякий час виникають мультифокальні спалахи патологічної активності, які посилюються під час сну. Іктальна ЕЕГ корелює з клінічними проявами: типовою ознакою є виникнення множинних незалежних вогнищ активності, кожне з яких супроводжується нападом. При мутаціях гену *KCNT1*, ЕЕГ характеризується появою 4–10 Гц активності, що починається у скронево–потиличних частках зі специфічним патерном міграції вогнища [214].

МРТ при ЕНМФН може бути без відхилень, або з незначним збільшенням субарахноїдальних просторів та шлуночкової системи. В динаміці відмічається затримка мієлінізації з появою гіперінтенсивності білої речовини та зниженням N-ацетиласпратату за даними МР-спектроскопії [113].

Синдром інфантильних спазмів (CIC) або синдром Веста характеризується класичною тріадою критеріїв у вигляді епілептичних спазмів (так звані інфантильні спазми), гіпсаритмії на ЕЕГ та затримки або регресу розвитку. Поширеність CIC оцінюється на рівні 30/100,000 немовлят народжених живими, що складає близько 10 % від усіх форм епілепсії у дітей перших 3-х років життя [226, 282].

Класичний CIC починається між 3 та 12 міс, рідше на другому році життя. На момент початку нападів, діти можуть мати затримку розвитку пов'язану зі структурною або метаболічною патологією ЦНС, та як правило затримка прогресує з початком нападів. Якщо інфантильні спазми починаються раніше 3-міс, необхідно проводити диференційну діагностику з іншими формами епілептичних енцефалопатій зокрема РІЕЕ. У більшості випадків батьки відмічають регрес у розвитку дитини у вигляді погіршення зорового контакту, зникнення комплексу оживлення та інших проявів соціальної поведінки протягом кількох днів чи тижнів від початку інфантильних спазмів [226,267]. Без негайного лікування, регрес розвитку стрімко наростає призводячи до тяжкої затримки психо-моторного розвитку. CIC часто трансформується в інші форми епілептичних синдромів, особливо у синдром Ленекса-Гасто (30–50 % дітей), або рефрактерну фокальну епілепсію. Поєднання фокальних нападів з інфантильними спазмами, а також фокальні зміни або асиметрична гіпсаритмія на ЕЕГ дозволяє передбачити структурне ураження головного мозку [111, 226, 267].

У випадку своєчасного ефективного лікування спазми можуть зникати без подальшого розвитку іншої форми ЕЕ, однак незважаючи на це затримка розвитку у дитини може зберігатися. Вираженість затримки у великій мірі

залежить від етіології розладу та ефективності лікування. У дітей з СІС важливо завжди проводити детальне неврологічне обстеження та огляд шкіри для пошуку ознак факоматозів, особливо туберозного склерозу [211, 259].

Епілептичні спазми при цьому синдромі є основним видом нападів та являють собою серії коротких тонічних скорочень осьових м'язів та верхніх кінцівок тривалістю <3 с. Спазми можуть бути згинальними, розгинальними або змішаними, симетричними або асиметричними. Зазвичай вони виникають серіями, тривалість яких складає від кількох до 30 і більше хвилин. Під час серії спазмів їх вираженість збільшується з кожним новим нападом. Поява серії нападів після пробудження є важливою діагностичною ознакою даного синдрому. У деяких дітей спазми можуть бути ледь помітними (субтильними) у вигляді незначних кивків головою, рухів очей або підборіддя [92, 221, 267].

При СІС також можуть спостерігатися фокальні напади, особливо за умови структурної етіології, наприклад при наявності туберозного склерозу або фокальних коркових дисплазій. [267]. Напади при туберозному склерозі також можуть бути спричинені гігантоклітинною астроцитомою [115].

Для ЕЕГ при СІС характерним патерном є гіпсаритмія (хаотичні, високоамплітудні, повільні, епілептиформні спалахи). Ймовірність виявлення гіпсаритмії є вищою, якщо проводиться запис у стадію повільного (NREM) сну. У деяких дітей відмічається патерн модифікованої гіпсаритмії, що характеризується вираженням фокальним компонентом та вказує на структурні зміни у мозку. Гіпсаритмія на ЕЕГ зазвичай зникає з початком серії спазмів, при цьому на ЕЕГ реєструється високоамплітудна генералізована спайк-повільнохвильова активність, яка змінюється швидкою низкоамплітудною активністю або електродекрементом [140, 156, 259].

МРТ при СІС обов'язково необхідно проводити якомога раніше для визначення етіології захворювання, що може суттєво впливати на підбір терапії. Структурні зміни мозку за даними досліджень спостерігаються у 75 % дітей з інфантильними спазмами. Бажано повторно провести МРТ після 2–х

років, коли практично завершується процес мієлінізації, для виявлення можливих структурних змін, неідентифікованих при попередніх обстеженнях. Для виявлення дрібних кортикальних дисплазій корисно проводити позитронну емісійну томографію. За допомогою МРТ також можна виявити прояви туберозного склерозу та інші факоматозів, а також ознаки метаболічних захворювань [146, 232].

У випадку, коли МРТ не дозволяє встановити етіологію захворювання, рекомендовано проводити генетичне тестування. За даними літератури не менше 40 % випадків інфантильних спазмів мають генетичну етіологію. Серед поширених причин: хромосомні аномалії, зокрема, трисомія за 21-ю хромосомою, моногенні *de novo* мутації таких генів як ARX, CDKL5, STXBP1, IQSEC2, TSC1, TSC2 та багатьох інших. У випадку відсутності встановленої етіології необхідно проводити метаболічні обстеження для виключення піридоксин-залежної ЕЕ та інших метаболічних порушень [176, 271].

CDKL5-залежна ЕЕ відмічається у 8 % дівчат з раннім початком епілептичних нападів (до 9 місяців) та у 28 % дівчат з інфантильними спазмами. зустрічається приблизно у 1 з 40 000 – 60 000 новонароджених [138, 168, 213].

У дітей з РІЕЕ 2 типу у віці близько 1-6 міс виникають кластерні ІС, які супроводжуватися розвитком гіпсаритмії на ЕЕГ, когнітивними порушеннями, стереотипними рухами верхніх кінцівок та головою [138, 168, 213].

Синдром Драве (також відомий як тяжка міоклонічна епілепсія немовлят) зазвичай починається на першому році життя з тривалих фебрильних та афебрильних фокальних (частіше геміклонічних) та генералізованих тоніко-клонічних нападів. Інші види нападів включають міоклонічні напади та атипові абсанси, що починаються між 1 та 4 р. При синдромі Драве (СД) типовим є початок нападів між 3 та 9 міс життя, рідше раніше або пізніше. Тривалі геміклонічні напади, що виникають на фоні лихоманки або

субфебрилітету у дітей до 9 міс, при відсутності попередньої неврологічної симптоматики, завжди є підозрілими стосовно синдрому Драве [85, 103, 171].

У віці 1,5–5 р напади можуть провокуватися фізичною активністю, емоційним збудженням, зміною температури навколишнього середовища або фотостимуляцією (15 % дітей). В цьому віці можуть відмічатися множинні міоклонічні, атонічні та фокальні напади, а також атипові абсанси. Частим є розвиток електрографічного епілептичного статусу. Тонічні напади приєднуються після 4–5 р [103].

На момент початку нападів розвиток дитини зазвичай не порушений. У подальшому напади, які як правило є резистентними до лікування, швидко призводять до формування когнітивних та поведінкових порушень у дитини. У дітей відмічається помірна затримка етапів розвитку з пізньою появою самостійної ходи (16–18 міс). Характерним є формування порушень ходи у вигляді патерну «srouch gait» – ходи з постійним згинанням у кульшових та колінних суглобах, та наявність пірамідної симптоматики. У випадках тяжкої затримки розвитку, з грубими відхиленнями у неврологічному статусі або мікроцефалією діагноз синдрому Драве є мало ймовірним [79, 104, 241].

Напади при синдромі Драве зберігаються протягом всього життя та практично не піддаються лікуванню. До 5 р частим є розвиток епілептичних статусів, які особливо схильні виникати на фоні інфекційних захворювань та лихоманки. У підлітковому віці статуси виникають рідше, зберігаються переважно короткі тонічні або генералізовані тоніко–клонічні напади (ГТКН) під час нічного сну. Майже в усіх дітей присутня затримка мови та помірна або тяжка інтелектуальна недостатність, гіперактивний розлад з дефіцитом уваги або РАС. Регрес розвитку може відмічатися після кожного епізоду епілептичного статусу [79, 104, 241].

Важливою діагностичною ознакою синдрому Драве є нормальна ЕЕГ–картина у дітей до 2 р. Ноді до 2 р може реєструватися уповільнення фонові активності, однак цей симптом більш характерний для дітей старше

2 р. Після 2 р можуть з'являтися вогнищеві або генералізовані міжіктальні спалахи. Фотопароксизмальна відповідь відмічається у 15 % дітей частіше дошкільного віку. Іктальні зміни залежать від типу нападу. У дітей з нічними нападами можуть реєструватися міжіктальні спалахи у лобних частках [193].

МРТ у більшості випадків є нормальним на початку захворювання. З віком може з'являтися помірна атрофія великих півкуль та мозочка. Приблизно у 1/3 дітей розвивається склероз гіппокампу [119].

Причиною синдрому Драве у 80–85 % є *de novo* мутації у гені натрієвого каналу SCN1A (80 % дітей). Можливі також сімейні випадки патології пов'язаної зі спектром розладів SCN1A, наприклад, коли в одній родині є пацієнти з генералізованою епілепсією з фебрильними нападами плюс та синдромом Драве. Успадковані патогенні варіанти, як правило проявляються більш легкими формами захворювання ніж *de novo*. Також можливий варіант розвитку ранньої епілептичної енцефалопатії пов'язаної з мутаціями SCN1A, яка починається до 3 місяців. Надзвичайно рідко при синдромі Драве виявляють мутації інших генів: GABRG2, GABRA1, STXBP1 та SCN1B [101, 191].

Інші приклади серед прогресуючих міоклонусних епілепсій включають сіалідоз (лізосомний розлад накопичення), хворобу Лафора, нейрональний цериодний ліпофусциноз та міоклонічну епілепсію з рваними червоними волокнами (MERRF) та міоклонічну епілепсію з пізнім початком при синдромі Дауна (LOMEDS) [125, 196, 218, 256].

Рання епілептична енцефалопатія та енцефалопатія розвитку пов'язана з мутаціями гену (KCNQ2–PGE) – являє собою тяжку форму ЕЕ, дебют якої припадає на неонатальний період. Напади виникають у перші дні життя на фоні тяжкої неонатальної енцефалопатії. Характерними є фокальні тонічні, клонічні та міоклонічні напади, а також вегетативні порушення, апное та крик під час нападів. Згодом може відбуватися трансформація фокальних нападів у інфантильні спазми [187].

При мутаціях *KCNQ2* можливий також розвиток самообмеженої (доброякісної) неонатальної епілепсії, проте *KCNQ2-PEE* відрізняється більшою частотою та інтенсивністю нападів. Напади резистентні до препаратів першої лінії таких як фенобарбітал або леветирацетам, однак чутливі до блокаторів натрієвих каналів, зокрема карбамазепіну та фенітоїну. В подальшому, навіть при ефективному лікуванні у дітей зберігається помірна або тяжка затримка розвитку [230].

Діагностика полягає у виявленні *de novo* міссенс-мутацій у гені *KCNQ2*. На ЕЕГ у 60 % обстежених реєструється патерн спалах-пригнічення, в інших випадках фокальні або мультифокальні аномалії. На МРТ можуть виявлятися зміни у базальних гангліях або таламусі, або підвищення сигналу від блідих куль, легка атрофія лобних ділянок чи мозолистого тіла [95, 161].

Піридоксин-залежна (ALDH7A1)-ЕЕ та піридоксаль-5-фосфат дефіцитна ЕЕ – являють собою захворювання, що викликаються метаболічними похибками, які призводять до порушення розпаду лізину. Поширеність піридоксин-залежних нападів оцінюється на рівні від 1 на 273,000 до 1 на 783,000 новонароджених [116, 216].

Дані розлади відносяться до спадкових хвороб обміну речовин (СХОР), гострі форми часто залишаються нерозпізнаними або підтверджуються після смерті дитини [49,109,174].

У більшості дітей з піридоксин-залежними нападами після народження швидко розвивається енцефалопатія. У 25 % дітей напади виникають вже внутрішньоутробно, у решти в неонатальний період, рідше в перші три роки життя. Як правило діти з піридоксин-залежними нападами народжуються передчасно з ознаками дистресу плода, проявами гіперзбудливості, схильністю до блювань та ацидозу. У зв'язку з тяжким станом при народженні з низькими оцінками за шкалою Апгар у таких дітей можуть помилково діагностувати гіпоксично-ішемічну енцефалопатію [144].

Обидва синдроми є резистентними до стандартної протинападової терапії. Практично у 100 % дітей розвиваються когнітивні порушення, однак чим пізніше почалися напади тим менше у подальшому когнітивна недостатність. Напади можуть бути спровоковані фебрильною температурою, тому під час лихоманки доза піридоксину має бути збільшена вдвічі [90,91].

Синдром дефіциту транспортеру глюкози 1 (Glut1DS) являє собою комплекс неврологічних розладів, що включають епілептичні напади з початком у немовлячому віці, рухові розлади та інтелектуальну недостатність [152]. Епілептичні напади при Glut1DS є повністю резистентними до протинападової терапії та чутливі лише до кетогенної дієти. Розвиток синдрому пов'язаний з патогенними варіантами гену SLC2A1, який кодує транспортер глюкози 1-го типу, що забезпечує проникнення глюкози через гематоенцефалічний бар'єр [152,253].

У немовлят з Glut1DS можуть відмічатися різні типи епілептичних нападів, проте генералізовані напади зустрічаються частіше ніж фокальні. Часто стан дітей погіршується вранці натще, та тимчасово покращується після вживання вуглеводів [247, 253].

Характерним є наявність рухових розладів, що включають атаксію, дистонію, опсоклонус, спастичність, сакадуючі рухи очей, що поєднуються з рухами голови у напрямку руху очей (сакади аберантного погляду). У деяких дітей може розвиватися альтернуюча геміплегія, яка нагадує інсультподібні епізоди. Таким чином діагноз Glut1DS має бути розглянутим в усіх немовлят з поєднанням епілептичних нападів та рухових розладів, та мікроцефалії (50 % дітей). Діагноз підтверджується на основі зниження рівня глюкози у лікворі (0,41–0,5 ммоль/л при нормі 1,8–2,9 ммоль/л) та нормального або зниженого рівня лактату через 4–6 годин після годування, при нормальному рівні глюкози у плазмі [152, 154, 247, 253].

Диференційна діагностика проводиться з іншими СХОР, зокрема глутаровою ацидурією, яка виникає внаслідок мутацій у гені що кодує фермент глутарил–кофермент–А дегідрогеназу (GCDH) [252,286].

Синдром Ленокса–Гасто (СЛГ) – відноситься до епілептичних енцефалопатій з дебютом у ранньому віці та має мультифакторну етіологію. Розлад характеризується наявністю класичної тріади симптомів:

- 1) наявність декількох видів резистентних до терапії нападів, що виникають у віці до 18 р, при чому обов'язково мають бути присутніми тонічні напади;
- 2) когнітивні та поведінкові порушення, які можуть бути присутніми на момент початку нападів, або розвинулися після їх дебюту;
- 3) дифузна повільна спайк–хвильова та генералізована пароксизмальна швидка активність на ЕЕГ [51].

Для СЛГ характерним є трансформація з інших тяжких форм ЕЕ дитячого віку, зокрема с синдрому інфантильних спазмів, ранньої інфантильної епілептичної енцефалопатії, та інфантильної епілепсії з мігруючими фокальними нападами. Це трапляється внаслідок розвитку високочастотної білатерально–синхронної активності в ушкоджених нейронних мережах під час критичного періоду розвитку мозку [47].

СЛГ діагностується приблизно в 1–2 % серед усіх дітей з епілепсією, однак в тому числі у 3,6 % дітей з епілептичними нападами та у 19 % дітей з початком нападів на першому році життя. Близько 20 % випадків СЛГ трансформується з синдрому інфантильних спазмів [174].

Захворювання типово починається у віці від 18 міс до 8 р з піком дебюту у 3–5 р. У більшості дітей на момент початку нападів наявні порушення розвитку та неврологічна симптоматика у вигляді пірамідних знаків. Однак з початком нападів розвиток ще більше погіршується. В подальшому напади є вкрай резистентними до лікування та зберігаються у підлітковому та дорослому віці. У дітей розвивається комплекс нейропсихологічних порушень

у вигляду симптоматики РАС, агресії, гіперактивності та когнітивного дефіциту (у 90 %) [271, 292].

Для СЛГ характерним є поєднання декількох видів нападів. Обов'язковим симптомом є тонічні напади, які тривають від 3 с до 2 хв, та посилюються під час сну. В зв'язку з цим препарати, які посилюють сонливість та глибину сну можуть збільшувати частоту нічних тонічних нападів. Напад може супроводжуватися криком, апное, підніманням та приведенням верхніх кінцівок, а в денний час падіннями (дроп–атаки). Іншими видами нападів при СЛГ може бути наступні: атипові абсанси, дроп–атаки, мікродітонічні, напади з вогнищевим початком та білатеральні тоніко-клонічні напади [47,51,74].

ЕЕГ при СЛГ характеризується дифузним тета–уповільненням фоновій активності, часто з фокальним компонентом. Обов'язковим діагностичним критерієм є наявність інтеріктального патерну генералізованої повільної спайк–хвильової активності з частотою $< 2,5$ Гц. Найчастіше він реєструється у дітей раннього віку, як під час сну та і неспання рідше у старших дітей та підлітків. На фоні даної активності можуть зустрічатися спалахи атипових абсансів [47, 70, 74].

Найчастішою причиною СЛГ є структурні аномалії ЦНС у зв'язку з чим обов'язковим є проведення МРТ всім дітям. МРТ може виявляти фокальні або дифузні коркові мальформації, прояви туберозного склерозу, пухлини (наприклад, дизембріопластичні нейроепітеліальні пухлини (ДНЕТ) або субependимальна гігантоклітинна астроцитома (СЕГА)) або набуті ураження, такі як гіпоксично–ішемічні вогнища [301]. При генетичній етіології СЛГ, МРТ може не виявляти жодних відхилень [55].

Частіше генетичною причиною СЛГ є хромосомні мікротреції та варіації копій генів, тому першим генетичним тестом має бути хромосомний мікроматричний аналіз (ХМА). У подальшому для пошуку етіології може проводитися повноекзомне секвенування методом NGS або секвенування епілептичної панелі. У рідкісних випадках СЛГ має метаболічну етіологію,

тому метаболічні тести мають виконуватися при відсутності встановленої етіології після проведення МРТ та генетичного тестування [205, 312].

Таким чином, аналізуючи клінічні особливості найбільш поширених форм ЕЕ у дітей раннього віку, залишається низка відкритих питань. Зокрема, актуальним є вдосконалення диференціації між підтипами ранніх ЕЕ для підвищення точності діагностики та індивідуалізації лікування. Необхідні подальші дослідження етіологічних факторів, особливо генетичних, з метою поглиблення розуміння патогенезу та патофізіологічних механізмів цих розладів. Крім того, недостатньо розроблені ефективні підходи для діагностики та терапії ЕЕ з тяжкими когнітивними порушеннями та супутніми поведінковими проблемами.

1.3. Сучасні підходи до діагностики епілептичних енцефалопатій у дітей

Згідно сучасних рекомендацій, провідна роль при верифікації діагнозу ЕЕ належить ретельному вивченню анамнезу, включаючи сімейний та перинатальний анамнез, історію розвитку дитини, аналізу клінічних проявів, включаючи семіологію епілептичних нападів, відео–ЕЕГ–моніторингу під час сну та бадьорості, МРТ головного мозку, а також метаболічним та генетичним методам обстеження [33, 137, 181, 182]

Діагностика розпочинається з ретельного збору анамнезу, який включає встановлення особливостей перебігу вагітності та пологів, сімейний анамнез (чи не перебувають батьки у близькоспорідненому шлюбі, наявність в родині дітей з неврологічною патологією, випадки смерті дітей з невідомої причини) особливості перебігу неонатального періоду, етапи розвитку дитини до початку епілептичних нападів, вік появи клінічних симптомів, зміни у розвитку дитини після появи нападів, відомості про проведені раніше

обстеження та лабораторні тести, терапевтичні втручання та їх ефективність [34, 42, 137].

Важливим інструментом діагностики є дані представлені батьками, а саме щоденники частоти нападів, записи щодо розвитку дитини та будь-яких клінічних симптомів, а також відеозаписи, що дозволяють оцінити розвиток дитини на різних вікових етапах та проаналізувати наявні у дитини пароксизмальні стани (епілептичні напади та неепілептичні пароксизми, рухові розлади). Однак необхідно пам'ятати, що існує імовірність отримання хибних результатів через суб'єктивність оцінювання симптомів батьками, тому даний діагностичний етап необхідно використовувати підкріплюючи його іншими діагностичними методами [238].

Аналіз даних анамнезу та клінічного огляду дозволяє виявити спектр факторів, що могли сприяти розвитку ЕЕ, та припустити ймовірну етіологію захворювання, однак припущення повинні бути підтверджені об'єктивними методами обстеження. Так дані анамнезу можуть вказувати на ймовірну наявність структурної патології мозку, а саме: недоношеність, низька маса тіла при народження, низькі оцінки за шкалою Апгар, неонатальна асфіксія або інсульт [96, 229, 233]. В той же час деякі метаболічні захворювання, можуть перебігати під маскою ГПЕ (наприклад, піридоксин-залежні напади) або супроводжуватися церебральними крововиливами у немовлят (гомоцистеїнурія). В той же час деякі структурні аномалії мозку, зокрема фокальні кортикальні дисплазії, гетеротопії, гамартоми та ін. можуть мати генетичну етіологію, тому діагностичний пошук в таких випадках не має завершуватися проведенням МРТ [60, 116, 144, 245].

Загальноклінічний та неврологічний огляди дитини повинні включати визначення окружності голови, оцінку наявності стигм дизембріогенезу, які можуть вказувати на наявність хромосомних аномалій, огляд шкіри (з метою пошуку ознак нейро-шкірних синдромів), оцінку функцій черепних нервів, обстеження м'язового тону та рефлексів, оцінку комунікативних,

соціальних та мовних навичок дитини, обстеження функцій соматичних органів, патологія яких може вказувати на метаболічну етіологію ЕЕ. Так бронзовий колір шкіри може навести на припущення щодо наявності у дитини Х-сцепленої адренолейкодистрофії, а наявність гігантських меланоцитарних невусів вказує на наявність нейрошкірного меланозу (хвороби Рокітанського) [233, 291].

Наявні у дитини епілептичні напади, які лікар спостерігає особисто, або на представлених батьками відеозаписах ретельно класифікуються згідно сучасної класифікації епілептичних нападів (ILAE, 2017). Після визначення семіології нападів (якщо це можливо) висувається гіпотеза щодо ймовірного епілептичного синдрому у дитини та його можливої етіології, що обумовлює перелік та порядок проведення подальших обстежень [110, 251].

«Золотим стандартом» діагностики ЕЕ залишається ЕЕГ. Згідно стандартів запису ЕЕГ у дітей необхідно використовувати не менше 21 скальпових електроди (мінімум 12 електродів у новонароджених та немовлят перших місяців життя), які розміщуються за міжнародною системою 10–20. Бажано застосовувати додаткові ЕКГ, ЕНМГ та респіраторний канали для виявлення фізіологічних артефактів. Одночасна реєстрація ЕКГ при записі ЕЕГ дозволяє виявити іктальні аритмії та асистолії, які можуть призводити до раптової неочікуваної смерті при епілепсії (sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP). В ідеалі має проводитися довготривалий ЕЕГ-моніторинг (12–24 год), що має включати записи як сну так і бадьорості. Під час запису ЕЕГ у стані бадьорості проводяться активуючі проби: гіпервентиляція протягом трьох хвилин, проба з закриванням та відкриванням очей (якщо це дозволяє вік та розвиток дитини), та фотостимуляція з частотою 1–30 Гц. Фотостимуляція не проводиться у немовлят молодше 6 міс, зважаючи на ризик ушкодження сітківки. Ця проба дозволяє виявити фотопароксизмальну реакцію, яка характерна для деяких форм енцефалопатій, зокрема нейрональний цероїдний ліпофусциноз та хвороби Гоше [158, 290].

У немовлят та дітей раннього віку більшу частину обстеження має становити запис нічного сну для зменшення кількості рухових артефактів. Крім того запис під час сну може надати важливу інформацію щодо дозрівання нервової системи та стану мієлінізації та зробити прогноз щодо подальшого розвитку когнітивних функцій [94, 150, 206]. Обов'язковим є супутній запис відео, для фіксації нападів та співставлення їх з ЕЕГ-картиною. Важливо також продовжувати запис ЕЕГ протягом 15 хв після завершення сну, оскільки деякі види нападів, наприклад, епілептичні спазми провокуються саме пробудженням [73, 147, 166].

Методи нейровізуалізації відіграють провідну роль у діагностиці, пронозі та виборі тактики лікування ЕЕ у дітей. Структурні методи нейровізуалізації, такі як КТ та МРТ дозволяють ідентифікувати потенційні епілептогенні вогнища. Функціональні методи такі, як МР-трактографія (МРТр) або спектроскопія дозволяють отримати додаткову інформацію про стан ЦНС, навіть у випадках, якщо стандартне МРТ негативне [173, 198, 255, 261, 299].

В попередніх дослідженнях серед дітей з епілепсією, переважно вивчалася застосування трактографії у комплексі передопераційного обстеження у пацієнтів з рефрактерними нападами [139, 167]. Також існують дослідження застосування трактографії у дітей з РАС та дисфазією розвитку [130].

Сучасні МР-томографи дозволяють ідентифікувати навіть дрібні структурні зміни у мозку, такі як фокальні коркові дисплазії та гетеротопії, а також ознаки факоматозів, гіпоксичні, геморагічні та метаболічні вогнища у тканині мозку. МРТ головного мозку має обов'язково бути проведено усім дітям, що відповідають критеріям ЕЕ, а також дітям з будь-якими резистентними епілептичними нападами [50, 114, 143].

Встановлено, що у 20–50 % дітей з рефрактерними до терапії нападами при проведенні МРТ головного мозку, навіть з використанням оптимального протоколу, структурні зміни в мозку не ідентифікуються, що ускладнює

подальший діагностичний пошук, та може вимагати проведення додаткових методів нейровізуалізації [114, 251, 294, 301].

В усіх випадках, крім деяких невідкладних станів, або ситуацій коли МРТ неможливо провести, необхідно віддавати перевагу МРТ над КТ. МРТ дозволяє краще оцінити стан скроневих ділянок, виявити кортикальні дисплазії, мезіотемпоральний склероз, дрібні пухлини, та судинні мальформації, які може пропускати КТ. Натомість КТ краще ідентифікує кальцифіковані вогнища при вроджених інфекціях, крововиливи, судинні мальформації при синдромі Штурге–Вебера, меланоцитарну інфільтрацію оболонки при нейрошкірному меланозі [242].

Універсальний протокол МРТ при ЕЕ відсутній, проте найбільш часто дослідники рекомендують використовувати наступні послідовності:

- стандартні тонкі зрізи T1–зважені послідовності;
- аксіальні та коронарні T2–2 зважені швидкі спін–ехо або турбо–ехо послідовності;
- аксіальні та коронарні FLAIR послідовності
- 3D T1–зважені об’ємні послідовності
- косі коронарні T2–зважені зображення гіпокампів.

У дітей 1–2 років обов’язково застосування аксіальних, коронарних та сагітальних T1–зважених послідовностей, а у дітей молодше 1 року – високороздільних аксіальних, коронарних та сагітальних T2–послідовностей [255].

МР–зображення повинні мати товщину приблизно 3–4 мм, з використанням тонких зрізів (2 мм) в режимі T2, для виявлення фокальних коркових дисплазій та товщиною 1–1,5 мм для 3D послідовностей T1. Вищенаведені послідовності зображення повинні бути отримані в двох площинах (аксіальній та корональній) з косими коронарними зрізами для максимальної візуалізації гіпокампу. Рутинне контрастування гадолінієм не

показано за умови відсутності підозри на пухлину, судинну мальформацію, інфекційне або імунне запалення [67].

Для оцінки структур та функції головного мозку дітей з РАС додатково використовуються наступні функціональні методи нейровізуалізації: структурна МРТ, МРТр, дифузійно–зважена томографія, МР–спетроскопія, позитронна–емісійна томографія, функціональна МРТ та інші [130, 167, 172].

Додаткову перевагу мають МР–томографи з високою напруженістю магнітного поля (3Т та більше), що додатково збільшує їх чутливість та покращує якість зображення. Проте такі томографи є більш чутливими до рухових артефактів та вимагають більше часу для проведення обстеження [162].

Генетичні методи значно розширили наші можливості діагностики ЕЕ в клінічній практиці. Генетичне тестування у багатьох випадках допомагає завершити діагностичну одісею для пацієнтів та їхніх сімей, зробити правильний прогноз та прийняти рішення щодо лікування [80].

Зокрема в дослідженні проведеному в США, серед 611 немовлят з епілептичними нападами у 29 було діагностовано ЕЕ. 83 % з яких мали генетичну етіологію. В ідентичному дослідженні серед китайських немовлят з епілептичними нападами на першому році життя – 28,2 % новонароджених та 34,8 % немовлят мали генетичний діагноз. Ці дані підкреслюють важливість генетичних факторів в етіології ЕЕ у дітей раннього віку [258, 313].

Перед проведенням генетичного тестування необхідно провести в повному обсязі біохімічні та метаболічні лабораторні аналізи, ЕЕГ–моніторинг та нейровізуалізацію. Важливо обговорити з батьками дитини очікування від генетичного обстеження та можливі наслідки позитивного, негативного та неоднозначного результату (тобто виявлення варіанту невизначеного значення) [9, 78].

Виявлення варіантів невизначеного значення може становити особливі труднощі для лікаря та родини пацієнта. Крім того, що виявлення варіанту

невизначеного значення не дає остаточної відповіді щодо причини захворювання, такий результат може вимагати додаткових досліджень та витрат, що може бути фінансовим тягарем для родини. Необхідно також підкреслити етичні наслідки та проблеми генетичного тестування, такі як виявлення несподіваних результатів (наприклад, носійства рецесивного захворювання). Крім того, слід враховувати вплив та наслідки генетичного тестування на пацієнтів та їх родину (тобто стрес, страх, тривогу), а також на репродуктивне планування. Нарешті, сім'я дитини повинні знати, що таргетна терапія і очікуване покращення стану дитини існує лише для обмеженої частки генетично обумовлених ЕЕ [80,178].

Показання до генетичного тестування при ЕЕ є наступними:

- 1) наявність негативного прогнозу для перебігу захворювання на основі клінічних даних та результатів ЕЕГ;
- 2) резистентність епілептичних нападів до лікування без виявленої причини;
- 3) підозра на вроджене порушення метаболізму.
- 4) підозра на нейродегенеративне захворювання;
- 5) підозра на нейро–шкірне захворювання (факоматоз);
- 6) наявність у дитини ознак генетичного синдрому, таких як затримка стато–кінетичного розвитку, інтелектуальна недостатність, множинні вроджені аномалії або дисморфічні риси обличчя;
- 7) супутні неврологічні розлади (порушення тонусу, рухові розлади, порушення слуху або зору);
- 8) аномальні розміри обводу голови (мікро– або макроцефалія);
- 9) наявність випадків епілепсії у родині (не менше двох членів сім'ї першого ступеня спорідненості)
- 10) ранні смерті дітей у сім'ї чи інших близьких членів родини причина, яких не була встановлена [82, 250, 157].

До сучасних методів генетичної діагностики на сьогоднішній день відносять:

- 1) дослідження каріотипу – використовується для діагностики хромосомних аномалій (наприклад, при множинних вадах розвитку, дисморфічних рисах обличчя);
- 2) ХМА використовується при ознаках наявності дисморфічних рис обличчя, наявності супутньої соматичної патології, вадах розвитку;
- 3) секвенування нової генерації (NGS), яке може включати дослідження окремих генів (наприклад, TSC1) або панелі генів;
- 4) повне екзомне (WES) та геномне секвенування (WHS) [190, 277].

Дослідження каріотипу може бути корисним у випадку ЕЕ у поєднанні з дисморфічними рисами обличчя та ознаками уражень інших органів або систем, порушень зору або слуху. Каріотипування може допомогти виявити такі перебудови, як транслокації, анеуплоїдії або кільцеві хромосоми [164].

Метод ХМА рекомендовано проводити дітям з ЕЕ та інтелектуальною недостатністю у поєднанні з дисморфічними особливостями обличчя, вродженими аномаліями. ХМА дозволяє виявити варіанти копій генів (copy number variants), але збалансовані перебудови, точкові мутації та дрібні екзонні делеції та дуплікації можуть бути пропущеними. Діагностична цінність методу А при ЕЕ від 5% до 16% [63,164, 300].

Моногенне тестування необхідно проводити при клінічних проявах ЕЕ що дозволяє чітко запідозрити конкретний моногенний синдром, наприклад синдром Драве, туберозний склероз або дефіцит транспортеру GLUT-1 [117].

Зокрема комплекс туберозного склерозу (ТСК) у 85–95 % дітей супроводжується епілептичними нападами та є частою причиною синдрому інфантильних спазмів у немовлят [54, 210, 281, 291].

ТС є результатом мутації в генах TSC1 (9-та хромосома) і TSC2 (16 хромосома). Патогенні мутації цих генів призводять до надмірної активації сигнального шляху mTOR у дітей з ТС, розвитку гамартоматозних уражень

ЦНС і підвищеного ризику пухлин нервової та інших систем (СЕГА, рабдоміома міокарда, ангіоліптоми нирок та ін.) [56].

У випадку якщо клінічна картина є недиференційованою та конкретну моногенну форму ЕЕ запідозрити неможливо, необхідно віддавати перевагу дослідженням панелі генів або повноекзомного секвенування (WES). При дослідженні панелей генів при ЕЕ становить від 15 % до 37 % в залежності від кількості генів що входять в панель [209, 318].

Деякі дослідники дітям з ЕЕ рекомендують до комплексного обстеження (ЕЕГ, ЕЕГ–моніторинг під час нічного сну, МРТ головного мозку) включати проведення генетичного тестування методом WES. Ефективність WES при ЕЕ становить від 20 % до 40 % [293].

WES дозволяє виявити успадковані або новоутворені (*de novo*) варіанти нуклеотидної послідовності (однонуклеотидні заміни, невеликі інсерції та делеції – до 10 п.н.), які можуть бути причиною розвитку епілептичних енцефалопатій з проявами РАС. Метод не призначений для визначення фази пар гетерозиготних мутацій, а також для оцінки рівня метилювання або виявлення мутацій в стані мозаїчності. У деяких випадках біоінформатичний аналіз даних дозволяє запідозрити наявність структурних перебудов (мікрodelецій і мікродуплікацій). Виявлені варіанти аналізуються за допомогою баз даних генетичних варіантів (ClinGen, DDG2P, ClinVar, або GWAS). Варіанти класифікуються відповідно до стандартів та настанов щодо інтерпретації, встановлених Американським коледжем медичної генетики (ACMG). Результати досліджень завжди слід інтерпретувати в контексті сімейної історії, анамнезу та клінічної картини розладу [83, 289, 303].

Результати генетичного тестування методом NGS дозволяють отримати різні варіанти мутацій у генах пов'язаних з розвитком орфанних захворювань. Згідно класифікації ACMG дані варіанти можуть інтерпретуватися наступним чином:

а) патогенний (pathogenic);

- б) ймовірно патогенний (likely pathogenic);
- в) варіант невизначеного значення (VUS – variant of uncertain significance);
- г) ймовірно доброякісний (likely benign);
- д) доброякісний (benign) [170, 234, 239, 279].

При наявності характерних клінічних ознак ЕЕ доцільно проведення ПЕМ або з включенням дослідження мітохондріальної ДНК. За відсутності даних про мутації у відомих генах для виявлення хромосомних аномалій доцільним є проведення ХМА [88]. Таким чином, за останні десятиріччя можливості діагностичних методів, які застосовуються при ЕЕ у дітей, значно розширилися, як і наші знання стосовно етіології цієї групи розладів. Впровадження генетичних методів діагностики, дозволило повністю переглянути існуючу парадигму та переорієнтуватися з традиційного підходу «від синдрому до лікування» на підхід «від гену до лікування» [14]. Генетика відкрила еру таргетної або персоналізованої терапії, направлену на конкретну етіологію захворювання. Незважаючи на достатньо обмежений на сьогодні спектр генетичних станів, що підлягають терапії, бурхливий розвиток нових методів лікування таких як генна терапія та нові протинападкові препарати, дає надію багатьом пацієнтам з ЕЕ на покращення їх якості життя.

Таким чином, хоча новітні методи дозволяють досягти високої точності діагностики ЕЕ у дітей, залишаються невирішеними кілька важливих питань. Потребують подальшої розробки стандартизовані алгоритми обстежень, зокрема нейровізуалізації, генетичного та метаболічних досліджень, направлених на виявлення прихованих етіологічних факторів ЕЕ. Важливим залишається вдосконалення методів нейровізуалізації та ЕЕГ-моніторингу, які б могли забезпечити більш точне виявлення структурних та функціональних змін мозку, підвищення точності прогнозування перебігу захворювання та розробки індивідуальних схем лікування.

1.4. Персоналізований напрямок у лікуванні епілептичних енцефалопатій у дітей

Лікування ЕЕ у дітей у більшості випадків є складним завданням, що ставить чимало викликів перед практичним лікарем. В першу чергу це пов'язано зі значною гетерогенністю цієї групи розладів, оскільки ЕЕ може мати генетичну або метаболічну етіологію, та не відповідати на лікування традиційними протинападowymi препаратами (ПНП) [131, 203]. Напади при ЕЕ переважно є частими та тяжкими за перебігом, зі схильністю до статусного перебігу, тому підбір терапії є невідкладним завданням для збереження психомоторних та когнітивних навичок дитини, а часто і її життя. Резистентність нападів при ЕЕ обумовлює застосування комбінацій двох та більше ПНП, що призводить до кумуляції їх побічних явищ. Це обумовлює проблему пошуку балансу між ефективністю комбінації ПНП та переносимістю препаратів дитиною. Незважаючи на розробку нових ПНП, ефективність терапії ЕЕ залишається практично незмінною. Це змушує лікарів та пацієнтів вдаватися до застосування альтернативних методів лікування таких, як стимуляція вагуса, кетогенна дієта або хірургічне лікування [223].

Прогрес у лікуванні ЕЕ в останнє десятиріччя пов'язаний з бурхливим розвитком генетичних методів діагностики. Розуміння, що значна частина ЕЕ має генетичну етіологію, призвело до пошуку методів лікування для окремих генетичних форм ЕЕ. Такий напрямок відповідає сучасній парадигмі персоніфікованої медицини – підходу до лікування та профілактики захворювань для кожної людини на основі індивідуальної мінливості генів, навколишнього середовища та способу життя [276].

При ЕЕ мутації специфічних генів викликають функціональні зміни фізіологічних систем, які беруть участь у контролі розвитку, процесів збудження та гальмування та синаптичної пластичності мозку. В зв'язку з цим лікування може бути спрямоване на відновлення уражених фізіологічних

систем [141]. Отже для призначення таргетної (персоніфікованої) терапії при ЕЕ необхідне точне визначення генетичного порушення, що лежить в її основі, функціональних порушень нервової системи, які викликані цим порушенням, та оцінка ймовірного лікування здатного відновити роботу уражених фізіологічних систем [207].

Метою таргетної терапії є не лише контроль над нападами, але і попередження розвитку розладів розвитку зокрема РАС, та супутніх неврологічних та соматичних ускладнень. Тому на відміну від лікування інших форм епілепсії у дітей, терапія ЕЕ має бути направленою не лише на купірування приступів, але також модифікувати перебіг захворювання, змінюючи його природній перебіг [121, 262].

Важливо також, що лікування при ЕЕ має розпочинатися якомога раніше. Якщо при більшості форм епілепсії відтермінування початку лікування переважно не впливає на довготривалий прогноз захворювання, то при ЕЕ критично важливо починати лікування відразу як тільки характер приступів або ЕЕГ–картина дозволяє запідозрити даний стан. Неодноразово доведено, що ранній початок лікування інфантильних спазмів пов'язаний з кращим контролем над приступами та кращим когнітивним розвитком у дітей. Те саме стосується і лікування ЕЕ з електричним епілептичним статусом нічного сну [72, 136].

В даний час медикаментозна терапія спрямована на генетичну етіологію доступна лише для меншості генетичних форм ЕЕ. За останнє десятиріччя в практику було впроваджено кілька нових ПНП, а їх загальна кількість сягнула кількох десятків. Важливо, що для деяких ПНП (наприклад, вальпроату, карбамазепіну, леветирацетаму, ламотриджину тощо) доступним є визначення концентрації у крові, що дозволяє терапевтичні діапазони дозування. Багато лікарських засобів, що використовуються в лікуванні ЕЕ мають особливо складні фармакологічні властивості з різноманітними фармакокінетичними взаємодіями (наприклад, стірипентол (STP), вальпроати (VPA), клобазам

(CLB), еверолімус, канабідіол (CBD) і фенфлурамін). Такі взаємодії не тільки є недоліком, але також можуть призвести до фармакодинамічних синергічних ефектів, які можна позитивно використати в клінічній практиці [89, 217, 244, 295].

Для решти ЕЕ лікування засноване на симптоматичних стратегіях призначення ПНП відповідно до встановленого епілептичного синдрому, або домінуючого типу нападів [149].

Зокрема метою лікування синдрому інфантильних спазмів, є не лише повне припинення епілептичних спазмів, але і купірування гіпсаритмії. У випадку збереження гіпсаритмії навіть при відсутності спазмів когнітивний дефіцит буде продовжувати прогресувати. У деяких дітей навіть при нормальному денному ЕЕГ, гіпсаритмія може зберігатися під час повільного (NREM) сну, тому важливо проводити ЕЕГ–моніторинг нічного сну, щоб переконатися у повній відсутності гіпсаритмії [235].

Залишаються до кінця невизначеними оптимальні стратегії лікування інфантильних спазмів: застосування адренокортикотропного гормону (АКТГ) або вігабатрину. Обидва препарати мають потенційні серйозні побічні ефекти. АКТГ збільшує ризик інфекційних захворювань, артеріальної гіпертензії, гастроінтестинальних та церебральних кровотеч, кардіопатії та порушення балансу електролітів. Вігабатрин може призводити до стійкого концентричного звуження полів зору, що вимагає періодичного огляду офтальмолога та периметрії, також можливий розвиток дратівливості, безсоння ажитації та збільшення маси тіла [108,155].

В США АКТГ застосовується як препарат першої лінії для лікування інфантильних спазмів з невідомою етіологією, завдяки доведеній ефективності купірувати не лише епілептичні спазми але і гіпсаритмію та, завдяки цьому, покращувати когнітивний розвиток дітей. Таким чином АКТГ є препаратом, що модифікує перебіг захворювання, а не лише зупиняє напади. Існують дві схеми застосування АКТГ: високодозова (110–150 Од/м²/д

протягом 2–3 тиж, далі зниження дози) та низькодозова (20–30 Од/д протягом 6 тиж). Також можливе застосування інших кортикостероїдів, наприклад преднізолону в дозі 2 мг/кг/д протягом 2 тиж з подальшим зниженням дози [224, 246]. Однак за деякими даними, оптимальним при ІС є застосування вігабатрину в дозі 50–150 мг/кг на день [108, 132, 142, 155, 224, 246].

В якості резервних препаратів при ІС застосують вітамін В6, який є препаратом першої лінії у Японії та призводить до ремісії у 13–30% дітей, препарати вальпроату (ефективність до 40 %), зонісамід, топірамат та леветирацетам [123].

ЕЕ з продовженою пік–хвильовою активністю під час повільного сну (CSWS) або енцефалопатія з патерном електричного епілептичного статусу повільного сну (ESES), характеризується порушенням нормальної структури сну та затримкою або регресом когнітивних та поведінкових навичок. На ЕЕГ в стадію повільного сну реєструється продовжена дифузна епілептиформна активність частотою 1–3 Гц, що займає не менше ніж 85% запису. Натомість більшість сучасних дослідників схиляється до думки, що активація епілептиформної активності під час сну при якій індекс спайк–хвильової досягає 25% та вище призводить до серйозних порушень розвитку в тому числі формування клініки РАС [243, 284].

На сьогоднішній день терміни «продовжена спайк–хвильова активність під час повільного сну» та «електричний епілептичний статус сну» є взаємозамінними, хоча перший переважно використовується для позначення епілептичного синдрому, а другий – переважно для позначення ЕЕГ–патерну, який може зустрічатися при інших формах ЕЕ [72, 284].

Лікування ЕЕ з CSWS має на меті не лише контроль за нападами, які зазвичай мають характер нічних фокальних моторних нападів або ГТКН, але також можуть виникати атонічні, абсансні та міоклонічні напади. Важливою метою є також повна редукція постійної спайк–хвильової активності під час повільного сну, яка призводить до глобального регресу навичок дитини з

розвитком експресивно–рецептивної афазії, при якій порушується розуміння зверненої мови (на відміну від синдрому Ландау–Клефнера, при якому присутня лише моторна афазія) [53].

Пристипи при ЕЕ з CSWS можуть відповідати на стандартні ПНП, переважно вальпроати, або їх комбінацію з етосуксимідом. Натомість необхідно уникати призначення карбамазепіну, фенітоїну та фенобарбіталу, які здатні посилювати епілептиформну активність та погіршувати стан дитини. Також в дослідженнях показано ефективність високих доз бензодіазепінів, а також пероральні кортикостероїди або рідше АКТГ [53, 72, 219].

Прогрес у лікуванні ЕЕ пов'язаний з встановленням їх генетичної етіології. Зокрема у 90 % дітей з синдромом Драве (СД) – це патогенні мутації гену SCN1A, який кодує субодиницю альфа вольтаж–залежного натрієвого каналу. При лікуванні СД протипоказані блокатори натрієвих каналів таких як карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин та фенітоїн, які здатні погіршувати перебіг нападів та епілептиформні зміни на ЕЕГ [57, 76, 107, 180, 296, 306].

При CDKL5 ЕЕ більшість ПНП, зокрема, бензодіазепіни, вальпроати, леветирацетам, зонісамід та фенобарбітал мають обмежену ефективність. Альтернативою можуть бути нові протинападкові препарати такі як фенфлурамін, ганаксолон, каннабідіол [159, 185, 213]. Препаратами вибору є вігабатрин та АКТГ. Надії у лікуванні P1EE2 пов'язані з таргетною терапією ГАМК–ергічних порушень, що обґрунтовує застосування новітнього препарату ганаксолону [153, 168].

На сьогоднішній день розроблено та схвалено FDA препарат таргетної терапії синдрому Ретта – трофінетид, який застосовується у дітей віком старше 2 років для зменшення рухових та поведінкових порушень [112].

Оскільки лікування генетичних форм ЕЕ базується на призначенні таргетної терапії, орієнтованої на патогенетичні зміни, спричинені мутацією,

виявлення генетичної етіології ЕЕ має ключове значення для діагностики та ефективної терапії.

Таким чином, незважаючи на прогрес у розробці персоналізованих підходів до лікування ЕЕ у дітей, залишаються дискусійними наступні питання. Перш за все, це оптимізація підходів до вибору ПНП з урахуванням індивідуальної генетичної етіології, а також дослідження їхньої ефективності в різних комбінаціях для досягнення стійкого контролю над нападами з мінімальними побічними ефектами. Потребують уточнення показання до використання альтернативних методів, таких як кетогенна дієта, стимуляція блукаючого нерва та хірургічне лікування для пацієнтів з фармакорезистентними формами ЕЕ. Актуальною є проблема відсутності в Україні значної кількості сучасних ПНП для таргетної терапії, що вимагає розробки альтернативних схем лікування доступними препаратами. Дискусійним є питання раннього превентивного лікування при генетичних формах ЕЕ, а також лікування епілептиформної активності на ЕЕГ за відсутності клінічних нападів.

Матеріали цього розділу представлені у 12 публікаціях [14, 15, 16, 19, 20, 22, 24-26, 27, 29, 30].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконувалась в період з 2019 по 2024 рр. і складалась з чотирьох етапів дослідження. В дослідження увійшло 220 дітей з епілептичними нападами, які перебували на стаціонарному лікуванні відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями (завідувачка – доктор мед. наук, проф. Л.Г. Кирилова) або звернулись амбулаторно за медичною допомогою до консультативно–діагностичного центру ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (до серпня 2024 р - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» (генеральний директор – академік НАМН України Ю.Г. Антипкін) у період 2019–2024 рр.

Критерії включення в дослідження:

- а) вік дитини від 1 місяця до 6 років;
- б) наявність письмової інформованої згоди батьків (опікунів) пацієнта на участь дитини у дослідженні;
- в) наявність епілептичних нападів в анамнезі або на момент обстеження й епілептиформної активності за даними ЕЕГ–моніторингу;
- г) наявність у дитини затримки або регресу розвитку психо–мовних навичок, порушень комунікативних, соціальних, когнітивних функцій та поведінки.

Критерії виключення з дослідження:

- а) вік дитини понад 6 р на момент обстеження;
- б) відсутність письмової інформованої згоди батьків (опікунів) пацієнта на участь дитини у дослідженні;
- в) доброякісні (самообмежувальні форми) епілепсії;
- г) інфекційні захворювання на момент проведення дослідження;

д) онкологічні захворювання в анамнезі або на момент проведення дослідження;

е) тяжкий соматичний стан дитини.

Для вирішення поставлених у дослідженні задач проведено комплексне проспективне дослідження госпітальної вибірки, яку склали 220 дітей віком від 1 місяця до 6 років з епілептичними нападами, яким проведено повне загальноклінічне та неврологічне обстеження, відео-ЕЕГ-моніторинг нічного сну та генетичне тестування. Після чого було відібрано дітей з позитивними результатами генетичних методів дослідження та підтвердженою генетичною етіологією ЕЕ, з яких сформовано три групи для порівняння (рис. 2.1):

а) основна група – 119 дітей з ЕЕ, які мали часті фармакорезистентні епілептичні напади, з дебютом у ранньому віці (до 3 років), які згідно класифікації ILAE (2022) [319] були розділені на групи, залежності від віку дебюту епілептичних нападів:

– I група – 75 дітей з неонатальними та інфантильними формами ЕЕ з частими фармакорезистентними епілептичними нападами, що дебютували у віці до 1 року;

– II група – 44 – дитини з ЕЕ раннього віку, з нападами що дебютували у віці від 1 до 3 років;

б) групу порівняння (III група) склали 38 дітей аналогічного віку, які не мали частих епілептичних нападів, або так званими розвитковими та епілептичними енцефалопатіями (РЕЕ), що які проявлялися порушеннями розвитку соціальних, мовних та комунікативних навичок, проявами розладів аутистичного спектру або когнітивної дезінтеграції, за відсутності в анамнезі частих фармакорезистентних епілептичних нападів. Діти з даної групи не відповідали критеріям діагнозу ЕЕ, однак мали клінічні епілептичні напади, а також епілептиформні зміни на ЕЕГ.

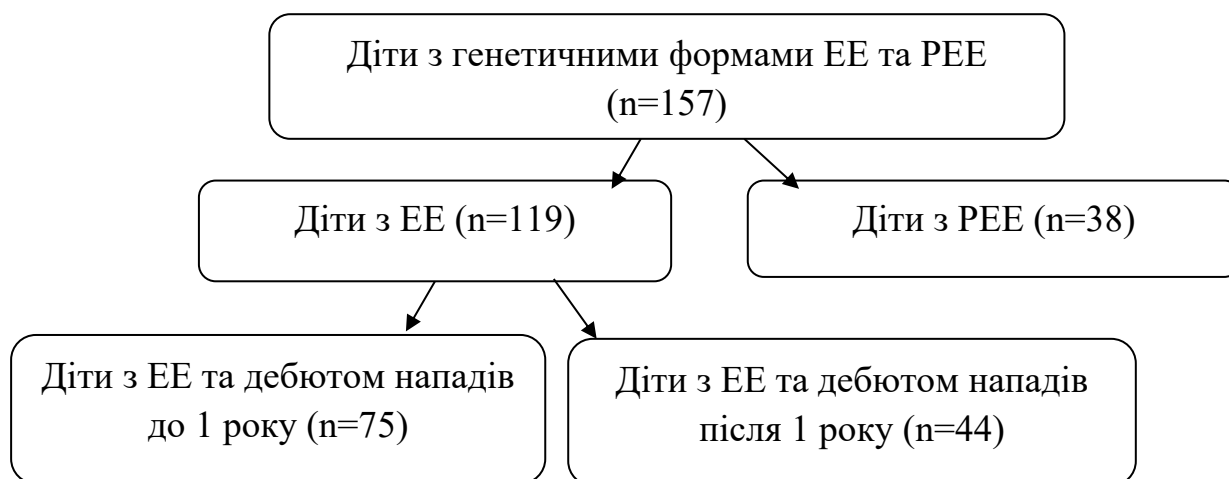


Рис. 2.1. Схема розподілу обстежених дітей на групи.

Для реалізації поставленої мети та вирішення завдань було проведено комплексне досліджень, який складався з 4 етапів.

Метою першого етапу дослідження було вивчення клінічних, нейрофізіологічних, нейровізуалізаційних та генетичних особливостей дітей раннього віку з епілептичними нападами (ретроспективне та проспективне дослідження)

На другому етапі проведено аналіз клініко–генетичних характеристик та даних інструментальних методів досліджень у дітей раннього віку з генетичними формами епілептичних енцефалопатій (ЕЕ) (проспективне дослідження)

Третій етап дослідження включав розробку та впровадження алгоритму діагностики та прогностичної моделі у дітей раннього віку з ЕЕ (проспективне дослідження)

На четвертому етапі проводилась вивчення ефективності таргетної протинападової терапії у дітей з генетичними формами ЕЕ (проспективне дослідження).

Дизайн дисертаційного дослідження представлений на рисунку 2.2.

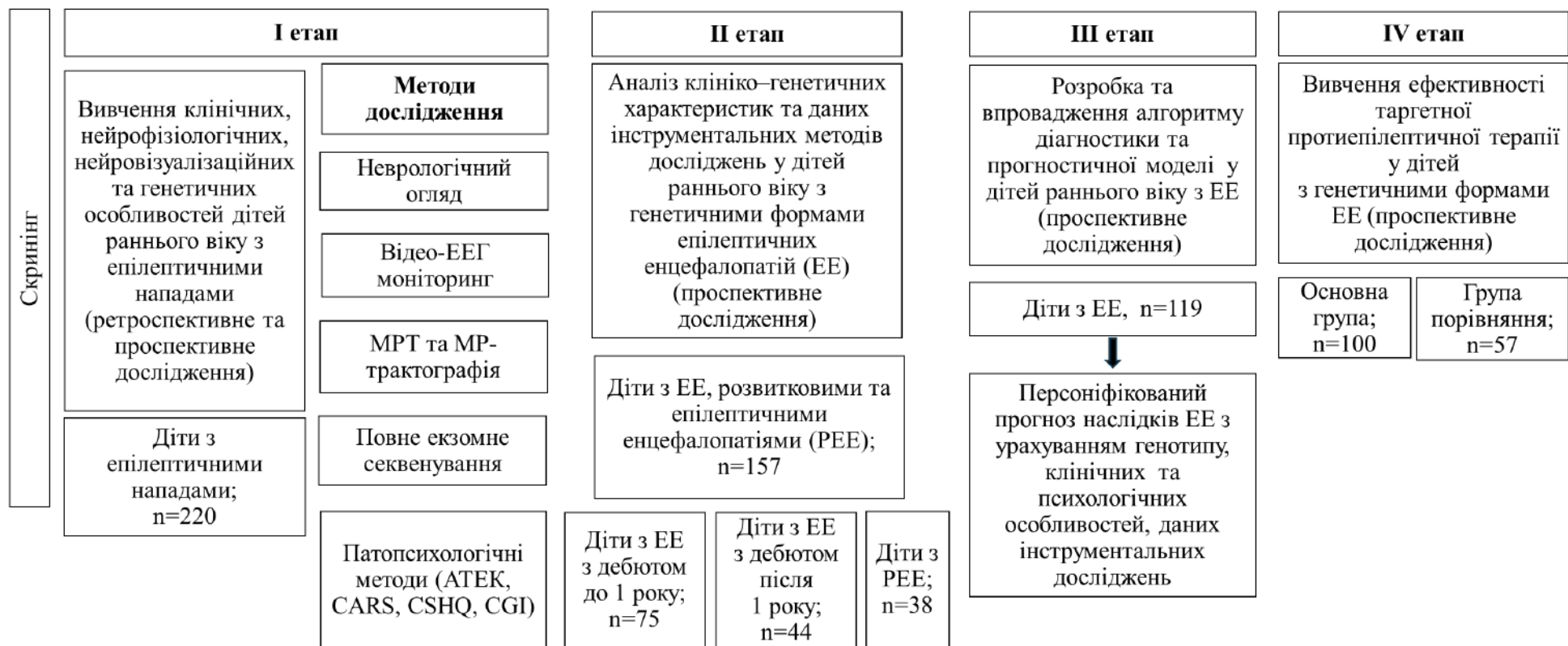


Рис. 2.2. Дизайн дослідження

Дослідження проводилось у відповідності до основних положень ICH/GCP, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації прав людини (1964–2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини (1997 р.) та чинних Законів України – Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Дизайн дослідження, а також розроблена «Карта обстеження дитини з епілептичною енцефалопатією» погоджені та затверджено Комісією з питань біоетики та деонтології при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 8 від 22.06.2021 р).

Батьки або опікуни дітей, які взяли участь у дослідженні, отримали повну інформацію щодо обсягу діагностичних та лікувальних заходів та надали письмову інформовану згоду на участь їхньої дитини у дослідженні.

Для реалізації першого етапу дослідження проведено аналіз медичної документації (історії хвороби стаціонарного хворого, медична карта амбулаторного хворого (№025/о)) для загальноклінічної оцінки статусу дітей раннього віку з різними формами ЕЕ та РЕЕ, вивчення анамнестичних даних та особливостей клінічного перебігу захворювання.

Фізичний та соматичний статуси оцінювались за результатами антропометричних показників – вага та зріст дитини, обвід голови при народженні та під час клінічного огляду; слизових оболонок, кісткової системи, внутрішніх органів, характер вигодовування, апетит, сон, алергологічний анамнез, основні скарги на момент звернення.

Проводився аналіз даних акушерсько–гінекологічного та соматичного анамнезу їх матерів. Задля реалізації мети роботи, матері обстежених дітей були розділені на 3 групи: I група – матері дітей з ЕЕ, які мали дебют епілептичних нападів у віці до 1 року (n=75); II група – матері дітей з ЕЕ, які

мали дебют епілептичних нападів у віці після 1 року ($n=44$); III група – матері дітей з РЕЕ ($n=38$).

Аналіз даних проводився за напрямками: пренатальні та неонатальні особливості обстежених дітей, характеристика матерів обстежених дітей (їх репродуктивний та соматичний анамнез). Зібрані анамнестичні дані включали особливості вагітності матерів (їх порядковий номер, наявність в анамнезі втрат вагітності, перебіг вагітності, вживання матір'ю медикаментів або психоактивних речовин, соматичні захворювання матері, наявність у родині дітей з РАС або іншими неврологічними та психічними захворюваннями), пологи (строк настання, особливості перебігу пологів та післяпологового періоду).

Анамнез життя дитини включав неонатальний період (маса тіла та зріст при народженні, оцінка за шкалою Апгар, особливості стану дитини при народженні), етап раннього розвитку дитини, особливості та час появи в дитини епілептичних нападів, їх типи, симптоматика, перебіг, наявність у дитини затримки або регресу розвитку.

Клінічна оцінка неврологічного статусу дітей проводилась за загальноприйнятою у дитячій неврології схемою. Неврологічний огляд включав оцінку форми голови та її розмірів, стан слизових оболонок та шкірних покривів, наявність кісткових деформацій та стигм дизембріогенезу, можливість контакту дитини з оточуючими, стан емоційної сфери, розвиток мовлення та інтелекту, поведінку, функції черепних нервів, стан рухової і чутливої сфер, пірамідної та екстрапірамідної систем, вегетативної нервової системи, функції тазових органів.

Психодіагностичне обстеження дітей проводилась шляхом застосування сучасних методик: Childhood Autism Rating Scale (CARS – рейтингова шкала аутизму у дітей) та анкети для оцінки ефективності лікування аутизму (АТЕС) – анкета для оцінки ефективності лікування аутизму (оцінка кількості балів у

18 та 24 місяців) й були орієнтована на скринінг симптомів РАС та катamnестичну оцінку лікування пацієнта.

Шкала CARS – одна з найбільш поширених методик діагностики РАС у дітей, є стандартизованим скринінговим інструментом для оцінки ступеню тяжкості аутистичної поведінки, що складається з оцінки 15 функціональних сфер (в т.ч. ставлення до інших людей, імітації, афектів, комунікації, загального враження). Слід зазначити, що шкала не є підставою для постановки діагнозу за відсутності міждисциплінарної всебічної оцінки дитини.

Опитувальник АТЕС застосовується з метою оцінки ефективності лікування, для відстеження змін стану дитини, складається з 4 субшкал: 1 – мова і комунікативні навички (14 питань); 2 – соціалізація (20 питань); 3 – сенсорні навички і пізнавальні здібності (18 питань); 4 – здоров'я та фізичний розвиток і поведінка (25 питань). Результати досліджень показали хорошу валідність вмісту та внутрішню послідовність даної методики (критерій альфа Кронбаха: 0,86–0,93) [46].

Якість нічного сну оцінювалась за допомогою опитувальника Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) в адаптації українською мовою Ю.Вакуленко [7].

Для клінічної оцінки ефективності терапії було використано шкалу загального клінічного враження – покращення) (Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)) згідно з якою результати оцінювалися лікарем дитячим неврологом таким чином: 1 бал – дуже значне покращання; 2 – значне покращання; 3 – мінімальне покращання; 4 – без змін; 5 – мінімальне погіршення; 6 – значне погіршення; 7 – дуже значне погіршення.

Вищеописані методи: аналіз анамнестичних, соматичних, клінічних, психологічних показників обстежених дітей з різними формами ЕЕ розкривають широкий спектр клінічних, генетичних та індивідуально-психологічних особливостей дітей, включаючи достатню інформацію для

визначення особливостей дебюту та перебігу захворювання, чинників їх формування й наслідків для перебігу та прогнозу.

Другий етап дисертаційного дослідження реалізувався шляхом аналізу результатів інструментальних методів та генетичного тестування у дітей раннього віку з різними формами ЕЕ. В дослідженні також враховувалися данні інструментальних та генетичних досліджень, проведених до поступлення дитини у клініку.

Короткочасну ЕЕГ реєстрували стандартним способом на 16-канальному діагностичному комплексі Спектр+ у складі блоку ЕЕГ сигналів Нейрон-Спектр+. Реєстрація біопотенціалів проводилася за міжнародною системою 10–20 із застосуванням чашкових електродів, які фіксувалися на знежиреній шкірі голови гумовим шоломом та референтного вушного електрода. ЕЕГ реєструвалася в біполярній системі відведень. Запис проводився у затемненому приміщенні в ідентичних умовах зі швидкістю 30 мм/с. Проводився запис фонові активності протягом 30 хв, з використанням стандартних активуючих проб: ритмічна фотостимуляція, проба на відкриття очей, депривація сну та, при можливості співробітництва з дитиною, проба з гіпервентиляцією протягом 3 хв. Зазначені проби направлені на підвищення синхронізації електричної активності мозку та виявлення епілептичної активності.

Використовувались відведення з симетричних ділянок лівої та правої півкулі мозку: лобне (F), скроневе (T), тім'яне (P), центральне (C), потиличне (O), лобно-скроневе (FT), лобно-центральне (FC), скронево-центральне (TC), потилично-скроневе (OT), потилично-центральне (OC), потилично-тім'яне (OP), тім'яно-скроневе (PT), тім'яно-центральне (PC).

Альфа-ритм в нормі характеризується частотою 8–13 Гц та домінуючою локалізацією у потиличних відділах мозку. У випадку домінування в потиличних відведеннях на ЕЕГ ритму з частотою менше 8 Гц даний ритм мозку має назву заднього домінантного ритму мозку (ЗДР).

В процесі реєстрації ЕЕГ оцінювались основні параметри: активність, ритм, частота, амплітуда. Досліджувались спектри основних частот фонові ЕЕГ та їх відповідність віковим критеріям.

Оцінювались наступні показники ЕЕГ:

1. Період активності:

1) задній доміантний ритм: частота, амплітуда, регулярність, симетричність, вираженість модуляцій, наявність деформації ритму повільними хвилями, регіонарний акцент;

2) тета-активність: частота і амплітуда;

3) дельта-активність: частота і амплітуда;

4) бета-активність: частота, амплітуда, регіонарний акцент;

5) наявність регіонарного або дифузного уповільнення основної активності;

6) наявність епілептиформної активності.

2. Реакції активації:

1) наявність фотопароксизмальної реакції

2) реакція на гіпервентиляцію

3. Період сну:

1) вертексні хвилі – асиметричність, наявність деформації епілептиформною активністю

2) К-комплекси – наявність загострення (епілептизовані К-комплекси)

3) гіпнагогічна гіперсинхронізація

4. Епілептиформна активність:

1) частота;

2) амплітуда;

3) домінуюча локалізація епілептиформних патернів;

4) наявність білатеральної синхронізації;

5) індекс-спайк хвильової активності;

6) синхронні клінічні прояви (напади);

5. Парасомнії:

- 1) підвищена рухова активність під час сну;
- 2) наявність сомнабулізму та інших парасомній (нічні терори та ін.)

Відео-ЕЕГ–моніторинг тривалістю 8 годин проводився на базі клініки «Лікарська практика» на 24–канальному діагностичному комплексі Спектр+ у складі блоку ЕЕГ сигналів Нейрон–Спектр+, який дозволяє в максимально зручному режимі «split screen» (поділений екран) отримувати стабільну поміхостійку, безартефактну ЕЕГ та якісне відео зображення, синхронізоване з ЕЕГ та звуком, а також дає можливість дистанційного маркування подій батьками або персоналом. Використовувалося розміщення електродів за міжнародною системою 10–20 при скальповій референції проміжку Fz – Cz.

На основі результатів відео-ЕЕГ–моніторингу нічного сну було проведено визначення індексу спайк–хвильової активності (spike–wave index – SWI) під час стадії повільного сну. Для цього підраховувалась кількість спайків та комплексів спайк–повільна–хвиля протягом 1 хв запису ЕЕГ. Отримана цифру необхідно було помножити на 100 та розділити на загальну кількість хвилин повільного сну.

Наявність індексу спайк–хвильової активності $< 85 \%$ в стадію повільного сну, відповідало критеріям електричного епілептичного статусу повільного сну (ESES), запропонованого ILAE.

Для деталізації клінічних ознак перебігу пароксизмів у обстежених дітей застосовувався аналіз відеозаписів пароксизмальних станів, зроблених у домашніх умовах.

Особлива увага приділялась оцінці особливостей розвитку головного мозку дітей з різними формами ЕЕ шляхом застосування неінвазивного методу магнітно–резонансної томографії (МРТ), метою проведення якої було виявлення характеру ураження головного мозку для встановлення можливих причин розвитку ЕЕ.

МРТ головного мозку проводилося на базі ДУ «ВЦМД НАМН України» та діагностичного центру «Нейромед» (м. Київ) з використанням магнітно-резонансного томографа закритого типу Philips Achieva 3,0 Тесла. Магнітно-резонансне зображення головного мозку обстежених дітей отримані по імпульсній методиці HASTE у сагітальній, аксіальній і фронтальній проекціях. Магнітно-резонансні зображення отримані за модифікованими протоколами із використанням різних імпульсних послідовностей, що дозволяють найбільш точно виявити структурні зміни, властиві даній категорії пацієнтів.

У дітей до одного року використовувалася методика T2 W/Neo, TRA, SE (FOV (мм) – 200.0, slice thickness – 5,0, TE – 150,0 ms, TR – 3495). Для дітей старше одного року використовувалися методики: T1W sag SE (FOV (мм) – 230.0, TE (ms) – 20.00, TR – 1053, slice thickness – 3,0) та T2 FLAIR trans (FOV – 220.0, TE – 90 ms, TR – 6000.0 IR 1900.0 ms, slice thickness – 6,0). Для дітей старше двох років використана методика T2W trans (FOV (мм) – 270.0, TE – 9 ms) – 90.0, TR – 2457.0, slice thickness – 5,0).

Для отримання пошарових зображень головного мозку використані програмні режими: T1– та T2–зважені зображення в аксіальній, сагітальній та горизонтальній проекціях, аксіальні та коронарні FLAIR послідовності, отримання T1–тонких розрізів (1 мм) у фронтальній площині, косі коронарні T2–зважні зображення гіпокампів.

Усім обстеженим дітям проводилося МРТ головного мозку з додатковим проведенням МР–трактографії, яку проводили на МР–томографі Philips Achieva з силою індукцією магнітного поля 3 Тесла. Для обстеження використовувалися 6–канальна й фазована котушка для головного мозку. Для дифузійно–тензорної МРТ застосовували спін–ехо і ехо–планарну послідовності (single–shot, spin–echo, echo–planar imaging). Для корекції рухових артефактів використовувався ехо–навігатор.

Застосовувалась методика паралельної томографії (SENSE) з фактором 2–4. Кількість зрізів – 96, які орієнтовані перпендикулярно лінії, що з'єднує

передню і задню спайки мозку. Товщина зрізу – 2 мм, проміжок між ними – 0, ACQ matrix 112x112 мм, час повторення (TR) – 8564 мс, час ехо (TE) – 83 мс, кількість у середньому – 2, b-фактор – 1000 с/мм², з 16 або 32 напрямленнями градієнту.

Візуалізацію трактограм проводили за допомогою комп'ютерної програми DSI-Studio. Після отримання МР-зображень виділялася область дослідження, в якій проводилась реконструкція трактограм. Проводилася побудова векторних карт, в яких напрямок дифузії води кодувалися певним кольором: найчастіше червоним позначається рух води «вправо–вліво» (x-елементи), зеленим – «вперед–назад» (y-елементи), синім – «вгору–вниз» (z-елементи), на основі яких створювалися тривимірні зображення трактів.

За допомогою 3D-реконструкції проводилася оцінка наступних провідних шляхів головного мозку:

1) передній відділ дугоподібного тракту – пучок складно виділити ізолювано оскільки поряд проходить верхній поздовжній пучок, він включає у себе багато провідних волокон, що з'єднують лобну, скроневу та тім'яну частки мозку в домінуючій півкулі великого мозку. До пучка входять довгі поздовжні та короткі U-подібні волокна. Основна функція – артикуляційний та фонематичний компонент мови (центр Брока);

2) задній відділ дугоподібного тракту – з'єднує скроневу та потиличну частки. Провідні волокна від верхньої, середньої та нижньої скроневи зв'язують бічну та полюсну поверхні потиличної частки. Основна функція – забезпечення розуміння семантичного змісту мови та формування абстрактних понять компонент мови (центр Верніке);

3) правий та лівий гачкоподібні тракти (відповідають за когнітивну сферу);

4) валик, тіло та потовщення мозолистого тіла;

5) правий та лівий таламуси.

Товщину пучків оцінювали візуально на трактограмах, довжина волокон пучка вимірювалася автоматично за протоколом. Фракційна анізотропія (ФА) відображає ступінь орієнтації більшості нервових волокон в основному напрямку в провідному тракті і надає інформацію про структурну цілісність білої речовини, зниження показника відображає зменшення товщини провідного шляху. Середній коефіцієнт дифузії (СКД) характеризує швидкість дифузії води в тракті, його зниження вказує на зменшення швидкості води в провідних шляхах, що міститься переважно у мієлінових оболонках.

Генетичний блок другого етапу дисертаційного дослідження тестування проводилося на базі лабораторії «Ультрагеном» з використанням аналізатора «Thermo Fisher Scientific» (система іонного протона), що використовує іонну торрентну систему секвенування надпровідників для забезпечення швидкого, масштабованого високопродуктивного секвенування наступного покоління (NGS).

Аналіз ДНК обстежених дітей проводився за технологією секвенування NGS методом парнокінцевого зчитування. Для підготовки використовувалася методика селективного захоплення ділянок ДНК, що відносяться до кодуєчих областей генів з відомим клінічним значенням (клінічний екзом) або генів, асоційованих з групою захворювань (панелі генів) і описаних в базі даних OMIM або спеціалізованих базах.

Середнє покриття цільових ділянок секвенування в досліджуваних генах становило не менше 50x (кожна досліджувана ділянка генома в середньому аналізувалася не менше 50 разів для уникнення впливу технічних помилок читання). Таке покриття дозволяло здійснювати детекцію варіантів, в середньому, не менше ніж в 98 % цільових ділянок, що входили в дослідження. Для складних ділянок геному середнє покриття могло бути нижчим.

Ділянки генома з покриттям, що не відповідали критеріям достовірності внаслідок технічних обмежень секвенування, виключались з дослідження. Метод дозволяв виявити успадковані або новоутворені варіанти нуклеотидної

послідовності (однонуклеотидні заміни, невеликі інсерції та делеції – до 10 кілобаз), які могли бути причиною розвитку клінічних проявів у дитини.

Виявлені варіанти оцінювалися згідно стандартів контролю якості, включаючи також і відповідний рівень глибини покриття. Чутливість детекції інсерцій та делецій була обмеженою в регіонах гомополімерів довжиною більше восьми нуклеотидів. Проблема з детекцією варіантів була можливою в регіонах ДНК із низькою комплексністю, варіативністю числа копій великорозмірних послідовностей, великорозмірними інсерціями або делеціями та регіонах з високою гомологією до інших геномних локусів.

Технічні обмеження методу не дозволяли виявляти мутації в інтронних областях (за винятком канонічних сайтів сплайсингу), варіації довжини повторів (в тому числі експансії триплетів), а також мутації в генах, у яких в геномі існує близький по послідовності паралог (псевдоген). Метод не призначений для визначення фази пар гетерозиготних мутацій, а також для оцінки рівня метилювання або виявлення мутацій в стані мозаїчності.

У деяких випадках біоінформатичний аналіз даних дозволяв запідозрити наявність структурних перебудов (мікроделецій і мікродуплікацій). Однак цей підхід не є рекомендованим методом аналізу варіацій числа копій генів і виявлені перебудови підлягали обов'язковому підтвердженню референтним методом (хромосомним мікроматрічним аналізом). Дрібні структурні порушення, однобатьківські дисомії і мозаїчні варіанти числа копій генів методом NGS не виявлялися; для цього був валідований метод ХМА. Невиявлення структурних варіантів при секвенуванні не виключало їх наявності у пацієнтів.

Для аналізу застосовано програмне забезпечення версії 11.7 та Ion Reporter (Thermo Fisher Scientific).

Виявлені варіанти аналізувалися за допомогою бази даних генетичних варіантів ClinVar та інших публічних геномних баз даних. Варіанти класифікувалися відповідно до стандартів та настанов щодо інтерпретації,

встановлених ACMG. Результати досліджень завжди інтерпретувалися в контексті сімейної історії, анамнезу та поточної інформації про захворювання. Транслокації, статус метилювання, інверсії та глибокі інтронні варіанти не оцінювалися методом секвенування і не були ідентифіковані цим аналізом.

Для побудови інтерактомів (графічних карт) генів використано безкоштовний онлайн-сервіс GeneMANIA

ХМА проводився методом NGS. В роботі використовуються набори реагентів IonReproSeq™ Kit для системи інструментів ThermoFisherIonS5™. Даним аналізом могли бути встановлені виключно незбалансовані хромосомні перебудови. Результати дослідження не виключали збалансовані хромосомні перебудови (реципрокні, Робертсоновські транслокації; інверсії), точкові мутації, дрібні дуплікації та делеції, порушення у регіонах, які не представлені у тестнаборах, поліплоїдію, а також види мозаїцизму, що не могли бути виявлені даним видом дослідження. Допустима похибка методу дослідження $<2\%$. Метод не дозволяв визначити хромосомні зміни менше 5–7 Мб.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували стандартні методики оцінки достовірності відмінностей у порівнюваних групах, базові статистичні показники, методи параметричного і непараметричного статистичного аналізу. Проводили розрахунок середнього значення (M), похибки середньої арифметичної (m); відносних величин (%), відносного ризику (RR) з 95 % довірчим інтервалом. Позитивний зв'язок між явищами встановлювався при наявності відносного ризику >1 , та показника RR в межах $1,5 < RR \leq 2,0$.

Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками застосовували параметричний аналіз (t -критерій Стюдента) або непараметричний (U -критерій Манна-Уїтні (U), W -критерій Вілкоксона).

Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали за критерієм χ^2 -квадрат (Пірсона з поправкою Йетса для чотирьохпольних таблиць з довірчим інтервалом 95 % ($p < 0,05$)).

Застосовувалося визначення індексу різноманіття Сімпсона для визначення показнику гетерогенності генів, які викликали ЕЕ на першому та другому роках життя. Індекс Сімпсона в нашому відображає ймовірність того, що будь які дві дитини з ЕЕ, випадково обрані з нескінченно великої спільноти будуть мати патогенні варіанти одного і того ж гену.

Індекс різноманіття Сімпсона (D) розраховувався за формулою:

$$D = \frac{\sum n(n-1)}{N(N-1)} \quad (2.1),$$

де n – загальна кількість дітей з патогенними варіантами генів;

N – загальна кількість усіх генів.

Для більшої наочності використовується зворотній індекс Сімпсона, який розраховується за формулою $1/D$. Чим вищий індекс різноманітності ти більш різноманітною та гетерогенною є досліджувана група.

Відмінність між кількісними показниками у кількох групах оцінювалися за допомогою тесту Крускала–Уолліса, який є непараметричною альтернативою однофакторному тесту ANOVA для незалежних вимірювань. Він спирається на рангове впорядкування даних, а не на обчислення середніх значень і дисперсій, і дозволяє оцінити відмінності між трьома або більше незалежними вибірками.

Для оцінки впливу факторів розраховували відношення_шансів (ВШ) з визначенням довірчого 95 % інтервалу (ДІ). Для оцінки_взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена та Кендала. Відмінності вважали достовірними при значенні $p < 0,05$. Для оцінки вірогідності негативного та позитивного результату діагностичного тесту розраховували його чутливість (Se) та специфічність (Sp).

Для прогнозування ризику розвитку симптомів РАС у віці 24 міс було обрано метод множинної лінійної регресії (МЛР) – статистичний метод, який використовує кілька пояснювальних змінних для прогнозування результату змінної відповіді. Метою МЛР є моделювання лінійного співвідношення між

пояснювальними (незалежними) змінними та змінною реакції (залежною).

Формула МЛР має вигляд:

$$Y_x = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_mX_m$$

де $a_0, a_1, a_2, \dots, a_m$ – параметри рівняння множинної регресії;

$X_1, X_2, X_3, \dots, X_m$ – факторні ознаки;

Y_x – залежна змінна.

Розрахунок точності, чутливості та специфічності, та прогностичної цінності діагностичних методів проводився за стандартними формулами (a – істинно позитивні; b – хибно позитивні; c – хибно негативні; d – істинно негативні):

а) чутливість – відсоток хворих із станом, визначеним як позитивний (наявність хвороби): $a / (a+c) \times 100\%$;

б) специфічність – відсоток здорових осіб із станом, визначеним як негативний (відсутність хвороби): $d / (b+d) \times 100\%$;

в) прогностична цінність позитивного результату – відсоток осіб з позитивним тестом, що дійсно хворі (вірогідність позитивного результату): $a / (a +b) \times 100\%$;

г) прогностична цінність негативного результату – відсоток осіб з негативним тестом, що дійсно здорові (вірогідність негативного результату): $d / (c+d) \times 100\%$;

д) точність – відсоток істино здорових та хворих серед усіх обстежених: $(a+d) / (a+d+c+b) \times 100\%$.

Статистична обробка результатів проводилась із використанням стандартного офісного пакету Microsoft Office 2019 Pro та програмного продукту IBM SPSS Statistics 21.

Матеріали цього розділу представлені у 7 публікаціях [15, 21, 23, 25, 26, 29,30].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО–ДІАГНОСТИЧНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ДІТЕЙ З РАННІМИ ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ

3.1. Клініко–анамнестична оцінка стану нервової системи дітей з епілептичними енцефалопатіями

Обстежено 157 дітей з різних регіонів України у віці від 1 місяця до 6 років з ЕЕ та РЕЕ. Серед них 119 дітей з ЕЕ та 38 дітей з РЕЕ.

Всі обстежені діти були розділені на 3 групи:

1) група I – діти з епілептичними енцефалопатіями (ЕЕ), які мали дебют нападів до 1 року – 75 дітей;

2) група II – діти з ЕЕ, які мали дебют нападів після 1 року – 44 дитини;

3) група III – діти з РЕЕ – 38 дітей.

Розподіл пацієнтів з ЕЕ за віком дебюту та статтю представлений у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл обстежених дітей за статтю, абс.ч (%)

Група	Всього (n=157)	Кількість дітей за статтю	
		чоловіча (n=78)	жіноча (n=79)
I	75	39 (52,0)	36 (48,0)
II	44	18 (40,9)	26 (59,1)
III	38	21 (55,3)	17 (44,7)
Всього	157	78 (49,7)	79 (50,3)
$\chi^2 = 0,059, p > 0,05$			

Середній вік обстежених дітей з ЕЕ становив $16,2 \pm 2,1$ міс. Середній вік

дітей з I групи становив $6,3 \pm 0,25$ міс. Середній вік дітей з II групи становив $14,5 \pm 0,63$ міс. Середній вік дітей III групи становив $19,7 \pm 1,7$ міс. Різниця між групами статистично значима ($p < 0,05$).

Віковий діапазон обстежених обумовлений тим, що дебют ранніх ЕЕ переважно відбувається переважно на першому, рідше на другому році життя.

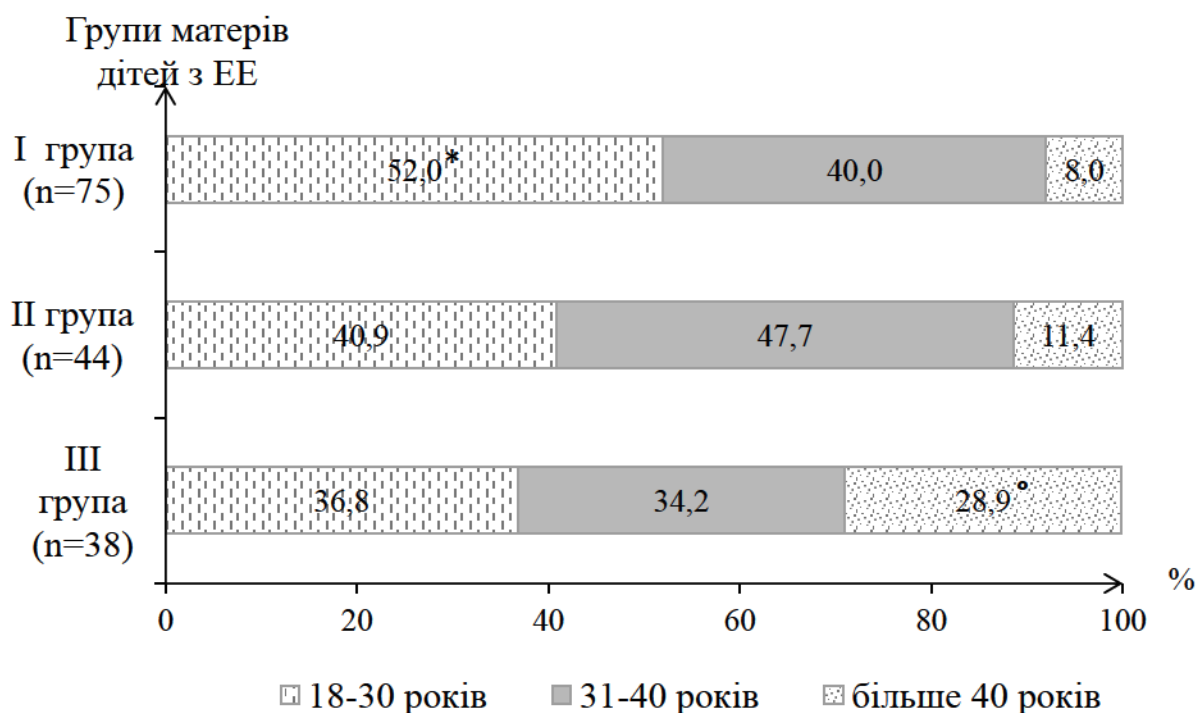
Всього було обстежено 78 хлопчиків та 79 дівчаток. Серед обстежених дітей з ЕЕ був 57 хлопчиків (47,9 %) та 62 (52,1 %) дівчинки (співвідношення 1:1,1). Серед обстежених дітей з РЕЕ були 21 (55,3 %) хлопчик та 17 (44,7 %) дівчат (співвідношення 1,2:1). Всі діти з ЕЕ мали встановлений діагноз відповідно до критеріїв ILAE (2022), а саме наявність фармакорезистентних епілептичних нападів та затримку або регрес психо-емоційного або стато-кінетичного розвитку.

Значну увагу було приділено вивченню перебігу пре- і перинатального періоду розвитку дітей, включених в дослідження, з метою вивчення ролі перинатальних чинників в етіопатогенезі епілептичних нападів у дітей раннього віку. Аналіз вікової структури матерів дітей з ЕЕ та РЕЕ показав (рис. 1), що серед матерів дітей з групи I, більше половини – 39 (52,0 %) жінок були віком до 30 років, у той час як серед матерів дітей з групи II – таких жінок було вже 18 (40,9 %) осіб, а серед матерів дітей з групи III – 14 (36,8 %), відповідно, що мало статистичну відмінність між групами ($p < 0,05$).

Натомість, жінок віком старше 40 років, серед матерів дітей з групи I було 6 (8,0 %), групи II – 5 (11,4 %), а групи III – 11 (28,9 %), що мало статистично достовірну відмінність між групами ($p < 0,05$) (рис. 3.1).

Спираючись на вищезазначені дані, можна зробити припущення, що народження дітей з ЕЕ мають різні етіологічні аспекти, що обумовлені особливостями мутагенезу, – в молодому віці переважно народжуються діти з мутаціями, які виникають *de novo*, в процесі ембріонального

внутрішньоутробного розвитку, натомість у жінок старше 40 років народження дітей з РЕЕ може бути обумовлено генеративними мутаціями, кількість яких збільшується з віком у яйцеклітинах материнського організму.



Примітки: * – різниця достовірна відносно III групи; ° – різниця достовірна відносно I групи.

Рис. 3.1. Розподіл матерів обстежених дітей за віком, %

Аналіз пологової діяльності у матерів дітей із різними формами РЕЕ та РЕЕ виявив (табл. 3.2), що переважна більшість всіх обстежених жінок (77,3 %, 65,9 % та 60,5 % матерів I, II та III групи, відповідно) мали строкові пологи.

Але, слід зазначити, що майже в третині (31,6 %) випадків серед матерів дітей із з групи III відмічалися передчасні пологи, в той час як серед жінок, що народили дітей з групи II, таких пологів було вже чверть (25,0 %) випадків, матері, що народили дітей з групи I, мали передчасні пологи у 14,7 % випадках, що виявило статистичну відмінність між групами ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2

**Порівняльна характеристика особливостей перебігу пологів у
матерів різних груп обстежених дітей абс. ч.**

Особливості пологів	Групи жінок			χ^2	p
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)		
Порядковий номер пологів:					
- перші	52 (69,3)*	25 (56,8)	18 (47,4)	12,124	0,001
- повторні	23 (30,7)	19 (43,2)	20(52,6) [°]	8,24	0,001
Терміновість пологів:					
- передчасні	11 (14,7)	11(25,0)	12(31,6) [°]	8,361	0,015
- термінові	58 (77,3)*	29 (65,9)	23 (60,5)	7,45	0,002
- переношена вагітність	6 (8,0)	4 (9,1)	3 (7,9)	4,45	0,344
Види пологів:					
- вагінальні пологи	56 (74,7)*	34 (77,3)	25 (63,2)	2,033	0,074
- плановий КР	13(17,3)	6 (13,6)	6 (15,7)	0,455	0,94
- екстрений КР	6 (8,0)	4 (9,1)	8 (21,1) [°]	5,44	0,02

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно III групи, $p < 0,05$;
2. ° – різниця достовірна відносно I групи, $p < 0,05$.

Переношена вагітність зустрічалась з однаковою частотою в поодиноких випадках серед матерів дітей з різними формами ЕЕ та РЕЕ (у 8,0 %, 9,1 % та 7,9 % обстежених I, II та III групи).

Аналіз виду пологів у жінок, які народили дітей з різними формами ЕЕ, встановив високу частоту оперативного родорозрішення – в кожному третьому (36,8 %) випадку серед матерів дітей з групи III, й у 25,3% та 22,7%, випадків серед матерів дітей I та II груп відповідно ($p < 0,05$).

Шляхом планового кесарського розтину (КР) були народжені 17,3 % дітей I групи, 15,7% дітей III групи та 13,6 % дітей II групи. Екстрений КР проведений 21,1% жінкам, які народили дітей з групи III, 9,1% жінкам, які народили дітей з групи II, та 8,0% жінкам, які народили дітей з групи I.

Перебіг вагітності у жінок досліджуваних груп характеризувався рядом ускладнень, частота яких переважала у матерів дітей з РЕЕ (71,1 %) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Характер ускладнень перебігу вагітності у матерів
обстежених дітей, залежно від групи абс. ч. (%)**

Особливості перебігу вагітності	Групи жінок			χ^2	p
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)		
Ранній гестоз	11 (14,7)	6 (13,6)	11(28,9) °	4,245	0,02
Прееклампсія	4 (5,3)	5(11,4)	7 (18,4) °	4,812	0,09
Загроза переривання вагітності:					
I половина	7(9,3)	16 (36,4)*	7 (18,4)	13,124	0,001
II половина	8(10,7)	6 (13,6)	12(31,6) °	8,361	0,015
Фето–плацентарна недостатність	6 (8,0)	4 (9,1)	3 (7,9)	0,053	0,974
Маловоддя	15 (19,4)*	4 (9,1)	4 (10,5)	3,321	0,09
Багатоводдя	5 (6,5)	3 (6,8)	9 (23,7) °	8,583	0,014
Нормальний перебіг вагітності	23 (30,6)	16 (36,4)	11 (28,9)	0,609	0,738

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно III групи, $p < 0,05$;
2. ° – різниця достовірна відносно I групи, $p < 0,05$.

Так, в даній групі жінок відмічалася вища частота раннього гестозу – 28,9% (на відміну від показників у 14,7% в групі I та у 13,6% в групі II, відповідно) та прееклампсії – 18,4% (5,4% й 11,4% – за групами, відповідно), що мало достовірні відмінності.

Частота загрози переривання в 1–й половині вагітності виявлена в кожній третій матері дітей з групи II, – 36,4 % (на відміну від показників інших груп: 9,3 % для I групи й 18,4 % для III групи), в той час, як загроза переривання

вагітності у 2-й половині виявлена в кожній третій матері дітей з групи III – 31,6 % (за іншими групами: 10,7 % для I групи, 13,6 % для II групи).

Висока частота гестозу та загрози переривання вагітності на пізніх термінах у матерів дітей з РЕЕ свідчать про можливу роль ендотеліальної дисфункції на фоні існуючої до вагітності соматичної патології у жінок та імунного конфлікту між плодом та матір'ю, що призводять до фето–плацентарної недостатності.

Аналіз особливостей перебігу вагітності у матерів дітей з ЕЕ та РЕЕ показав, що патологічна кількість навколоплодових вод (маловоддя, багатоводдя) відмічалися у всіх групах жінок з частотою від 6,5 до 23,7 %.

Маловоддя найчастіше відмічалось серед жінок I групи – у 19,4 % випадках, в той час серед обстежених II та III групи ці показники становили 9,1 % та 10,5 % серед II та III групи, відповідно ($p < 0,05$). Багатоводдя переважно зустрічалось у жінок III групи у 23,7 % (проти показників у 6,5–6,8% серед жінок I та II груп).

Аналіз акушерсько–гінекологічного та соматичного анамнезу у жінок досліджуваних груп дозволив встановити ряд особливостей (табл. 3.4). Так, у матерів дітей з групи III частіше спостерігалися порушення репродуктивної функції в анамнезі: мимовільні аборти в третині випадків – у 36,8 % обстежених проти показників у 14,4 % серед жінок I групи та 8,0% – II групи; медикаментозне переривання вагітності в 15,8 % випадків (проти показників у 9,1% та 4,0% серед осіб II та I групи, відповідно); завмерлі вагітності у 18,4 % (проти 13,6 % та 5,3% випадків серед обстежених II та I груп, відповідно); безплідність серед 18,4 % жінок (проти показників у 6,7–6,8 % випадках серед жінок інших груп), що обумовило використання допоміжних репродуктивних технологій у 15,7 % матерів дітей з РЕЕ ($p < 0,05$).

Таблиця 3.4

**Характер акушерських ускладнень попередніх вагітностей
та екстрагенітальної патології у групах матерів
обстежених дітей, абс. ч. (%)**

Акушерсько– гінекологічний та соматичний анамнез	Групи матерів			χ^2	p
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)		
Мимовільні аборти	11 (14,6)	4 (9,1)	14 (36,8) [°]	11,80	0,002
Медикаментозне переривання вагітності	3 (4,0)	4 (9,1)	6 (15,8) [°]	4,66	0,096
Безплідність в анамнезі	5 (6,7)	3 (6,8)	7 (18,4) [°]	4,56	0,102
Допоміжні репродуктивні технології	3 (4,0)	1(2,3)	6 (15,9) [°]	7,59	0,022
Завмерлі вагітності	4 (5,3)	6 (13,6)	7 (18,4) [°]	4,97	0,083
Вроджені вади розвитку плода	3 (4,0)	3 (6,8)	6 (15,8) [°]	5,02	0,081
Гестаційний діабет	5 (6,7)	2 (4,5)	6 (15,8) [°]	3,88	0,043
Підвищений артеріальний тиск	8 (10,7)	9 (18,2)*	4 (10,5)	2,64	0,026
Психогенні розлади	6 (8,0)	1 (1,43)	3 (7,9)	1,72	0,422
Анемія вагітних	20 (26,6)*	7 (15,9)	5 (13,1)	3,58	0,166
Інфекційні захворювання	12 (16,0)	11 (25,0)*	6 (15,8)	1,73	0,042
COVID–19	8 (10,7)	6 (13,6)	5 (13,2)	0,28	0,868
Антибіотикотерапія	3 (4,0)	4 (9,1)	4 (10,5)	2,05	0,357
Вживання алкоголю	2(2,7)	3(6,8)	7 (18,4) [°]	8,92	0,011
Паління	2(2,7)	7 (15,9)*	3 (10,5)	6,89	0,031

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно III групи, $p < 0,05$;
2. ° – різниця достовірна відносно I групи, $p < 0,05$.

У цілому для жінок цієї групи більш характерним був обтяжений акушерський анамнез в т.ч. народження від попередніх вагітностей дітей з вродженими вадами розвитку (15,58 % – III група, 6,8 % – II група, 4,0 % – I група) ($p < 0,05$).

Щодо особливостей соматичного статусу обстежених жінок, слід зазначити, що в групі матерів дітей з групи I під час вагітності спостерігалися переважання частоти випадків анемії (26,6 %) порівняно з іншими групами (II група – 15,9 %; III група – 13,1 %).

Чверть матерів дітей з ЕЕ з групи II перенесли інфекційні захворювання під час вагітності (25,0 %). Також у даній групі більша частка жінок мали підвищення артеріального тиску – 18,2 % ($p < 0,05$). Також, саме у цій групі відмічалася найбільша частка жінок, які палили під час вагітності, – 11,4 %.

У групі матерів дітей з групи III частіше ніж в інших групах відмічались випадки гестаційного діабету (15,8 %) та вживання алкоголю під час вагітності (18,4 %) ($p < 0,05$). Антибіотики під час вагітності приймали 10,5 % обстежених жінок (відмінність між групами статистично не значима, $p > 0,05$).

При аналізі перебігу пологів (таблиця 3.5) серед матерів всіх обстежених груп відмічалась досить висока частота патологічного їх перебігу: від 42,1 % у III групі до 28,0 % випадків у I групі.

У третини матерів дітей з групи III відмічались слабкість пологової діяльності (36,8 %) та тривалий безводний період (28,9 %), що потребувало проведення медикаментозної стимуляції у 26,3 % випадків та призводило до високої частоти випадків дистресу плода легкого та помірного ступенів (21,1 %) ($p < 0,05$).

У матерів дітей з групи II відмічався достовірно вищий рівень стрімких пологів (29,5 %) та сідничного передлежання (20,1 %). Найнижчий рівень патологічних пологів відмічений в групі матерів дітей з групи I, – у 28,0 % випадків, що, на нашу думку, може бути обумовлено переважанням у даній групі жінок віком до 30 років, які народжували вперше, та мали менш обтяжений акушерсько-гінекологічний і соматичний анамнез.

Таблиця 3.5

**Особливості перебігу пологової діяльності у матерів обстежених
дітей, абс. ч. (%)**

Перебіг пологів	Групи матерів			χ^2	p
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)		
Патологічні пологи	21 (28,0)	16 (36,4)	16 (44,7) [°]	4,72	0,002
Передчасне злиття навколоплідних вод	8 (10,7)	5 (11,4)	8 (21,1) [°]	3,58	0,016
Стрімкі пологи	9 (12,0)	13 (29,5)*	5 (13,2)	1,73	0,042
Слабкість пологової діяльності	11 (14,7)	8 (18,2)	14 (36,8) [°]	1,28	0,002
Сідничне передлежання	5 (6,7)	9 (20,1)*	4 (10,5)	2,05	0,03
Медикаментозна стимуляція	17 (16,1)	6 (13,6)	10 (26,3) [°]	8,92	0,011
Фізична стимуляція	6 (8,0)	6 (13,6)*	3 (7,9)	6,89	0,021
Розрив навколоплідного міхура	5 (6,7)	5 (11,4)	5 (13,2) [°]	3,05	0,03
Тривалий безводний період	7 (9,3)	9 (20,5)	11 (28,9) [°]	7,92	0,011
Дистрес плода	3 (4,0)	6 (13,6)	8 (21,1) [°]	4,89	0,031

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно III групи, $p < 0,05$;
2. ° – різниця достовірна відносно I групи, $p < 0,05$.

Висока частота ускладнень пренатального та інтранатального періодів у дітей з різними формами енцефалопатій обумовили особливості перебігу неонатального періоду. Зокрема, ГПЕ легкого та середнього ступенів діагностовано у 12,0 % дітей I групи, 22,7 % дітей II групи та 23,7 % дітей III групи. Важкі гіпоксично-ішемічні ураження, які б потребували проведення реанімаційних заходів, відмічалися в усіх групах з частотою від 4,0 % (I група) до 13,2 % (III група) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Ретроспективний аналіз характеристики ускладнень раннього
неонатального періоду у дітей основних та контрольної групи, абс. ч. (%)**

Перебіг неонатального періоду	Групи дітей			χ^2	p
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)		
Неускладнений	43 (57,3)	29 (65,9)*	14 (36,8)	3,23	0,03
Гіпоксично–ішемічна енцефалопатія	9 (12,0)	10 (22,7)°	9 (23,7)°	3,72	0,002
Респіраторний дистрес–синдром	4 (5,3)	5 (11,4)°	4 (10,5)°	0,58	0,316
Жовтяниця новонароджених	9 (12,0)	10 (22,7)*	4 (10,5)	2,73	0,042
Реанімаційні заходи у пологовій залі	3 (4,0)	4(9,1)	5 (13,2)°	4,22	0,002
Штучна вентиляція легень	2 (2,7)	2 (4,5)	3 (7,9)	3,21	0,014
Синдром пригнічення ЦНС	2 (2,7)	4 (9,1)	3 (7,9)	1,73	0,042
Синдром підвищеної нервово–рефлекторної збудливості	4 (9,52)	7 (10,0)	6 (13,04)	4,72	0,002
Синдром рухових порушень	15 (20,0)*	7 (15,9)	4 (10,5)	3,58	0,016
Синдром вегето–вісцеральних дисфункцій	5 (6,7)	5 (11,43)	4 (10,5)	3,73	0,042
Судомний синдром	6 (8,0)	7 (15,9)°	5 (13,2)	3,72	0,002
Синдром ліквородинамічних порушень	11 (14,7)	7 (15,8)	4 (10,5)	0,58	0,216
Синдром м'язової гіпотонії	13 (17,3)*	6 (13,6)	5 (13,2)	5,73	0,042

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно III групи, $p < 0,05$;
2. ° – різниця достовірна відносно I групи, $p < 0,05$.

Частота респіраторного дистрес–синдрому новонароджених вдвічі переважала у дітей II та III груп (11,4 % та 10,5 %, відповідно) ($p > 0,05$). Жовтяниця новонароджених (22,7 %) та судомний синдром (15,9 %) частіше відмічалася у дітей з групи II ($p > 0,05$). У дітей з групи I, частіше мали місце синдроми рухових порушень (20,0 %) та м'язової гіпотонії (17,3 %) ($p > 0,05$).

Висока частота порушень неврологічного статусу у немовлят з I групи при низькій частоті ГПЕ, більш ймовірно обумовлена негативним впливом патогенних мутацій на розвиток нервової системи, що порушує адаптацію новонародженого до зовнішнього середовища.

У цілому для більшості половини дітей з груп I та II характерним був неускладнений неонатальний період (57,3 % та 65,9 %, відповідно), у той час як у групі дітей з групи III таких випадків було лише 36,8 %, зазначені показники доводять важливу роль перебігу неонатального періоду з проявами синдрому пригнічення ЦНС як одного з тригерів розвитку РЕЕ ($p > 0,05$).

Серед дітей, включених у дослідження, 72,0 % дітей з групи I були народжені з масою 3000–4000 г, в той час серед дітей з групи II таких було лише 68,2 %, а серед дітей групи III – 65,8 %. Серед дітей з групи I – 2,6 % були народжені з масою тіла менше 1500 г, в той час як у групі II – 6,8 %, а в групі III – 10,5 % ($p < 0,05$).

Розподіл дітей з РЕЕ та РЕЕ залежно від маси тіла при народженні, представлений у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Розподіл обстежених дітей за масою тіла при народженні, абс.ч (%)

Маса тіла при народженні, г	Групи дітей		
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)
<1000	1 (1,3)	–	1 (2,6)
1000–1499	1 (1,3)	3 (6,8)	3 (7,9) °
1500–2499	1 (1,3)	4 (9,1)	2 (5,3)
2500–2999	12 (16,0)	2 (4,5)	3 (7,9)
3000–4000	54 (72,0)	30 (68,2)	25 (65,8)
>4000	6 (8,0)	5 (11,4)	4 (10,5)
$\chi^2 = 19,529, p < 0,05$			

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно III групи, $p < 0,05$;
2. ° – різниця достовірна відносно I групи, $p < 0,05$.

Нами проаналізовано вік появи перших нападів та проявів затримки психо–емоційного розвитку у обстежених дітей та встановлено, що у дітей з групи I середній вік дебюту нападів складав $6,9 \pm 2,6$ міс., в той час як у пацієнтів з групи II, цей показник становив $13,5 \pm 3,3$ міс., а у групі дітей з групи III, у яких відмічалися епілептичні напади, вік початку становив в середньому $22,6 \pm 4,3$ міс ($p < 0,05$).

Середній вік перших проявів затримки психо–емоційного розвитку серед дітей з групи I складав $7,4 \pm 2,3$ міс, в той час як у групі II, з ЕЕ, цей показник становив $14,7 \pm 2,3$ міс, а у групі III у яких відмічалися напади, вік початку проявів затримки становив в середньому $12,6 \pm 3,3$ міс ($p < 0,05$).

Таким чином, можна відмітити, що у дітей з ЕЕ поява проявів затримки розвитку відмічалися переважно після дебюту нападів, тобто відмічався регрес розвитку, натомість у дітей з РЕЕ затримка розвитку набагато передувала появі нападів, які виникали у віці близько 2.

Порівняння показників середнього віку дебюту нападів та початку регресу у дітей з ЕЕ та РЕЕ, представлений у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

**Середній вік дебюту клінічних проявів та регресу розвитку
обстежених дітей, $M \pm m$ (міс)**

Показник	Групи дітей			$t_{\text{Эмп}}$
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)	
Вік появи нападів	$6,9 \pm 0,67$	$13,5 \pm 1,01^{\circ}$	$22,6 \pm 0,82^{\circ\#}$	4,08
Вік початку затримки розвитку	$7,4 \pm 0,34$	$14,7 \pm 1,33^{\circ}$	$12,6 \pm 1,1^{\circ}$	3,61

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно групи III, $p < 0,05$;
2. # – різниця достовірна відносно групи II, $p < 0,05$;
3. ° – різниця достовірна відносно групи I, $p < 0,05$.

Регрес когнітивних, мовних навичок та поведінки спостерігався у 85,3 % (65/75) дітей групи I та у 56,8 % (25/44) дітей з групи II. У групі III регрес розвитку відмічався лише у 42,1 % (16/38) ($p < 0,05$).

Нами було проаналізовано тригери, які, на думку батьків, передували дебюту нападів у дітей з ЕЕ. В групі I, найбільш часто початку нападів передували наступні фактори: гіпертермія, що обумовлена респіраторними інфекціями – 13,3 % (10/77), інфікуванням COVID-19 – 12,0 % (9/77), іншими інфекційними захворюваннями – 7,7 % (5/77), стресові події, пов'язані з воєнним станом – 10,7 % (8/77). У 54,7 % дітей (41/77) батьки не відмічали жодних тригерів дебюту нападів.

У групі II найбільш частими тригерами початку нападів були наступні: гіпертермія, обумовлена інфікуванням COVID-19 – 13,6 % (6/44), респіраторними інфекціями – 9,1 % (4/44), іншими інфекційними захворюваннями – 4,5 % (2/44), стресовими подіями, пов'язаними з воєнним станом – 6,8 % (4/44). У 59,7 % дітей (41/77) батьки не відмічали жодних тригерів дебюту нападів. Виявлені тригери дебюту нападів у дітей з ЕЕ представлені на рис. 3.2 та 3.3.

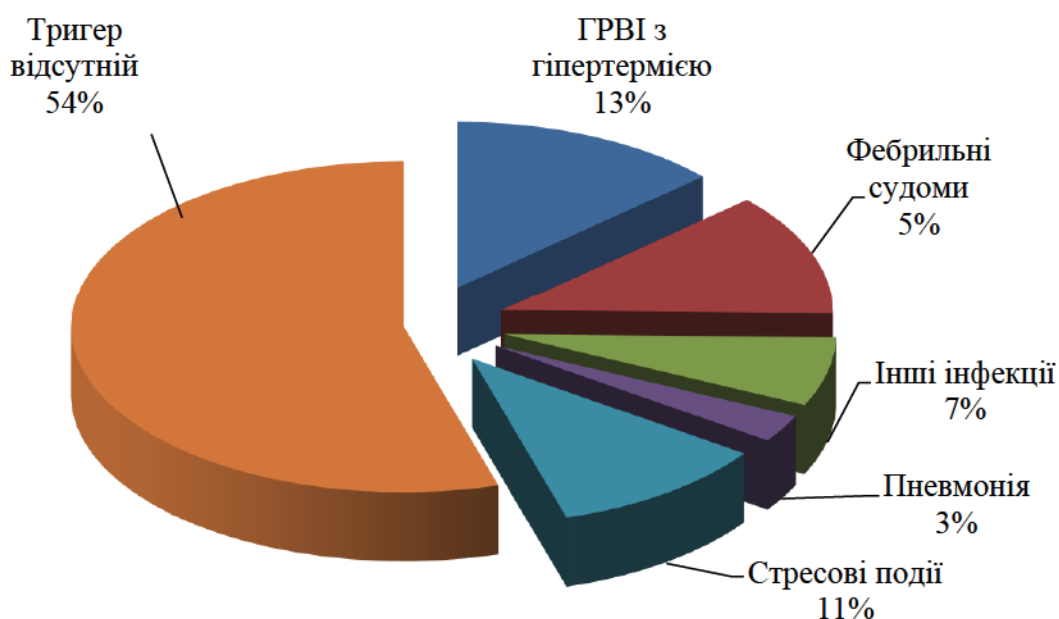


Рис. 3.2. Тригери дебюту нападів у віці до 1 року у дітей з ЕЕ

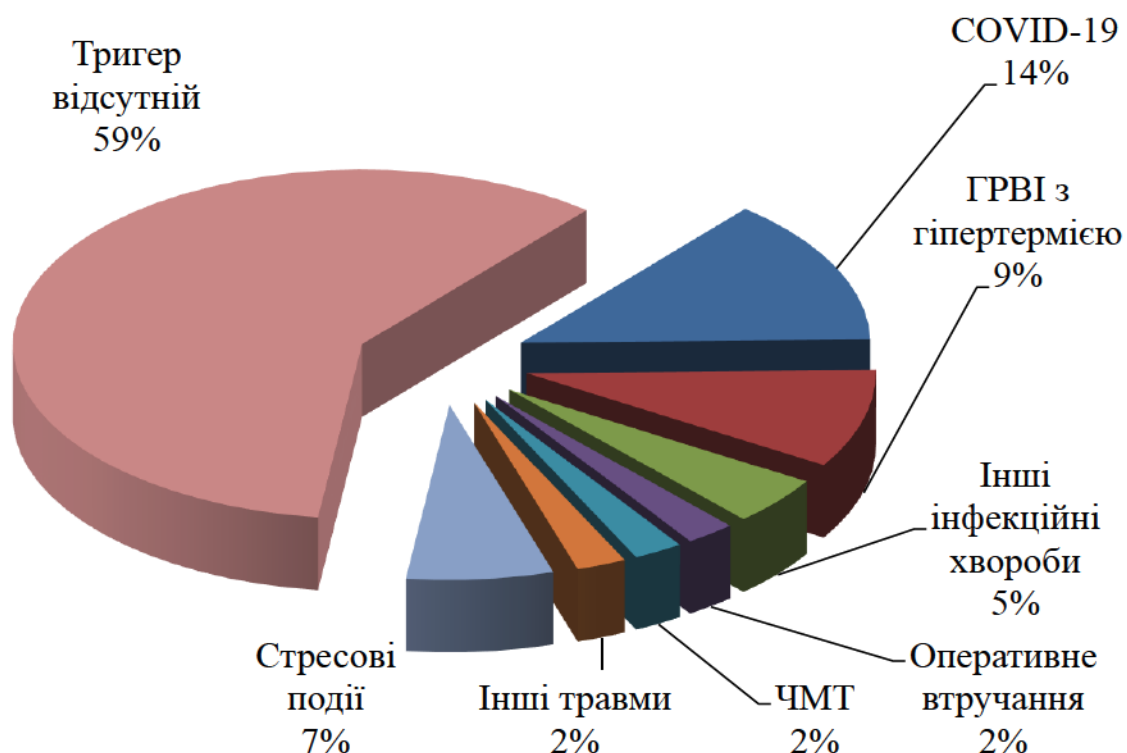


Рис. 3.3. Тригери дебюту нападів у віці після 1 року у дітей з ЕЕ

У 28,0 % дітей групи І епілептичні напади виявлялися вперше при огляді у клініці, а до цього були непомітні батькам дитини. Найчастіше у немовлят не розцінювалися як епілептичні так звані субтильні напади (subtle seizures) у вигляді блукаючих рухів очей, кліпання або тріпотіння повік, заочування очей, відкривання очей, застигання погляду, смоктальних, ковтальних, жувальних рухів, висовування язика. У групі II дітей з не розпізнаними до огляду в клініці нападами було більше третини (36,5 %), а у групі III – майже половина (47,3 %). Особливо це стосувалося таких типів нападів як типові, атипові та міоклонічні абсанси, міоклонічні напади, міоклонус повік (з абсансами та без них). Таким чином, можна було б очікувати, що середній вік початку нападів у дітей з ЕЕ та РЕЕ міг би бути меншим, якщо б епілептичні напади вчасно розпізнавалися батьками та медичними працівниками. Отже,

необхідно детально розпитувати батьків дитини з затримкою розвитку, щодо наявності прихованих епілептичних нападів, які часто нагадують рухові розлади (стереотипні рухи, тики, дистонічні напади), психо–моторні та афективні напади, пароксизмальні порушення сну тощо.

Проведено оцінку клінічних проявів розладів нейророзвитку у дітей з ЕЕ та РЕЕ. Найбільш частими ранніми проявами порушень психо–мовного розвитку у дітей з групи I були наступні: затримка або регрес розвитку мови (86,7 %), порушення комунікативних функцій (73,3 %), відсутність вказівного жесту (72,0 %), відсутність або втрата розуміння мови (70,6 %), стереотипність мови та ехолалії (69,2 %) ($p>0,05$).

При аналізі клінічних проявів порушень розладів нейророзвитку у дітей з групи II, було виявлено наступні клінічні прояви: затримка або регрес розвитку мови (77,3 %), відсутність вказівного жесту (61,4 %), обмеженість комунікативних функцій (61,4 %), невротичні реакції, тривога та плаксивість (61,4 %) ($p>0,05$).

У дітей з групи III в клінічній картині домінували затримка або регрес розвитку мови (94,7 %), відсутність вказівного жесту (76,4 %), стереотипність мови та ехолалії (68,4 %), комунікативних функцій (68,4 %), комунікативних функцій (61,4 %) ($p>0,05$).

Такі прояви як стереотипність мови та ехолалії (69,5 %), втрата розуміння мови (70,6 %), відсутність вказівного жесту (72,0 %), дефіцит комунікативних функцій (73,3 %), дефіцит емоційної взаємодії (66,7 %), стереотипні рухи (61,3 %) переважали у групі I. Натомість у групі III переважали такі прояви як з затримка або регрес розвитку мови (94,3 %), гіперактивність (81,6 %), відсутність вказівного жесту (76,3 %), порушення харчової поведінки (47,4 %), негативізм та імпульсивність (28,9 %), стереотипна поведінка (23,7 %), астения (26,3 %), аутоагресія (21,1 %).

Особливості симптоматики дітей з ЕЕ та РЕЕ , наведені у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

**Характер клінічних проявів розладів нейророзвитку
у обстежених дітей, абс.ч. (%)**

Клінічні прояви	Групи дітей			Показник достовірності (χ^2 , p)
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)	
1	2	3	4	5
Затримка або регрес мовного розвитку	65 (86,7)	34 (77,3)	36 (94,7) [#]	$\chi^2=4,947$, p<0,05
Стереотипність мови, ехололії	52 (69,5)	26 (59,1)	26 (68,4)	$\chi^2=2,659$, p>0,05
Втрата розуміння мови, інструкцій	53 (70,6) [#]	24 (54,5)	24 (63,2)	$\chi^2=0,552$, p>0,05
Відсутність вказівного жесту	54 (72,0)	29 (65,9)	29 (76,3)	$\chi^2=4,667$, p>0,05
Втрата інтересу до іграшок	27 (36,0)	10 (22,7)	14 (36,8)	$\chi^2=2,600$, p>0,05
Дефіцит зорового контакту	49 (65,3)	27 (61,4)	22 (57,9)	$\chi^2=2,784$, p>0,05
Дефіцит емоційної взаємодії, емпатії	50 (66,7)	23 (52,3)	23 (60,5)	$\chi^2=0,780$, p>0,05
Зниження соціальної ініціативи, обмеження спілкування	55 (73,3) ^{*#}	27 (61,4)	26 (68,4)	$\chi^2=2,663$, p>0,05
Стереотипні рухи	46 (61,3)	25 (56,8)	17 (44,7)	$\chi^2=2,148$, p<0,05
Інші форми стереотипної поведінки	5 (8,0)	9 (20,5) [°]	9 (23,7) ^{°#}	$\chi^2=6,559$, p<0,05
Агресивна поведінка	10 (13,4) [#]	3 (6,8)	5 (13,2) [#]	$\chi^2=3,888$, p<0,05
Аутоагресія	6 (8,0)	2 (4,5)	8 (21,1) ^{°#}	$\chi^2=4,159$, p<0,05

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5
Негативізм, гнів, імпульсивність	14 (18,7)	10 (22,7)	11 (28,9)	$\chi^2=3,555$, $p>0,05$
Нервозність, тривога, плаксивість	34 (45,3)	27 (61,4)	26 (68,4) °	$\chi^2=4,061$, $p<0,05$
Гіперактивність	29 (38,6)	25 (56,8)	31 (81,6) #	$\chi^2=4,114$, $p<0,05$
Астенія, втомлюваність	10 (13,4)	4 (9,1)	10 (26,3) °#	$\chi^2=4,878$, $p<0,05$
Порушення сну	69 (92,0)	38 (86,4)	33 (86,8)	$\chi^2=0,196$, $p>0,05$
Порушення харчової поведінки	25 (33,3)	8 (18,2)	18 (47,4) °#	$\chi^2=3,196$, $p<0,05$

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно групи III, $p<0,05$;
2. # – різниця достовірна відносно групи II, $p<0,05$;
3. ° – різниця достовірна відносно групи I, $p<0,05$.

Досліджуючи неврологічний статус обстежених дітей з ЕЕ та РЕЕ, нами виявлено відхилення у 70 (93,3 %) дітей з групи I, 27 (61,4 %) дітей з групи II, та 26 (68,4 %) дітей з групи III. ($p<0,01$). У групі I найбільш поширеними змінами неврологічного статусу виявилися затримка етапів розвитку стато–кінетичних функцій (58,7 %), м'язова гіпотонія (48,0 %), атаксія (40 %), порушення дрібної моторики (72,2 %) та диспраксія (33,4 %).

У дітей з групи II найчастіше відмічалися наступні зміни неврологічного статусу: затримка стато–кінетичного розвитку (47,7 %), м'язова гіпотонія (38,6 %), диспраксія (43,2 %), пірамідна недостатність (36,4 %), порушення дрібної моторики (65,6 %), страбізм (25,0 %) ($p>0,05$).

У дітей з групи III в неврологічному статусі домінували порушення дрібної моторики (73,2 %), диспраксія (39,5 %), затримка стато–кінетичного розвитку (34,4 %) та макроцефалія (31,6 %).

Виявлено статистично достовірне ($p<0,05$) більша частота у групі I, ніж у групі III, частоти затримки стато–кінетичного розвитку (58,7 % та 34,4 %, відповідно), м'язової гіпотонії (48 % та 28,9 %); переважання у групі I, у порівнянні з групами II та III, частоти спастичності (16,0 % – група I; 9,1 % – група II; 5,3 % – група III), та атаксії (40,0 % – група I; 13,6 % – група II; 10,5 % – група III).

У групі II виявлено статистично достовірне ($p<0,05$) переважання частоти пірамідної недостатності (26,4 % – група II; 26,7 % – група I; 21,1 % – група III). У групі III виявлено статистично достовірне ($p<0,05$) переважання частоти макроцефалії (31,6 % – група III; 12,0 % – група I; 18,2 % – група II;).

Аналіз виявлених відхилень у неврологічному статусі дітей з ЕЕ та РЕЕ наведено у табл. 3.10.

Таблиця 3.10

**Характер порушень неврологічного статусу у обстежених дітей,
абс.ч (%)**

Клінічні прояви	Групи дітей			Показник достовірності (χ^2 , p)
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)	
1	2	3	4	5
Пірамідна недостатність	20 (26,7)	16 (36,4) *	8 (21,1)	$\chi^2=4,63$, $p<0,05$
Геміпарез	2 (2,7)	2 (4,5)	1 (2,56)	$\chi^2=1,44$, $p>0,05$
Страбізм	16 (21,3)	11 (25,0)	7 (18,4)	$\chi^2=6,27$, $p>0,05$,
Асиметрія обличчя	6 (8,0)	5 (11,4) *	1 (2,6)	$\chi^2=4,13$, $p>0,05$
Порушення дрібної моторики	54 (72,0)	29 (65,6)	28 (73,7) #	$\chi^2=11,33$, $p<0,05$
Затримка стато–кінетичного розвитку	44 (58,7)	21 (47,7)	13 (34,4)	$\chi^2=1,88$, $p>0,05$

Продовження таблиці 3.10

1	2	3	4	5
М'язова гіпотонія	36 (48,0) *	17 (38,6)	11 (28,9)	$\chi^2=6,88$, $p<0,05$
Спастичність	12 (16,0) * [#]	4 (9,1)	2 (5,3)	$\chi^2=4,82$, $p<0,05$
Диспраксія	25 (33,4)	19 (43,2) *	15 (39,5)	$\chi^2=17,27$, $p<0,05$,
Атаксія	30 (40,0) * [#]	6 (13,6)	4 (10,5)	$\chi^2=4,066$, $p<0,05$,
Тремор	5 (6,7)	3 (6,8)	1 (2,6)	$\chi^2=0,857$, $p>0,05$,
Ністагм	10 (13,3) * [#]	4 (9,1)	3 (7,9)	$\chi^2=4,265$, $p<0,05$,
Гіперсалівація	12 (16,0)	8 (18,2)	5 (13,2)	$\chi^2=1,979$, $p>0,05$
Макроцефалія	9 (12,0)	8 (18,2)	12 (31,6) ° [#]	$\chi^2=9,544$, $p<0,05$
Мікроцефалія	8 (10,7) *	4 (9,1)	3 (7,9)	$\chi^2=5,437$, $p<0,05$
Без відхилень	5 (7,7)	8 (18,2)	12 (31,6)	$\chi^2=10,454$, $p<0,05$

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно групи III, $p<0,05$;
2. # – різниця достовірна відносно групи II, $p<0,05$;
3. ° – різниця достовірна відносно групи I, $p<0,05$.

Результати аналізу особливостей пренатального та перинатального періодів у дітей із різними формами ЕЕ та особливостей перебігу вагітності й пологів у їх матерів доводять наступне:

1. Перебіг вагітності у матерів дітей групи III характеризується високою частотою ранніх гестозів, загрози переривання у другій половині вагітності та багатоводдям майже у кожній четвертій жінки (28,9 %, 31,6 %, 23,7 %, відповідно), що має статистично достовірну відмінність від аналогічних показників серед матерів дітей з груп I та II;

2. Більше ніж половина дітей з групи III народжені від повторних пологів (52,6 %), в третині випадків – передчасно (31,6 %), шляхом екстреного кесарського розтину в кожному п'ятому випадку (21,1 %);

3. Пологи у матерів дітей з групи III половині випадків характеризуються патологічним перебігом (44,7 %), із слабкістю пологової діяльності й

тривалим безводним періодом майже у кожній третій породіллі (36,8 % та 28,9 %, відповідно) та народженням дитини з дистресом в 21,1 % випадків;

4. Перебіг неонатального періоду у дітей з групи III характеризувався вищою частотою розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (23,7 %), ніж у дітей з іншими формами ЕЕ. Натомість діти з групи I частіше мали місце синдроми рухових порушень (20,0 %) та м'язової гіпотонії (17,3 %).

Таким чином, встановлено обтяжуючі чинники акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу у жінок, та перебігу пренатального та неонатального періодів життя, які можуть виступати підґрунтям для формування у ЕЕ та РЕЕ у дітей. Серед них гестози, загрози переривання у другій половині вагітності та багатоводдя під час вагітності, передчасні та патологічні пологи, народження шляхом екстреного кесаревого розтину, дистрес плода, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, синдром пригнічення центральної нервової системи та судомний синдром у немовлят. Отримані дані сприятимуть формуванню груп дітей високого ризику, які потребують активного спостереження з метою своєчасного виявлення клінічних проявів ЕЕ та РЕЕ.

У значної частки дітей з ЕЕ та РЕЕ епілептичні напади на початку захворювання не були своєчасно розпізнані, або були інтерпретовані як неепілептичні інші пароксизмальні стани, що призводило до несвоечасного встановленні діагнозу та початку лікування. В подальшому діти з ЕЕ та РЕЕ мають високий ризик розвитку неврологічного дефіциту та розладів нейророзвитку з когнітивними, поведінковими та мовними порушеннями. Таким чином, вагомою причиною розладів нейророзвитку у дітей можуть бути не тільки генетичні порушення, а й перинатальні проблеми у матерів (особливо у дітей III групи), руйнівна дія яких на нервову систему призводила робила свій внесок у формування в подальшому порушень когнітивних, мовних, поведінкових та соціальних навичок.

3.2. Клініко–діагностична оцінка стану нервової системи дітей з епілептичними енцефалопатіями, які мали дебют нападів у віці до 1 року

Проведено комплексне клініко–нейрофізіологічне та молекулярно–генетичне обстеження 75 дітей віком від 1 міс до 6 р з ЕЕ, у яких дебют нападів відбувся до 1 р. Серед обстежених дітей було 39 (52,0 %) хлопчиків та 36 (48,0 %) дівчат.

Середній вік дітей на момент обстеження дітей становив 24,4 місяці. Дебют нападів відбувався у віці від 2–11 міс (середній вік дебюту $6,9 \pm 3,5$ міс). У 22 дітей (29,3 %) початок нападів відбувся до 6 міс у 52 дітей (70,7 %) дебют нападів відбувся у віці від 6–12 міс.

Результати комплексного клініко–інструментального та генетичного обстеження дітей групи I наведені у таблиці 3.11.

За результатами аналізу отриманих даних генетичного обстеження методом NGS обстежених дітей групи I виявлено патогенні варіанти 33 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів SCN1A (9/75), KCNQ5 (6/75), GRIN2B (5/75), TSC1 (5/75), CACNA1A (5/75), KCNQ1 (4/75), CACNA1H (3/75), SCN2A (3/75), FASN (3/75) та ін. (рис. 3.4)

Гени, в яких були виявлені патогенні варіанти, були розподілені наступним чином за функціям білків, які вони кодують (рис. 3.5):

- 1) гени, що впливають на синапси, нейротрансмітери та рецептори – 7 дітей (GRIN2B – 5; SYNGAP1 – 2);
- 2) гени, що впливають на сигнальну трансдукцію, взаємодію між клітинами та внутрішньоклітинний сигналінг – 9 дітей (TSC1 – 5; TSC2 – 2; NPRL3 – 1; PLCB1 – 1);
- 3) гени, що впливають на іонні канали в т.ч. різні типи калієвих, натрієвих, та кальцієвих каналів – 36 дітей в т.ч.:

Таблиця 3.11

Результати комплексного клініко–інструментального та генетичного обстеження дітей з групи І (n=75)

№	Стать	Ген	Мутація	Тип мутації	Форма мутації	Вік початку нападів (міс)	MPT	Домінуючий фокус на ЕЕГ	Епілептичні напади	Діагноз	Терапія	Розвиток у 24 місяці
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	д	ARX	c.428_451dup (p.Gly143_Ala150dup)	дуп.	гомо зиготна	3	Розширення бічних шлуночків, зменшення хвостатих ядер та мозолистого тіла, затримка мієлінізації білої речовини. ФКД правої лобної долі	Спалах–пригнічення, потім, права лобна	ІС	РЕЕ тип 1	VGB 100 мг/кг VPA 40 мг/кг, CS 2 мг/кг.	РАС
2	д	ATP1A2	c.1784C>T (p.Ala595Val)	міс	гетерозиготна	5	Атрофічні зміни	Спалах–пригнічення, потім лобні діл. білатерально більше зліва	Фебрильні потім афебрильні фокальні	Альтернуюча геміплегія	LEV 40 мг/кг, MEM 2 мг/кг ACZ 10 мг/кг	Загальна затримка розвитку
3	д	ATP1A3	c.2443G>A (p.Glu815Lys)	міс	гетерозиготна	5,5	Вентрикулодилатація, гіпоплазія МТ, розширення САП	Права скронева	Фокальні	Альтернуюча геміплегія	LEV 35 мг/кг, CLB 0,8 мг/кг, TPR 10 мг/кг	Загальна затримка розвитку
4	х	CACNA1A	c.2137G>A (p.Ala713Thr)	міс	гомо зиготна	3	Гіпоплазія МТ, ПВЛ	Генералізовані	Тонічні, ГТКН	РЕЕ тип 42	LEV 30 мг/кг, TPR 10 мг/кг	РАС

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
5	д	CACNA1A	c.749delG	дел.	гетерозиготна	5.	Норма	Права скронева.	Фокальні, вторинно генералізовані	РЕЕ тип 42	ACZ 5 мг/кг LEV 30 мг/кг	РАС
6	х	CACNA1A	c.2137G>A (p.Ala713Thr)	міс	гомозиготна	6	Гіпоплазія МТ, ПВЛ	Ліва лобна	Тонічні, ГТКН	РЕЕ тип 42	VPA 35 мг/кг, LEV 50 мг/кг	РАС
7	х	CACNA1A	(NM_023035.3):c.6863del (p.Gly2288AlafsTer21)	дел	гетерозиготна	5	Розширення САП	Ліва лобна	Міоклонічні	РЕЕ тип 42	TPR 9 мг/кг, LEV 40 мг/кг	РАС, атаксія
8	х	CACNA1A	c.2137G>A (p.Ala713Thr)	міс	гомозиготна	5	Норма	Права скронева	Фокальні, втор.– генералізовані	РЕЕ тип 42	TPR 10мг/кг, VPA 40 мг/кг	РАС, атаксія
9	д	CACNA1H	c.3995A>G (p.Asn1332Ser)	міс	гомозиготна	6	Гіпоплазія лівої скроневої долі	Мультифокальні	ГТКН, абсанси	РЕЕ тип 42	TPR15мг/кг, VPA30 мг/кг	РАС
10	д	CACNA1H	c.6281C>T (p.Ser2094Leu)	міс	гомозиготна	6	Гіпоплазія МТ	Лобні білатерально більше зліва	Тонічні, міоклонічні	PIEE	TPR12мг/кг, LEV 30 мг/кг	ЗМР
11	х	CACNA1H	c.3995A>G (p.Asn1332Ser)	міс	гетерозиготна	5	ПВЛ, вогнища гліозу	Права лобна	ГТКН, фокальні	PIEE	TPR12мг/кг, ESM 20 мг/кг	ЗМР
12	д	CACNA1E	c.5474G>T (p.Gly1825Val)	міс	гетерозиготна	11	Норма	Генералізована	Абсанси	PIEE тип 69	TPR 20 мг/кг +CS 2 мг/кг	РАС, атаксія
13	д	CDKL5	c.2680G>C (p.Ala894Pro)	міс	гетерозиготна	6	Атрофічні зміни півкуль. Локальна зовнішня фронтотемпоральна гідроцефалія. Megacysterna magna.	Спалах–пригнічення	Інфантильні спазми, міоклонічні	PIEE тип 2	VGB 100 мг/кг; ZNS 15 мг/кг/д, преднізолон 2 мг/кг	РАС, затримка розвитку

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
14	д	CDKL5	NM_001323289.2 (CDKL5):c.1345_1346del (p.Glu449fs)	дел	гетерозиготна	4	Атрофічні зміни півкуль мозку. Лісенцефалія	Мультифокальні з акцентом в потиличних відведення	Інфантильні спазми, міоклонічні	PIEE тип 2	VGB 100 мг/кг; ZNS 15 мг/кг/д	Глобальна затримка розвитку
15	д	CDKL5	c.3083C>T (p.Thr1028Met)	міс	гетерозиготна	5	Атрофічні зміни півкуль, стоншення МТ	Мультифокальні	Міолон, ГТКН, фебрильні	PIEE тип 2	VGB 80 мг/кг, CZP 0,5 мг/кг	Глобальна затримка розвитку, РАС
16	х	CDKL5	c.506_507del (p.Thr169Argfs*36)	дел	геміз.	3	Атрофічні зміни півкуль, помірно розширені зовнішні лікворні простори та стоншення мозолистого тіла.	Спалах пригнічення	ІС, міоклонічні	PIEE тип 2	VGB 100 мг/кг, LEV 30 мг/кг	РАС
17	х	CLCN4	c.2003T>C (p.Ile668Thr)	мі	гетерозиготна	4	ПВЛ, вогнища гліозу	Спалах пригнічення	Міоклонічні	Х-сцеплена PIEE	VPA 30 мг/кг, LTG 10 мг/кг	РАС
18	х	DYRK1A	c.1185dup (p.Glu396*)	дупл	—	8	Збільшення обсягу білої речовини півкуль мозку. Кіста шишкоподібної залози	Ліва лобна	Фокальні	Аутосомно—домінантна розвиваюча та епілептична енцефалопатія	VPA 30 мг/кг, LEV 25 мг/кг	ЗМР
19	д	DOCK7	c.4840A>G (p.Ile1614Val)	міс	гомоз.	11	Аномалія Денді–Уокера	Ліва лобна	ГТКН, міолон.	PIEE тип 27	VPA 30 мг/кг, VGB 100 мг/кг	РАС
20	д	FASN	c.6235A>G (p.Ile2079Val)	міс.	гетерозиготна	8	Вогнища незавершеної мієлінізації у білій речовині скроневих ділянок півкуль	Ліва лобна	Фокальні	Аутосомно—домінантно EE	LEV 30 мг/кг CBZ 20 мг/кг	норма
21	х	FASN	c.2680A>G (p.Ile894Val),	міс.	гетерозиготна	7,5	Вогнища у правій лобної ділянці на рівні прецентральної та нижньої лобної звивин	Лобно—скронево—тім'яний справа	Фокальні	Аутосомно—домінантно EE	LEV 50 мг/кг CBZ 20 мг/кг	РАС,ЗМР

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
22	х	GCDH	c.1204C>T (p.Arg402Trp)	міс	гомо- зигот- на	4	Ознаки вентрикулодилатації нарівні водопроводу. Одиничне вогнище гліозу у правій скроневій ділянці	Права тім'яна та парасагітально	Фокальні клонічні	Глутарова ацидурія, метаболічна енцефалопатія	LEV 35 мг/кг, обмеження білку, рибофлаві- н	Загальна затримка розвитку, когнітивна недостатні- сть
23	х	GRIN2B	c.1768G>A (p.Ala590Thr)	міс	гетер- озигот- на	4	Гіпоплазія МТ	Генералізовані	ГТКН, абсанси	PIEE тип 27	LEV 40 мг/кг, MEM 1 мг/кг	Загальна затримка розвитку, когнітивна недостат- ність, РАС
24	х	GRIN2B	c.3647G>A (p.Arg1216His)	міс	гетер- озигот- на	3	Вогнище гліозу лівої лобної частки, ретроцеребелярна кіста, аномалія краніо- вертебрального переходу	Ліва лобна	ІС, міоклонії	PIEE тип 27	VGB 80 мг/кг	Загальна затримка розвитку, РАС
25	д	GRIN2B	c.2459G>C p.(Gly820Ala)	міс.	гетер- озигот- на	5	Норма	Генералізовані	Міоклонічні	PIEE тип 27	LEV (40 мг/кг), MEM 2 мг/кг	Затримка стато- кінетичног- о розвитку, когнітивни- й дефіцит
26	д	GRIN2B	c.1768G>A (p.Ala590Thr)	міс.	гетер- озигот- на	9	Вогнищеві зміни у білій речовині великих півкуль	Лобні білатерально. переважно зліва	Атонічні, міоклонічні	PIEE тип 27	LEV 30 мг/кг, LTG 5 мг/кг	Затримка стато- кінетичног- о розвитку, РАС
27	д	GRIN2B	c.3647G>A (p.Arg1216His)	міс.	гетер- озигот- на	6	Вогнище гліозу лівої лобної частки, ретроцеребелярна кіста, аномалія краніо-	Мультифокальна	Міоклонічні	PIEE тип 27	LEV 30 мг/кг, MEM 1 мг/кг	РАС, інтелекту- альна недостат- ність

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
							вертебрального переходу					
28	х	GUF1	c.1402_1403del (p.Glu468Ilefs*15)	деле	гомоз	9	Мікроцефалія	гіпсаритмія	Спазми, міоклонії	PIEE тип 40	VGB 80 мг/кг, метілпреднізолон 3 мг/кг	PAC
29	д	KCNQ2	c.2012G>A (p.Gly671Asp)	міс.	гетерозиготна	7	Розширення бічних шлуночків. Перивентрикулярна лейкомаляція	Ліва скронева	Фокальні	PIEE тип 7	CZP 15 мг/кг, CLB 1 мг/кг	PAC
30	д	KCNQ2	c.1831G>A (p.Asp611Asn)	міс	гетерозиготна	6	Вогнища дисмієлогенного походження у білій речовині правої лобної частки	Гіпсаритмія потім права лобна	ІС, Фокальні	PIEE тип 7	VGB 80 мг/кг, CZP 15 мг/кг	PAC, інтелектуальна недостатність
31	д	KCNQ2	c.1111A>G (p.Met371Val),	міс	гетерозиготна	7	Розширення бічних шлуночків. ПВЛ	Гіпсаритмія	Фокальні	PIEE тип 7	LTG 5 мг/кг, CZP 15 мг/кг	PAC, інтелектуальна недостатність
32	д	KCNQ2	c.1111A>G (p.Met371Val),	міс	гетерозиготна	8	Розширення бічних шлуночків. ПВЛ	Гіпсаритмія потім ліва скронева	ІС, фокальні	PIEE тип 7	CZP 15 мг/кг	PAC, інтелектуальна недостатність
33	х	KCNQ5	c.1742G>A (p.Cys581Tyr)	міс	гетерозиготна	11	Вентрикулодилатація 3-го та бічних шлуночків. Ділянка астрогліозу у лівій лобній ділянці 3–4 мм.	Мультифокальна, ліва скронева	Міоклонічні	PIEE з інтелектуальною недостатністю тип 46	CZP 15 мг/кг	PAC, інтелектуальна недостатність
34	д	KCNQ5	c.1903A>G (p.Ile635Val),	міс	гетерозиготна	10	Гіперплазія мозочка. Гіпоплазія задніх відділів мозолистого тіла. Кіста кишені Ратке.	Права скронева	Фокальні клонічні	PIEE з інтелектуальною недостатністю тип 46	TPR 10 мг/кг OXC 20 мг/кг	PAC, інтелектуальна недостатність

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
35	х	KCNQ5	c.1742G>A (p.Cys581Tyr)	міс	гомо зігот на	7	Вентрикулодилатація 3– го та бічних шлуночків. Ділянка астрогліозу у лівій лобній ділянці 3–4 мм.	Права лобна	Міоклонічні	PIEE з інтелектуаль- ною недостатністю тип 46	CZP 10мг/кг, TPR 10 мг/кг	Затримка стато- кінетич- ного розв- итку, PAC
36	х	KCNQ1	c.1903A>G (p.Ile635Val),	міс	гомо зігот на	9	Гіперплазія мозочка. Гіпоплазія задніх відділів мозолистого тіла. Кіста кишені Ратке.	Фокальні клонічні	Ліва скронева	PIEE	CZP 12мг/кг, LTG 10 мг/кг	Затримка стато- кінетич- ного розв- итку
37	х	KCNQ5	c.2188A>C (p.Ser730Arg)	міс	гомо зігот на	8	Вентрикулодилатація 3– го та бічних шлуночків. Ділянка астрогліозу у лівій лобній ділянці 3–4 мм.	Міоклонічні	Права скронева – тім'яна.	PIEE з інтелектуаль- ною недостатністю тип 46	LEV 35 мг/кг, OXC 20 мг/кг	Затримка стато- кінетич- ного розв- итку, PAC
38	х	KCNQ1	c.1742G>A (p.Cys581Tyr)	міс	гомо зігот на	7	Вентрикулодилатація 3– го та бічних шлуночків. Ділянка астрогліозу у лівій лобній ділянці 3–4 мм.	Права лобна	Міоклонічні	PIEE	CZP 10мг/кг, TPR 10 мг/кг	Затримка стато- кінетич- ного розв- итку, PAC
39	х	KCNMA1	c.48_56dup (p.Gly18_Gly20d up) – гет.	дупл	гомоз .	6	Гіпоплазія мозочка	Права скронева	Фокальні, вторинно- генералізовані	PIEE з атрофією мозочка	VPA 30 мг/кг, CZP 10 мг/кг	Загальна затримка
40	д	NEDD4L	c.58C>T (p.Arg20Cys)	міс	гетер озигот на	9	Перивентрикулярна гетеротопія	Ліва скронева	ГТКН, фокальні	Аутосомно- домінантна РЕЕ перивентрику- лярною гетеротопією	VPA 30 мг/кг	ЗМР
41	д	NEDD4L	c.22C>T (p.Pro8Ser)	міс	гомо зігот на	10	Атрофічні зміни кори скроневої і лобної ділянок півкуль мозку	Права лобна	Фокальні	Аутосомно- домінантна РЕЕ перивен- трикулярною гетеротопією	LEV 30 мг/кг	ЗМР

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
42	х	NPRL3	c.1610G>A (p.Arg537His)	міс	гетерозиготна	7	Вогнища гліозу у лобних долях	Мультифокальна, ліва лобна.	Фокальні, ГТКН	Аутосомно-домінантна РЕЕ перивентрикулярною гетеротопією	ОХР 20 мг/кг, LEV 30 мг/кг	Затримка стато-кінетичного розвитку, РАС
43	д	PAFAN1B1	c.716dup (p.Met239fs)	дупл	гетерозиготна	3	Лісенцефалія, тип 1	Гіпсаритмія Мультифокальні, лобні частки, переважно зліва	ІС, фокальні	PIEE з лісенцефалією 1 типу	LEV 30 мг/кг, VGB 100 мг/кг	Спастичний тетрапарез, інтелектуальна недостатність, мікроцефалія
44	х	PACS2	c.1925C>T (p.Thr642Met)	міс	гетерозиготна	6	Аномалія Денді-Уокера, гіпоплазія потиличних долей	Гіпсаритмія	Інфантильні спазми	PIEE, тип 66	VGB 100 мг/кг, CLZ 1 мг/кг	Когнітивна недостатність
45	д	PLCB1	c.1957G>C (p.Glu653Gln),	міс	гомозиготна	10	Варіант аномалії Денді-Уокера (гіпоплазія хробака і медіальних відділів півкуль мозочку, розширення 4-го шлуночку та великої цистерни мозку, які сполучаються). Гіпоплазія мозолистого тіла	Мультифокальна, права лобна	ІС, міоклонічні	PIEE тип 12	VPA 30 мг/кг LEV 30 мг/кг	РАС
46	д	SCN1A	c.1154A>C (p.Glu385Ala)	міс	гетерозиготна	7	Вентрикулодилатація	Дифузне вповільнення, дезорганізація ритму, мультифокальна	Міоклонічні, клонічні, ГТКН	Синдром Драве	Дебют – CBZ, потім VPA+LEV +TPR+ CLB	РАС, атаксія

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
47	x	SCN1A	c.4224G>A (p.Trp1408*)	міс	гетерозиготна	4	Розширення САП	Права лобна, ліва скронева	ГТКН, фебрильні, абсанси, епістатус	Синдром Драве	LEV 40 мг/кг VPA 30 мг/кг	ЗМР, атаксія
48	x	SCN1A	c.668C>A (p.Ala223Glu)	міс	гетерозиготна	5	Вентрикулодилатація, гіпоплазія МТ, розширення САП	Ліва лобна	ГТКН, міоклонічні	Синдром Драве	Дебют – CBZ, комбінації VPA+LEV +MPS	РАС, атаксія
49	x	SCN1A	c.1889G>A (p.Arg630Gln)	міс	гетерозиготна	6	Атрофічні зміни кори скроневих ділянок півкуль мозку	Мультифокальна	Клонічні, міоклонічні	Синдром Драве	LEV 30 мг/кг, TPR 5 мг/кг, VPA 30 мг/кг	РАС
51	x	SCN1A	C.3430–2A>G (splice acceptor)	міс	гетерозиготна	7	Атрофічні зміни у лобних частках, Незначна дилатація передніх рогів БШ	Норма	Фебрильні, геміклонічні, ГТКН	Синдром Драве	Дебют – CBZ пізніше переведений на VPA+LEV	РАС, затримка мови, порушення ходи
52	д	SCN1A	c.4224G>A (p.Trp1408*)	міс	гетерозиготна	8	Норма	Норма	Фебрильні, геміклонічні, ГТКН	Синдром Драве	VPA25 мг/кг, TPR8 мг/кг, CZP	РАС, затримка мови, порушення
53	x	SCN1A	C.2324 C>T (p.Ala775Val)	міс	гетерозиготна	3	Вогнища гліозу у білій речовині потиличних ділянок	FIRDA, гострі хвилі, комплекси спайк–повільна хвиля в лобних відведеннях справа та парасагітально потім мультифокальна	Фокальні клонічні фебрильні, абсанси, фебрильні	Синдром Драве	ESM+LEV ремісія більше 3 міс.	РАС, інтелектуальна недостатність

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
54	д	SCN1A	c.5782C>A, (p.Arg1928Ser)	міс	гетерозиготна	4	Норма	Спалах–пригнічення, акцент в лобних відведеннях зліва	Тонічні, геміклонічні	Синдром Драве	VPA30 мг/кг, LEV 80 мг/кг, CLB	РАС, інтелектуальна недостатність
55	х	SCN2A	SCN2A c.1497del (p.Glu500Serfs*2)	дел	гетерозиготна	8	Одиничне вогнище ішемічного генезу у білій речовині тім'яної частки	Ліва скронева	ГТКН, тонічні, фебрильні.	PIEE тип 11	VPA 30 мг/кг LEV 40 мг/кг	РАС
56	д	SCN2A	1526A>G (p.Lys509Arg)	міс	гетерозиготна	4	Гіпоплазія МТ	Спалах–пригнічення ліва лобна	Міоклонічні, фокальні, фебрильні	PIEE тип 11	OXC 20 мг/кг	РАС, інтелектуальна недостатність
57	х	SCN2A	c.708del (p.Ile237fs)	дел	гетерозиготна	5	Вогнища ішемії у білій речовині	Спалах–пригнічення ліва скронева	Міоклонічні, геміклонічні	PIEE тип 11	VPA 20 мг/кг, ZNS 5 мг/кг	РАС
58	д	SCN1B	c.785G>T (p.Cys262Phe)	міс	гетерозиготна	6	Аномалії Арнольда–Кіарі, тип І. Гіперплазія мозочка, дисгенезія задніх відділів мозолистого тіла,	Гіпрсаритмія, потім мультифокальна	ГТКН	PIEE тип 52	VPA 20 мг/кг, LEV 20 мг/кг	РАС, ЗПР
59	х	SPTAN1	c.2108C>T (p.Ser703Leu)	міс	гомозиготна	8	Вогнища гліозу у тім'яно–скроневих частках	Ліва лобна	ІС	PIEE тип 5	LEV 30 мг/кг, АКТГ	РАС, інтелектуальна недостатність
60	х	SLC16A2	c.731T>A (p.Met244Lys)	міс	гетерозиготна	6	Атрофічні зміни білої речовини	Ліва лобна	Фокальні, міоклонічні	Синдром Алана–Херндона–Дадлі (Х-сцеплений)	LEV 30 мг/кг,	Спастичний тетрапарез, інтелектуальна недостатність, мікроцефалія

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
61	х	SLC16A2	c.731T>A (p.Met244Lys)	міс	гетерозиготна	5	Атрофічні зміни білої речовини	Ліва лобно–скронева	Фокальні, міоклонічні	Синдром Алана–Херндона–Дадлі (X-сцеплений)	LEV 30 мг/кг, VPA 20 мг/кг	Спастичний тетрапарез, інтелектуальна недостатність, мікроцефалія
62	д	SYNJ1	c.3214T>C (p.Ser1072Pro)	міс	гомозиготна	6	Атрофічні зміни півкуль мозку. Лісенцефалія	Гіпсаритмія, потім мультифокальна	ІС, складні фокальні	PIEE тип 53	VGB 100 мг/кг, CLZ 1 мг/кг	РАС, ЗПР
63	д	SYNJ1	Exon 12, c.1532A>G (p.Lys511Arg)	міс	гомозиготна	7	Збільшення обсягу білої речовини півкуль мозку. Кіста прозорої перетинки	Ліва лобна.	Міоклонічні	PIEE тип 53	LEV 40 мг/кг, CLZ 1 мг/кг	ЗПР
64	д	SYNJ1	c.3487C>G (p.Gln1163Glu),	міс	гомозиготна	8	Вогнища дисмієлогенного походження у білій речовині правої лобної частки	Ліва скронева	Фокальні, міоклонічні	PIEE тип 53	LEV 40 мг/кг, VPA 30 мг/кг	РАС, ЗМР
65	д	SYNGAP1	c.509+1G>T (Splicedonor)	сплайс-донор	гетерозиготна	9	Норма	Генералізована з акцентом в лобних відведеннях зліва	ГТКН, абсанси, атонічні	Генералізована епілептична та розвиткова енцефалопатія	VPA 30 мг/кг. TPR 5 мг/кг	РАС
66	д	SYNGAP1	c.2864C>T (p.Ser955Phe)	міс	гомозиготна	7	Розширення САП, множинні вогнища астрогліозу у білій речовині	Генералізована на з акцентом в лобно–скроневиx відведеннях зліва	Атон., міоклонічні ГТКН	Генералізована епілептична та розвиткова енцефалопатія	VPA 30 мг/кг. LEV, 40 мг/кг, CBZ 5 мг/кг	Затримка стато–кінестичного розвитку, РАС
67	х	SZT2	c.8489G>A (p.Arg2830Gln)	міс	гомоз.	7	Норма	Ліва скронева	Абсанси, міоклонічні	PIEE тип 18	LEV 40 мг/кг	ЗПР

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
68	х	SZT2	c.2083C>T (p.His695Tyr)	міс	гомо зигот на	3	гіпоплазія МТ	Ліва лобна	Абсанси	PIEE тип 18	LEV 30 мг/кг	ЗПР
69	х	TSC1	C.7702+2T>C –	міс	гетер озигот на	3	Вентрикулодилатація, розширення САП, кортикальні туберси	Права лобна, ліва лобна	ІС	Туберозний склероз	VGB 100 мг/кг, АКТГ	РАС, ЗПР
70	х	TSC1	c.733C>T (p.Arg245Ter)	міс	гетер озигот на	5	Кортикальні туберси	Гіпсаритмія потім скронево– тім'яні відведення зліва +білатерально	ІС, складні фокальні, вторинно генералізовані	Туберозний склероз	VPA– 20 мг/кг, VGB 156,7 мг/кг, TPR 11,7мг/кг.	РАС
71	д	TSC1	(c.671T>G (p.Met224Arg)	міс	гетер озигот на	6	Кортикальні та субепендимальні туберси	Гіпсаритмія	ІС, ГТКН, складні фокальні	Туберозний склероз	VGB 100 мг/кг + дексаметаз он	РАС
72	х	TSC1	C.7702+2T>C –	міс	гетер озигот на	5	Множинні кортикальні туберси	Гіпсаритмія потім мультифокальна	ІС, абсанси	Туберозний склероз	VGB 100 мг/кг	РАС, когні– тивний дефіцит
73	д	TSC1	c.*4631del	дел	гетер озигот на	4	ФКД тип 2, правої лобної частки, кортикальні туберси	Модифікована гіпсаритмія	ІС, фокальні, міолон	Туберозний склероз	VGB 100 мг/кг, преднізолон 2 мг/кг	Затримка стато–кіне– тичного розвитку, РАС
74	х	TSC2	c.2191del (p.Asp731Thrfs*4 0)	дел	гетер озигот на	11	Множинні субкортикальні гамартоми, субепендемiальні вузли	Гіпсаритмія, права лобна.	ІС	Туберозний склероз	VGB 100 мг/кг, LEV 40 мг/кг	РАС, інте– лектуальна недостат– ність
75	д	TSC2	c.2101del (p.Asp731Thrfs*4 0)	дел	гетер озигот на	5	Кортикальні, субкортикальні, субепендимальні туберси	Спалях– пригнічення центрально– скроневи справа+ білатерально	ІС, міоклонічні	Туберозний склероз	VGB 100 мг/кг	ЗПР

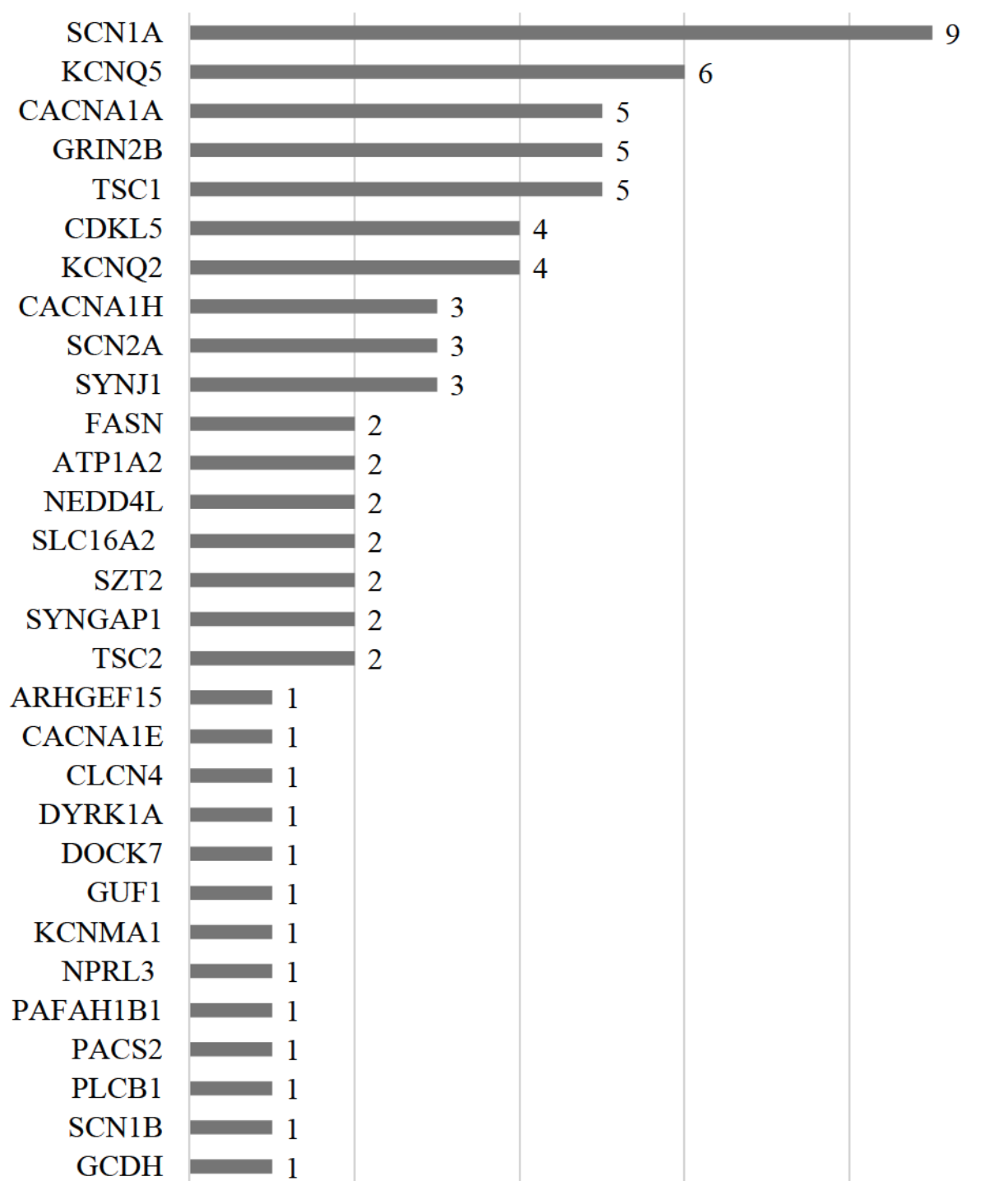


Рис. 3.4. Розподіл патогенних варіантів генів у дітей групи I за частотою (абс. ч)

- а) калієві канали – 11 дітей (KCNQ5 – 4, KCNQ2 – 4, KCNQ1 – 2, KCNMA1 – 1);
- б) натрієві канали – 13 дітей (SCN1A – 9, SCN2A – 3, SCN1B – 1);
- в) кальцієві канали – 9 (CACNA1A – 5, CACNA1H – 3, CACNA1E – 1);
- г) натрієві та калієві канали – 2 (ATP1A2 – 1, ATP1A3 – 1);
- д) хлорні канали – 1 (CLCN4 – 1).
- 4) гени, що впливають на синтез та репарацію ДНК та РНК – 5 (SYNJ – 3, SZT2 – 2);
- 5) гени, що впливають на органели та внутрішньоклітинні мембрани – 5 (NEDD4L – 2, PACS2 – 1, SPTAN1 – 1, GUF1 – 1);
- 6) гени, що впливають на ріст та розвиток нейронів – 7 (CDKL5 – 4; ARX – 1, PAFAH1B1 – 1, DOCK7 – 1);
- 7) гени, що кодують внутрішньоклітинні ферменти – 6 (FASN – 3, SLC16A2 – 2, DYRK1 – 1).

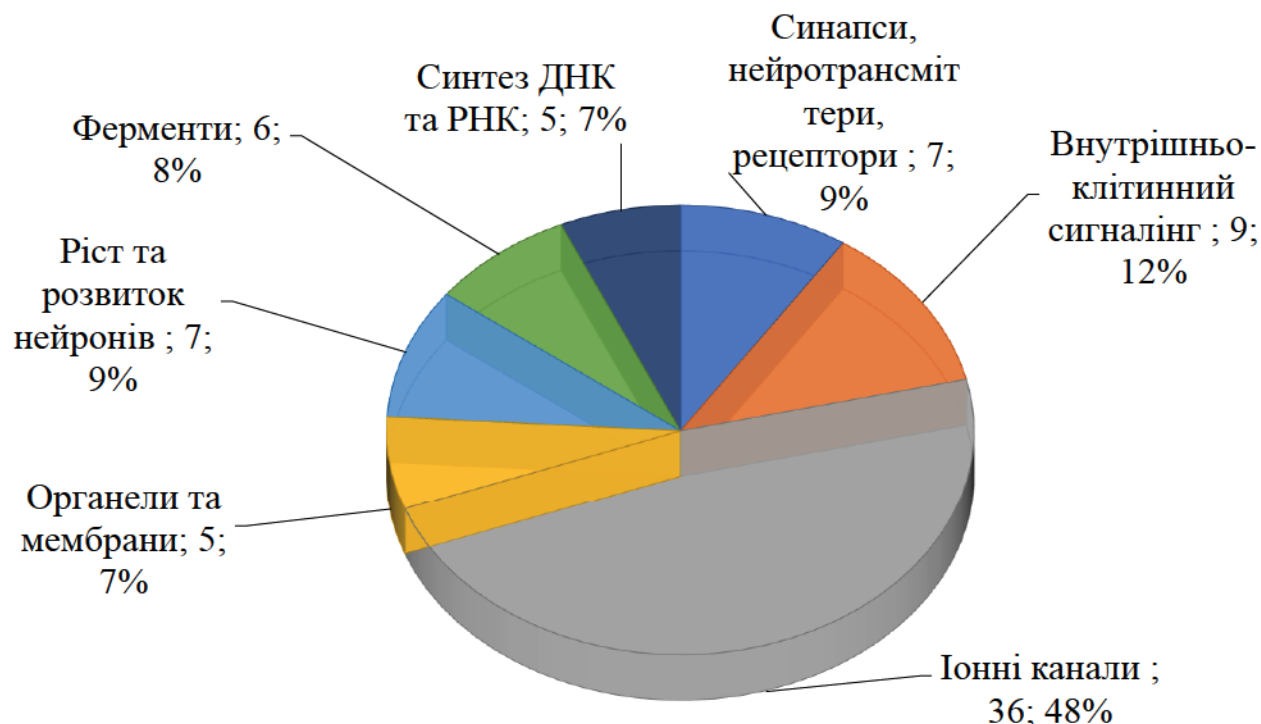


Рис. 3.5. Розподіл за функціям патогенних варіантів генів, виявлених у дітей з групи I

Виявлено наступні патогенні варіанти: 60 точкових міссенс–мутацій (80,0 %), 10 (13,3 %) делецій всередині рамки зчитування (in-frame deletion variants), 4 дуплікації (5,3 %). У однієї дитини було виявлено варіант c.509 p1G>A в інтроні 5 гену SYNGAP1. Мутація була розташована у локусу донору сплайсінга, та вірогідно призводила до порушення сплайсінгу РНК. Дана мутація не була раніше зареєстрована в базах мутацій Clin Var, dbSNP147, 1000 Genomes Project та Human Genetic Variation Database.

За типом епілептичних нападів обстежені діти були розподілені наступним чином: міоклонічні напади – 28 дітей (37,3 %), фокальні клонічні – 25 (33,3 %), ГТКН – 21 (28,0 %), епілептичні спазми – 15 дітей (20,0 %), абсанси – 8 дітей (10,6 %), атонічні та тонічні – по 5 дитини (6,7 %). При цьому у однієї дитини могли поєднуватися одночасно кілька видів нападів. Всього у 46 дітей (61,3 %) відмічалось більше одного типу нападів. У 10 (13,3 %) дітей відмічалася індукція нападів гіпертермією.

За встановленим діагнозом обстежені діти були розподілені наступним чином: рання РІЕЕ – 28 дітей (37,3 %), синдром інфантильних спазмів – 12 дітей (16,0 %), синдром Драве – 9 дітей (12,0 %), міоклонічна епілептична енцефалопатія – 7 дітей (9,3 %), комплекс туберозного склерозу – 7 дітей (9,3 %), синдром Аллана–Херндона–Дадли – 2 дитини (2,6 %), альтернуюча геміплегія – 2 дитини (2,6 %), нейрометаболическі ЕЕ – 8 дітей (10,6 %).

За даними відео–ЕЕГ-моніторингу під час нічного сну міжіктальні зміни на ЕЕГ були виявлено наступні: фокальні епілептиформні зміни у 21 дітей (28,0 %), мультифокальні зміни у 16 дітей (21,3 %), гіпсаритмія – у 15 дітей (20,0 %), генералізована епілептиформна активність – у 10 дітей (13,3 %), патерн «спалах–пригнічення» – у 10 дітей (13,3 %). У 3 дітей (4,0 %) ЕЕГ-моніторинг не виявив епілептиформних змін.

Домінуюча локалізація епілептиформних змін на ЕЕГ у дітей була наступною: лобні долі – 31 дітей (41,3 %) (ліва лобна – 22 дитини, права – 9 дітей), скроневі – 26 дітей (34,6 %) (ліва – 14 дітей, права – 12 дітей), тім'яні

– 4 дитини (5,3 %), потилична – 2 дитини (2,6 %). У 12 дітей (16,0 %) домінуючу локалізацію епілептиформних змін на ЕЕГ встановити не вдалося.

За показником SWI усі обстежені діти були розподілені наступним чином:

- 1) SWI < 50 % – 14 дітей (18,7 %);
- 2) SWI від 50 % до 85 % – 35 дітей (46,7 %);
- 3) SWI > 85 % – 26 дітей (34,7 %).

У обстежених дітей були виявлені наступні зміни головного мозку за даними МРТ: дифузні зміни у білій речовині великих півкуль – 13 дітей (17,3 %), вогнищеві зміни у білій речовині – 29 дітей (38,7 %), серед яких у 10 дітей (13,3 %) переважали вогнищеві зміни у лобних частках, у 6 (8,0 %) – у тім'яних частках, у 4 (5,3 %) – у скроневих частках, у 3 (4,0 %) – у потиличних частках, та у 6 (8,5 %) дітей – у перивентрикулярних відділах.

Атрофічні зміни кори головного мозку відмічалися у 11 (14,7 %) дітей, серед яких у 4 дітей (5,3 %) переважали атрофічні зміни лобних ділянок, по 1 дитині (1,3 %) – тім'яних та скроневих частках, у 5 дітей (6,7 %) – дифузні атрофічні зміни великих півкуль мозку. Розширення САП відмічалось у 7 дітей (9,3 %), а розширення бічних шлуночків у 9 дітей (12,0 %). У 8 дітей (10,7 %) виявлені кісти пієнальної залози, у 1 дитини було виявлено кісту кишені Ратке та у 1 дитини ретроцеребелярна кіста.

Вроджені вади головного мозку виявлені у 10 дітей (13,3 %), серед яких аномалія Арнольда Кіарі – у 3 дітей (4,0 %), аномалія Денді–Уокера – у 3 (4,0 %), ФКД – у 2 дітей (2,7 %), перивентрикулярна гетеротопія – у 1 дитини, дифузна лісенцефалія – у 1 дитини. МР-ознаки комплексу туберозного склерозу у вигляді кортикальних та субкортикальних гамартом, субependимальних вузлів виявлено у 7 (9,36 %) дітей.

Гіпоплазію МТ діагностовано у 11 дітей (14,78 %), гіпоплазію мозочка – у 3 дітей (4,0 %), по 1 дитині мали гіпоплазію лівої скроневої частки та потиличних ділянок. Загальна поширеність структурних змін головного мозку

становила 86,7 % (65/75). У 10 дітей (13,3 %) патологічних змін головного мозку не виявлено.

Неврологічний огляд з метою оцінки стато–кінетичного та психо–мовного розвитку, та скринінг симптомів РАС з використанням тестів CARS та АТЕК проводився всім дітям двічі у віці 18 та 24 міс. Дані неврологічного огляду та скринінгу РАС наведені у таблиці 3.12.

Встановлено, що частота симптомів РАС у віці 18 міс. становила 45,3 % (34/75) та зросла до 69,3 % (52/75) у віці 24 місяці ($p<0,05$). Натомість, частота ізольованої затримки мовного розвитку без проявів РАС становила 41,3 % (31/75) та зменшилася до 17,3 % (13/75) у віці 24 місяців ($p<0,05$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Результати неврологічного огляду та скринінгу РАС у обстежених дітей у віці 18 та 24 місяців, абс.ч (%)

Психоневрологічні розлади	Кількість дітей		P Value	χ^2
	у 18 місяців	у 24 місяці		
РАС	34 (45,3)	52 (69,3)	0,0148	5,941*
Загальна затримка розвитку	44 (58,7)	32 (42,7)	0,1373	2,208
Когнітивний дефіцит	30 (40,0)	34(44,0)	0,8354	0,043
Затримка мовного розвитку	31 (41,3)	13 (17,3)	0,0080	7,032*
Атаксія	30 (40,0)	14 (18,7)	0,0135	6,099*
Спастичність	11 (14,7)	12 (16,0)	0,7877	0,073
Мікроцефалія	8 (10,7)	6 (10,3)	0,7604	0,093

Даний факт можна пояснити тим, що у частини дітей у віці 18 міс, симптомокомплекс РАС ще не повністю сформувався, та проявлявся лише затримкою мовного розвитку. Однак до віку 24 міс у цих дітей

відбувалося наростання симптомів характерних для РАС, а саме дефіциту комунікативних та соціальних навичок, поява стереотипної поведінки. Таким чином у дітей з ЕЕ з початком нападів до 1 р (група І) частота розвитку РАС є високою у віці 18 міс (45,3 %) та збільшується у віці від 24 міс (69,3 %).

Частота загальної затримки розвитку, що включає дефіцит моторних, координаторних, мовних та комунікативних навичок становила 58,7 % (44/75) у віці 18 міс однак зменшилася до 42,7 % (32/75) у віці 24 міс. Таким чином у частини дітей відбувається покращення стато–кінетичного розвитку до віку 24 місяці, та зменшення частоти загальної затримки розвитку.

Для встановлення зв'язку між домінуючим типом епілептичних нападів та ризиком розвитку РАС у 24 міс, проводився розрахунок відносного ризику (RR) (табл. 3.13). Виявлено позитивний зв'язок між розвитком РАС у 24 міс та наявністю у дитини міоклонічних нападів (RR=1,26) та інфантильних спазмів (RR=1,44).

Таблиця 3.13

Відносний ризик розвитку РАС у віці 24 місяці у дітей з різними типами епілептичних нападів

Домінуючий вид нападів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 місяці		Відносний ризик (RR)	Нижня межа 95 % довірчого інтервалу (CI)	Верхня межа 95 % довірчого інтервалу (CI)
		n	%			
Міоклонічні	28	23	82,1	1,26*	0,91	1,75
Фокальні	25	14	56,0	0,78	0,48	1,28
ГТКН	21	12	57,1	0,73	0,43	1,25
Інфантильні спазми	15	15	100,0	1,44*	1,06	1,94
Абсанси	8	4	50,0	0,85	0,41	1,79

Примітка: * – наявність позитивного взаємозв'язку.

Проведено визначення відносного ризику розвитку РАС у віці 24 місяці в залежності від функцій уражених генів (таблиця 3.14).

Таблиця 3.14

**Відносний ризик розвитку РАС у дітей з ЕЕ в залежності
від функцій порушених генів**

Тип генів	Кіль- кість дітей	Частота РАС у 24 місяці		Відносний ризик (RR)	Нижня межа 95 % довірчого інтервалу (CI)	Верхня межа 95 % довірчого інтервалу (CI)
		n	%			
Синапси, нейротрансмітери, рецептори	7	7	100,0	1,5*	1,24	1,81
Внутрішньо- клітинний сигналінг	9	6	66,7	0,84	0,49	1,45
Іонні канали	36	30	83,3	1,32*	0,94	1,85
Синтез та репарація ДНК та РНК	5	2	40,0	0,47	0,09	2,35
Органели та внутрішньоклітинні мембрани	5	3	57,1	0,81	0,42	1,58
Ріст та розвиток нейронів	7	5	71,4	0,96	0,53	1,74
Внутрішньо- клітинні ферменти	6	2	33,3	0,47	0,09	2,35

Примітка:* – наявність позитивного взаємозв'язку.

Встановлено, позитивний зв'язок між наявністю у дитини патогенних варіантів у генах, що відповідають за функціонування іонних каналів (RR=1,32), а також за роботу синапсів, нейротрансмітерів та рецепторів (RR=1,5) та розвитком РАС у 24 міс. Зокрема, в підгрупі дітей, з мутаціями генів, відповідальних за функціонування синапсів, нейротрансмітерів та рецепторів було 5 дітей з мутаціями гену GRIN2B, який кодує є NR2B–

субодиницю глутаматного NMDA–рецептора, та 2 дитини з мутаціями гену SYNGAP1, який кодує Білок 1, що активує синаптичну Ras GTPase, також відомий як синаптичний Ras–GAP 1 [298]. Усі діти з даної підгрупи мали клінічні прояви РАС у віці 24 місяці.

Серед 36 дітей, у яких виявлено патогенні варіанти генів, які впливають на функціонування іонних каналів 83,3 % (30/36) мали прояви РАС у віці 24 місяці. Таким чином діти з ЕЕ та патогенними варіантами, генів іонних каналів мають підвищений ризик розвитку РАС у віці 24 місяці.

Таким чином ЕЕ з дебютом епілептичних нападів на 1–му році життя характеризуються значною фенотиповою та генотиповою неоднорідністю. У 61,3 % обстежених дітей поєднувалося одночасно кілька типів епілептичних нападів, однак домінуючими типами нападів були міоклонічні (37,3 %) та фокальні клонічні (33,3 %). За даними відео–ЕЕГ-моніторингу у обстежених дітей домінували міжіктальні фокальні (28,0 %), та мультифокальні (21,3 %) епілептиформні зміни, переважно у лобних (41,3 %) та скроневих (34,6 %) частках. Структурні зміни головного мозку за даними МРТ виявлені у 86,7 % в т.ч. вогнищеві зміни у білій речовині головного мозку відмічалися у 39,7 %, дифузні зміни у білій речовині виявлено у 17,3 %, атрофічні зміни кори головного мозку відмічалися у 14,7 %, ВВР головного мозку у 13,3 %.

У обстежених дітей з початком нападів на першому році життя було виявлено патогенні варіанти 33 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за функцію іонних каналів (48,0 %) та внутрішньоклітинних сигнальних систем (12,0 %).

Симптоми РАС у віці 18 місяців мали 45,3 % дітей, а у віці 24 місяці – 69,3 % дітей. Натомість частка дітей, що мали загальну затримку розвитку, становила 58,6 % у віці 18 міс, однак зменшилася до 42,7 % у 24 міс. У дітей з наявністю в анамнезі міоклонічних нападів (RR=1,26) та інфантильних спазмів (RR=1,44) виявлено високий ризик розвитку РАС у 24 місяці. Встановлено,

позитивний зв'язок між наявністю у дитини мутацій у генах, що відповідають за функціонування іонних каналів ($RR=1,32$), а також за роботу синапсів, нейротрансмітерів та рецепторів ($RR=1,5$) та розвитком РАС у 24 місяці.

3.3. Клініко–діагностична оцінка стану нервової системи дітей з епілептичними енцефалопатіями, які мали дебют нападів у віці після 1 року

Проведено комплексне клініко–нейрофізіологічне та молекулярно–генетичне обстеження 44 дітей з групи II. Серед обстежених дітей було 18 (40,9 %) хлопчиків та 26 (59,1 %) дівчаток. Середній вік дітей з групи II становив ($14,5 \pm 0,63$) міс.

Дебют нападів у обстежених дітей відбувався у віці від 12 місяців до 24 міс. Середній вік дебюту становив ($13,5 \pm 1,01$) міс, а середній вік проявів затримки розвитку ($14,7 \pm 1,33$) міс. У 31 дитини (70,4 %) початок нападів відбувся до 18 міс, у 13 дитини (29,3 %) дебют нападів відбувався у віці від 18 місяців до 24 місяців.

Результати комплексного клініко–інструментального та генетичного обстеження дітей групи II наведені у таблиці 3.15.

У обстежених дітей з групи II було виявлено патогенні варіанти 28 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів MECP2 (5/44), DEPDC5 (5/44), UBEA3A (3/44), SYNGAP1 (3/44), NEDD4L (2/44), NPRL3 (2/44), POLG (2/44), SPATN1 (2/44) та ін. (рис. 3.6).

В результаті аналізу отриманих даних генетичного обстеження методом NGS, отримано наступний розподіл патогенних варіантів за функціями ураженого гену:

Таблиця 3.15

Результати комплексного клініко–інструментального та генетичного обстеження дітей групи II (n=44)

№	Стать	Ген	Мутація	Тип мутації	Форма мутації	Вік початку нападів (міс)	MPT	Домінуючий фокус на ЕЕГ	Епілептичні напади	Діагноз	Терапія	Розвиток у 24 місяці
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1.	х	ADSL	c.340T>C (p.Tyr114His)	міс.	гомоз	14	Аномалія Денді Уокера, гіпоплазія МТ	Ліва скронева	ГТКН, складні фокальні	Дефіцит аденілосукцинат–ліази	LEV 45 мг/кг, уридин, D–рибоза	РАС, гіпотонія, затримка стато–кінетичного розвитку
2.	х	CHRNA2	c.740G>A (p.Cys247Tyr)	міс.	гетерозиготна	14	Розширені простори Вірхова–Робіна дифузно, порожнина Верге, кіста шишкопод. залози	Ліва лобна	Складні фокальні	Аутосомно–домінантна нічна лобна епілепсія	TPR 5 мг/кг	ЗМР
3	д	CLCN4	c.2003T>C (p.Ile668Thr)	міс.	гетерозиготна	14	ПВЛ, вогнища гліозу у скроневих та тім'яних долях	Гіпсаритмія Мультифокальні	Міоклонічні, атонічні	Синдром Raynaud–Claes, ЕЕ	VPR 30 мг/кг, LTG5 мг/кг	РАС, затримка стато–кінетичного розвитку, атаксія, інтелектуальна недостатність
4	д	CNTN2	c.1292C>G (p.Ala431Gly)	міс.	гетерозиготна	12	Вогнища дисмієлогенного походження у скроневих, тім'яних та перивентрикулярних частках	Генералізовані спалахи, права лобна	Міоклонічні	Міоклонічна ЕЕ	LEV 30 мг/кг	РАС

Продовження таблиці 3.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
5	д	CTNNB1	c.366_367insT (p.Gln123Serfs*5)	інсерція	гетерозиготна	24	Арахноїдальна кіста лівої скронево–полюсної частки	Права лобна	Прості та складні фокальні, вторинні білатеральні тоніко–клонічні	ЕЕ зі спастичною диплегією та порушенням зору		Затримка стато–кінетичного та психомовного розвитку
6	х	DEPDC5	c.1936A>G (p.Ser646Gly)	міс.	гетерозиготна	18	Вогнища гліозу у лобних частках	Ліва лобна	Фокальні	Фокальна ЕЕ з варіабельним фокусом	TPR 5 мг/кг, ZNS 10 мг/кг	РАС, геміпарез
7	х	DEPDC5	c.1550G>A (p.Arg517Lys)	міс.	гетерозиготна	20	Вогнища гліозу у лобних частках	Ліва лобна	Складні фокальні, вторинно ГТКН	Фокальна ЕЕ з варіабельним фокусом	VPA 30 мг/кг, ZNS 10 мг/кг	ЗПМР
8	х	DEPDC5	c.1325–1G>A	міс. (Splice assessor),	гетерозиготна	22	Кіста епіфіза, гіпоплазія черва мозочка	Ліва скронева.	Фокальні	Фокальна ЕЕ з варіабельним фокусом	LSM 5 мг/кг	РАС, затримка моторного розвитку
9	х	DEPDC5	c.1936A>G (p.Ser646Gly),	міс.	гетерозиготна	16	Норма	Права скронева	Фокальні	Фокальна ЕЕ з варіабельним фокусом	LEV 30 мг/кг	Затримка розвитку мови, РАС
10	х	DEPDC5	c.336_337del (p.Asp113fs)	делеція	гетерозиготна	13	Вогнища гліозу у лобних частках	Права скронева	Фокальні	Фокальна ЕЕ з варіабельним фокусом	LEV 30 мг/кг	Затримка розвитку мови, РАС
11	д	DOCK7	c.6265G>T (p.Glu2089Ter)	міс.	гомоз.	15	Вогнища гліозу у лобних частках	Права лобна	Фокальні, міоклонічні	ЕЕ тип 23	VPA 35 мг/кг, LEV 40 мг/кг	Затримка стато–кінетичного розвитку, РАС
12	д	IER3IP1	c.32C>T (p.Ala11Val)	міс.	гомозиготна	12	Мікроцефалія, гіпоплазія МТ	Ліва скронева	Фокальні, вторинні білатеральні тоніко–клонічні	Аутосомно–рецесивна ЕЕ з мікроцефалією	VPA 35 мг/кг, LEV 40 мг/кг	Затримка стато–кінетичного розвитку, РАС

Продовження таблиці 3.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
13	х	IFIH1	c.1306+6T>C	міс. (Intro nic)	гомо зігот на	14	Кальциноз базальних гангліїв	Ліва лобна.	Міоклонічні	Синдром Айкарді– Гутьєреса	VPA 35 мг/кг, LTG 5 мг/кг, метіпред	Затримка стато– кінетичног о розвитку, РАС
14		KCNMA1	NM_001161352.2 (KCNMA1) c.771_773delCG TinsGTC, c.770_771delCC	Тип: INDE L, fraim eshift rs367 6422 41 Пато генн ий (пред икція)*	гетер озигот на	23	Норма	Генералізована з акцентом у лобних частках	Білатеральні тонічні, абсанси	Пароксизмаль– на некінезі– генна дискін– езія, тип 3, з генералізова– ною епілепсією	OCZ 20 мг/кг	Затримка мови
15	д	MECP2	c.502C>T (p.Arg168*) – гет.	міс.	гетер озигот на	12	Норма	Ліва лобна	ГТКН, фокальні, міоклонії, абсанси	Синдром Ретта	VPA 30 мг/кг, LEV 20 мг/кг	РАС, атаксія
16	д	MECP2	c.27– 12521_*5072del	дел.	гетер озигот на	13	Гіпоплазія МТ, розширення САП	Ліва скронева	ГТКН, абсанси, міколонії	Синдром Ретта	VPA 30 мг/кг, LEV 20 мг/кг, TPR 5 мг/кг	РАС, атаксія
17	д	MECP2	c.316C>T (p.Arg106Trp)	міс	гетер озигот на	12	Атрофічні зміни, розширення БШ	Генералізована	Абсанси, тонічні	Синдром Ретта	VPA 30 мг/кг	Атаксія, ЗІПР

Продовження таблиці 3.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
18	д	MECP2	(дуплікація)	дуплікація		13	Мікроангіопатія білої речовини дифузно, атрофічні зміни	Мультифокальна	Атонічні	Синдром дуплікації MECP2	VPA 30 мг/кг, TPR 3мг/кг	PAC, затримка мови
19	д	MECP2	c.316C>T (p.Arg106Trp)	міс	гетерозиготна	12	Атрофічні зміни, гіпоплазія МТ	Генералізована	Абсанси, ГТКН, еп. Спазми,	Синдром Ретта	VPA 30 мг/кг	PAC, атаксія, тремор, порушення ходи, інтелектуальна недостатність
20	д	NEDD4L	c.58C>T (p.Arg20Cys)	міс.	гетерозиготна	9	Перивентрикулярна гетеротопія	Ліва скронева	ГТКН, фокальні	Аутосомно-домінантна PEE з перивентрикулярною гетеротопією	VPA 30 мг/кг	ЗМР
21	д	NEDD4L	c.22C>T (p.Pro8Ser)	міс.	гомозиготна	10	Атрофічні зміни кори скроневої і лобної ділянок півкуль мозку, перивентрикулярна гетеротопія	Права лобна	Фокальні	Аутосомно-домінантна PEE з перивентрикулярною гетеротопією	LEV 30 мг/кг	ЗМР
22	х	NPRL3	c.1484G>A (p.Arg495His)	міс.	гетерозиготна	14	Вогнища гліозу у лобних долях, перивентрикулярна гетеротопія	Ліва лобна	Фокальні, ГТКН, тонічні	ЕЕ з варіабельним фокусом	VPA 30 мг/кг, VGB 100 мг/кг	ЗПМР
23	х	NPRL3	c.1610G>A (p.Arg537His)	міс.	гетерозиготна	17	Вогнища гліозу у лобних, скроневої та тім'яних долях	Мультифокальна, ліва лобна	Фокальні, ГТКН	ЕЕ з варіабельним фокусом	OXP 20 мг/кг, LEV 30 мг/кг	Затримка статокіне-тичного розвитку, PAC

Продовження таблиці 3.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
24	д	NPC1	NPC1 c.2196dup (p.Pro733Serfs*10) NPC1 c.3019C>G (p.Pro1007Ala)	Дуплікація + місценс	Комп аунд генет розигота	23	Атрофічні зміни білої речовини, переважно у тім'яно-потиличних відведеннях, розширення БШ	Права лобна	ГТКН	Хвороба Німана–Піка, тип 1С	VPA 20 мг/кг	Атаксія, тремор інтелекту–альна недостатність
25	х	PACS2	, c.1925C>T (p.Thr642Met)	міс.	гетерозиготна	12	Аномалія Денді–Уокера, гіпоплазія потиличних долей	Гіпсаритмія потім Ліва скронева	Міоклонічні, ГТКН	PIEE тип 66	VGB 100 мг/кг, LEV 30 мг/кг	РАС, інтелекту–альна недостатність
26	х	PRICKLE 1	c.2216C>T (p.Ser739Phe) –	міс.	гетерозиготна	16	Атрофічні зміни білої речовини	Ліва лобна частка, потім генералізована	Складні абсанси, міоклонічні	Прогресуюча міоклонус–епілепсія з атаксією	LEV 40 мг/кг	РАС, інтелекту–альна недостатність, атаксія, тремор
27	д	PRICKLE 2.	c.1169G>A (p.Arg390Gln)	міс.	гетерозиготна	13	Атрофічні зміни головного мозку Гіпоплазія мозочку	Права скронева, генералізована	Фокальні, міоклонічні	Аутосомно–домінантна прогресуюча міоклонічна епілепсія	LEV 30 мг/кг, VPA 30 мг/кг.	РАС, інтелекту–альна недостатність, атаксія, тремор
28	х	POLG	c.1760C>T (p.Pro587Leu); c.A2591T:p.N864I	міс.	Комп аунд гетерозигота	12	Множинні вогнища ішемії, гіпоплазія білої речовини, розширення БШ	Мультифокальна, гіпсаримія	Фокальні, міоклонічні	Синдром Альперса	PGB 2,5 мг/кг; LEV 30 мг/кг; CLO 2 мг/кг, PGB 5 мг/кг	Інсульт–подібні епізоди, геміпарез, атаксія, тремор, кіркова сліпота

Продовження таблиці 3.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
29	д	POLG	POLG c.1760C>T p.(Pro587Leu), c.752C>T p.(Thr251Ile)	міс.	Комп аунд гетер озигот а	13	Ознаки лейкодистрофії, атрофічного процесу головного мозку, розширення БШ	Ліва лобна	Фокальні, міоклонічні абсанси	Синдром Альперса	LEV 30 мг/кг, CLO 2 мг/кг	Атаксія, тікоїдний гіперкінез обличчя та кінцівок, втрата раніше здобутих навичок.
30	д	PEX26.	c.292C>T (p.Arg98Trp) (homozygous),	міс.	гомо зігот на	14	Дифузне ураження білої речовини головного мозку, розширення БШ	Мультифокальна	ГТКН, міоклонічні, атонічні	Синдром Цельвегера	ГТКН, міоклон.	Спастичний й тетрапарез, деменція, атрофія зорових нервів
31	х	PTEN	c.23_24insGGCT TTCTTTGAT p p.(Ile8Metfs*7)	міс.	гетер озигот на	19	Кальциноз базальних гангліїв, макроцефалія, розширення САП, гіпоплазія МТ, гіпоплазія черва мозочка, кіста епіфіза	Ліва лобна	Міоклонічні, ГТКН, тонічні	Синдром макроцефалії– аутизма, Cowden syndrome–1		РАС, атаксія; Затримка великої моторики. Міжпадо ва епіле–птиформна активність; Моторна затримка; М'язова слабкість міопатія; Макроцефа лія

Продовження таблиці 3.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
32	x	RYR3	c.3124C>T (p.Arg1042Cys)	міс.	гомоз .	28	Норма	Ліва лобна	Скл. фокальні, вторинні білатеральні тоніко– клонічні	Епілептична енцефалопатія	LTG 10 мг/кг	РАС, ЗМР
33	x	RHOBTB2	c.835G>T (p.Ala279Ser),	міс.	гетер озиг тна	3	Варіант аномалії Денді– Уокера.	Спалах– пригнічення потім гіпсаритмія	Міоклонічні	PIEE тип 64	VGB 50 мг/кг, CLZ 2 мг/кг	РАС, ЗМР
34	д	SPTAN1	c.4678G>A (p.Val1560Met)	міс.	гетер озиг тна	15	Гіпомієлінізація великих півкуль, аномалія Арнольда– Кіарі	Гіпсаритмія, права лобна	Фокальні	PIEE тип 5	VPA 30 мг/кг, VGB 80 мг/кг	ЗМР
35	x	SPTAN1	c.2108C>T (p.Ser703Leu)	міс..	гетер озиг тна	14	Вогнища гліозу у тім'яно–скроневи х частках	Гіпсаритмія, лобні	Епілептичні спазми, тонічні	PIEE тип 5	VGB 100 мг/кг, DEX	РАС, ЗІП
36	x	STRADA	c.919G>A (p.Ala307Thr)	міс.	гетер озиг тна	16	Збільшення розмірів білої речовини макроцефалія	Ліва скронева	ГТКН, фокальні	ЕЕ з мегален– цефалією	VPR 30 мг/кг, TPR 5 мг/кг	РАС, макроцефа лія
37	x	SYNGAP1	c.2864C>T (p.Ser955Phe)	міс.	гетер озиг тна	15	Атрофічні зміни білої речовини	Права лобна	Атонічні, абсанси	ЕЕ з інтелекту– альною недостатністю тип 5	VPR 30 мг/кг, LEV 20 мг/кг	РАС
38	д	SYNGAP1	c.509+1G>T(Spli cedonor)	міс.	гетер озиг тна	19	Норма	Генералізована з акцентом в лобних відведеннях зліва	Атонічні, абсанси	ЕЕ з інтелекту– альною недостатністю тип 5	VPA 30 мг/кг. LEV,40 мг/кг	РАС
39	x	SYNGAP1	c.2864C>T (p.Ser955Phe)	міс.	гомо зигот на	17	Розширення САП, вогнищеві зміни у білій речовині скрон.–тім. часток	Генералізована з акцентом в лобно–скроневи х відведеннях зліва	Атонічні, міоклонічні, ГТКН	ЕЕ з інтелекту– альною недостатністю тип 5	VPA 30 мг/кг. LEV,40 мг/кг, CBZ 5 мг/кг	Затримка стато–кінє– тичного розвитку, РАС

Продовження таблиці 3.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
40	x	TREX1	c.341G>A (p.Arg114His)	міс.	гетерозиготна	13	Ознаки лейкодистрофії, атрофічного процесу головного мозку.	Спалах–пригнічення потім мультифокальні	Еп.спазми, Міоклонічні	Айкарді–Гутьереса синдром	LEV 40 мг/кг, DEX	РАС, атаксія
41	x	TSC1	NM_000368.5(TSC1):c.1264–1G>A	Тип: SNV, splice acceptor rs1554816432 Патогенний (ACMG)	гетерозиготна	15	Мультифокальні кортикальні туберси	Фокальні, акцент в лівій лобній	Вторинно генералізовані, фокальні	Туберозний склероз 1 omim# 191100	VGB 100 мг/кг	ГРДУ
42	x	UBE3A	делеція	дел.	гетерозиготна	12	Розширення САП, розширення БШ	Лобні	ГТКН, абсанси, фебрильні	Синдром Ангельмана	ETX 20 мг/кг, LEV 30 мг/кг	РАС, атаксія, інтелектуальна недостатність
43	x	UBE3A	(del15(q11q13))	дел.	гетерозиготна	12	Опущення мигдалин мозочка	Генералізована	ГТКН, міоклонічні	Синдром Ангельмана	VPA 30 мг/кг, LTG 5 мг/кг, DEX 2 мг/кг	РАС, атаксія
44	x	UBE3A	c.*80_*83dup	дуплікація	–	14	Розширення САП, асиметрія бічних шлуночків	Генералізована трьохфазна дельта–активність	ГТКН, абсанси	Синдром Ангельмана	VPA 25 мг/кг, LEV 30 мг/кг ZNS 10 мг/кг	Затримка стато–кінестичного розвитку, РАС

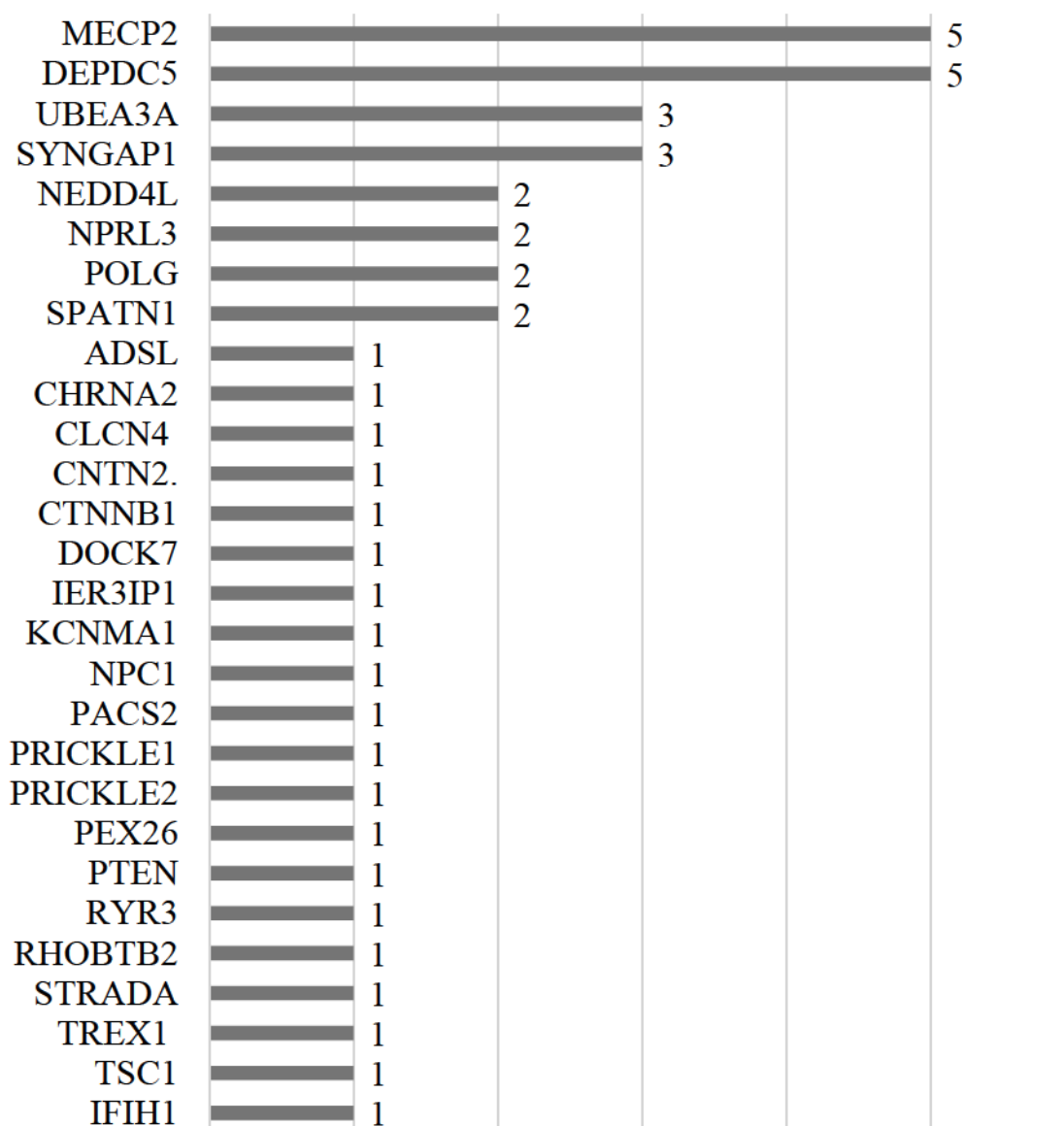


Рис. 3.6. Розподіл патогенних варіантів генів у дітей групи II за частотою (абс. ч)

Гени, в яких були виявлені патогенні варіанти, були розподілені наступним чином за функціям білків, які вони кодують (рис. 3.7):

- 1) гени, що впливають на синапси, нейротрансміттери та рецептори – 5 дітей (SYNGAP1 – 3; CHRNA2 –1; RYR3 –1);
- 2) гени, що впливають на сигнальну трандукцію, взаємодію між клітинами та внутрішньоклітинний сигналінг – 13 дітей (DEPDC5 –

5; NPRL3 – 2; CTNNB1, PTEN, TSC1, IFIH1, PRICKLE1, PRICKLE2 – по 1 дитині);

3) гени, що впливають на іонні канали в т.ч. різні типи калієвих, натрієвих та кальцієвих каналів – 2 дитини в т.ч.:

а) кальцієві та калієві канали – 1 (KCNMA1);

б) хлорні канали – 1 (CLCN4);

4) гени, що впливають на синтез та репарацію ДНК та РНК – 3 (ADSL, RHOBTB2, TREX1 – по 1 дитині);

5) гени, що впливають на органели та внутрішньоклітинні мембрани – 6 (SPTAN1 – 2; IER3IP1, NPC1, PACS2, PEX26);

6) гени, що впливають на ріст та розвиток нейронів – 10 (MECP2 – 5; UBE3A – 3; CNTN2, DOCK7 – по 1);

7) гени, що кодують внутрішньоклітинні ферменти – 5 (NEDD4L – 2; POLG 2; STRADA – 1).

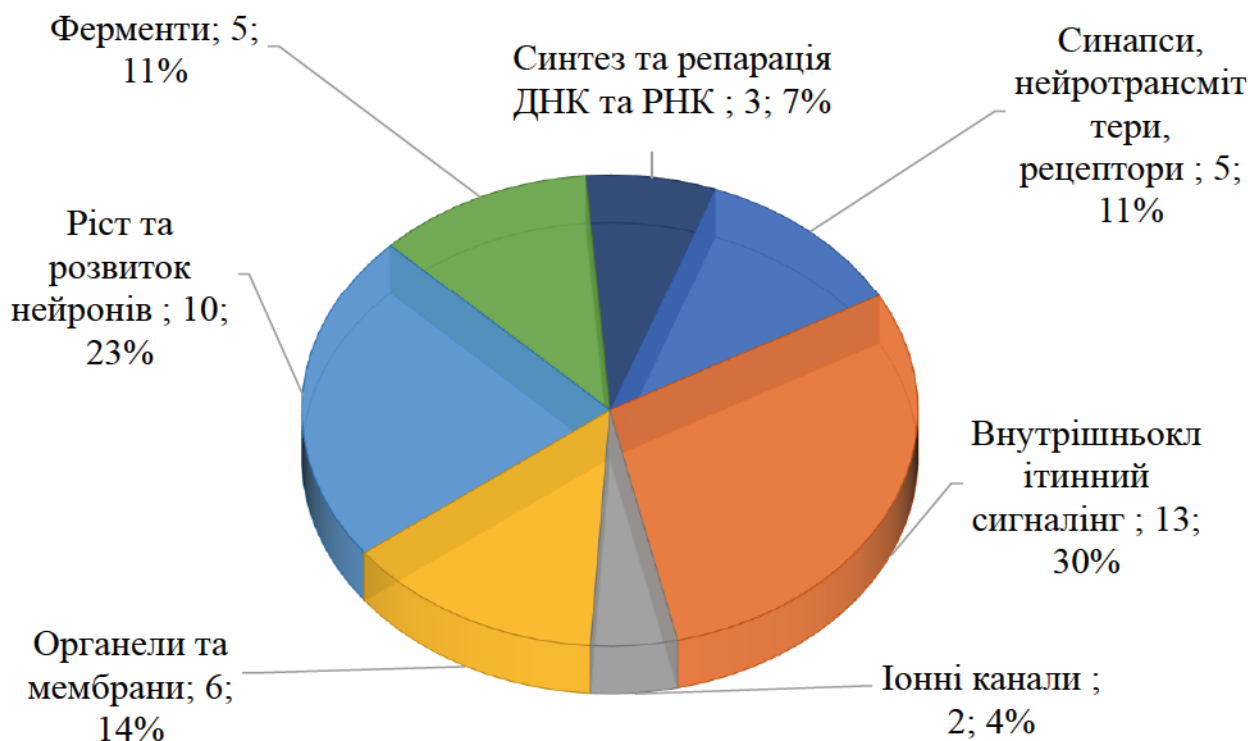


Рис. 3.7. Розподіл за функціям патогенних варіантів генів, виявлених у дітей з групи II

Таким чином у групі дітей з групи II, переважали патогенні варіанти генів, які відповідають за сигнальну трандукцію, взаємодію між клітинами та внутрішньоклітинний сигналінг – 13 дітей (30,0 %), ріст та розвиток нейронів – 10 дітей (23,0 %) та органели і внутрішньоклітинні мембрани – 6 дітей (14,0 %). При цьому лише у 2 дітей відізначалися патогенні варіанти генів відповідальних за роботу іонних каналів. Натомість, у групі дітей з дебютом нападів до 1 року переважали саме каналопатії (48,0 %), а патогенні варіанти генів, що відповідали за внутрішньоклітинний сигналінг відмічалися лише у 12 % дітей, та по 9 % дітей мали мутації генів відповідальних за ріст та розвиток нейронів та синапси і нейротрансмітери.

Таким чином, можемо зробити висновок, що етіологія та патогенез ЕЕ у дітей з груп I та II життя є різним. Якщо у дітей з дебютом нападів на 1-му році життя в їх основі лежать переважно порушення роботи різних груп іонних каналів (калієвих, натрієвих, кальцієвих та ін.), то у дітей з дебютом нападів після 1 року життя переважає порушення внутрішньоклітинних сигнальних шляхів та розвитку нейронів. Це пояснюється різним часом піку експресії даних генів в мозку. Зокрема, експресія гену SCN1A, який був найбільш частою причиною розвитку ЕЕ на 1-му році життя, починається у ранній постнатальний період та досягає піку експресії у мозку на 4 тижні життя, що обумовлює ранній початок нападів при його мутаціях. Натомість, експресія в мозку гену MECP2, який був однією з найбільш частих причин розвитку ЕЕ на 2-му році життя, починається з 6 міс та досягає піку у 18 міс. Делеції або міссенс-мутації гену MECP2 призводять до розвитку ретт-подібного фенотипу, що характеризується регресом розвитку, що співпадає в часі з початком нападів та появою міжіктальної епілептиформної активності у віці близько 12 міс, після попереднього періоду нормального розвитку.

Для дітей з ЕЕ, які мали дебют нападів на першому році життя індекс різноманітності становив 0,96, а зворотній індекс Сімпсона 24,3. У групі дітей з ЕЕ, які мали дебют нападів на першому році життя індекс різноманітності становив 0,97, а зворотній індекс Сімпсона 31,5. Отже, обидві групи обстежених дітей характеризуються високим рівнем генетичної гетерогенності, проте група дітей з початком нападів на 1 році життя є більш одноманітною за складом та характеризується меншою кількістю різноманітних генів.

У обстежених дітей виявлено наступні патогенні варіанти: 31 точкових міссенс-мутація (70,5 %), 4 (9,0 %) делеції та 3 дуплікації (6,8 %). У однієї дитини було виявлено інсерцію c.366_367insT (p. Gln123Serfs*5) гену CTNNB1, тобто додавання зайвого нуклеотиду в сегмент ДНК, що порушує процес її зчитування. Дана мутація виявлена вперше та не описана у базах патогенних варіантів.

У 2 дітей було виявлено міссенс мутації локусу акцептору сплайсингу (splice acceptor), серед них у 1 дитини – мутація гену DEPDC (c.1325–1G>A), що описується як вірогідно патогенна в базі Clin Var. Мутації цього гену відповідальні за порушення сигнального шляху GATOR1/mTOR, та призводять до розвитку ЕЕ з варіабельним фокусом.

У другій дитини виявлено патогенну мутацію гену TSC1 (NM_000368.5 (TSC1):c.1264–1G>A), відповідальну за порушення синтезу білка–супресора пухлин, який утворює комплекс з продуктом гену TSC2, та регулює активність сигнального шляху mTORC1.

У однієї дитини виявлено інтронну мутацію гену IFIH1 (c.1306+6T>C). На відміну від класичних міссенс мутацій, інтронні мутації розташовані поза межами екзону та призводять до включення псевдоекзонів через активацію неканонічних сайтів сплайсингу або зміни в регуляторних елементах сплайсингу. Крім того, глибокі інтронні мутації можуть порушувати

регуляцію транскрипції та гени некодуючої РНК. Дана мутація також раніше не була описана в базах даних мутацій.

Також, раніше не описану, патогенну мутацію рідкісного типу INDEL (інсерція–делеція) було виявлено у гені KCNMA1 (с.771_773 del CGT ins GTC, с.770_771 del CC). Даний тип мутації характеризуються поєднанням делеції та інсерції в одному гені, що призводить до зміни кількості нуклеотидів. В даному випадку, змінена кількість нуклеотидів одночасно призводила до порушення рамки зчитування (frame shift), що є особливо унікальним випадком.

За типом епілептичних нападів обстежені діти були розподілені наступним чином: фокальні напади – 22 дитини (50,0 %), ГТКН – 16 дітей (36,4 %), абсанси – 10 (22,7 %), міоклонічні – 7 дітей (15,5 %), атонічні – 6 (13,6 %), вторинні білатеральні тоніко–клонічні та тонічні – по 5 дітей (11,4 %), епілептичні спазми – 4 дитини (9,1 %). У 46 дітей (81,8 %) відмічалася більше одного типу нападів. У 3 (6,8 %) дітей відмічалася індукція приступів гіпертермією. Таким чином, порівняно з групою дітей з дебютом ЕЕ до 1 року у яких домінували міоклонічні напади (37,3 %), у даній групі дітей переважно відмічалися фокальні напади (50,0 %). Частіше в II групі відмічалася поєднання кількох типів нападів (81,8 % у групі II та 61,3 % у групі I).

За встановленим діагнозом обстежені діти були розподілені наступним чином: фокальна ЕЕ – 12 дітей (27,3 %) в т.ч. з варіабельним епілептичним фокусом 8 дітей, міоклонічна ЕЕ – 9 дітей (20,5 %), нейрометаболічна ЕЕ – 8 дітей (18,2 %) в т.ч. 2 дитини з мітохондріальною ЕЕ та одна дитина з пероксисомною ЕЕ, ЕЕ асоційовані з патологією гену MECP2 – 5 дітей (11,4 %), в т.ч з синдромом Ретта – 4 дитини, та одна дитина з синдромом дуплікації MECP2, синдром Ангельмана – 3 дитини (6,8 %), РЕЕ з перивентрикулярною гетеротопією – 2 дитини (4,5 %), синдром Айкарді–

Гутьєреса – 2 дитини (4,5 %), ЕЕ з макроцефалією – 2 дитини (4,5 %), пароксизмальна некінезіогенна дискінезія – 1 дитина.

За результатами відео–ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну було виявлено наступні міжіктальні зміни на ЕЕГ: фокальні епілептиформні зміни у 18 дітей (40,9 %), генералізована епілептиформна активність – у 11 дітей (25,0 %), мультифокальні зміни у 6 дітей (13,6 %), гіпсаритмія – у 6 дітей (13,6 %), трьохфазна дельта-активність – у 3 дітей, патерн «спалах–пригнічення» – у 2 дітей (4,5 %). У однієї дитини могли поєднуватися одночасно фокальні та генералізовані епілептиформні зміни на ЕЕГ або відбуватися з віком трансформація одного виду епілептиформної активності в іншу, наприклад гіпсаритмії у мультифокальні спалахи.

Наводимо приклад ЕЕГ-моніторингу дитини з синдромом Ангельмана, у якої було виявлені типові для даного синдрому зміни у вигляді біфронтальної трьохфазної дельта-активності, ритмічної активності 4–6 Гц в тім'яно-потиличних відділах у поєднанні з атиповими абсансами (рис. 3.8–3.10):

Основна активність дезорганізована, з продовженням дифузним уповільненням, з фокальним акцентом в лобних, тім'яно-потиличних відділах (у фронтальних відділах повільна гострохвильова активність, частотою 2–3 Гц, амплітудою до 300 мкВ, морфологічно відповідає трифазним хвилям (TWs)). Епілептиформна активність: в періоді неспання – на фоні дифузних спалахів високоамплітудних загострених повільних хвиль (амплітудою до 400 мкВ), реєструвались спайки, комплекси спайк-повільна хвиля, частотою 4–6 Гц, в скронево-тім'яно-потиличних відділах, з акцентом зліва (з'являлась при закриванні очей). Домінувала епілептиформна активність у вигляді генералізованих спалахів, тривалістю 2–30 секунд, високоамплітудних повільних комплексів спайк-хвиля, іноді – з редукованим гострохвильовим компонентом, з акцентом у фронтальних, тім'яно-потиличних відведеннях, частотою 0,5–2,5 Гц, амплітудою до 700 мкВ (чітко оцінити рівень

усвідомлення не вдалось, епізоди реєструвались частіше в періоді дрімоти, морфологічно можуть відповідати атипичним абсансам). Індекс епілептиформної активності в неспання – до 30–40 %, уві сні – до 60–80 % запису.

Домінуюча локалізація епілептиформних змін на ЕЕГ у дітей була наступною: лобні частки мозку – 24 дитини (54,7 %) (ліва лобна доля – 13 дітей, права лобна доля – 9 дітей, біфронтальна локалізація – 2 дитини, ліва лобно-скронева частка – 1 дитина), скроневі частки – 10 дітей (22,7 %) (ліва – 7 дітей, права – 3 дитини). У 10 дітей (22,7 %) домінуюча локалізація епілептиформних змін на ЕЕГ була відсутньою.

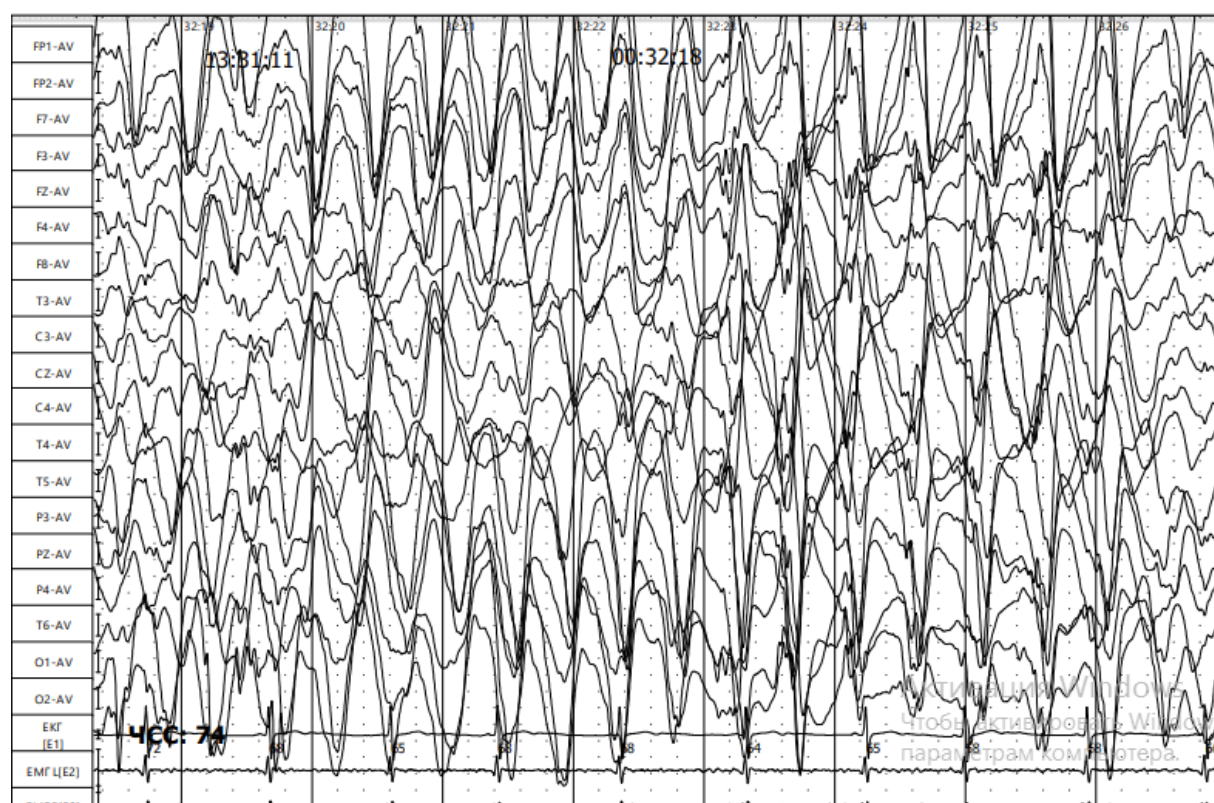


Рис. 3.8. Хлопчик 14 міс, синдром Ангельмана. Біфронтальна трьохфазна дельта-активність

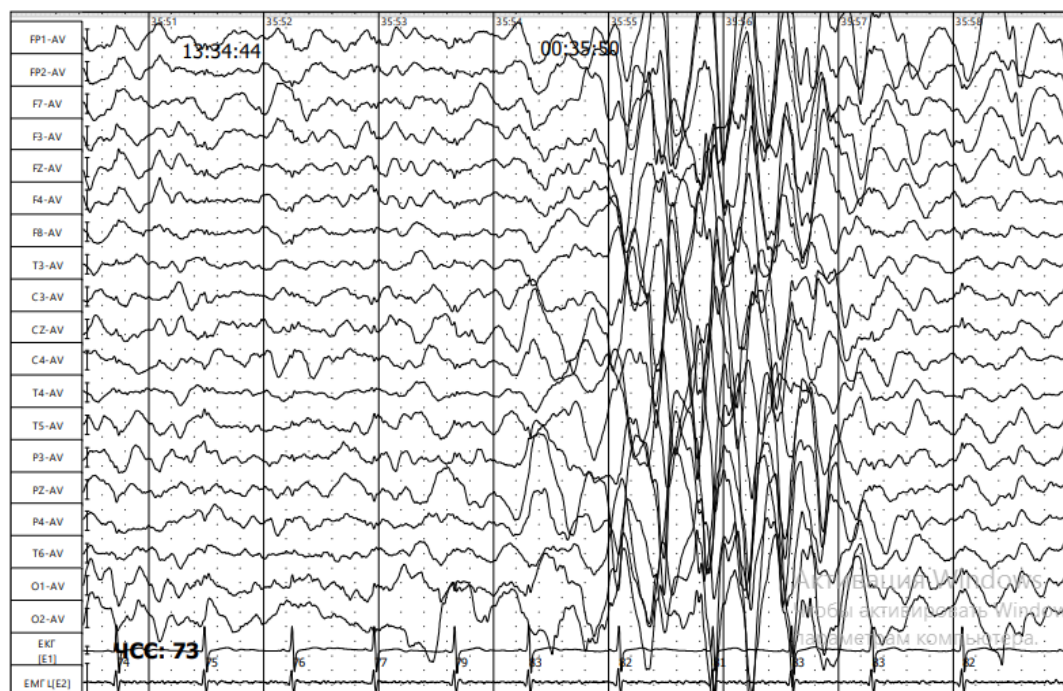


Рис. 3.9. Хлопчик 14 міс, синдром Ангельмана. Епілептиформна активність у вигляді генералізованих спалахів, тривалістю 2–30 секунд, високоамплітудних повільних комплексів спайк–хвиля, з акцентом у фронтальних, тім’яно–потиличних відведеннях, частотою 0,5–2,5 Гц .



Рис. 3.10. Хлопчик 14 міс, синдром Ангельмана. Ритмічна епілептиформна активність 4–6 Гц в тім’яно–потиличних відділах.

На основі результатів ЕЕГ–моніторингу нічного сну було проведено визначення індексу спайк–хвильової активності (SWI) під час стадії повільного сну. За показником SWI усі обстежені діти були розподілені наступним чином:

- 1) SWI < 50 % – 15 дітей (34,2 %);
- 2) SWI від 50 % до 85 % – 21 дитина (47,7 %);
- 3) SWI < 85 % – 8 дітей (18,2 %).

У обстежених дітей були виявлені наступні зміни головного мозку за даними МРТ: дифузні атрофічні зміни у білій речовині – 11 дітей (25,0 %), вогнищеві зміни у вигляді вогнищ гліозу у білій речовині головного мозку – 7 дітей (15,9 %) серед яких у скроневих частках – у 3 дітей (6,8 %), у перивентрикулярних відділах – у 3 дітей (6,8 %) (рис.3.11), у тім'яних частках – у 2 дітей, у лобних частках – у 1 дитини.

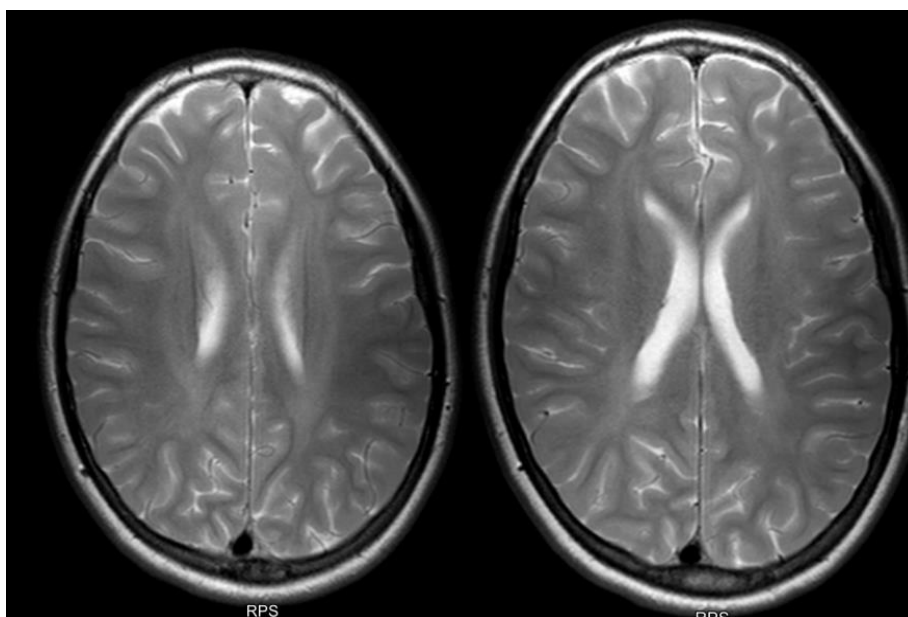


Рис. 3.11. Дівчинка М, 3 р, хвороба Німана–Піка тип С1, патогенна мутація гену NPC1. МРТ головного мозку, Т2–зважені аксіальні зображення. Дифузні зміни перивентрикулярної білої речовини великих півкуль нейродегенеративного характеру, внаслідок накопичення сфінгомієліну.

Атрофічні зміни кори головного мозку відмічалися у 7 (15,9 %) дітей, серед яких у 5 дітей (11,4 %) – дифузні атрофічні зміни великих півкуль мозку та по 1 дитині – атрофічні зміни у лобних та скроневих частках. Гіпоплазію мозолистого тіла ідентифіковано у 5 дітей (11,4 %). У 2 дітей виявлено дифузне збільшення об'єму білої речовини, що супроводжувалось розвитком макроцефалії.

Розширення субарахноїдальних просторів відмічалось у 5 дітей (11,4 %), а розширення бічних шлуночків у 6 дітей (13,6 %). У 3 дітей (6,7 %) виявлені кісти пієнальної залози, у 1 дитини було виявлено арахноїдальну кісту лівої скронево–полюсної частки та у 1 дитини – порожнину Верге.

Вогнищеві зміни у сірій речовині у вигляді вогнищ гліозу відмічалися у 12 дітей (27,3 %) серед них у 6 дітей (13,6 %) – у лобних частках, по 3 дитини (6,8 %) – у скроневих та тім'яних частках. У 2 дітей (4,5 %) виявлено кальциноз базальних гангліїв.

Вроджені вади головного мозку виявлені у 12 дітей (27,3 %), серед яких, аномалія Денді–Уокера – 3 дитини (6,8 %), гетеротопії сірої речовини – 3 дитини (6,8 %), гіпоплазія черва мозочка – 2 дитини (4,5 %), аномалія Арнольда Кіарі – 2 дитини (4,5 %), гіпоплазія потиличних часток – 1 дитина. МР–ознаки комплексу туберозного склерозу у вигляді кортикальних та субкортикальних гамартом, субependимальних вузлів виявлено у 1 дитини.

Загальна поширеність структурних змін головного мозку становила 88,6 % (39/44). У 5 дітей (11,4 %) МРТ головного мозку відхилень не виявило.

Неврологічний огляд з метою оцінки стато–кінетичного та психо–мовного розвитку, та скринінг симптомів РАС з використанням тестів CARS та АТЕК проводився всім двічі у віці 18 та 24 міс. Дані неврологічного огляду та скринінгу РАС наведені у таблиці 3.16.

Таблиця 3.16

Результати неврологічного огляду та скринінгу РАС у обстежених дітей у віці 18 та 24 міс, абс.ч. (%)

Психоневрологічні розлади	Кількість дітей		P Value	χ^2
	у 18 місяців	у 24 місяці		
РАС	26 (59,1)	30 (68,2)	0,51	0,44
Загальна затримка розвитку	18 (40,9)	14 (31,8)	0,50	0,44
Когнітивний дефіцит	13 (29,5)	12 (27,3)	0,63	0,20
Затримка мовного розвитку	18 (40,9)	13 (29,5%)	0,37	0,79
Атаксія	19 (43,2)	15 (34,1)	0,511	0,431
Спастичність	6 (13,6)	6 (13,6)	—	—
Мікроцефалія	6 (13,6)	6 (13,6)	—	—

Встановлено, що частота симптомів РАС у віці 18 місяців становила 59,1 % (26/44) та зросла до 68,2 % (30/44) у віці 24 місяці ($p>0,05$). Порівнюючи з показниками частоти РАС у дітей з групи I (45,3 % у 18 міс та 69,3 % у 24 місяці), можемо відмітити, що частота РАС у 18 міс була вищою у групі дітей з групи II. Це можна пояснити тим, що у частки дітей з групи II напади виникали на фоні вже існуючих проявів РАС, на відміну від дітей з дебютом нападів до 1 року, у яких прояви РАС виникали після появи епілептичних нападів. Також відмічаємо ідентичну групі I тенденцію до зростання частоти РАС у період між 18 та 24 місяцями та ідентичну частоту проявів РАС у віці 24 міс (група I – 69,3 %, група II – 68,2 %).

Частота загальної затримки розвитку, що включає дефіцит моторних, кординаторних, мовних та комунікативних навичок становила 40,9 % (18/44) у віці 18 міс та зменшилася до 31,9 % (14/44) у віці 24 міс. Відмічаємо

тенденцію до покращення у частини дітей стато–кінетичного розвитку до віку 24 місяці, та зменшення частоти загальної затримки розвитку. Однак, необхідно відмітити, що у дітей з групи I, частота загальної затримки розвитку була вищою, як у віці 18 міс (58,7 %) так і у віці 24 міс (42,7 %). Отже ризик розвитку стато–кінетичних функцій у віці 18 та 24 міс є вищою у дітей з групи I.

Частота затримки мовного розвитку становила 40,9 % (18/44) та зменшилася до 29,5 % (13/44) до віку 24 міс, що переважає відповідний показник у дітей з групи I (17,3 % у 24 міс). Дане явище можна пояснити тим, що у дітей з г, частіше формувалися розлади нейророзвитку у вигляді РАС з когнітивним дефіцитом (40,0 % у віці 18 місяців та 44,0 % у віці 24 міс), ніж у дітей з групи II (29,5 % у віці 18 місяців та 27,3 % у віці 24 міс). Отже діти з груп I та II мають майже однаковий ризик розвитку РАС у віці 24 місяці. Однак діти з групи I розвитку мають вищий ризик розвитку когнітивної недостатності, натомість діти з групи II частіше мають більш легкі негативні наслідки для розвитку у вигляді затримки мовного розвитку.

Для встановлення зв'язку між домінуючим типом епілептичних нападів та ризиком розвитку РАС у 24 міс, проводився розрахунок відносного ризику (RR) з 95% довірчим інтервалом. Позитивний зв'язок між видом нападів та розвитком РАС у 24 міс встановлювався при наявності відносного ризику >1 (табл. 3.17) та показника в межах $1,5 < RR \leq 2,0$. Виявлено позитивний причино–наслідковий зв'язок між розвитком РАС у 24 місяці та наявністю у дитини міоклонічних нападів ($RR=2,47$), атонічних нападів ($RR=2,58$) та абсансів ($RR=2,35$).

Встановлено, позитивний зв'язок між наявністю у дитини мутацій, генів, відповідальні за роботу внутрішньоклітинних сигнальних систем ($RR = 1,43$) та проявами РАС. В даній групі у 92,3 % дітей (12/13) відмічалися прояви РАС у віці 24 міс. Основні сигнальні шляхи та їх гени–регулятори, патогенні варіанти яких було виявлено у дітей групи II представлено у табл. 3.18.

Таблиця 3.17

**Відносний ризик розвитку РАС у віці 24 місяці у дітей з групи II
залежно від виду епілептичних нападів**

Домінуючий вид нападів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 місяці		Відносний ризик (RR)	Нижня межа 95 % довірчого інтервалу (CI)	Верхня межа 95 % довірчого інтервалу (CI)
		n	%			
Міоклонічні	17	15	88,2	2,47*	1,58	3,84
Фокальні	22	11	50,0	0,57	0,36	0,90
ГТКН	16	9	56,2	0,75	0,46	1,21
Атонічні	6	6	100,0	2,58*	1,888	3,53
Абсанси	10	9	90,0	2,35*	1,58	3,49

Таблиця 3.18

Основні сигнальні шляхи та їх гени–регулятори

Назва сигнального шляху	Функція	Гени–регулятори
GATOR1	GTPаза–активуючий протеїн (GAP) для Rag ГТФ–ази (RAGA)	DEPDC5, NPRL3
mTOR	Мішень рапаміцину у ссавців	TSC1
mTORC1	мішень комплексу рапаміцину 1 у ссавці, компонент шляху mTOR	DEPDC5
Wnt/CTNNB1	Сигнальний шлях Wnt/ β –катеніну, регулює диференціювання клітин в ебріогенезі	CTNNB1
Неканонічний шлях Wnt (non–canonical Wnt)	β –катенін–незалежний шлях Wnt	PRICKLE1, PRICKLE2
PI3K–АКТ–mTOR	Внутрішньоклітинний сигнальний шлях, центральними компонентами якого є ферменти фосфоінозитид–3–кіназа (PI3K), кінази АКТ і mTOR.	PTEN
Протеїн MDA5	Цитоплазматичний рецептор розпізнавання нуклеїнових кислот	IFIH1

Також було, позитивний зв'язок між наявністю у дитини мутацій, генів, що відповідають з ріст та розвиток нейронів ($RR=1,45$). До таких генів, зокрема відносяться гени MECP2 та UBE3A. Ген MECP2 є незамінним для дозрівання нервових клітин та нормального функціонування, забезпечує активацію та супресію транскрипції та метилювання ДНК. Ген UBE3A кодує фермент убіквітин–протеїнову лігазу який бере участь деградації пошкоджених білків та допомагає підтримувати нормальні функції нейронів. В даній групі дітей у 90,0 % (9/10) мали прояви РАС у віці 24 міс (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Відносний ризик розвитку РАС у дітей з ЕЕ (група II) в залежності від функцій порушених генів

Тип генів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 місяці		Відносний ризик (RR)	Нижня межа 95 % довірчого інтервалу (CI)	Верхня межа 95 % довірчого інтервалу (CI)
		n	%			
Синапси, нейротрансмітери, рецептори	5	3	60,0	0,86	0,41	1,82
Внутрішньоклітинний сигналінг	13	12	92,3	1,43*	1,04	1,97
Іонні канали	2	0	0	—	—	—
Синтез та репарація ДНК та РНК	3	2	66,7	0,97	0,42	2,23
Органели та внутрішньоклітинні мембрани	6	2	33,3	0,45	0,14	1,42
Ріст та розвиток нейронів	10	9	90,0	1,45*	1,04	2,03
Внутрішньоклітинні ферменти	5	2	33,3	0,55	0,18	1,65

Натомість у групі дітей з групи I, підвищений ризик розвитку РАС у 24 місяці відмічався при мутаціях генів, відповідальних за функціонування нейротрансмітерів та рецепторів ($RR=1,5$) та іонних каналів. Серед дітей даної підгрупи 83,3 % (30/36) мали прояви РАС у віці 24 міс. Таким чином діти з груп I та II мають різні патогенетичні механізми розвитку РАС. У дітей з групи I переважно порушуються процеси збудження та гальмування нейронів та процес передачі імпульсу в синапсах. Натомість, у дітей з групи II переважно порушуються робота внутрішньоклітинних сигнальних систем та процеси постнатального дозрівання нейронів.

Таким чином ЕЕ з дебютом епілептичних нападів після 1 року життя характеризуються низкою генетичних та клінічних особливостей, якими вони відрізняються від ЕЕ з більш раннім початком. В дітей даної групи домінували фокальні (50,0 %), міоклонічні (38,6 %) та генералізовані тоніко-клонічні (36,4 %) напади, при цьому у 81,8 % дітей поєднувалося одночасно кілька типів нападів. За даними відео-ЕЕГ-моніторинг у обстежених дітей домінували міжіктальні фокальні (63,6 %), та генералізовані (25,0 %) епілептиформні зміни, переважно у лобних (54,7 %) та скроневих (22,7 %) частках. У більшості дітей (47,7 %) індекс спайк-хвильової активності в стадію повільного сну становив 50–85 %.

Структурні зміни головного мозку за даними МРТ виявлені у 88,6 % дітей в т.ч. вогнищеві зміни у сірій речовині головного мозку відмічалися у 27,3 %, вогнищеві зміни білої речовині головного мозку – у 15,9 %, дифузні зміни у білій речовині виявлено у 25,0 %, атрофічні зміни кори головного мозку відмічалися у 15,9%, ВВР головного мозку у 27,3 %.

У обстежених дітей з початком нападів на першому році життя було виявлено патогенні варіанти 28 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за сигнальну трандукцію, взаємодію

між клітинами та внутрішньоклітинний сигналінг (30,0 %) та ріст і розвиток нейронів (12,0 %).

Симптоми РАС у віці 18 міс мали 59,1 % дітей, а у віці 24 міс – 68,2 % дітей. Натомість частка дітей, що мали загальну затримку розвитку у віці 24 міс, становила 31,9 %, а затримку мовного розвитку 29,6 %. У дітей з наявністю в анамнезі міоклонічних (RR=2,47), атонічних нападів (RR=2,58) та абсансів (RR=2,35) виявлено високий ризик розвитку РАС у 24 міс. Встановлено, позитивний зв'язок між наявністю у дитини мутацій у генах, що відповідають за внутрішньоклітинний сигналінг (RR = 1,43), а також ріст та розвиток нейронів (RR=1,45) та розвитком РАС у 24 міс.

3.4. Клініко–діагностична оцінка стану нервової системи дітей з розвитковими та епілептичними енцефалопатіями

Проведено комплексне клініко–нейрофізіологічне та молекулярно–генетичне обстеження 38 дітей віком від 1 міс до 6 р з РЕЕ (група III). Серед обстежених дітей було 21 (55,3 %) хлопчиків та 17 (44,7 %) дівчаток.

Результати комплексного клініко–інструментального та генетичного обстеження дітей з групи III наведені у таблиці 3.20.

У обстежених дітей з групи III було виявлено патогенні варіанти 35 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів ARID1A (3/38) та JMJD1C (2/44). Всі інші виявлені патогенні варіанти генів зустрічалися лише по одному разу (рис. 3.12)

В результаті аналізу отриманих даних генетичного обстеження методом NGS отримано наступний розподіл генетичних варіантів за функціями уражених генів (рис. 3.13):

1) гени, що впливають на синапси, нейротрансмітери та рецептори – 5 дітей (JMJD1C – 2 дитини, CHRNA2 –1, IQSEC2 –1, SHANK3 –1);

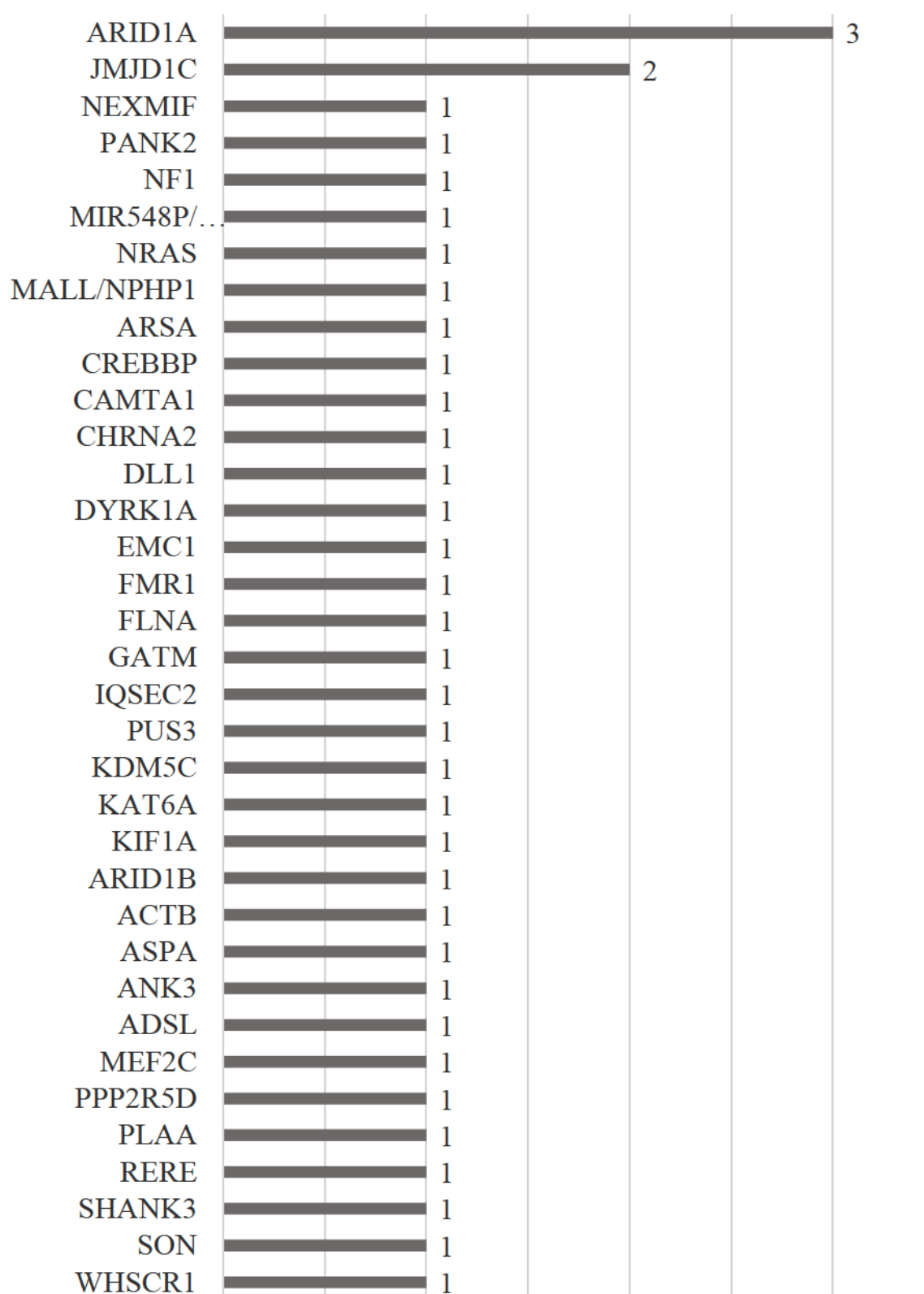


Рис. 3.12. Розподіл дітей групи III за виявленими патогенними варіантами генів (абс. ч)

2) гени, що впливають на сигнальну трандукцію, взаємодію між клітинами та внутрішньоклітинний сигналінг – 4 дитини (NF1 – 1; NPHP1 – 1, DLL1 – 1, DYRK1A – 1);

3) гени, що впливають на роботу іонних каналів – 1 дитина (CHRNA2 – 1);

4) гени, що впливають на синтез, транскрипцію та репарацію ДНК та РНК – 11 дітей (ARID1A – 3 дитини; MIR548P/ST8SIA4 – 1, CREBBP – 1, CAMTA1 – 1, FMR1 – 1, KDM5C – 1, ARID1B – 1, MEF2C – 1, SON – 1);

5) гени, що впливають на органели та внутрішньоклітинні мембрани – 6 дітей (NRAS – 1, MALL – 1, EMC1 – 1, FLNA – 1, ACTB – 1, ANK3 – 1);

6) гени, що впливають на ріст та розвиток нейронів – 5 дітей (NEXMIF – 1, KIF1A – 1, PPP2R5D – 1, RERE – 1, WHSCR1 – 1);

7) гени, що кодують внутрішньоклітинні ферменти – 8 дітей (PANK2, ARSA, GATM, PUS3, KAT6A, ASPA, ADSL, PLAA).



Рис. 3.13. Розподіл за функціям патогенних варіантів генів, виявлених у дітей з групи III

Таблиця 3.20

Результати клініко–інструментального та генетичного обстеження дітей з групи ІІІ (n=38)

№	Стать	Ген	Мутація	Тип мутації	Форма мутації	Вік при обстеженні (міс)	MPT	Домінуючий фокус на ЕЕГ	Тип нападів	Індекс SWI, %	Діагноз	Терапія	Розвиток у 24 місяці
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	д	ADSL	c.17A>T (p.Asp6Val)	міс.	гомоз.	35	Атрофічні зміни кори, розширення шлуночків та САП	Права лобна	Міоклонічні	85%	Дефіцит аденілосукцинат–ліази	LTG 10 мг/кг	РАС
2	х	ANK3	c.10701T>G (p.Phe3567Leu),	міс.	гомозиготна	28	Кіста прозорої перетинки, кіста епіфіза, розширені периваскулярні простори	Права тім'яна Сконева.	ГТКН	65%	Аутосомно–рецесивний синдром інтелектуальної недостатності	LEV 20 мг/кг	ЗМР, ГРДУ
3	х	ARID1A	NM_006015.6 (ARID1A):c.5693del(p.Pro1898fs) Патогенний, Variation ID в ClinVar 816871), та NM_006015.6 (ARID1A):c.5688_5689delGC	дел.	Компaунд – гетерозиготна	24	п/в гетеротопія	Лобні–білтер.	ГТКН	65%	С–м Кофіна–Сіріс	VPA 30 мг/кг	РАС, ЗМР
4	х	ASPA	c.914C>A (p.Ala305Glu)	міс.	гомозиготна	15	Дифузна атрофія білої речовини	Права лобна	ГТКН	50%	Хв. Канаван	LTG 5 мг/кг	Затримка мовного та статокінетичного розвитку, макроцефалія, тремор, атаксія

Продовження таблиці 3.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
5	д	ACTB	(CRCh37) Chr 7::5568167C>T екзон 4, NM_001101-4:c.547C>T p. (Arg183Trp)	міс.	Комп аунд – гетер озіго тна	14	Без змін	Ліва скронева	Міоклонічні абсанси	65%	Baraitser–Winter цереброфронтально-фаціальний синдром (OMIM: 243310 614583)	VPA 20 мг/кг,+LTG 5 мг/кг, мелатонін, магній+вит.В6, L-карнитин	РАС, нейросенсорна глухота
6	х	ARID1A	ARID1A(NM_006015.6):c.6427C>T(p.Arg2143Cys)	міс.	гетер озіго тна	23	Вогнища у білій речовині в ділянці задніх рогів бічних шлуночків, тім'яних долях	Лобні білатерально	ГТКН	65%	Синдром Кофіна–Сіріс тип 2 OMIM: 614607	LTG 4 мг/кг	РАС. Загальна затримка розвитку когнітивних та мовних функцій. ВВР ССС – стеноз ЛА, дефект МПП.
7	х	ARID1B	c.278_298dup (p.His93_His99dup)	дуп.	гетер озіго тна	13	Перивентрикулярна гетеротопія	Права скронева	Міоклонічні	50%	Синдром Кофіна–Сіріс	LEV 20 мг/кг	РАС
8	х	ARID1A	ARID1A(NM_006015.6):c.5693del (p.Pro1898HisfsTer25) (гомополімер) Тип: INDEL, frameshift deletion rs1570621899	делеція з порушенням рамок и зчитування	Комп анд Генет роз	42	Стан після оперативного лікування субependимальної гігантоклітинної астроцитомі лівої лобової долі	Ліва лобна	ГТКН, фокальні	45%	Аутосомно–домінантна інтелектуальна недостатність, тип 14	VPA 20 мг/к,VGB 80 мг/кг	Легкі когнітивні порушення Затримка мови

Продовження таблиці 3.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
			Патогенний (ClinVar) ARID1A (NM_003482.4 (KMT2D):c.1940del (p.Pro647fs))										
9	д	ARSA	c.641C>T (p.Ala214Val)	міс.	гомо зігот на	24	Вогнищеві зміни у білій речовині лобних часток	Генералізовані	ГТКН	85%	Метахрома- тична лейкодистро- фія	Коензим Q10 20 мг/д, LEV 20 мг/кг	ЗРР, РАС, психотич- на синто- матика
10	д	CREBB P	(c.6600_6608de l (p.Gln2214_Gln 2216del)),	дел.	гетер озіго тна	34	Ознаки вираженої перивентрикулярної лейкомаляції, як наслідок гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку, ознаки порушення мієлінізації стоволових структур. Розширення САП	Мультифокальна, центрально-тім'яних відведеннях парасагітально, незалежно-в лівих скронево-потиличних відведеннях	ГТКН, фокальні	55%	Синдром Рубінштейна- Тейбі	LTG 7 мг/кг, мелатонін	Груба затримкою психо- мовного розвитку, спастич- ною диплегією, вторинною мікроцефа- лією, парок- сизмальні станами у вигляді епізодів гіпервенти- ляції
11	х	CAMTA 1	c.2107G>C (p.Val703Leu)	міс	гетер озіго тна	15	Гіпоплазія мозочка, черва та півкуль	Права лобна	ГТКН	55%	Аутосоно- доманінта непрогресуюча атаксія з інте- лектуальною недостатністю (CANPMR)	ZNS 10 мг/кг	Атаксія, інтелекту- альна недостат- ність

Продовження таблиці 3.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
											(MedGen UID: 766575).		
12	х	CHRNA 2	c.740G>A (p.Cys247Tyr)	міс	гетерозиготна	14	Легкі атрофічні зміни лобних ділянок	Ліва лобна	–	50%	Аутосомно–домінантна лобна нічна епілепсія	TPR 10 мг/кг	Порушення розвитку мови
13	д	DLL1	c.1174C>T (p.Arg392Cys),	міс	гетерозиготна	17	Без змін	Права скронева	–	55%	Аутосомно–домінантний розлад нейророзвитку	VPA 20 мг/кг	ЗРР, ГРДУ
14	х	DYRK1 A	c.1185dup (p.Glu396*)	дуп	гетерозиготна	15	Кіста лівої скроневої долі, кіста шишкоподібної залози	Права лобна	Фокальні	50%	Аутосомно–домінантною інтелектуальною недостатністю 7 (IDD7) (MedGen UID: 481469)	LTG 10 мг/кг	РАС, ЗРР, інтелектуальна недостатність
15	д	EMC1	c.912G>T (p.Gln304His),	міс	гомозиготна	32	Зменшення обсягу білої речовини півкуль, атрофічні зміни мозочку	Генералізована.	ГТКН, абсанси	55%	Аутосомно–рецесивна атрофія мозочка, погіршенням зору та психомоторна відсталість	ETX 20 мг/кг, VPA 30 мг/кг	РАС, атаксія, порушення зору, затримка моторного розвитку
16	х	FMR1	Ген FMR1 виявлено з кількістю CGG повторів 197,		–	27	Гіпоплазія мозочка, МТ	Центр.–скронева	–	50%	Синдром Мартіна–Белл	LTG 10 мг/кг	ЗРР, ГРДУ
17	д	FLNA	c.182G>A (p.Ser61Asn)	міс	гетерозиготна	24	Перивентрикулярна гетеротопія	Права лобна	Фокальні	65%	ЕЕ з X–зчепленою перивентрикулярною гетеротопією	VGB 60 мг/кг	Інтелектуальна недостатність, РАС

Продовження таблиці 3.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
											(MedGen UID: 376309)		
18	х	GATM	c.941G>C (p.Gly314Ala)–	міс	гетерозиготна	22	Гіпоплазія лівої скроневої долі	Генералізовані, лобні	ГТКН	85%	Синдром церебрального дефіциту карнітину	L–карнітин 5 мг/кг, LEV 20 мг/кг	РАС, ГРДУ
19	х	IQSEC2	c.3683C>T (p.Ala1228Val)	міс	гетерозиготна	26	Периваскулярні простори Вірхова–Робіна. Вогнища незавершеної мієлінізації у білій речовині тім'яних ділянок півкуль	Генералізовані	ГТКН	90%	Х–сцеплена інтелектуальна недостатність	VPA 30 мг/кг	РАС, інтелектуальна недостатність
20	д	JMJD1C	c.928C>T (p.Arg310Cys)	міс	гетерозиготна	25	Кіста епіфіза, гіпоплазія МТ	Права лобна	Фокальні	85%	Розлад аутистичного спектру з інтелектуальною недостатністю	LTG 10 мг/кг	РАС
21	д	JMJD1C	c.2099A>G (p.Lys700Arg),	міс	гетерозиготна	24	Атрофічні зміни кори лобних ділянок півкуль мозку	Права скронева	Фокальні	90%	Аутосомно–домінантний синдром інтелектуальної недостатності та розладу аутичного спектру	LTG 10 мг/кг	РАС, інтелектуальна недостатність
22	д	KDM5C	c.3844C>T (p.Arg1282Cys)	міс	гетерозиготна	12	Гіпоплазія МТ, кіста епіфіза, гіпоплазія мозочка	Лобно–скронева білатер.	ГТКН	50%	Аутосомно–домінантний розлад нейророзвитку (PMID: 33350388)	SLT 5 мг/кг	Косоокість, ністагм, затримка мовного розвитку, судоми,

Продовження таблиці 3.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
													атаксія, порушення сну, тремор рук, аномалія координації, затримка психомоторного розвитку
23	х	KAT6A	c.3395A>G (p.Asp1132Gly)	міс	гетерозиготна	16	Гіпоплазія МТ, ПВЛ	Права скронева	Фокальні	55%	Arboleda–Tham синдром	LEV 15 мг/кг	ЗМР, РАС
24	х	KIF1A	c.3742A>G (p.Met1248Val),	міс	гетерозиготна	18	Гліозні зміни у білій речовині півкуль, вогнищ гліозу у корі лобних часток	Ліва лобна	Фокальні	50%	Розлад нейророзвитку зі спастичною параплегією та інтелектуальною недостатністю 9 (ID9) (MedGen UID: 1714250).	LEV 15 мг/кг LTG 5 мг/кг	Затримка стато–кінестичного та психомовного розвитку
25	д	MALL, NPHP1	2q13(110102095–110224953):	дел	гетерозиготна	21	Без змін	Центр–тім’яна парасагітально, білатер.	–	50%	Синдром делеції 2q13	SLT 10 мг/кг	РАС з порушенням експресивної мови (сенсорно–моторна алалія)

Продовження таблиці 3.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
26	д	NRAS	c.181C>A (p.Gln61Lys)	міс	гомо зігот на	26	Вогнища меланоцитарної інфільтрації, змішана гідроцефалія	Ліва скронева	ГТКН	55%	Нейрошкірний меланоз	LEV 20 мг/кг	Гідроцефа- лія, затримка психо- моторного розвитку
27	д	MIR548 P, ST8SIA4 (microR NA)	Arr (CRCh37)5q21. 1(100116154_1 01395487)x1 ⁻	дел 5q21. 1	гетер озіго тна	25	Mega cystema magna, вогнища гліозу у корі лобних часток	Парасагітально, тім'яна	Фокальні	50%	Розвиткова та епілептична енцефа- лопатія внаслідок делеції 5q21.1	LTG 5мг/кг	ГРДУ, РАС, ЗРР
28	х	NF1	c.2573C>G (p.Ser858Cys)	міс	гетер озіго тна	15	Ознаки НФ тип 1	Потиличні	ГТКН	45%	НФ тип 1	LTG 5 мг/кг	РАС, ГРУД агресія
29	д	NEXMI F	c.2536dup (p.Thr846Asnfs *23) and c.2835C>A (p.Cys945*),	дуп	гетер озіго тна	16	Гіпоплазія МТ	Ліва лобна	Фокальні	45%	Х-сцеплена інтелектуальна недостатність тип 98 (IDX98)	LTG 10 мг/кг	Інтелекту- альна недостат- ність
30	х	MEF2C	c.784A>G (p.Met244Val) exonic:NM_001 193347.1	міс	гетер озіго тна	16	Гіпоплазія МТ	Права скронева	Міоклонічні	45%	Синдром аутосомно- домінантної розумової відсталості тип 20 (MRD20).	LEV 20 мг/кг	РАС, інтелекту- альна недостат- ність
31	д	PANK2	1231G>A (p.Gly411Arg)	міс	гомо зігот на	32	Зменшення обсягу білої речовини півкуль мозку.	Генералізовані	ГТКН	40%	Пантеотенат – кіназа асоційована нейродегене- рація	LEV 20 мг/кг, леводопа	РАС, ЗМР, спастичний тетрапарез, дистонія,
32	х	PUS3	c.700G>T (p.Val234Leu)	міс	гомо зігот на	15	Зменшення об'ємів білої речовини тім'яно- потиличних ділянок.	Ліва лобна	Фокальні	25%	Аутосомно- рецесивний синдром інте- лектуальної недостатності	VPA 20 мг/кг	РАС, інтелекту- альна недостат- ність

Продовження таблиці 3.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
33	х	PPP2R5D	c.135_140dup (p.Pro46_Gln47dup)	дуп	гетерозиготна	34	Атрофічні зміни кори лобних і тім'яних ділянок півкуль мозку	Ліва лобна	Фокальні	20%	Аутосомно–домінантний розлад нейророзвитку	TPR 10 мг/кг	РАС, ЗМР
34	х	PLAA	c.1445C>T (p.Ser482Leu),	міс	гомозиготна	16	Гіпоплазія задніх відділів мозолистого тіла	Ліва лобна	–	20%	Аутосомно–рецесивний розлад нейророзвитку	LEV 10 мг/кг	ЗМР, ГРДУ
35	д	RERE	c.4A>G (p.Thr2Ala),	міс	гетерозиготна	36	Розширені простори Вірхова–Робіна	Генералізовані	ГТКН	25%	Аутосомно–домінантний розлад нейророзвитку	LTG 5 мг/кг	ЗМР, ГРДУ
36	д	SHANK3	c.3679dup (p.Ala1227fs)	дуп	гетерозиготна	17	Гліотичні зміни периветрик. білої речовини, тім'яних ділянок, гіпоплазія черва та мигдалин мозочка, кіста епіфіза	Права лобна	–	10%	Синдром Фелан–Макдерміт	LTG 5 мг/кг	Атаксія, затримка моторного та мовного розвитку
37	х	SON	c.5887C>T(p.Arg1963Cys),	міс	гетерозиготна	16	Гетеротопія сірої речовини головного мозку.	Центрально–тім'яній	Фокальні, міоклонічні	15%	Синдром Чжу–Токіта–Такенучі–Кім	VPA 2–мг/кг	РАС, інтелекту–альна недостат–ність, ЗМР
38	х	WHSCR1	4p16.3 del	делеція	–	36	Гіпоплазія МТ	Центр–скронева	ГКТЛ, фокальні, абсанси	50%	Синдром Вольфа–Хіршхона	LEV 30 мг/кг	Мікроцефалія, затримка стато–кінестичного та психо–мовного розвитку

Таким чином у групі дітей з групи III, переважали патогенні варіанти генів, які впливають на синтез та репарацію ДНК та РНК – 11 дітей (28,9 %), активність внутрішньоклітинних ферментів – 8 дітей (21,1 %), та структуру органел і внутрішньоклітинні мембрани – 6 дітей (15,8 %). Лише у 1 дитини в даній групі відмічалась мутація гену відповідального за роботу іонних каналів, а саме гену CHRNA2, який кодує субодиницю альфа-2 нейронального рецептора ацетилхоліну.

Отже, дана група є патогенетично відмінною від групи I, в якій переважали каналопатії (48 %), та групи II в якій переважали патогенні варіанти генів, відповідальних за внутрішньоклітинні сигнальні системи – 13 дітей (30 %) та ріст і розвиток нейронів – 10 дітей (23 %) (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

**Частота виявлення генів у різних групах обстежених дітей з
результатами χ^2 -аналізу, n(%)**

Група генів	Група I (n=77)	Група II (n=45)	Група III (n=38)	Σ дітей	χ^2	p
Синапси, нейротрансмітери, рецептори	7 (9,1)	5 (11,1)	5 (13,2)	17	0,28	0,86
Сигнальна трансдукція, внутрішньоклітинний сигналінг	9 (11,7)	13 (28,9)	4 (10,5)	26	3,40	0,18
Іонні канали (всі типи)	36 (46,8)	2 (4,4)	1 (2,6)	39	54,4*	<0,001
Синтез, репарація ДНК та РНК	5 (5,0)	3(6,7)	11 (28,9)	19	6,83*	0,033
Органели та внутрішньоклітинні мембрани	5 (5,0)	6(13,3)	6(15,8)	17	0,49	0,80
Ріст та розвиток нейронів	7 (9,1)	10 (22,2)	5 (13,2)	22	0,50	0,78
Внутрішньоклітинні ферменти	6 (7,8)	5 (11,1)	8 (21,1)	19	0,78	0,67

З таблиці видно, що різні групи генів виявлялися з різною частотою серед дітей у трьох досліджуваних групах. Для групи генів, що пов'язані з іонними каналами, отримано високозначуще значення χ^2 (54.424, $p < 0.001$), що свідчить про суттєве переважання цих генів у дітей з групи І.

Гени, що впливають на синтез та репарацію ДНК та РНК, також показали статистично значущі відмінності ($\chi^2 = 6.830$, $p = 0.033$), що вказує на вищу частоту їх виявлення серед дітей з групи ІІІ.

Для інших груп генів, включаючи ті, що впливають на синапси, сигнальну трандукцію, органели, ріст та розвиток нейронів, значення p не показали статистично значущих відмінностей, що дозволяє припустити відсутність чіткої різниці у частоті їх виявлення між групами.

Прикладом патогенних варіантів з порушенням функції транскрипції ДНК є гени родини ARID. Відомо, що патогенні варіанти гену ARID1A пов'язані з розвитком синдром Коффін–Сіріс 1 та 2 типів та онкологічними захворюваннями різної локалізації.

Серед обстежених дітей ми спостерігали хлопчика віком 3,5 р з затримкою мовного розвитку та когнітивними порушеннями. У віці 3 роки у дитини гостро виникли неспровоковані тоніко–клонічні напади. МРТ головного мозку виявило послідовності виявили змішану кістозну та солідну пухлину з різким посиленням сигналу, найбільш ймовірно астроцитому (рис. 3.15).

Патогістологічне дослідження пухлини виявило новоутворення низького ступеня злоякісності, що складалося з гліальних клітин із фенотипами, що відрізняються від гемістоцитарних гангліоподібних клітин і веретеноподібних клітин. Загальні результати в поєднанні з даними візуалізаційного дослідження найбільше узгоджувалися з субependимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА, І ступінь WHO) в рамках комплексу туберозного склерозу (рис.3.16).

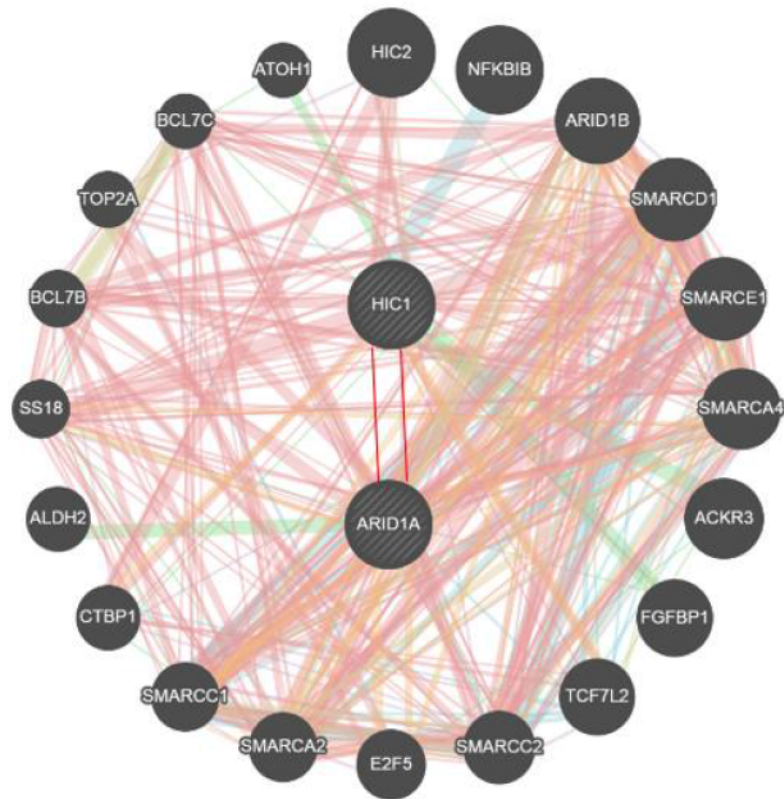


Рис. 3.14. Інтерактом гену ARID1A. Червоними лініями позначена взаємна експресія з геном HIC1, пов'язаним з розвитком пухлин

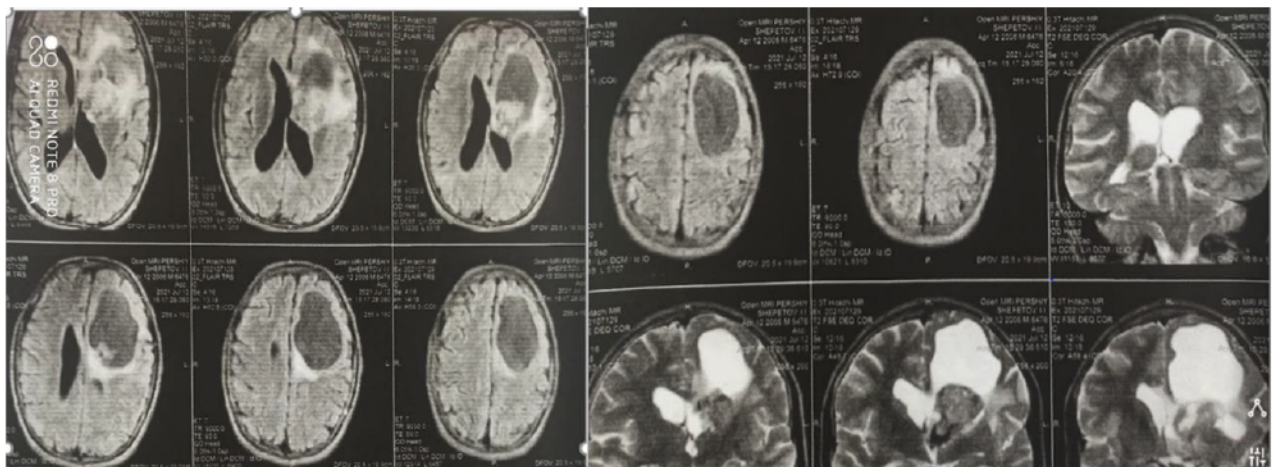


Рис. 3.15. МРТ хлопчика з астроцитомою переднього рогу лівого бічного шлуночка та мутаціями гену ARID1A

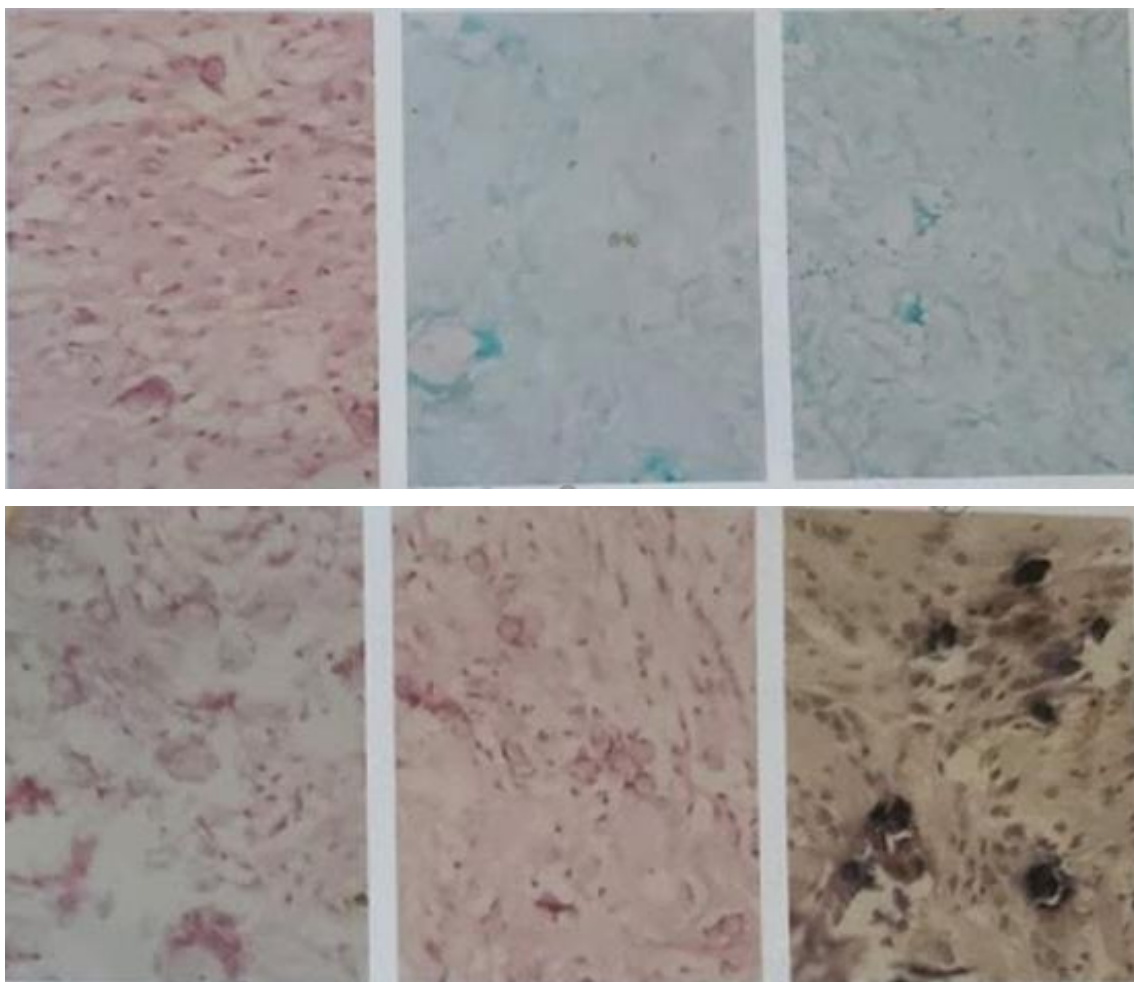


Рис. 3.16. Патогістологічне дослідження новоутворення лівого бічного шлуночка (SEGA) у хлопчика 3,5 р. з мутаціями гену ARID1A

За результатами генетичного тестування у дитини було виявлено мутацію гену ARID1A у компаунд-гетерозиготному стані: 1) патогенний варіант гену ARID1A за типом порушення рамки считування (NM_006015.6):c.5693del (p.Pro1898HisfsTer25) (гомополімер, тип INDEL, frameshift deletion) rs1570621899; 2) патогенний варіант гену ARID1A за типом місенс мутації (NM_003482.4 (KMT2D):c.1940del (p.Pro647fs). Мутації гену ARID1A є нетиповими причинами для розвитку SEGА та вперше в Україні виявлені нами при такому типі пухлин.

В іншій дитині – хлопчика 2 роки з проявами РАС та порушенням експресивно–рецептивної мови, було виявлено два варіанти у гені ARID1A: NM_006015.6(ARID1A):c.5693del(p.Pro1898fs) (патогенний в ClinVar 816871), та відсутні у популяційних базах варіант NM_006015.6(ARID1A):c.5688_5689 del (ймовірно патогенний за предикцією), що знаходяться послідовно в екзоні 20, які є призводять до втрати функції гена. Виявлені варіанти у гені ARID1A за відсутності у дитини повного фенотипу синдрому Кофіна–Сіріс вказували на наявність мікроструктурної перебудови в ділянці 1p36.11, яку було підтверджено методом хромосомного мікроматричного аналізу (рис. 3.17).

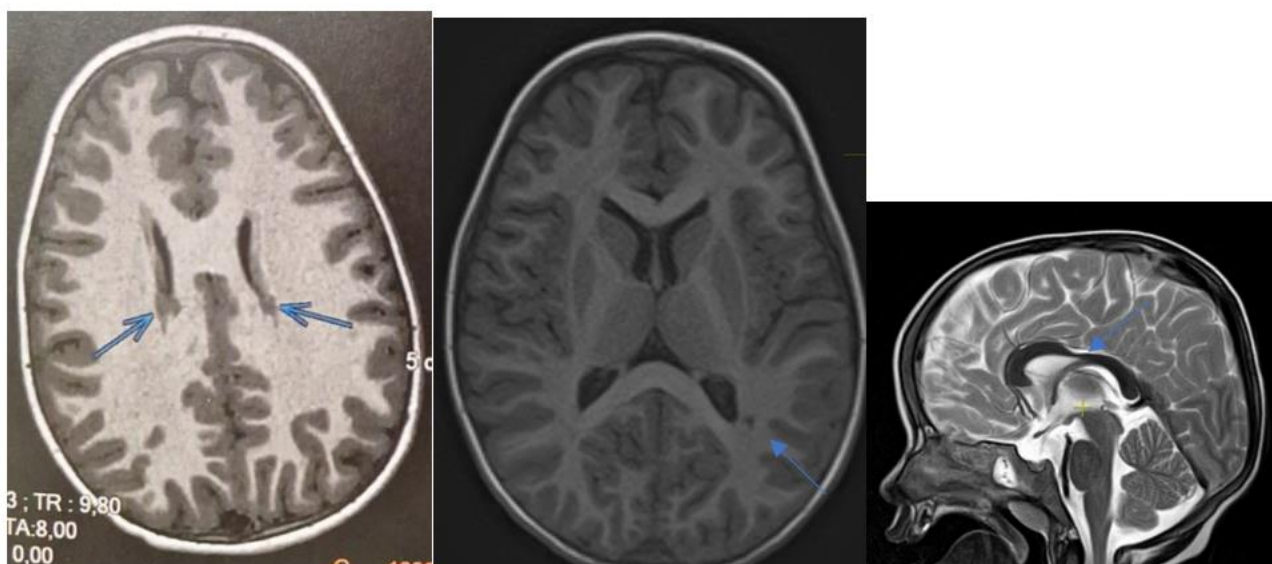


Рис 3.17. МРТ хлопчика, 2 роки, з патогенними варіантами гену ARID1A. МР–ознаки двобічних вузлових гетеротопій вздовж тіл та задніх рогів бічних шлуночків, стоншення перешийка мозолистого тіла (T1– зважені аксіальні та T2–зважене сагітальне зображення)

При проведенні МРТ головного мозку, виявлено МР–ознаки двобічних симетрично розташованих вузлових гетеротопій вздовж тіл та задніх рогів бічних шлуночків, а також стоншення перешийка мозолистого тіла (рис. 3.16).

Таким чином, патогенні варіанти гену ARID1A здатні також викликати вроджені аномалії нейрональної міграції у дітей з розладами нейророзвитку.

Встановлено група дітей з PEE характеризується найвищим показником генетичної різноманітності серед усіх досліджуваних груп дітей (індекс різноманітності становив 0,99; зворотній індекс Сімпсона 175,6).

Всього у обстежених дітей виявлено наступні патогенні варіанти: 27 точкових міссенс-мутація (67,5 %), 6 (15,0 %) делецій та 5 дуплікації (12,5 %).

У однієї дитини виявлено патогенну мутацію типу INDEL було виявлено у гені ARID1A (NM_006015.6): c.5693del (p.Pro1898HisfsTer25) з порушенням рамки зчитування (frameshift), наявну у базі ClinVar. Дана мутація поєднувалась у тої ж дитини з делецією гену ARID1A (NM_003482.4 (KMT2D):c.1940del (p.Pro647fs), тобто у даної дитини відмічалось дві делеції гену у компаунд-гетерозиготному стані, відповідальних за розвиток аутосомно-домінантної інтелектуальна недостатність, тип 14 та субependимальної гігантоклітинної астроцитомі лівого бічного шлуночка (SEGA).

Також у іншого хлопчика віком 27 міс (рис. 3.18), було виявлено мутацію за типом збільшення експансії CGG-повторів у гені FMR1 (кількість CGG повторів – 197) , що підтвердило наявність у нього синдрому Мартіна-Белла.

В ході дослідження проводилася детекція CGG повторів (цитозин-гуанін-гуанін) в нетранслюючій 5'-ділянці гену FMR1. Розвиток синдрому Мартіна-Белл (ламкої X-хромосоми), пов'язаний з геномною експансією триплету нуклеотидів CGG в 5'-нетранслюючій ділянці гена FMR1, локалізованого в регіоні Xq27, що призводить до аномального метилування промотора даного гена.



Рис. 3.18. Зовнішній вигляд хлопчика з синдромом Мартіна–Белл. Характерний фенотип включає довге, вузьке обличчя, великі лоб, нижню щелепу та вуха

В описаному вище випадку, було проведено визначення кількості CGG повторів гену FMR1 у двоюрідної сестри хлопчика, з ознаками інтелектуальної недостатності. Аналіз виявив 39 CGG повторів на одній X-хромосомі, при цьому на другій хромосомі ген FMR1 був відсутнім, що вказувало на делецію в даному регіоні, яка була у подальшому підтверджена методом хромосомного мікроматричного аналізу.

У 92,1 % обстежених дітей в анамнезі було 2 та більше епілептичних напади (середній вік дебюту 22,6 міс\з них у 60,0 % (21/35) вперше виникали у віці після 24 міс, у 22,8 % (8/35) у віці від 12 до 24 міс та у 17,2 % (6/35) у віці до 12 міс. У 42,8 % (15/25) дітей відмічалися неонатальні судоми в анамнезі. Середній вік перших проявів затримки психо–емоційного розвитку складав 12,6 місяців.

За типом епілептичних нападів обстежені діти були розподілені наступним чином: ГТКН – 16 дітей (42,1 %), фокальні напади – 13 дітей (34,2 %), міоклонічні – 5 дітей (13,2 %), абсанси – 3 дитини (7,9 %). У 6 дітей (15,8 %) напади в анамнезі були відсутніми.

Таким чином, порівняно з дітьми з групи I у яких домінували міоклонічні напади (37,3 %), та групи II у якій переважно відмічалися фокальні напади (50,0 %), в групі III домінували ГТКН напади, які відмічалися у 16 дітей (42,1 %). Лише у 6 дітей (15,8 %) відмічалось поєднання кількох типів нападів (81,8 % у групі II та 61,3 % у групі I) (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Розподіл обстежених дітей за типами нападів, абс.ч (%)

Тип епілептичних нападів	Група I (n=77)	Група II (n=45)	Група III (n=38)	Σ дітей	χ^2	p
Міоклонічні напади	28 (37,3)	7 (15,5)	5 (13,2)	50	12,55	<0,001*
Фокальні клонічні напади	25 (33,3)	22 (50,0)	13 (34,2)	60	4,87	0,027*
ГТКН напади	21 (28,0)	16 (36,4)	16 (42,1)	53	3,82	0,149
Епілептичні спазми	15 (20,0)	4 (9,1)	0	19	5,65	0,004*
Абсанси	8 (10,6)	10 (22,7)	3 (7,9)	21	3,05	0,219
Атонічні	5 (6,7)	6 (13,6)	0	11	3,26	0,195
Тонічні	5 (6,7)	5 (11,4)	0	10	2,23	0,329
Відсутні напади в анамнезі	0	0	6 (15,8)	6	7,80	0,020*

Міоклонічні напади значно частіше зустрічалися в групах I і II (37,3 % та 38,6 % відповідно) порівняно з групою 3 (13,2 %). Значення χ^2 (12.55) та рівень значущості ($p < 0.001$) свідчать про істотну відмінність частоти міоклонічних нападів між групами. Це може вказувати на зв'язок певних факторів із проявом цього типу нападів у конкретних групах дітей. Фокальні клонічні напади найбільш часто зустрічалися в групі II (50,0 %), тоді як у групах I і II частота

складає 33,3 % та 34,2 % відповідно. Проте значення $p = 0,087$ не підтверджує статистично значущу відмінність між групами.

ГТКН спостерігалися у всіх трьох групах з подібною частотою, що коливається від 28,0 % до 42,1 %. Значення $p = 0,149$ вказує на відсутність статистично значущих відмінностей між групами для цього типу нападів. Епілептичні спазми зустрічалися тільки в групах I та II. Найбільше вони поширені в групі 1 (20,0 %), тоді як у групі II лише 9,1 % дітей мають цей тип нападів, а в групі III епілептичні спазми взагалі не зустрічаються. Значення $p = 0,004$ показує, що ця є статистично значущою. Абсанси мають тенденцію до вищої частоти в групі 2 (22,7 %), порівняно з групами I і III (10,6 % та 7,9 % відповідно), однак значення χ^2 (3,05) та $p=0,219$ не підтверджують статистично значущу різницю.

Атонічні та тонічні напади зустрічаються переважно в групах I і III, тоді як у групі III такі напади відсутні. Значення « p » для обох типів нападів перевищує 0,1, що свідчить про відсутність статистично значущої різниці між групами.

За встановленим діагнозом обстежені діти були розподілені наступним чином: розвиткова енцефалопатія з інтелектуальною недостатністю – 10 дітей (26,3 %); генетичні синдроми – 10 дітей (26,3 %) (синдром Кофін–Сіріс) – 3 дитини (7,9 %), Барайтсера–Вінтер, Рубінштейна–Тейбі, Мартіна–Белла, Фелан–Макдерміт, Вольфа–Хіршхорна та Чжу–Такіто–Такенучі–Кім, синдром мікроделеції 2q13 – по 1 дитині); розвиткова енцефалопатія з проявами РАС – 7 дітей (18,4 %); нейрометаболічна РЕЕ – 5 дітей (13,2 %); РЕЕ з атактичним синдромом – 2 дитини (5,3 %); РЕЕ з гетеротопією 2 дитини (5,3 %), фактоматози – 2 дитини (5,3 %) .

За даними відео–ЕЕГ-моніторингу під час нічного сну було виявлено наступні міжіктальні зміни на ЕЕГ: фокальні епілептиформні зміни у 23 дітей

(60,5 %), генералізована епілептиформна активність – у 12 дітей (31,6 %). мультифокальні зміни у 1 дитини (2,6 %),

Наводимо приклад ЕЕГ–моніторингу дитини з синдромом Рубінштейна–Тейбі у дитини з незбалансованою хромосомною аномалією (деривантна хромосома 8 з появою додаткового матеріалу невідомого походження) та делецією у гені CREBBP. (с.6600_6608del (p.Gln2214_Gln2216del)), Дана дівчинка була направлена на обстеження з грубою затримкою психо–мовного розвитку, спастичною диплегією, вторинною мікроцефалією, пароксизмальними станами у вигляді епізодів гіпервентиляції, одиничними ГТКН та фокальними нападами в анамнезі (3 напади протягом життя) (рис. 3.19).



Рис.3.19. Зовнішній вигляд дівчинки (2 р 10 міс) з синдромом Рубінштейна–Тейбі

ЕЕГ–моніторинг нічного сну виявив зміни біопотенціалів головного мозку епілептиформного характеру. Епілептиформна активність проявлялася у вигляді множинних регіональних комплексів гостра–повільна хвиля частотою 3–4 Гц та амплітудою до 130 мкВ в центральнотім'яних відведеннях парасагітально, незалежно – в лівих скронево–потиличних відведеннях з розповсюдженням контралатерально. Після засинання з'являвся додатковий фокус в лобно–центрально–скроневих відведеннях правої півкулі. Спалахи не супроводжувалися руховою активністю (рис. 3.20).

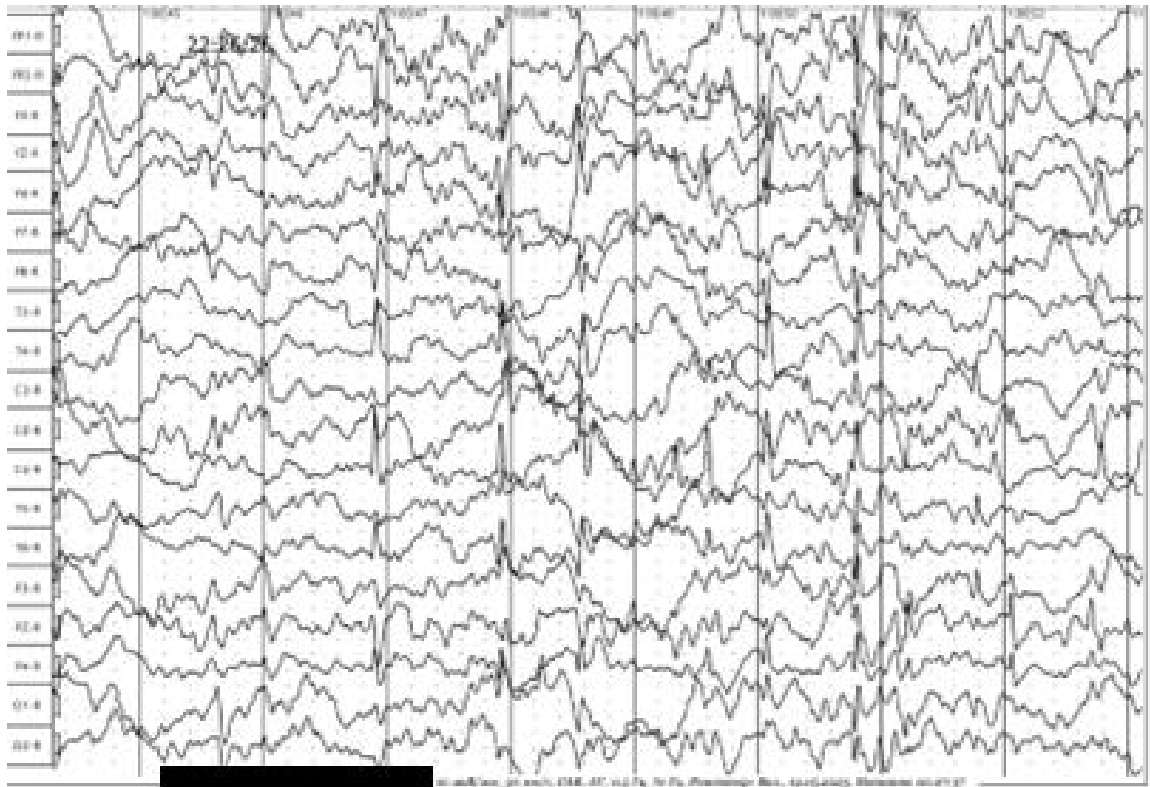


Рис. 3.20. ЕЕГ нічного сну дівчинки (2 р 10 міс) із синдромом Рубінштейна–Тейбі

Домінуюча локалізація епілептиформних змін на ЕЕГ у дітей була наступною: лобні частки мозку – 20 дітей (52,6 %) (ліва лобна частка– 8 дітей (21,1 %), права лобна частка– 7 дітей (18,4 %), біфронтальна локалізація –

5 дітей (13,2 %); скроневі частки – 13 дітей (28,9 %) (ліва скронева частка – 2 дитини (5,3 %), права скронева – 6 дітей (15,8 %), бітемпоральна локалізація – 2 дитини (5,3 %), центрально–скроневі частки – 3 дитини (7,9 %); тім'яні частки – 4 дитини (10,5 %) (ліва тім'яна – 1 дитина (2,6 %); права тім'яна – 2 дитини (5,3 %), центрально–тім'яні частки – 1 дитини (2,6 %).

На основі результатів ЕЕГ–моніторингу нічного сну було проведено визначення індексу SWI) під час стадії повільного сну. За показником SWI усі обстежені діти були розділені на три групи:

- 1) $SWI < 50 \%$ – 11 дітей (28,9 %);
- 2) SWI від 50 % до 85 % – 21 дитина (55,3 %);
- 3) $SWI < 85 \%$ – 6 дітей (15,8 %).

У обстежених дітей були виявлені наступні зміни головного мозку за даними МРТ: дифузні зміни у білій речовині виявлено у 3 дітей (7,9 %). Вогнищеві зміни у білій речовині головного мозку відмічалися у 11 дітей (28,9 %) серед яких у перивентрикулярних відділах – у 4 дітей (10,5 %), у тім'яних частках – у 4 дітей (10,5 %), у лобних частках – у 1 дитини (2,6 %), у потиличних частках у 1 дитини (2,6 %), у стовбурі мозку – у 1 дитини (2,6 %),

Атрофічні зміни кори головного мозку відмічалися у 6 (15,8 %) дітей, серед яких у 2 дітей (5,3 %) – дифузні атрофічні зміни великих півкуль мозку, у – 3 дітей (7,8 %) атрофічні зміни у лобних частках, у 1 дитини (2,6 %) – у тім'яних частках. Гіпоплазію мозолистого тіла ідентифіковано у 8 дітей (21,1 %). Гіпоплазія мозочка відмічалася у 5 (13,2 %) дітей. У 2 дітей (5,3 %) виявлено прояви макроцефалії.

Розширення субарахноїдальних просторів відмічалася у 2 дітей (5,3 %), а розширення бічних шлуночків у 3 дітей (7,9 %). У 5 дітей (13,2 %) виявлені кісти пієнальної залози (рис. 3.21), у 1 дитини (2,6 %) було виявлено арахноїдальну кісту лівої скроневої частки та у 1 дитини (2,6 %) порожнину *Mega cysterna magna*, у 1 дитини (2,6 %) – кісту прозорої перетинки.

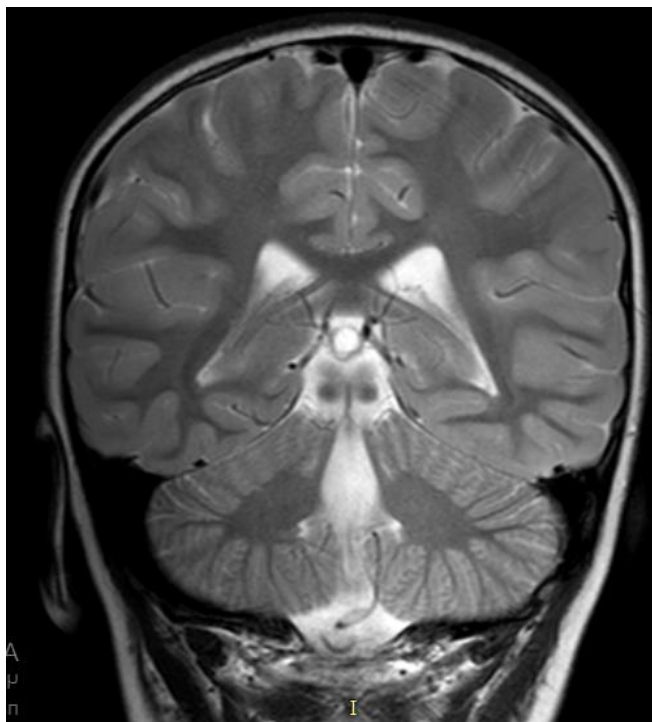


Рис. 3.21. Дівчинка М, 3 р, патогенна мутація гену *SAMTA1*. МРТ головного мозку, T2–зважені коронарні зображення. Гіпоплазія хробака мозочка.

Вогнищеві зміни у сірій речовині у вигляді вогнищ гліозу у лобних частках відмічалися у 2 дітей (5,3 %). У 2 дітей (5,3 %) виявлено прояви факоматозу, серед них у 1 дитини (2,6 %) відмічалися прояви меланоцитарної інфільтрації м'якої оболонки та у 1 дитини (2,6 %) – ознаки ураження базальних гангліїв, характерних для нейрофіброматозу 1-го типу – так звані «яскраві об'єкти» (bright objects). Розширення периваскулярних просторів Вірхова–Робіна відмічалось у 3 (7,9 %) дітей.

ВВР мозку виявлені у 5 дітей (13,2 %), серед них: гетеротопії сірої речовини – 4 дитини (10,5 %), у 1 (2,3 %) дитини – гіпоплазія лівої скроневої частки. У 1 дитини (2,3 %) виявлено прояви SEGА.

Загальна поширеність структурних змін головного мозку становила 62,8 % (25/38). У 13 дітей (34,2 %) МРТ головного мозку відхилень не виявило.

Неврологічний огляд з метою оцінки стато–кінетичного та психо–мовного розвитку, та скринінг симптомів РАС з використанням тестів CARS та АТЕК проводився всім двічі у віці 18 та 24 місяців. Дані неврологічного огляду та скринінгу РАС наведені у таблиці 3.23.

Таблиця 3.23

Результати неврологічного огляду та скринінгу РАС у обстежених дітей групи ІІІ у віці 18 та 24 місяців

Психоневрологічні розлади	Кількість дітей		р	χ^2
	у 18 місяців	у 24 місяці		
РАС	16 (42,1)	11 (28,8)	0,63	0,23
Загальна затримка розвитку	15 (39,5)	8 (11,1)	0,12	2,24*
Когнітивний дефіцит	13 (34,2)	13 (34,2)	—	—
Затримка мовного розвитку	12 (31,6)	19 (50,0)	0,37	0,79
Гіперактивність та дефіцит уваги	14 (36,8)	8 (11,1)	0,21	1,59
Атаксія	6 (15,8)	5 (13,2)	0,51	0,431
Спастичність	2 (5,3)	2 (5,3)	—	—
Мікроцефалія	2 (5,3)	2 (5,3)	—	—

Встановлено, що частота симптомів РАС у віці 18 міс становила 42,1 % (16/38) та зменшилась до 28,8 % (23/38) ($p>0,05$) (рис. 3.22).

Порівнюючи з показниками частоти РАС у дітей з групи І (45,3 % у 18 міс та 69,3 % у 24 міс) та з групи ІІ (59,1 % у 18 міс та 68,2 % у 24 міс), у дітей з групи ІІІ відмічався найнижчий рівень частоти симптомів РАС у віці 18 міс (42,1 %) та 24 міс (28,8 %). Цей факт можна пояснити тим, що траєкторія розвитку дітей з РЕЕ відмічається від дітей з ЕЕ, а саме наявністю

у дітей з РЕЕ затримки розвитку задовго до дебюту епілептичних нападів, та меншою їх частотою і тяжкістю. Таким чином батьки раніше відмічають затримку розвитку у даних дітей та раніше починаються лікувальні та корекційні втручання, що дозволяє зменшити частоту поширеності проявів РАС до віку 24 місяці. Крім того менша частота та тяжкість нападів призводила до меншого негативного впливу епілептичних нападів на мозок дитини, що мінімізувало негативні наслідки для розвитку.

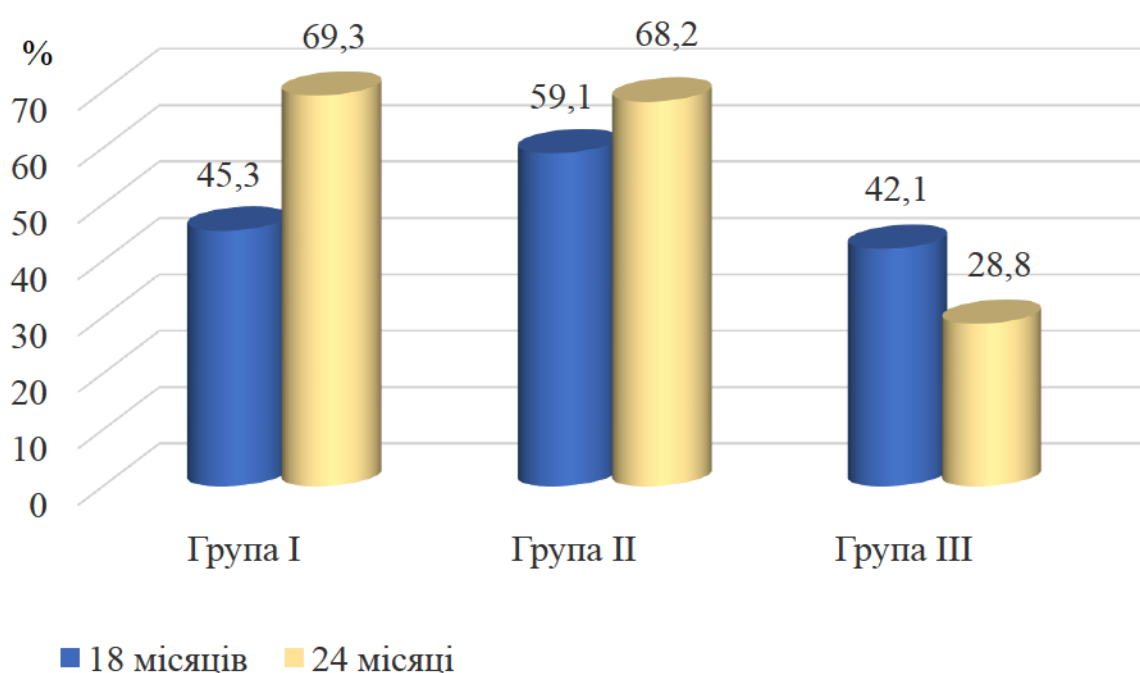


Рис. 3.22. Частота проявів РАС у віці 18 та 24 місяці в обстежених дітей (%)

Частота загальної затримки розвитку становила 39,5 % (15/38) у віці 18 місяців, однак зменшилася до 11,1 % (8/38) у віці 24 міс. Для порівняння у дітей з групи I частота загальної затримки розвитку була вищою, як у віці 18 місяців (58,7 %) так і у віці 24 міс (42,7 %), а у дітей з групи II – 40,9 % (18/44) у віці 18 місяців, та 31,9 % (14/44) у віці 24 міс. Отже найвищою частота загальної затримки розвитку була у дітей з групи I ($p < 0,05$).

Натомість у дітей з групи III зберігалася висока частота затримки мовного розвитку (50 %) та когнітивних порушень (34,2 %) у віці 24 місяці.

Таким чином у дітей з групи III частіше формується розлад нейророзвитку у вигляді порушення експресивної мови з інтелектуальною недостатністю ніж РАС, натомість діти з групи II частіше мають більш легкі негативні наслідки для розвитку у вигляді затримки мовного розвитку. Але майже однаковий ризик розвитку РАС у віці 24 міс мають діти з групи III та діти з групи II.

Виявлено позитивний причино–наслідковий зв'язок між розвитком у дітей проявів РАС у 24 міс та наявністю ГТКН ($RR=2,13$) (табл.3.24).

Таблиця 3.24

Відносний ризик розвитку РАС у віці 24 місяці у дітей групи III в залежності від типу епілептичних нападів

Домінуючий вид нападів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 місяці		Відносний ризик (RR)	Нижня межа 95 % довірчого інтервалу (CI)	Верхня межа 95 % довірчого інтервалу (CI)
		n	%			
Міоклонічні	5	2	40,0	0,62	0,21	1,89
Фокальні	13	6	46,2	0,67	0,35	1,29
ГТКН	16	14	87,5	2,13*	1,25	3,65
Абсанси	3	1	33,3	0,53	0,11	2,68

Проведено визначення відносного ризику розвитку РАС у віці 24 місяці в залежності від функцій генів, мутації яких викликали розвиток РЕЕ (табл. 3.25). Встановлено, позитивний зв'язок між наявністю у дитини мутацій, генів,

що відповідальні за синтез та репарацію ДНК ($RR=1,88$). В даній групі у 90,9 % дітей (10/11) відмічалися прояви РАС у віці 24 міс.

Таблиця 3.25

Відносний ризик розвитку РАС у дітей з РЕЕ (група ІІІ) в залежності від функцій порушених генів

Тип генів	Кіль- кість дітей	Частота РАС у 24 місяці		Відносний ризик (RR)	Нижня межа 95 % довірчого інтервалу (CI)	Верхня межа 95 % довірчого інтервалу (CI)
		n	%			
Синапси, нейротрансмітери, рецептори	5	3	60,0	0,62	0,20	1,89
Внутрішньоклітинний сигналінг	4	2	50,0	0,81	0,29	2,23
Іонні канали	1	0	0	—	—	—
Синтез та репарація ДНК та РНК	11	10	90,9	1,88*	1,22	2,91
Органели та внутрішньоклітинні мембрани	6	2	33,3	0,51	0,15	1,62
Ріст та розвиток нейронів	5	3	60,0	0,62	0,20	1,89
Внутрішньоклітинні ферменти	8	3	37,5	0,56	0,22	1,43

Таким чином РЕЕ є генетично неоднорідною групою розладів, які характеризуються наявністю затримки психо-емоційного розвитку задовго (середній вік перших проявів 12,6 міс) до дебюту клінічних нападів (середній вік дебюту 22,6 міс). Особливістю даної групи розладів є висока частота епілептиформної активності, яка сама по собі приводила до ЕЕ без частих

клінічних нападів. Епілептиформна активність мала фокальний (60,5 %) або генералізований (31,6 %) характер, з середнім (55,3 %) або високим (15,8 %) SWI та акцентом у лобних (52,6 %) та скроневих (28,9 %) частках мозку.

Структурні зміни головного мозку за даними МРТ виявлені у 91,1 % дітей в т.ч. вогнищеві або дифузні зміни білої речовини головного мозку – у 36,8 %, гіпоплазія мозолистого тіла – у 21,1 %, атрофічні зміни кори головного мозку відмічалися у 15,8 %, ВВР головного мозку у 13,2 %.

У обстежених дітей з початком нападів на першому році життя було виявлено патогенні варіанти 35 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за синтез та репарацію ДНК та РНК (28,9 %) та активність внутрішньоклітинних ферментів – 8 дітей (21,1 %). Вперше показано зв'язок між патогенними мутаціями гену ARID1A та порушеннями нейрональної міграції та розвитком SEGА у дітей.

Частка дітей, що мали загальну затримку розвитку у віці 24 місяці, становила 11,9 %, а когнітивних порушень – 34,2 %. У дітей з наявністю в анамнезі ГТКН нападів ($RR=2,13$) виявлено високий ризик розвитку РАС у 24 місяці. Встановлено, позитивний зв'язок між наявністю у дітей мутацій у генах, генів, що відповідають за синтез та репарацію ДНК ($RR=1,88$) та підвищеним ризиком розвитку РАС у віці 24 міс (90,9 % дітей).

Результати досліджень цього розділу представлені у 8 публікаціях [11, 15, 19, 20, 22, 25, 26, 36].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО–ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ФОРМ РАННІХ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ

РЕЕ у дітей раннього віку характеризуються значною клінічною та генетичною гетерогенністю. Причинами розвитку РЕЕ можуть бути специфічні вади розвитку кори, метаболічні порушення та десятки генетичних мутацій, що безпосередньо є причиною епілептичних нападів без супутніх метаболічних або структурних відхилень мозку. До таких мутацій відносяться *ARX*, *CDKL5*, *SLC25A22*, *STXBP1* та *SPTAN1* та багато інших.

Клінічні прояви РЕЕ може змінюватись в залежності від локалізації та типу мутації, які надають різний вплив на функцію білкового продукту гена. Аналіз таких особливостей необхідний для оцінки тяжкості перебігу захворювання та ефективності застосування ПНП.

4.1. Клінічні, генетичні та нейрофізіологічні особливості у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями, обумовленими мутаціями генів *ARX* та *CDKL5*

Підгрупа дітей з РІЕЕ 1 та 2 типів включала 5 дітей, серед яких 1 дитина (дівчинка) з мутацією гену *ARX* (РІЕЕ 1 типу) та 4 дитини (3 дівчинки та 1 хлопчик) з мутаціями гену *CDKL5* (РІЕЕ 2 типу).

У дівчинки з РІЕЕ 1 типу виявлено раніше описану патогенну дуплікацію гену *ARX* c.428_451dup (p.Gly143_Ala150dup) у гетерозиготному стані.

Відомо, що ген *ARX* (Aristaless–related homeobox) відноситься до родини гомеобоксних генів (гени, що детермінують процеси розвитку та диференціювання клітин) та відіграє критично важливу роль у ембріональному розвитку.

Клінічні прояви РІЕЕ 1 типу у виявленої нами дитини характеризувалися раннім початком фармакорезистентних інфантильних спазмів у віці 3 міс, що характерно для більшості дітей з даною мутацією. З появою нападів батьки відмітили регрес психо–моторного розвитку у дитини, зниження зорового контакту, емоційної реакції на звернену мову, погіршення контролю голови, зниження м'язового тону. Під час проведеного ЕЕГ–моніторингу виявлено епілептиформні зміни: у віці 3 місяці відмічався патерн «спалах–пригнічення» з подальшою трансформацією у 4,5 місяців у гіпсаритмію (рис. 4.1).

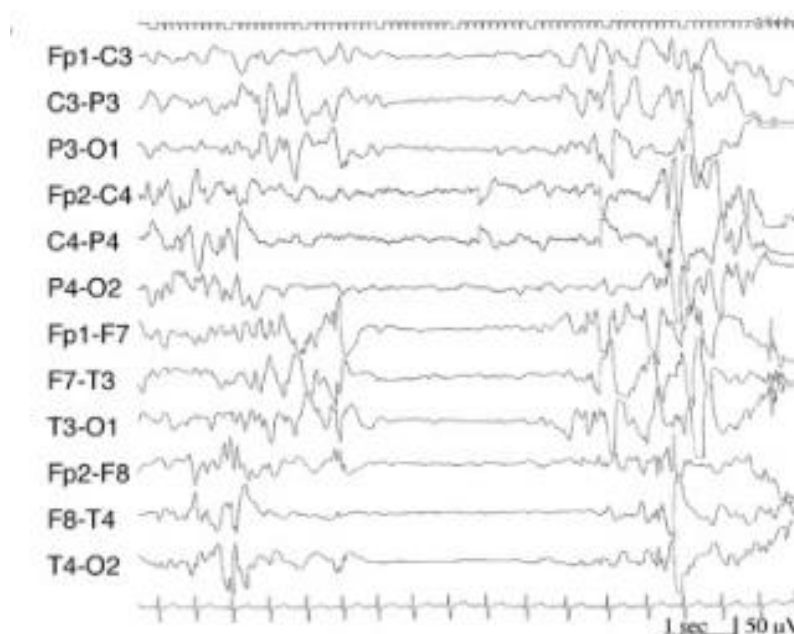


Рис. 4.1. ЕЕГ–моніторинг дитини з РІЕЕ тип 1. Інтеріктальна ЕЕГ дитини з ЕІЕЕ1: асинхронний патерн з високоамплітудними спалахами повільних хвиль, змішаними зі спайками та гострими хвилями, на фоні низько–амплітудного пригнічення ритму.

У дитини відмічалися характерні для РІЕЕ 1 типу епілептичні напади у вигляді ІС, частіше у вигляді згинання шиї та тулуба та розгинання рук і ніг. Спазми тривали кілька секунд, об'єднувалися у кластери тривалістю кілька хвилин, частіше виникають після пробудження. В подальшому відмічалася поєднання спазмів з тонічними, міоклонічними та фокальними нападами.

У дитини, яку ми спостерігали, відмічалися тонусні порушення у вигляді дифузної гіпотонії та дистонії, з розвитком після 1 р спастичності у кінцівках, що відповідає з даними літератури щодо клінічних проявів даного розладу. У дитини відмічалися також кіркові порушення зору та формування постнатальної мікроцефалії. У подальшому у дитини відмічалися прояви синдрому пароксизмальної автономної нестабільності з дистонією (PAID), що проявлявся тяжкою м'язовою дистонією та хореоатетозом кінцівок у поєднанні з лихоманкою, тахікардією, тахіпноєю та розширенням зіниць.

На МРТ головного мозку, проведеного у 3 міс., у обстеженої нами дівчинки, відмічалось розширення бічних шлуночків переважно у лобних частках, зменшення хвостатих ядер та мозолистого тіла, затримка мієлінізації білої речовини. При проведенні повторного МРТ 3,0 Т додатково виявлено ФКД правої лобної долі. Виявлені зміни узгоджуються з даними літератури, згідно яких у дітей з РІЕЕ 1 типу на МРТ може відмічатися дифузна атрофія або мальформації кори великих півкуль, гіпоплазія мозолистого тіла або хвостатих ядер, затримка мієлінізації білої речовини. (рис. 4.2).

На сьогоднішній день ефективна таргетна терапія РІЕЕ 1 типу відсутня.

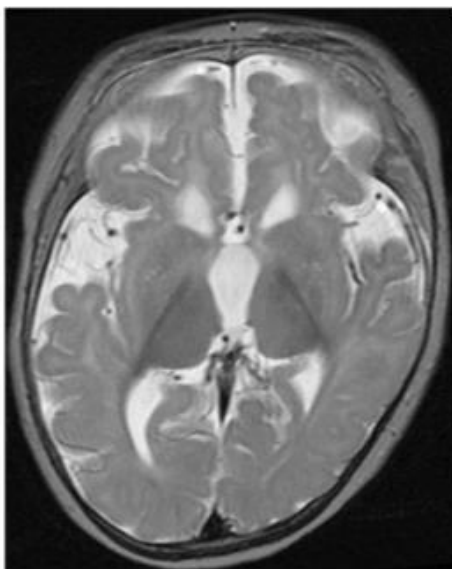


Рис. 4.2. МРТ дитини з РІЕЕ 1 типу. Розширення бічних шлуночків переважно у лобних частках, зменшення хвостатих ядер та мозолистого тіла, затримка мієлінізації білої речовини (режим T2).

У дівчинки, яку ми спостерігали, ефективним виявилось застосування комбінації вігабатрину у дозі 100 мг/кг, леветирацетаму 40 мг/кг та кортикостероїдів (метілпреднізолон 2 мг/кг), що дозволило досягти стійкої ремісії та покращення психо–моторного розвитку.

PIEE 2 типу викликається мутаціями гену CDKL5, який кодує циклін–залежну протеїнкіназу 5–го типу.

Мутації у даному гені ми спостерігали переважно у дівчат з раннім початком рефрактерних епілептичних нападів, тяжкою загальною затримкою розвитку, відсутністю або тяжким розладом мови, стереотипними рухами руками та затримкою росту обводу голови.

В ході обстеження дітей раннього віку з ЕЕ, виявлено 4 дітей з верифікованими мутаціями гену CDKL5. Всі обстеженні діти мали фармакорезистентні епілептичні напади, які супроводжувалися регресом психо–моторного розвитку.

Середній обстежених дітей на момент встановлення нами діагнозу PIEE становив $4,5 \pm 1,55$ міс. Враховуючи те, що у CDKL5-залежні розлади є надзвичайно рідкісним захворюваннями, ми можемо стверджувати, що у нашому відділенні за досить короткий час була значна концентрація даного розладу.

При обстеженні дітей, аналізуючи анамнестичні дані та отриманні результати об'єктивних методів дослідження, ми виділили певні клініко–анамнестичні особливості, які наведені в табл. 4.1.

Серед обстежених дітей з PIEE 2 типу у 2 дівчат відмічалися місенс мутацій, а у 1 хлопчика та 1 дівчинки – делеції. Один з виявлених варіантів – c.506_507del (p.Thr169Argfs*36) раніше не був описаний у базах мутацій.

Клінічні прояви в усіх виявлених дітей з PIEE типу 2 характеризувалися фармакорезистентними нападами у міоклонічного характеру (100 % дітей) та ІС (75,0 %), та регресом психо-моторного розвитку різного ступеня вираженості. Дебют нападів відбувався на 3-6 міс життя.

Таблиця 4.1

Клініко–анамнестичні особливості перебігу РІЕЕ 2 типу

Мутація гену CDKL5	Стать	Вік дебюту (місяців)	Тип нападів, при дебюті	ЕЕГ	MPT	Динаміка нападів	Терапія	Перебіг розладу
c.2680G>C (p.Ala894Pro)	д	6	ІС, міоклонічні	Спалах–пригнічення», потім гіпсаритмія	Атрофічні зміни півкуль. Локальна зовнішня фронто–темпоральна гідроцефалія. Mega cysterna magna.	В 1 рік, міоклонічні абсанси, гіпермоторні тонічні, щоденно, ГТКН 1 р/міс	Дебют – VPA (агравация), LEV, VPA+LEV, VGB. VGB 100 мг/кг; ZNS 15 мг/кг/д, преднізолон 2 мг/кг	VPA+ZN S+PSL – нестійка ремісія. В 24 міс груба затримка розвитку, PAC
NM_001323289.2:c.1345_1346del (p.Glu449fs)	д	4	ІС, міоклонічні	Мультифо–кальні з акцентом в потиличних відведення	Атрофічні зміни півкуль мозку, лісенцефалія	Після 1 р. – фокальні 1 напад на 2–3 міс	Дебют: VPA (агравация), CZP CLN, LEV. Потім VGB 100 мг/кг; ZNS 15 мг/кг/д	В 24 міс груба затримка розвитку, PAC
c.3083C>T (p.Thr1028Met)	д	5	Міоклонічні ГТКН, фебрильні	Мультифо–кальні	Атрофічні зміни півкуль, стоншення МТ	Після 1 р., часті абсанс, гіпермоторні тонічні,	Дебют: VPA, LEV потім VGB 80 мг/кг, CZP 0,5 мг/кг	Глобальн а затримка розвитку
c.506_507del (p.Thr169Argfs*36)	х	3	ІС, міоклонічні, тонічні	Спалах пригнічення у подальшому гіпсаритмія	Атрофічні зміни півкуль, помірно розширені САП а стоншення МТ	Після 1 р., ремісія 6 міс, потім нечасті ГТКН	Дебют: LEV (агравация), VPA, DEX потім VGB 100 мг/кг, Після 1 року LEV. CLB, ESM, CZP та ін..	Глобальн а затримка розвитку, PAC

Характерною ознакою була поліморфність нападів – поєднання у однієї дитини кількох типів нападів. У всіх пацієнтів відмічалася рефрактерність нападів до стандартних ПНП. У віці біля 1 р у половини дітей відбулася трансформація епілептичних нападів зі зникненням епілептичних спазмів та появою особливого типу нападів – гіпермоторних тонічних спазмів.

Крім того, у всіх обстежених дітей після 1 р відмічалася тяжка затримка психо–мовного розвитку, порушення фіксації погляду, відсутність навичок охайності та самообслуговування, стереотипні рухи руками та формування симптомокомплексу РАС. Лише в однієї дитини відмічалася затримка моторного та мовленнєвого розвитку у віці 24 міс без повного симптомокомплексу РАС. Крім того, перебіг розладу в усіх дітей супроводжувалося дифузною м'язовою гіпотонією, що є однією з типових ознак РІЕЕ 2 типу.

Варто зазначити, що більшість дітей (75 %) мали типові стереотипні рухи, схожі на рухи руками при синдромі Ретта, а у 50 % відзначалися розлади координації. Мікроцефалія сформувалася у 75 % дітей до віку 24 міс.

Грунтуючись на даних власних спостережень, нами розроблена схема клінічних проявів РІЕЕ 2 типу (рис. 4.3).

Усі обстежені діти за даними ЕЕГ–моніторингу мали епілептиформні зміни під час неспання та сну. На початку захворювання у 50,0 % дітей реєструвався патерн «спалах–пригнічення», а у 50,0 % – гіпсаритмія.

Серед обстежених нами дітей у 100 % відмічалися атрофічні зміни півкуль мозку, у 50,0 % гіпоплазія мозолистого тіла, та у 1 дитини (25,0 %) ознаки лісенцефалії.

В якості ілюстрації клінічних проявів розладу наводимо історію хвороби дівчинки з РІЕЕ 2–го типу (рис. 4.4–4.6).



Рис. 4.3. Схема клінічних проявів PIRE 2 типу



Рис. 4.4. Зовнішній вигляд дитини з РІЕЕ тип 2. Звертають увагу стереотипні руки, руками які нагадують подібні при синдромі Ретта.

Дівчинка П., Батьки вперше звернулися до відділенні психоневрології у 4 міс зі скаргами на рефрактерні епілептичні напади, регрес стато–кінетичного та психо–емоційного розвитку.

Дівчинка захворіла у 3 місяці, коли у стані неспання з'явилися міоклонії та тонічні підведення очних яблук вгору протягом кількох секунд. На наступний день виникли серійні напади у вигляді кивків головою з розведення верхніх кінцівок в сторони, по 5–7 нападів у серії до 10 нападів на добу. З 4 міс відмічався регрес у розвитку: перестала посміхатися, гулити, фіксувати погляд, перевертатися. У цьому віці на ЕЕГ вперше виявлена гіпсаритмія, у зв'язку з чим призначено вальпроат натрію. В 7 міс знову відбувся регрес розвитку – перестала перевертатися, фіксувати погляд, цікавитися іграшками, в цей же час на ЕЕГ повторно зафіксована гіпсаритмія. В подальшому навички відновилися у 9 міс.

У подальшому неодноразово проводилася корекція терапії – отримувала леветирацетам, клобазам, етосуксимід, клоназепам, преднізолон. Після курсу АКТГ нападів не було більше 1 міс, потім відбувся рецидив.

На ЕЕГ у віці 6 міс виявлено ознаки епілептиформної активності у вигляді комплексів спайк–хвиля у лівих центрально–скроневих відведеннях, періодично у вигляді генералізованих комплексів спайк–поліспайк–повільна хвиля у поєднанні з високоамплітудними загостреними повільними хвилями з амплітудним акцентом у лівих центрально–скроневих частках (рис 4.5).

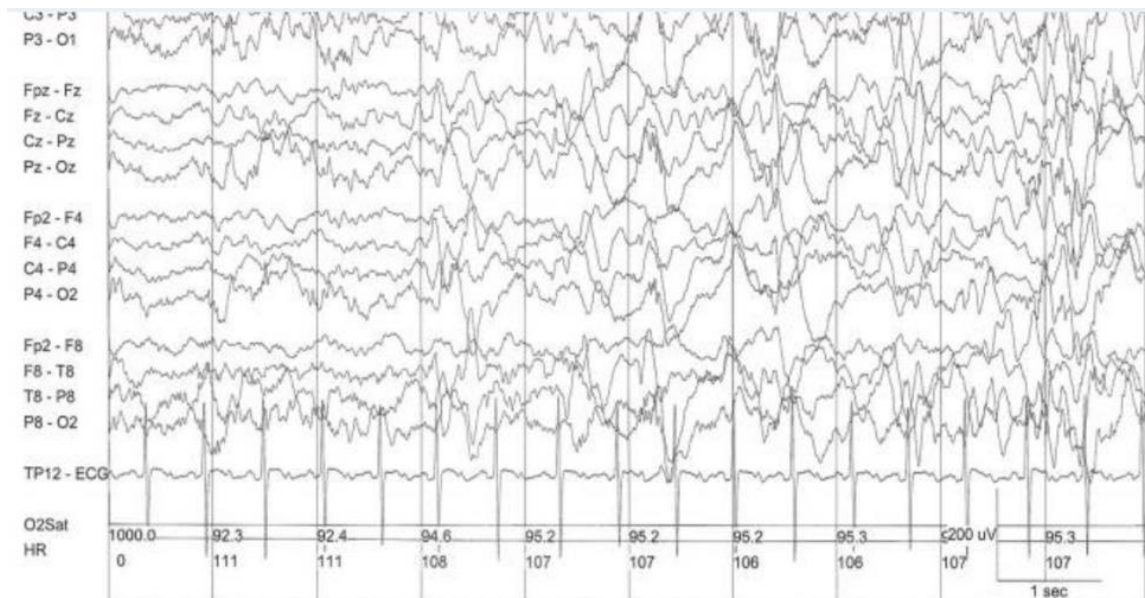


Рис. 4.5. ЕЕГ дитини з EIEE2 у 6 місяців. Високоамплітудні та мультифокальні гострі хвилі типові для гіпсаритмії.

Генетичне дослідження крові методом NGS виявила гомозиготну патогенну мутацію у гені CDKL5, що дозволило верифікувати діагноз – P1EE 2 типу.

МРТ головного мозку (1 р) – ознак вогнищевої патології не виявлено. Атрофічні зміни півкуль мозку Локальна зовнішня фронтотемпоральна гідроцефалія, стоншення мозолистого тіла (рис 4.6.)

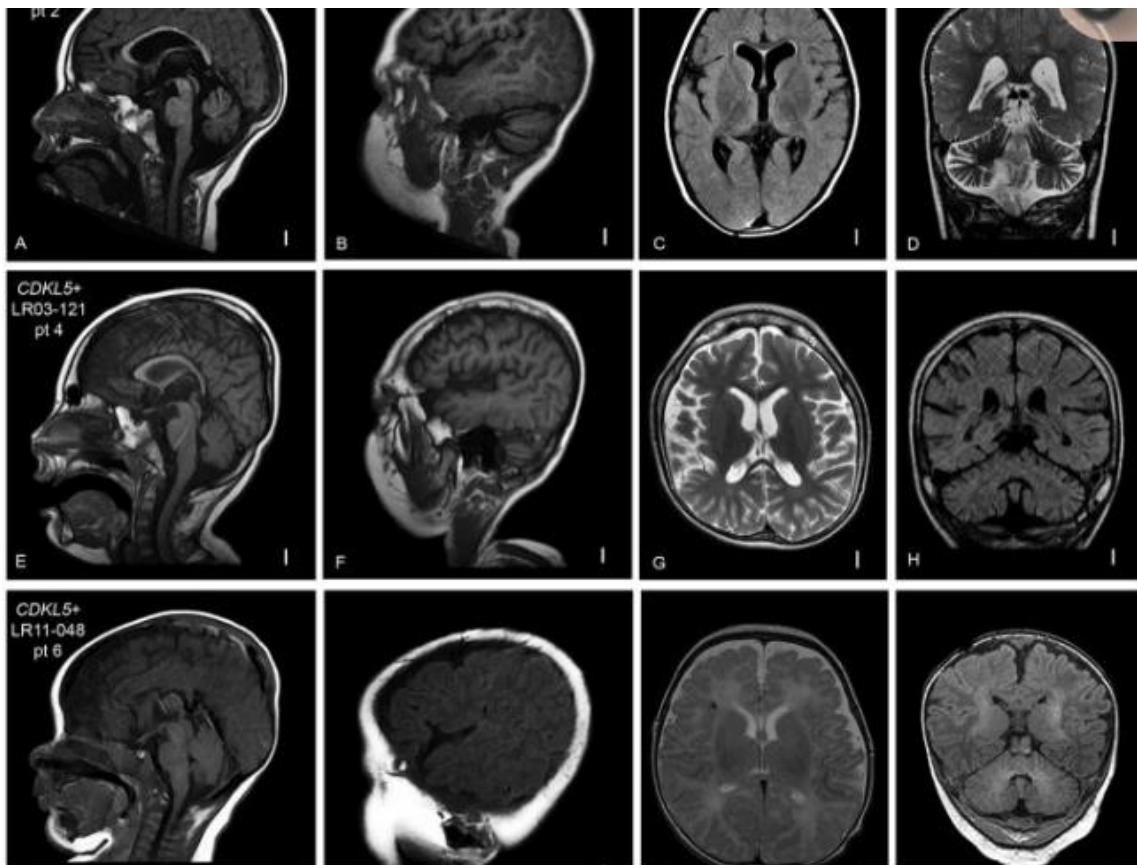


Рис. 4.6. МРТ дитини з РІЕЕ2. Помітно розширення борозд великих півкуль та мозочку, що свідчить про атрофічний процес, помірно розширені зовнішні лікворні простори та стоншення мозолистого тіла.

Лікування РІЕЕ2 на сьогоднішній день залишається значним викликом зважаючи на те, що напади у більшості дітей є рефрактерними до протинападової терапії.

В обстежених нами дітей з РІЕЕ тип 2 зважаючи на відсутність таргетного препарату ганаксолону, ми призначали таргетний препарат другої лінії - вігабатрин та виявили найбільш ефективними при РІЕЕ 2 типу наступні комбінації препаратів:

- вігабатрин +зонісамід – 2 дитини;

- вігабатрин + клоназепам – 1 дитина;
- вігабатрин + вальпроат – 1 дитина.

В усіх випадках додатково призначалися препарати кортикостероїдів (дексаметазон або преднізолон). У 75 % дітей відмічалася агравація нападів одним з ПНП (у 2 дітей – леветирацетамом, у 1 дитини вальпровою кислотою). Ремісія на фоні прийому ефективної комбінації препаратів була не тривалою, від 3 до 6 міс (так званий «honeu moon» або «медовий місяць без нападів»), після чого напади поступово відновлювались.

Таким чином РІЕЕ 1 та 2 типів, являють собою рідкісні моногенні форми ЕЕ з Х–зчепленим типом успадкування.

Клінічні прояви РІЕЕ 1 типу, в обстеженої нами дитини характеризується раннім дебютом рефрактерних ІС (3 місяці), тонусних порушень у вигляді дифузної гіпотонії, у поєднанні з патерном «спалах пригнічення на ЕЕГ та наявністю структурних змін на МРТ у вигляді розширення бічних шлуночків, гіпоплазії мозолистого тіла. Генетичне обстеження методом NGS виявило у даної дитини патогенну дуплікацію гену ARX c.428_451dup (p.Gly143_Ala150dup) у гетерозиготному стані.

Перебіг РІЕЕ 2 типу у обстежених нами дітей відзначався раннім початком (середній вік дебюту 4,5 міс) поліморфних рефрактерних нападів, серед яких домінували міоклонічні напади (100,0 %) та ІС (75,0%) та подальшим розвитком гіпермоторних тонічних спазмів (50 % дітей). У всіх обстежених пацієнтів після 1 року відмічалася тяжка затримка психо–мовного розвитку, з формування симптомокомплексу РАС (75 % дітей) та Ретт–подібного фенотипу (75 %).

Усі обстежені діти за даними ЕЕГ–моніторингу мали грубі епілептиформні зміни. На початку захворювання у 50 % дітей реєструвався патерн «спалах–пригнічення», а у 50 % – мультифокальні зміни на ЕЕГ.

Серед обстежених нами дітей у 100 % відмічалися атрофічні зміни півкуль мозку, у 50 % гіпоплазія мозолистого тіла, та у 1 дитини (25 %) ознаки лісенцефалії.

Зважаючи на недостатню ефективність традиційних ПНП, та високу частоту агравації нападів (75,0 %) такими препаратами як леветирацетам або вальпроат, рекомендовано при підозрі на РІЕЕ тип 1 та РІЕЕ тип 2, вже до отримання результатів генетичного тестування починати лікування з призначення вігабатрину у поєднанні з клоназепамом або кортикостероїдами. При встановленому діагнозі РІЕЕ тип 1 рекомендовано додавати до терапії АКТГ, а при РІЕЕ тип 2 застосовувати комбінацію вігабатрину та зонісаміду у поєднанні з кортикостероїдами (дексаметазон або преднізолон).

4.2. Клінічні, генетичні та нейрофізіологічні особливості у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями, обумовленими мутаціями генів SCN1A

Розлади нейророзвитку у дітей з патогенними варіантами гену SCN1A охоплюють широкий спектр від простих фебрильних судом і генералізованої епілепсії з фебрильними судомами плюс (GEFS+) до тяжкої міоклонічної епілепсії раннього віку (синдрому Драве).

Оскільки клінічні прояви розладів спричинених мутаціями SCN1A нерідко перетинається з іншими моногенними формами ЕЕ, рекомендовано проводити генетичне обстеження з використанням мультигенних панелей, які включають SCN1A та інші споріднені гени або повноекзомного секвенування та інші споріднені гени. Спектр генів, які здатні викликати фенотипи схожі на синдром Драве (СД) представлені на рис. 4.7.

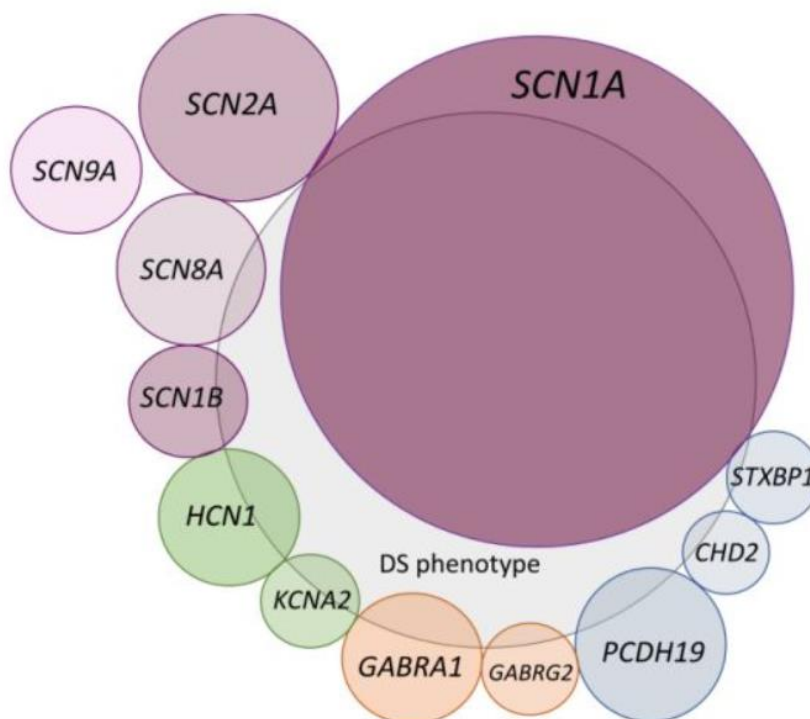


Рис. 4.7. Спектр генів, асоційованих з синдромом Драве [275]

В ході обстеження дітей раннього віку з ЕЕ, було виявлено 9 дітей з верифікованими патогенними варіантами гену *SCN1A*. Всі діти мали часті рефрактерні напади та регресом психо–моторного розвитку. На основі даних комплексного клінічного, інструментального та медико–генетичного обстеження усім дітям було встановлено діагноз – синдрому Драве.

Середній вік обстежених дітей на момент встановлення нами діагнозу СД становив $(2,2 \pm 1,5)$. Серед дітей з мутаціями гену *SCN1A* було 5 хлопчиків та 4 дівчинки.

Аналізуючи анамнестичні дані та отриманні результати об’єктивних методів дослідження, ми виділили певні клініко–анамнестичні особливості перебігу СД, які наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Клініко–анамнестичні особливості перебігу синдрому Драве
у обстежених дітей**

Стать	Мутація гену SCN1A	Вік дебюту міс.	Тип нападів, при дебюті	ЕЕГ	MPT	Динаміка нападів	Терапія	Динаміка захворювання
1	2	3	4	5	6	7	8	9
х	C.3430–2A>G (splice acceptor),	5	Фокальні клонічні, які виникали на фоні гіпертермії	Комплекси спайк–хвиля 2–2,5 Гц в лобно–центральных відділах на фоні дифузного вповільнення БЕАГМ	Незначна дилатація передніх рогів БШ	ГТКН та міоклонічні фебрильні та афебрильні з частотою 1 раз в місяць	Дебют – CBZ пізніше переведений на VPA+LEV	VPA+LEV+CLB – ремісія більше року, ЕЕГ(через 1 рік) – дифузне вповільнення. Клінічно – груба затримка розвитку, РАС
д	C.1154A>C (p.Glu385Ala)	4	Фокальні клонічні, міоклонічні	ЕЕГ–моніторинг сну – дифузне вповільнення, дезорганізація ритму, ФПС	Помірна вентрикулодилатація	Генералізовані тоніко–клонічні–міоклонічні, 2–3р/міс	Дебют – CBZ, потім VPA+LEV+TPR + CLB	VPA+LEV+TPR+ CLB – максимальна ремісія – 1 міс. Після додавання STP–ремісія 2 міс. ЕЕГ – через 2 міс епіактивність не виявлена. В 24 міс. РАС, атаксія
д	C.668C>A (p.Ala–223Glu)	6	Генералізовані міоклонічні	Спайк–хвиля, 3–4 Гц в центральних відведеннях парасагітально під час другої стадії ФПС	Вентрикулодилатація, гіпоплазія МТ, розширення САП	ГКТЛ, міоклонічні, щоденно	Дебют – CBZ, комбінації VPA+LEV+MPS	VPA+LEV+MPS, напади зберігаються, атаксія, інтел.нед.
х	C.2324 C>T (p.Ala775Val)	7	Фокальні клонічні	FIRDA, гострі хвилі, комплекси спайк–повільна хвиля в лобних відведеннях справа та парасагітально	Вогнища гліозу у білій речовині потиличних ділянок	Фокальні клонічні фебрильні, абсанси	Дебют – CBZ, потім VPA+LEV+VGB +MPS потім ESM+LEV	ESM+LEV ремісія більше 3 міс. Затримка мовного розвитку

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
х	c.4224G>A (p.Trp1408*)	4	ГТКН, фебрильні	Спайки у правій лобній, скроневій, ФПС	Розширення САП	Абсанси, міоклонічні, епістатуси	Дебют LEV 40 мг/кг VPA 30 мг/кг, потім LEV+VPA+TPR +CLB	24 міс. ЗМР, атаксія
х	c.1889G>A (p.Arg630Gln)	6	Клонічні, міоклонічні	Мультифокальні епілептиформні	Атрофічні зміни кори скроневих ділянок півкуль мозку	ГТКН, міоклонічні	LEV 30 мг/кг, TPR 5 мг/кг, VPA 30 мг/кг	РАС у 24 міс, атаксія
х	c.3670A>G (p.Ile1224Val),	6	Геміклоніч- ні, фебрильні	Дифузне уповільнення, потім спайки у правій. лобній	Дисгенезія МТ (агенезія коліна, дзьоба та валика)	ГТКН, міоклонічні складні абсанси.	LEV 40 мг/кг VPA 30 мг/кг, ESX 30 мг/кг	РАС, ЗІР
д	c.4224G>A (p.Trp1408*)	8	Фебрильні, геміклоніч- ні, ГТКН	Норма, потім дифузне уповільнення	Норма	ГТКН, міоклонічні	Дебют CBZ потім VPA25 мг/кг, TPR8 мг/кг, + CZP	РАС, затримка мови, порушення
д	c.5782C>A, (p.Arg1928Ser)	4	Тонічні, геміклоніч- ні	Спалах–пригнічення, акцент в лобних відведеннях зліва, ФПС	Норма	ГТКН, міоклонічні, абсанси	VPA30 мг/кг,LEV80 мг/кг, CLB	РАС, інтелектуальна недостатність

У більшості пацієнтів з мутаціями гену SCN1A відмічалися однонуклеотидні місенс мутації (88,9 %). Лише у 1 дитини (11,1 %) виявлено мутацію, що призводила до порушення сайту сплайсинга (с.3430–2A>G - splice acceptor).

Суттєвих відмінностей у клінічному перебігу розладу у дітей з різними варіантами мутацій виявлено не було. Дебют СД у обстежених дітей припадав на 4–8 міс життя (середній вік дебюту 5,6 міс.).

В дебюті захворювання переважали фокальні клонічні (геміклонічні) переважно фебрильні напади (77,8 %), рідше ГТКН (33,3 %) та міоклонічні (33,3 %). У віці після 1 року напади модифікувалися в ГТКН (88,9 %), міоклонічні (77,8 %) та складні абсанси (44,4 %). Напади, які спочатку виникали на фоні індукції гіпертермії подальшому трансформуватися в афебрильні. Таким чином провокація нападів лихоманкою є важливою діагностичною ознакою СД, що відповідає сучасним світовим поглядам на даний розлад.

При проведенні ЕЕГ дослідження з використанням відео–ЕЕГ-моніторингу нічного сну, епілептиформну активність вдалося виявити лише у 66,7 % дітей (6/9) з СД, також у 65,6 % дітей (5/9) відмічалася дифузне уповільнення основної, активності, а у 1 дитини – локальне уповільнення у лобних відведеннях (патерн FIRDA). У 44,4 % дітей відмічалися фокальні епілептиформні зміни (4/9), по 11,1 % (1/9) дітей мали генералізовані та мультифокальні зміни.

Максимальною вираженістю епілептиформної активності була у 33,3 % дітей (3/9) у правій лобній частці, у 22,2 % дітей (2/9) – у центральних частках та парасагітально, та у 11,1 % дітей (1/9) у лівій лобно–скроневій ділянці. Всього фокальні зміни у лобних частках мали 88,9 % дітей. Фоточутливість у вигляді реєстрації фотопароксизмальної реакції відмічалася у 44,4 % дітей (4/9).

Наводимо приклад епілептиформних змін на ЕЕГ у дитини з синдромом СД (рис. 4.8).

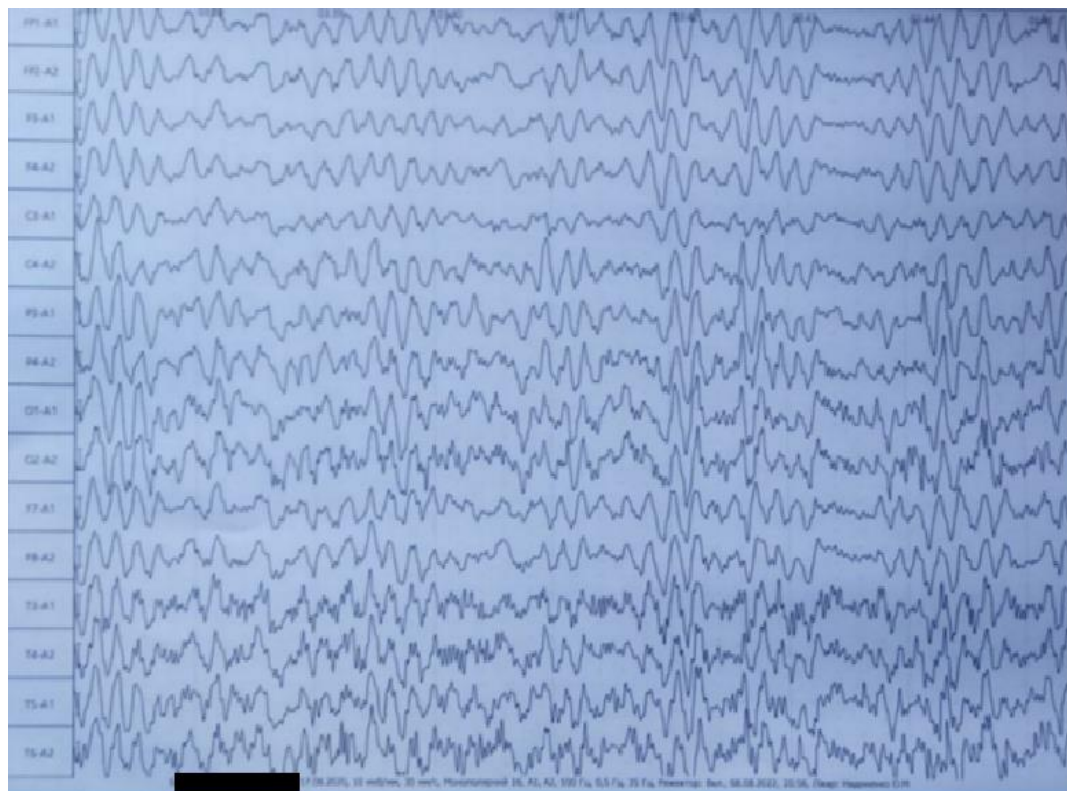


Рис. 4.8. ЕЕГ-моніторинг дитини 2 р. 6 міс, з мутацією SCN1A (синдром Драве). Епілептиформна активність в період неспання у вигляді періодичних спалахів ритмічних, високоамплітудних, загострених повільних хвиль дельта-діапазону у фронтальних відділах та періодичних спалахів гострих хвиль, комплексів спайк-повільна хвиля в лобних відведеннях справа з проведенням парасагітально.

Тригерами появи нападів у 77,8 % дітей (5/9) була гіпертермія, у 11,1 % напади провокувалися перезбудженням та купанням у теплій воді.

На МРТ головного мозку у 33,3 % дітей (3/9) виявлено незначну вентрикулодилатацію, у 22,2 % (2/9) гіпоплазію мозолистого тіла, у 22,2 % (2,9) розширення субарахноїдалних просторів, у 11,1 % (1/9) – вогнища гліозу

у білій речовині потиличних ділянок та у 11,1 % (1/9) атрофічні зміни скроневих ділянок. У 22,2 % (2/9) дітей жодних змін на МРТ головного мозку виявлено не було. Таким чином, виявлені зміни на МРТ переважно були незначними та з низькою ступеню епілептогенності.

Супутні неврологічні розлади на момент дебюту нападів були наступними: затримка психо–моторного розвитку – 66,7 % (6/9) м’язова гіпотонія – 55,6 % (5/9) дітей, порушення сну – 44,4 % (4/9).

У віці 24 місяці напади зберігалися у 77,8 % дітей (7/9), серед яких у дівчат у 76,0 % (3/4), а у хлопчиків у 80,0 % (4/5).

Характер нападів був наступним: міоклонічні – 77,8 % дітей (7/9), ГТКН – 66,7 % (6/9), атипові абсанси 44,5 % (4/9), фокальні клонічні – 11,1 % (1/9). Фоточутливість зберігалась лише у 22,2 % дітей.

Наслідки для нейророзвитку дітей у 24 міс були наступними: прояви РАС відмічалися у 66,7 % дітей (6/9) серед яких 4 дівчинки (66,7 %), атаксія – у 44,4 % (4/9), затримка мовного розвитку – 33,4 % (3/9), інтелектуальна недостатність – 22,2 % (2/9), груба затримка психо–моторного розвитку 22,2 % (2/9). Щоденні напади зберігалася у 33,3 % (3/9) дітей, напади не рідше 1 р/тиждень – 22,2 % (2/9), напади рідше 1 р/тиж – 22,2 % (2/9).

Таким чином можна відмітити суттєву різницю у клінічній картині розладу у дітей на 1–у та 2–у роках життя, та зміни які відбуваються в перебігу розладу у віці 12–18 міс, а саме:

- 1) трансформація характеру нападів у віці 12–18 міс;
- 2) зниження частоти фоточутливості нападів з переважно геміклонічних фебрильних на афебрильні міоклонічні та атипові абсанси;
- 3) розвиток супутніх когнітивних, поведінкових рухових розладів та ін.

Основні виявлені нами відмінності у перебігу СД у дітей різного віку, наведені у табл. 4.3.

Таблиця 4.3

**Порівняльна характеристика клінічних проявів синдрому Драве
у дітей різних вікових груп**

Клінічні прояви	Вік від дебюту до 18 міс	Вік після 18 міс
Тип нападів	Фокальні геміклонічні (часто з постіктальними порушеннями), ГТКН, міоклонічні	Міоклонічні, ГТКН, аатипові абсанси з міоклонічним компонентом
Епілептичні статуси	Часті	Частота зменшується
Тригери	Гіпертермія, миготливе світло, перезбудження, купання, гаряча вода, їжа, прийом блокаторів натрієвих каналів	Фоточутливість та чутливість до гіпертермії зменшується з віком. Прийом блокаторів натрієвих каналів
ЕЕГ	Часто без відхилень, або дифузне уповільнення основної активності, ФПР. Рідше фокальні епілептиформні зміни	Дифузне або фокальне уповільнення основної активності, генералізовані або фокальні епілептиформні зміни
Неврологічний статус	На початку нападів: норма або легка затримка розвитку, гіпотонія	Атаксія, РАС або інтелектуальна недостатність
МРТ ГМ	Норма, або незначне розширення лікворних просторів	Дифузна атрофія великих півкуль або мезіальний склероз

Аналізуючи перебіг захворювання у дітей, які поступали у наше відділення з різних регіонів України, то побачили, що у більшості дітей (55,6 %), враховуючи дебют захворювання з фокальних нападів, першим призначеним ПНП був карбамазепін, який аградував перебіг нападів при СД у 100,0 дітей. Таким чином блокатори натрієвих каналів (в т.ч. карбамазепін, окскарбазепін, еслікарбамазепін, вігабатрин, ламотриджин, фенітоїн та

руфінамід) протипоказані дітям з СД, оскільки за нашими спостереженнями можуть агравувати епілептичні напади.

Подальше лікування дітей з синдромом Драве є складним завданням, яке вимагало призначення комбінації 2 або 3 препаратів. На сьогоднішній день згідно рекомендацій міжнародної консенсусної комісії, терапія ДС є наступною:

- перша лінія: вальпроат (5–60 мг/кг);
- друга лінія: клобазам/клоназепам (0,01–0,1 мг/кг), стірипентол (25–75 мг/кг), фенфлурамін (0,1 – 0,35 мг/кг);
- третя лінія: канабідіол (2,5–5 мг/кг);
- четверта лінія: топірамат (2–12 мг/кг), леветирацетам (20–60 мг/кг), етосуксимід (5–20 мг/кг), зонісамід (2–8 мг/кг), кетогенна дієта.

На жаль, з 6 препаратів перших трьох ліній в Україні зареєстровані лише два: вальпроат та клоназепам. Відсутня реєстрація важливих препаратів таргетної терапії СД: фенфлураміну, стірипентолу та канабідіолу.

Проаналізувавши наші клінічні випадки, ми можемо сказати, що досить ефективною є комбінація препаратів вальпроату та леветирацетаму, яку ми застосовували у 77,8 % дітей (7/9). Серед них у 22,2 % дітей (2/9) додатково до вальпроату та леветирацетаму застосовувався клобазам, у 22,2 % (2/9) додатково призначалися клобазам та топірамат, у 1 дитини – метілпреднізолон, у 1 дитини – топірамат та у 1 дитини – етосуксимід. Також 1 дитина отримувала комбінацію леветирацетаму та етосуксиміду та 1 дитина комбінацію вальпроату, топіромату та клоназепаму.

Незважаючи на те, що золотим стандартом у лікуванні синдрому Драве є стірипентол, проте як ми бачили із власних спостережень, він не завжди проявляє ефективність, а ціна його надзвичайно обтяжлива для батьків. Тому ми прийшли до висновку, що в даних пацієнтів на початкових етапах доцільно проводити лікування з використанням більш доступних в Україні препаратів, а саме комбінації вальпроату та леветирацетаму з топіраматом та клобазамом,

та уникати призначення карбамазепінів, ламотриджину та інших блокаторів натрієвих каналів.

Нами були розроблені рекомендації для батьків, щодо способу життя при наявності у дитини синдрому Драве:

1) лихоманка та гіпертермія: батькам рекомендовано уникати підвищення температури тіла у дитини, виключити гарячі ванни, фізичні навантаження та прогулянки у спекотні дні;

2) світлова стимуляція: перегляд телевізора лише на відстані і у освітленій кімнаті, носіння окулярів з темним або синім склом на відкритому повітрі;

3) профілактичне застосування жарознижуючих засобів та бензодіазепінів перед та протягом 24 год після вакцинації та у випадку ГРВІ з лихоманкою;

4) обмежити застосування ацетамінофену (парацетамолу) у дітей, які приймають вальпроат, для профілактики ураження печінки.

Прогноз лікування у дітей з синдромом Драве досить не однозначний. Проаналізувавши наші випадки ми побачили, що перебіг захворювання є тяжчим, частота і резистентність нападів до терапії є вищою у дівчаток. Вивчення даного феномену потребує спостереження за більшою кількістю дітей. Але, навіть при досягненні ремісії у кількості нападів в клінічному стані дітей, відмічено майже у 100,0 % порушення когнітивного розвитку та наявність рухових порушень по типу атактичного синдрому. Оскільки не всі обстежені діти мали епілептиформні зміни на ЕЕГ, ми не можемо пояснити дані наслідки для розвитку лише негативним впливом епілептиформної активності на мозок. Ймовірно, розвиток нейроповедінкових розладів у даної групи дітей, обумовлений також порушенням роботи системи збудження та гальмування у мозку в наслідок безпосереднього впливу патогенної мутації. Таким чином, синдром Драве патогенетично являє собою поєднання розвиткової та епілептичної енцефалопатії, що обумовлює необхідність

пошуків нових стратегій лікування, здатних модифікувати природній перебіг захворювання.

Таким чином, у обстежених дітей з ЕЕ спричиненою мутаціями гену SCN1A, дебют нападів відбувався у перше півріччя життя (середній вік – 5,6 міс), незважаючи на це, встановлення остаточного діагнозу відбувалося досить пізно (в середньому у 2,2 роки), що обумовлено низьким рівнем доступу в нашій державі до методів молекулярно–генетичної діагностики.

В дебюті захворювання переважали фокальні геміклонічні переважно фебрильні (77,8 %) та ГТКН напади (33,3 %), які після 1 року трансформувалися у міоклонічні – 77,8 % ГТКН, напади – 66,7 % та складні абсанси 44,5 % (4/9). Перебіг захворювання та резистентність нападів більш тяжкий у дівчаток.

У дітей з мутаціями гену SCN1A переважає фронтальна локалізація епілептиформної активності (88,9 % дітей). Враховуючи часту агравацію нападів при СД ПНП з групи блокаторів натрієвих каналів, застосування препаратів даної групи протипоказане. Перебіг СД є вкрай тяжким враховуючи резистентність нападів та регрес в розвитку і часто потребує використання більше 3 та більше ПНП, але правильно підібрана комбінація дозволяє досягти тривалої ремісії. Ефективною є комбінацією вальпроату та леветирацетаму у поєднанні з клобазамом або топіраматом.

4.3. Клінічні, генетичні та нейрофізіологічні особливості у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями, обумовленими мутаціями генів SYNGAP1

Мутації гену SYNGAP1 асоційовані з широким спектром розладів включаючи P1EE та PEE, міоклонічно-астатичну епілепсію (синдром Дузе), епілептичний міоклонус повік з абсансами (синдром Дживонса), PAC і інтелектуальною недостатністю у дітей .

В ході обстеження дітей раннього віку з ЕЕ, було виявлено 5 дітей з верифікованими мутаціями гену SYNGAP1, серед яких 2 хлопчика та 3 дівчинки. У 2 дітей дебют нападів відбувся у віці до 1 року (середній вік – $8,0 \pm 1,0$ міс), а у 3 дітей – у віці після 1 року (середній вік – $17 \pm 1,5$ міс).

Аналізуючи анамнестичні дані та отриманні результати об'єктивних методів дослідження, ми виділили певні клініко-анамнестичні особливості перебігу ЕЕ, обумовлених мутаціями гену SYNGAP1, які наведені в табл. 4.4.

У більшості пацієнтів з виявленими мутаціями гену SYNGAP1 відмічалися одонуклеотидні місенс мутації (80,0 %). Лише у 1 дитини виявлено мутацію, що призводила до порушення сайту донора сплайсинга (20,0 %) – c.509+1G>T (splice donor).

Відмінності у клінічному перебігу розладу у дітей з різним віком дебюту, полягали у тому, що у дітей з раннім дебютом нападів відмічався перебіг за типом PІEE. В обох дітей з дебютом нападів до 1 р. відмічалися мутації гену SYNGAP1 у гомозиготному стані. У обох дітей вже відмічалася затримка психо–моторного розвитку на момент дебюту нападів. Таким чином, повна відсутність білку SYNGAP1 призводить до раннього початку нападів на фоні вже існуючої затримки психо–моторного розвитку. Напади при дебюті до 1 року переважно мали характер ГТКН нападів (100 %) з подальшим приєднанням у віці після 1 р міоклонічних та атонічних нападів. Після появи нападів відбувався подальший регрес розвитку. Обидві дитини мали прояви РАС та затримки стато–кінетичного розвитку у віці 24 місяці.

Натомість у групі з дебютом нападів після 1 року ми відмічали наступні фенотипи: у 2 дітей – міоклонічно–астатична епілепсія, яка починалася з частих міоклонічних та атонічних нападів, та у 1 дитини – епілептичний міоклонус повік з абсансами (ЕМА, або синдром Дживонса). На момент початку нападів у всіх дітей відмічалася легка затримка психо–мовного розвитку, при наявності нормального моторного розвитку.

Таблиця 4.4

Клініко–анамнестичні особливості перебігу ЕЕ, обумовлених мутаціями гену SYNGAP1

Стать	Мутація	Тип мутації	Стан мутації	Вік, міс	МРТ	ЕЕГ	Тип нападів	Діагноз	Терапія	Розвиток у 24 місяці
д	c.509+1G>T (Splice donor)	Сплайс донор	гомо-зиготна	9	Норма	Генералізовані. з акцентом в лобних відведеннях зліва	ГТКН, абсанси, атонічні	Генералізована РЕЕ	VPA 30 мг/кг. TPR 5 мг/кг	Затримка стато–кінетичного розвитку, РАС
д	c.2864C>T (p.Ser955Phe)	міс	Гом..	7	Розширення САП, множинні вогнища астрогліозу у білій речовині	Генералізовані з акцентом в лобно–скроневиx відведеннях зліва	Атонічні, міоклонічні, ГТКН	Генералізована РЕЕ	VPA 30 мг/кг. LEV,40 мг/кг, CBZ 5 мг/кг	Затримка стато–кінетичного розвитку, РАС
д	c.2864C>T (p.Ser955Phe)	міс.	Гет.	15	Атрофічні зміни білої речовини	Пр. лобна.	Атонічні, абсанси	ЕЕ інтелектуальною недостатністю тип 5	VPR 30 мг/кг, LEV 20 мг/кг	РАС
х	c.509+1G>T (Splice donor)	міс.	Гет..	19	Норма	Генералізовані з акцентом в лобних відведеннях зліва	Міоклонус повік., абсанси, одиничний ГТКН	ЕЕ інтелектуальною недостатністю тип 5 (с-м Дживонса)	VPA 30 мг/кг. LEV,40 мг/кг	РАС
х	c.2864C>T (p.Ser955Phe)	міс.	гет	17	Розширення САП, вогнищеві зміни у білій речовині скрон.–тім. часток	Генераліз. на з акцентом в лобно–скроневиx відведеннях зліва	Атонічні, міоклонічні, ГТКН	ЕЕ інтелектуальною недостатністю тип 5	VPA 30 мг/кг. LEV,40 мг/кг, CBZ 5 мг/кг	РАС

З початком нападів відбувався регрес (1 дитина) або плато (2 дитини) у розвитку дітей. Усі діти з дебютом нападів після 1 р мали гетерозиготні мутації гену SYNGAP1, що свідчить про те, що гаплонедостатність білку-продукту гену SYNGAP1 призводить до більш пізнього дебюту нападів та більш м'якого перебігу нападів. Одна навіть часткова недостатність призводить до негативних наслідків для розвитку, хоча і менш тяжких, у вигляді формування РАС без проявів затримки стато–кінетичного розвитку.

Звертаємо увагу, на те що у 1 обстеженої дитини було виявлено фенотип синдрому Дживонса, який характеризувався наявністю абсансів з міоклоніями повік, фоточутливістю та провокацією нападів та іктальних змін на ЕЕГ закриванням очей. що є рідкісним фенотипом при мутаціях гену SYNGAP1.

Хлопчик М., 3 роки, обстежений у відділені дитячої психоневрології в зв'язку зі скаргами батьків на наявність у дитини пароксизмів кліпання та посмикування повік з частотою 3–4 епізоди на годину (до 100 разів на добу), які супроводжуються посмикуванням м'язів шиї та верхніх кінцівок. Також батьки помічали у хлопця епізоди «застигання» та «відключення», під час яких відбувається зупинка мовлення.

Перинатальний анамнез пацієнта був не ускладненим. Розвиток моторики на першому році життя відповідав віковим нормам, однак у дитини була відсутня мова, знижена реакція на звернену мову, відмічалась гіперактивна поведінка. В 19 місяців у дитині стався перший в житті генералізований тоніко–клонічний напад. Після початку прийому карбамазепіну вперше батьками відмічені епізоди «відключення» та міоклоній повік, які за місцем проживання були розцінені як тики. На фоні прийому препарату, ГТКН напади не відмічалися, однак наростали симптоми РАС, посилилась гіперактивна поведінка та стереотипні рухи.

За даними огляду вогнищева неврологічна симптоматика відсутня. МРТ головного мозку – без вогнищевих змін. Генетичне тестування виявило мутацію гену SYNGAP1 у гетерозиготному стані (c.509+1G>T – Splice donor)

Для уточнення форми епілептичного синдрому хлопчик був направлений на відео–ЕЕГ–моніторинг, наводимо його результати:

Фонова активність в межах вікової норми. Епілептиформна активність проявляється при закритих очах у вигляді генералізованих спалахів комплексів спайк–поліспайк–хвиля частотою 2,6–3,5 Гц, амплітудою до 1100 мкВ з фронтальним переважанням, тривалістю 1–6 секунд. Синхронно з епілептиформною активністю на ЕЕГ відмічається легке кліпання з поступовим відкриванням очей (рис. 4.9).

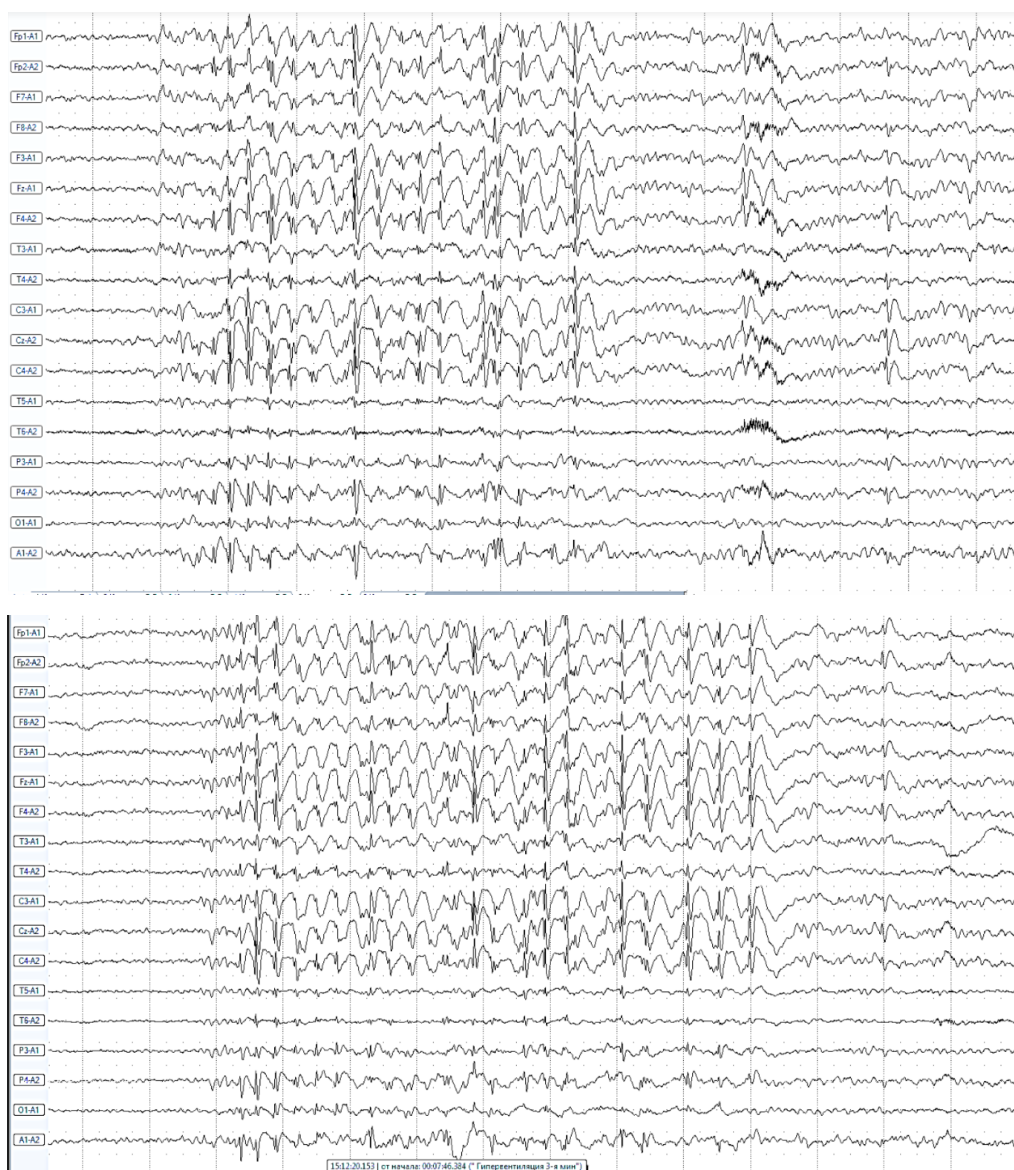


Рис. 4.9. ЕЕГ хлопчика М. 3 р. з синдромом Дживонса, обумовленого мутацією гена SYNGAP1

Таким чином, враховуючі клінічні прояви та результати ЕЕГ, а саме наявність у пацієнта міоклоній повік у поєднанні з епілептичною активністю, що виникає при закриванні очей, був встановлений діагноз ЕМА. Пацієнту було призначено леветирацетам у дозі 30 мг/кг двічі на день. В динаміці через рік на фоні терапії леветирацетамом відмічалось суттєве зменшення міоклоній повік, відсутність абсансів.

Особливістю наведеного випадку є те, що у дитини відмічалися прояви затримки розвитку та формування РАС. Вважається, що при ЕМА вплив нападів на когнітивні функції є мало вираженим. Таким чином у описаній дитини спостерігалася атипова форма ЕМА, з поєднанням міоклоній повік з абсансами, ГТКН нападів та клінічних проявів РАС. Антиконвульсанти, що блокують натрієві канали (карбамазепін, ламотриджин, фенітоїн) при цій формі можуть провокувати виникнення абсансів та міоклоній, що ми спостерігали в даному випадку (індукція міоклоній з абсансами після прийому карбамазепіну).

Таким чином ЕМА можна віднести до групи ЕЕ, які складно діагностуються клінічно, однак при відсутності своєчасної діагностики, можуть мати серйозні негативні наслідки для нейророзвитку дитини [265].

На теперішній час в літературі відсутні дані щодо таргетних ПНП для лікування ЕМА [266]. Різними дослідниками запропоновано використовувати такі АЕП як вальпроати, леветирацетам, бензодіазепіни (клоназепам), етосуксимід, ламотриджин та зонізамід. Однак, за нашими спостереженнями леветирацетам в дозі 40 мг/г на добу є оптимальною альтернативою дітям, яким протипоказані вальпроати, зокрема дівчатам пубертатного періоду, враховуючі здатність їх викликати полікістоз яєчників та тератогенний ефект вальпроатів під час вагітності. При ЕМА протипоказані блокатори натрієвих каналів карбамазепін, окскарбамазепін, вігабатрін, тіагабін, прегабалін та фенітоїн, зважаючи на їх властивість агравувати абсанси та міоклонії. Для уникнення фотосенситивності рекомендовано застосовувати окуляри з

блакитним склом, які зменшують частоту нападів. Необхідно уникати провокуючих факторів таких як депривація сну, вживання алкоголю, перевтома, тривале використання гаджетів та перегляд телевізору.

У 2 обстежених нами дітей з мутаціями гену SYNGAP1 відмічалися клінічні прояви міоклонічно–астатичної епілепсії. Наводимо клінічний випадок дівчинки з даним фенотипом ЕЕ та мутацією гену SYNGAP1 (рис. 4.10).



Рис 4.10. Астатичний напад у дівчинки з мутацією гену SYNGAP1

Батьки дівчинки звернулися до відділення психоневрології у віці 15 місяців зі скаргами на відсутність у дитини мови, знижене розуміння мови, відсутність вказівного жесту, нестійкий емоційний стан, сплески гніву, агресію та самоагресію, виражені вокалізації, істерики, протести, порушення сну, хитку ходу, часті падіння і зашпорхування, швидку втомлюваність, слабку координацію рухів, часті висипання на шкірі у вигляді atopічного дерматиту. В 17 міс вперше виник ГТКН напади. У подальшому відмічалися часті (до 50 нападів на день) напади у вигляді кивків (атонічні) та падінь (дроп–атаки).

ЕЕГ–моніторинг під час неспання дозволив виявити зміни епілептиформного характеру. у вигляді генералізованих білатерально–синхронних спалахів комплексів спайк–поліспайк–повільна хвиля, з частотою 1,5–6 Гц амплітудою до 500–700 мкВ, з амплітудним акцентом у лобних

відведеннях, тривалістю від 1 до 3 с, рідше до 3–4 с, частина епізодів клінічно супроводжувались блискавичним здриганням тіла с пропульсією голови (без падіння тонусу) або завмиранням погляду, прикриванням очей, кліпанням (міоклонічні напади). У поверхневих стадіях сну, спостерігалось суттєве зростання індексу та амплітуди епілептиформної активності (до 1500 мкв), переважно субклінічні спалахи, рідше – відкривання очей, кліпання, які призводили до прокидання дитини, спалахи триваліші (до 3–6 с), або об'єднані в кластери (по 5–10 коротких спалахів). В глибоких стадіях сну відбувалось зниження рівня епілептиформної активності, реєструвались переважно поодинокі субклінічні редуковані низькоамплітудні спалахи. Також, періодично, переважно в II–III стадіях NREM–сну, з'являлась регіональна епілептиформна активність у вигляді спалахів комплексів спайк–повільна хвиля, частотою 3–4 Гц, амплітудою до 350 мкв, з переважною локалізацією у скронево–потиличних відведеннях справа. Періодично – білатерально–синхронно кластерами тривалістю до 1–2 с. Індекс епілептиформної активності в періоді неспання – до 1–3 спалахів/хв., уві сні – до 60–70 % запису в поверхневих стадіях сну, значно знижувався в стадіях N3 та REM–сну.

MPT головного мозку (3.0 T) – МР–ознаки розширення субарахноїдальних просторів, вогнищеві зміни у білій речовині скронево–тім'яних часток.

При проведенні генетичного тестування виявлено місенс–мутацію гену SYNAP1 у гетерозиготному стані – с.2864C>T (p.Ser955Phe).

Дитині була призначена протинападова терапія: леветирацетам у дозі 60 мг/кг на добу, вальпроат у дозі 30 мг/кг на добу, у подальшому до лікування додано клоназепам в дозі 0,5 мг/кг. На фоні протинападової терапії відмічалася стійка ремісія нападів.

Особливістю даного випадку є наявність у дитини пароксизмальних прокидань під час нічного сну, які не розцінювалися як епілептичні напади, та

були правильно діагностовані лише завдяки тривалому відео-ЕЕГ-моніторингу.

Таким чином ЕЕ, обумовлені патогенними мутаціями гену SYNGAP1, які лише недавно визнані як окремий розлад, на сьогодні залишаються недостатньо висвітленими у світовій літературі. Залишаються дискутабельними як питання спектру фенотипів, асоційованих з мутаціями даних генів, так і проблеми співвідношення типу мутації з клінічним фенотипом, клінічних проявів, прогнозу та терапії даного розладу. ЕЕ та РЕЕ з мутаціями гену SYNGAP1 клінічно характеризуються наявністю вираженої загальної затримки розвитку, помірними або тяжкими когнітивними порушеннями з формуванням РАС, генералізованою епілепсією з ГТКН, атонічними та міоклонічними нападами з наявною фоточутливістю.

В обстеженій нами групі дітей з мутаціями гену SYNGAP1, виявлено відмінності залежно від віку дебюту нападів та характеру мутацій. У дітей з дебютом нападів до 1 р відмічалися мутації гену SYNGAP1 у гомозиготному стані. Клінічно перебіг захворювання характеризувався ГТКН нападами (100 %), затримкою психо–моторного розвитку на момент дебюту, з подальшим приєднанням у віці після 1 року міоклонічних та атонічних нападів та формування до загальної затримки розвитку з проявами РАС та когнітивною недостатністю.

У дітей з гетерозиготними мутаціями гену SYNGAP1 переважно відмічався дебют нападів у віці після 1 р. Клінічно було виявлені фенотипи міоклонічно–астатичної епілепсії (66,7 %) та ЕМА (33,3 %). На момент початку нападів у всіх дітей відмічалася легка затримка психо–мовного розвитку, при наявності нормального моторного розвитку. З початком нападів відбувався регрес розвитку з формуванням симптомокомплексу РАС.

4.4. Клінічні, генетичні та нейрофізіологічні особливості у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями, обумовленими спадковими хворобами обміну речовин

Серед причин ЕЕ у дітей раннього віку рідкісними, але найбільш складними для діагностики та лікування є спадкові хвороби обміну речовин (СХОР). До групи СХОР відносяться захворювання, які пов'язані з порушенням метаболізму амінокислот, вуглеводів, органічних і жирних кислот та інших речовин, пригніченням енергетичного обміну у мітохондріях. Приблизно у 50 % випадків СХОР маніфестують у неонатальному періоді та мають катастрофічний, швидко прогресуючий прогресивний перебіг. Маніфестація значної частки СХОР супроводжується частими рефрактерними епілептичними нападами зі статусним перебігом, епізодами декомпенсації та метаболічними кризам, які часто призводить до смерті у перші роки життя. Ідентифікація дітей з уродженими порушеннями обміну речовин є доволі складним питанням з огляду на широкий нозологічний спектр СХОР, неспецифічну симптоматику та різний час маніфестації.

В ході обстеження дітей раннього віку з ЕЕ, було виявлено 10 дітей з підтвердженими СХОР (6,4 %), серед яких 6 хлопчиків (60,0 %) та 4 дівчинки (40,0 %). Розподіл виявлених дітей за встановленими діагнозами та існуючі на сьогодні методи їх таргетної терапії наведено у таблиці 4.5.

Середній вік обстежених дітей на момент верифікації їм діагнозу становив $18,0 \pm 1,32$ міс.

У більшості дітей з СХОР відмічалися одонуклеотидні міссенс мутації (80,0 %), дуплікації відмічалися у 2 дітей (20,0 %). Підтвердження діагнозу СХОР методом NGS дозволило призначити обстеженим дітям таргетну терапію.

Таблиця 4.5

Обстежені діти з ЕЕ, у яких верифіковано СХОР

Діагноз	Ген	Кількість дітей	Таргетна терапія
Дефіцит аденілосукцинатліази	ADSL	2	D-рибоза, уридин
POLG-залежні розлади (синдром Альперса)	POLG	2	Аргінін, цитрулін, L-карнітин
Синдром Алана-Херндона-Дадлі	SLC16A2	2	Трийодтиронін, тіатрікол
Синдром церебрального дефіциту креатину	GATM	1	L-креатин
Глутарова ацидурія, метаболічна ЕЕ	GCDH	1	Рибофлавін, L-карнітин, низькобілкова суміш
Хвороба Німана-Піка, тип 1С	NPC1	1	Міглустат
Синдром Цельвегера	PEX26.	1	Холева кислота, дієта з обмеженням фітанової кислоти.

Зокрема, нами було виявлено 2 сімейний випадки синдрому Алана-Херндона-Дадлі (AHDS), обумовленого мутаціями гени SLC16A2 у двох хлопчиків з однієї родини (рис. 4.11), які мали прогресуючий спастичний тетрапарез, мікроцефалію та епілептичні напади при відсутності обтяженого перинатального анамнезу. Це рідкісне захворювання обумовлено порушенням транспорту трийодтироніну у нервові клітини, що призводить до формування тяжкого ураження нервової системи. До клінічних проявів AHDS належать виражена гіпотонія м'язів, суттєвий когнітивний дефіцит, прогресуючий спастичний тетрапарез, множинні контрактури суглобів, дистонічні рухи з дискінезією, а також епілептичні напади у 25,0 % дітей.



Рис. 4.11. Зовнішній вигляд двох сіблінгів (6 місяців та 28 місяців) з АНДС. Спостерігається спастичний тетрапарез з проявами дистонії, мікроцефальна форма голови.

Всі обстежені діти з СХОР мали часті епілептичні напади рефрактерні до стандартних ПНП, затримку розвитку моторних та психо–мовних навичок.

Середній вік початку нападів у обстежених дітей становив $15,2 \pm 7,3$ місяців. У 30,0 % дітей дебют нападів відбувся у віці до 12 міс, у 60,0 % – у віці 12–24 міс, та у 10,0 % – у віці після 24 місяців.

При проведенні ЕЕГ–моніторингу нічного сну, епілептиформні зміни на момент дебюту нападів вдалося виявити лише у 50 % дітей. При проведенні ЕЕГ–моніторингу в динаміці епілептиформні зміни на ЕЕГ з'являлися в середньому через 2,5 міс. У 60,0 % дітей відмічалися фокальні зміни на ЕЕГ з переважним акцентом у лівій (30,0 %) та правій (20,0 %) лобних частках. У 20 % дітей відмічалися генералізовані зміни на ЕЕГ, в т.ч у 1 дитини з біфронтальним акцентом, а у 1 дитини – гіпсаритмія. У 20 % реєструвалися мультифокальні зміни на ЕЕГ.

У більшості дітей на початку захворювання відмічалися міоклонічні (80,0 %) та фокальні (60,0 %), які у подальшому трансформувалися у ГТКН напади (70,0 %).

У 70 % дітей були виявлені специфічні зміни на МРТ головного мозку, у вигляді мультифокального або дифузного ураження білої речовини, характерні для лейкоенцефалопатії.

Встановлено особливості клінічного перебігу СХОР в залежності від віку початку захворювання. Так при початку проявів захворювання у віці до 12 міс, переважав тяжкий перебіг захворювання з розвитком частих метаболічних кризів, рефрактерних епілептичних нападів з формуванням глибокої загальної затримки розвитку. В період інтеркурентних інфекцій або травм перебіг захворювання може супроводжуватися епізодами коми, судомних нападів, кетозом, гіпоглікемії та симптоматики, що нагадує синдром Рея. Ризик енцефалітоподібних кризів зберігається до трирічного віку. Зокрема в 1 дитини було діагностовано глутарову ацидурію типу 1 (ГА1), обумовлену мутацією гену GCDH.

Провівши аналіз даного клінічного випадку можна стверджувати, що рання діагностика ГА1 набагато ефективніша порівняно з лікуванням неврологічних проявів і віддалених наслідків. З проблемою наслідків енцефалітоподібного кризу у дитини з ГА1 ми стикнулися на власному досвіді. В якості прикладу, наводимо клінічний випадок діагностики цього захворювання з групи органічних ацидемій.

Хлопчик М., 7 міс, поступив у відділення дитячої психоневрології зі скаргами матері на затримку статокінетичного розвитку, передмовленнєвого розвитку, тонічні судоми.

З анамнезу – зі слів батьків, до 6 міс життя дитина розвивалася згідно вікових норм. В 6 міс виникло підвищення температури тіла, що ускладнилося порушенням свідомості, тонічними судомами, блюванням. Після сну у дитини виникло тонічне напруження в кінцівках по типу опістотонусу. У подальшому

періодично виникали тонічні напруження в кінцівках з девіацією голови. Дитина стала неспокійна, втратила навички, перестала гулити, гратися, сидати, перевертатися.

При проведенні МРТ головного мозку було виявлено МР–ознаки гіпоплазії лобних та скроневих долей, вогнищ зміненого МР–сигналу у базальних ядрах, з гідроцефалією ex vacuo (рис. 4.12).

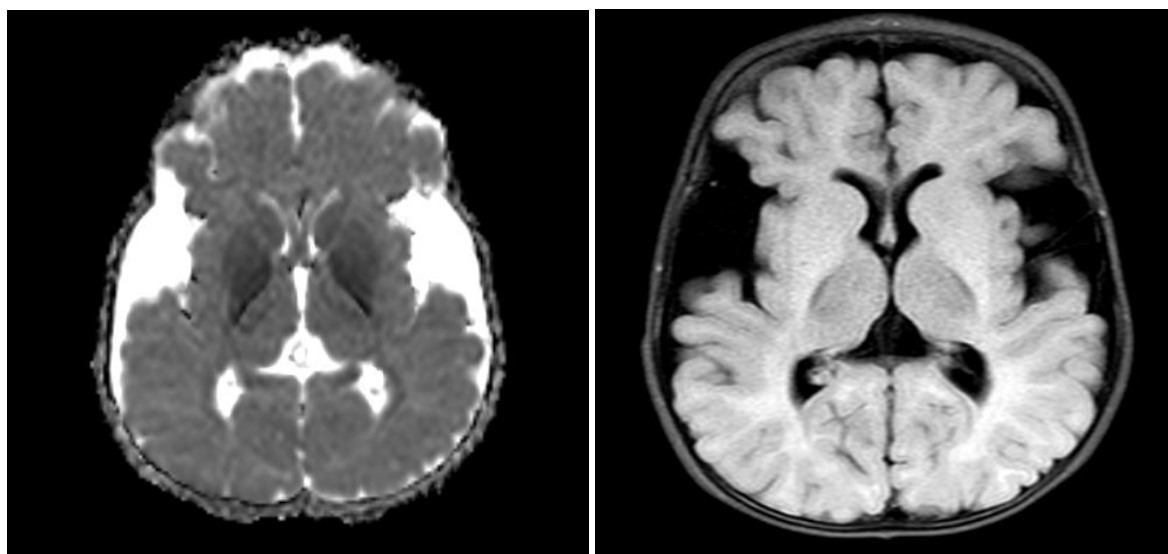


Рис. 4.12. МРТ головного мозку хлопчика 7 міс. з глутаровою ацидурією тип 1. На представлених зображеннях відмічається виражене двобічне розширення Сільвієвих щілин та розширення субарахноїдальних просторів над скроневими частками, які формують типовий симптом «крила кажана» а також двобічні симетричні вогнища підвищеного МР–сигналу від хвостатих ядер (аксіальні зрізи у режимі T2 та T1).

На момент поступлення в соматичному статусі ознаки білково–енергетичної недостатності II–III ст., шкірні покриви з гемангіомами в ділянці лівої верхньої повіки, бліді. доступний пальпації. Фізіологічні відправлення не порушені.

В неврологічному статусі – дитина в свідомості, плаче, не реагує на звернення, часто зригує, відмічається вимушена поза у формі опістотонусу з поворотом голови вліво. Голову не утримує, не перевертається. Очні щілини

симетричні, зіничні рефлекси ослаблені, симетричні. Верхні кінцівки у флексорному гіпертонусі (4 бали по шкалі Ашворта), нижні – у екстензорному гіпертонусі (3+ бали по шкалі Ашворта), глибокі сухожилкові рефлекси пожвавлені з розширенням рефлексогенних зон, $D=S$. Чутливість збережена.

Дитині було проведено ТМС крові – виявлене підвищення концентрації глутарилкарнітину більше ніж у 7 разів, що може свідчити на користь ГА1.

При проведенні ЕЕГ-моніторингу – виражені дифузні неспецифічні зміни біоелектричної активності головного мозку, уповільнення основної активності. Реакція на аферентні подразники знижена. Вогнищевих, епілептиформних змін не зареєстровано.

За результатами генетичного обстеження методом NGS виявлено патогенну дуплікацію *GCDH c.932dup (p.Ala312fs)*

Дитині було призначено L-карнітин в дозі 100 мг/кг/д, рибофлавін в дозі 100 мг/добу, та рекомендована лікувальна суміш. Після початку лікування стан дитини стабілізувався, дитина почала їсти, менше зригувати, зменшилась сила та частота дистонічних атак. Стан дитини стабілізувався, але на фоні частих дистонічних атак приєдналися міоклонічні напади в кінцівках, було призначено леветирацетам в дозі 40 мг/кг на добу.

Таким чином, при поєднанні при рефрактерних до ПНП епілептичних нападів, переважно міоклонічного характеру, у поєднанні з затримкою розвитку рухових та психо-моторних навичок, на фоні дифузної м'язової гіпотонії, наявності метаболічних кризів у вигляді анорексії, епізодів блювання, проявів кетоацидозу, патології внутрішніх органів (гепатоспленомегалія) та специфічних змін на МРТ дозволяє запідозрити захворювання з групи СХОР. При виявленні поєднання наведених вище клінічних провів необхідно проведення ряду лабораторних тестів, а саме визначення концентрації лактату та пірувату у крові, в тому числі після навантаження розчином глюкози, визначення співвідношення лактату до

пірувати, рівня гомоцистеїну, аміаку, вільних амінокислот та ацилкарнітинів, визначення органічних кислот у сечі методом тандемної мас–спектрометрії (TMC). У випадку підтвердження клінічних даних результатами лабораторних тестів, необхідно проведення молекулярно–генетичного тестування методом NGS, для верифікації діагнозу та призначення при можливості таргетної терапії.

В якості прикладу ЕЕ на фоні мітохондріального захворювання, наводимо історію хвороби дівчинки 2 років, яка знаходилася на обстеженні та лікуванні в нашому інституті з приводу частого блювання, нестійкого стільця, відмови від їжі, зниженого набору маси тіла, затримки стато–кінетичного та психомовного розвитку, епізодів гіпоглікемії (до 1,68 ммоль/л).

З анамнезу було відомо, що дитина народилася від I вагітності, яка перебігала на фоні загрози переривання на 3–8 тижнях, пієлонефриту на 30 тижні. Пологи природнім шляхом в терміні 41–42 тижні, проводилася медикаментозна стимуляція. Маса при народженні 3350 г., зріст 51 см. Закричала не відразу, груди відразу не взяла. Прикладена до грудей на 3–тю добу, смоктала в'яло. Виписана додому на 8–му добу. Перебувала на змішаному вигодовуванні, в'яло смоктала, відмічалися часті зригування. Голову утримувала з 4 міс. З 5 міс неврологом діагностовано синдром м'язової гіпотонії, затримку стато–кінетичного розвитку. З 6 місяців з'явилися поперхування при годуванні. Сіла самостійно у 1 рік, стала на ноги біля опори в 1 рік 3 місяці. Ходила тільки з підтримкою, хода була порушена за типом степажу. В 1 рік 4 місяці після перенесеного ГРВІ перестала вставати біля опори на ноги. З 1 року 1 місяця виявлено підвищення трансаміназ у межах 2–х норм.

Під час огляду в соматичному статусі відмічався дефіцит маси тіла (маса 10,5 кг.) блідість шкірних покривів. У неврологічному статусі – помірна затримка мовного розвитку (говорить 2–3 слова). Плаксива, дратівлива, прояви негативізму. Майже постійно відмічається болісний плач.

Інструкції виконує вибірково, лише прості, мало цікавиться іграшками. Голова макроцефальної форми (обвід 48 см.). Черепні нерви без відхилень. Не сідає самотійно, сидить не стійко. Не ходить. Обсяг активних рухів у лівих кінцівках знижений М'язовий тонус у кінцівках знижений, $D > S$. Опора на нижні кінцівки не стійка. Крокові рухи виконує. Сухожилкові рефлексии знижені, $D = S$. Черевні рефлексии позитивні. Симптом Бабінського позитивний з двох сторін. Менінгеальні симптоми відсутні. Функції тазових органів не контролює

У загальному аналізі крові відмічався помірний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ до 37 мм/год. Спостерігалось підвищення рівня трансаміназ (АЛТ до 93 од/л, АСТ до 133 од/л), білірубину (до 46 мкмоль/л), тимолової проби (до 18,3), лактату 2,97 ммоль/л (норма до 1,24 ммоль/л).

Загальний аналіз сечі, рівень гормонів щитоподібної залози, інсуліну, соматотропного гормону у крові, концентрація органічних кислот у сечі були в межах норми. Аналіз крові на ВІЛ негативний. УЗД органів черевної порожнини виявило ознаки реактивних змін паренхіми печінки, підшлункової залози, спленомегалії. ЕФГДС виявила ознаки езофагіту, мегадуоденуму, дуоденогастрального рефлюксу. УЗД шлунку виявило ознаки функціональної непрохідності шлунку.

КТ органів черевної порожнини виявило ознаки абдомінальної лімфаденопатії, варіанта розвитку селезінки у вигляді її додаткової долі. ЕХО–КГ патології міокарду, клапанів серця не виявлено. На ЕЕГ відмічалися помірні дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку у вигляді дезорганізації кіркової ритміки, уповільнення кіркової ритміки, помірних регіональних змін у лобно–центральных відведеннях з акцентом зліва. МРТ головного мозку вогнищевої патології головного мозку не виявило.

У відділенні дівчинка отримувала інфузійну та антибіотикотерапію, протинападкову терапію (леветирацитам 50 мг/кг/добу) та антиоксидантну

терапію направлену на підтримку енергетичного обміну (L-карнітин, цитохром C, коензим Q10, вітаміни групи B, альфа-ліпоєву кислоту) на фоні якої відмічалась позитивна динаміка стану: нормалізація загального та біохімічного аналізів крові, покращення апетиту, відсутність блювань, поперхувань, збільшення активності, зникнення тремору кистей, покращення тонусу у кінцівках, з'явилася опора на нижні кінцівки, почала стояти біля опори, ходити з підтримкою за тулуб та за дві руки, почала цікавитися іграшками, виконувати прості інструкції, говорити 7–8 слів. Щоденно проводився контроль глікемії – відхилень від норми не спостерігалось.

Через місяць після виписки у дитини стався інсультподібний епізод у басейні задньої мозкової артерії справа (рис. 4.13), в наслідок чого розвинувся лівобічний геміпарез, почастишали міоклонічні напади.

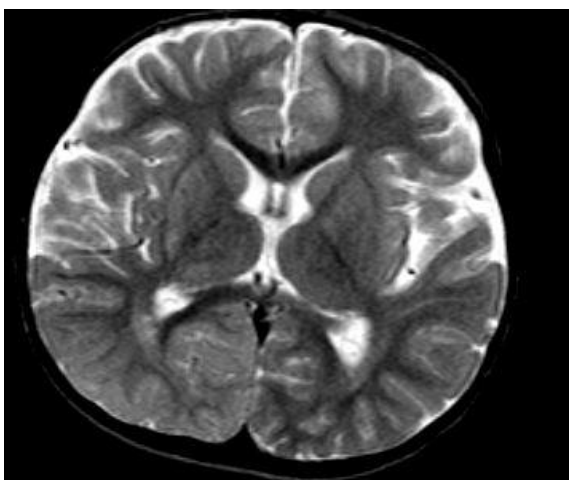


Рис. 4.13. МРТ головного мозку у дитини з мутаціями гену POLG. Ознаки атрофічних змін кори та білої речовини правої нижньотім'яної частки як наслідок перенесеного цитотоксичного набряку (режим T2, аксіальний зріз).

Через 1 рік на МРТ було виявлено ознаки атрофічних змін кори та білої речовини правої нижньотім'яної частки як наслідок перенесеного цитотоксичного набряку (рис. 4.14).

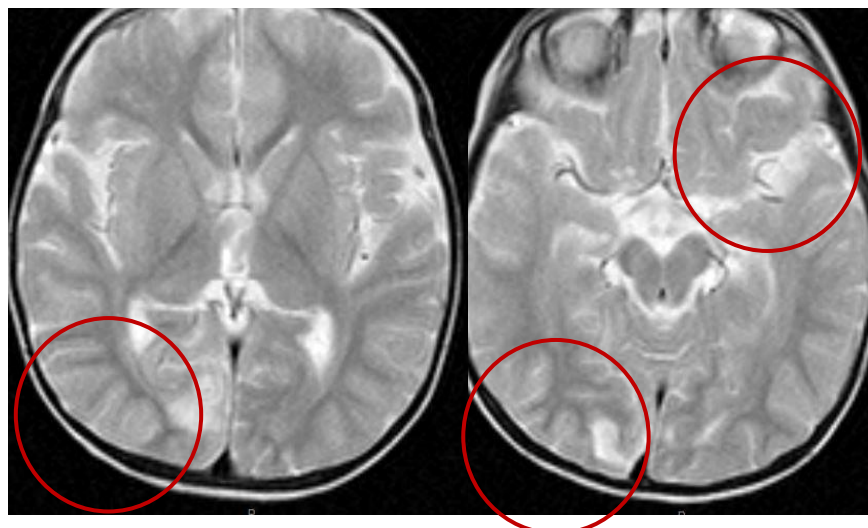


Рис. 4.14. МРТ головного мозку у дитини з мутаціями гену POLG. Ознаки інсультподібних епізодів у правій потиличній та лівій скроневій частках.

Мультигенне обстеження мутації ядерних генів, пов'язаних з мітохондріальними захворюваннями, виявило у дитини дві мутації гену POLG у компаунд-гетерозиготному стані: C1760T: p.P587L у 10-му екзоні гену, та A2591T: p.N864I у 16 екзоні. Пряме секвенування гену POLG підтвердило наявність виявлених мутацій. При подальшому обстеженні, у матері дитини виявлено носійство мутації C1760T: p.P587L, а у батька A2591T: p.N864I у гетерозиготному стані.

Дані генетичного обстеження у співставленні з клінічними проявами дозволили діагностувати мітохондріальну нейрогастроінтестинальну енцефалопатію (MNGIE) – тяжке аутосомно-рецесивне нейродегенеративне захворювання, пов'язане з дефіцитом тимідинфосфорилази, що призводить до високого рівня тимідина у плазмі та характерного клінічного фенотипу. Захворювання характеризується клінічно птозом, прогресуючим зовнішньою офтальмоплегією, порушенням моторики шлунково-кишкового тракту, кахексією, периферичною нейропатією та лейкоенцефалопатією.

Таким чином, поєднання затримки психо-мовного та стато-кінетичного розвитку у поєднанні з метаболічними кризами (періодичні зригування, блювання, відмови від їжі, летаргія, кетоацидоз), міопатичним синдромом або

полінейропатією, погіршення стану та наростання неврологічного дефекту після перенесених інфекційних захворювань (Рейє-подібний синдром), міоклонічними нападами, а також специфічні зміни на МРТ головного мозку у вигляді вогнищ інсультподібних епізодів, дозволяють запідозрити наявність мітохондріальної патології. Для підтвердження діагнозу необхідно проведення первинної лабораторної діагностики – визначення концентрації в крові та співвідношення лактату та пірувату, креатинкінази, трансаміназ, аланіну та ін. Для підтвердження діагнозу проводиться генетичне обстеження методом NGS шляхом секвенування ядерних генів, пов'язаних з мітохондріальною патологією. При негативному результаті показано секвенування мітохондріальної ДНК. На рис. 4.15 представлений розроблений нами алгоритм діагностики мітохондріальних енцефалопатій.



Рис. 4.15. Алгоритм діагностики мітохондріальних енцефалопатій

Для покращення енергетичної функції мітохондрій дітям рекомендовано призначати метаболічну терапію: коензим Q10 (убіхінол) — 2–8 мг/кг на добу, рибофлавін 50–400 мг на добу, L–креатин 0,1 г/кг на добу, L–карнітин 10–100 мг/кг на добу, аргінін 150–300 мг/кг на добу, вітамін Е 1–2 МЕ/кг на добу., вітамін С 5 мг/кг на добу., альфа–ліпоєву кислоту 50–200 мг на добу фолієву кислоту 0,5–1 мг/кг на добу.

4.5. Клінічні, генетичні та нейрофізіологічні особливості у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями, обумовленими нейродегенеративними захворюваннями

ЕЕ у дітей часто розвиваються на фоні нейродегенеративних захворювань (НДЗ). Поступове руйнування нейронних мереж та накопичення токсичних речовин, на певному етапі, призводить до дисбалансу у системі "збудження/гальмування мозку" та появи епілептичних нападів. У всіх дітей ранньою ознакою НДЗ були міоклонічні напади які трансформувалися з часом у ГТКН напади [127, 207].

У обстежених нами дітей картина прогресуючої деменції, яка характеризувалася порушенням короткочасної пам'яті, після якого починаються труднощі і в інших когнітивних сферах, частіше спостерігалася нами при таких рідкісних розладах, як хворобі Німана–Піка тип С та синдромі Санфіліпо. Після появи симптомів деменції з часом з'являлися епілептичні напади, які за характером відповідали часткам атрофії мозку, які спостерігалися при проведенні МРТ

Всього серед обстежених дітей з ЕЕ ми виявили 9 з НДЗ (5,7 %). Спектр уражених генів включав MECP2, ARSA, ASPA, PANK2, NPC1. Розподіл дітей з НДЗ за встановленим діагнозом представлено у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Обстежені діти з ЕЕ у яких верифіковано НДЗ

Діагноз	Ген	Кількість дітей	Таргетна терапія
Синдром Ретта	MECP2	4	Trofinetide, sarizotane
Синдром дуплікації MECP2	MECP2	1	Trofinetide, sarizotane
Пантеотенат–кіназа асоційована нейродегенерація	PANK2	1	Відсутня
Хвороба Канаван	ASPA	1	Генна терапія
Метахроматична лейкодистрофія	ARSA	1	Autotemcel
Хвороба Німана–Піка, тип 1С	NPC1	1	Міглустат

У більшості дітей з НДЗ відмічалися одонуклеотидні місенс мутації (66,7 %), дуплікація гену MECP2 відмічалася у 1 дитини (11,1 %), та делеція гену MECP2 у 1 дитини (11,1 %). На жаль у більшості дітей з НДЗ таргетна терапія на сьогодні не розроблена (хвороба Канаван, пантеотенат–кіназа асоційована нейродегенерація), або відсутня в Україні (синдром Ретта, хвороба Німана–Піка, метахроматична лейкодистрофія).

Всі обстежені діти мали часті епілептичні напади рефрактерні до стандартних ПНП, та регрес розвитку моторних та психо–мовних навичок. У більшості дітей затримка розвитку на момент початку захворювання розвиток був нормальний або відмічалась незначна затримка розвитку. Середній вік початку клінічних проявів захворювання $13,0 \pm 4,3$ місяців. Характерною особливістю клінічного перебігу НДЗ є практично нормальний розвиток до початку дебюту захворювання, регрес у розвитку після 1 року з погіршенням психо–мовних та когнітивних навичок, з подальшим приєднанням неврологічної симптоматики (атаксія, тремор, дистонія) та епілептичних нападів.

Середній вік початку нападів у обстежених дітей становив $16,4 \pm 4,2$ місяців. У 22,2 % дітей дебют нападів відбувся у віці до 12 міс, у 77,8 % – у віці 12–24 міс.

У обстежених дітей з НДЗ відмічалися всі типи епілептичних нападів (ГТКН, фокальні, міоклонічні, абсанси, тонічні, атонічні та епілептичні спазми), проте домінували ГТКН напади (66,7 %) та абсанси (44,4 %). Для дітей з мутаціями гену МЕСР2, характерним було поєднання кількох типів нападів, зокрема ГТКН, міоклонічних нападів та абсансів, в той час як для лейкоцистрофій з дифузним ураженням білої речовини, характерним було наявність лише ГТКН нападів, які були обумовлені дифузним ураженням головного мозку.

При проведенні ЕЕГ–моніторингу нічного сну, епілептиформні зміни на початку захворювання були виявлені у 100,0 %. Переважали мультифокальні (55,6 %) епілептиформні зміни з акцентом у лобних частках (44,4 %). Генералізовані епілептиформні зміни відмічалися у (44,4 %) дітей.

Приклад епілептиформних змін у дівчинки з Х-сцепленим синдромом Ретта, обумовленого міссенс мутацією гена МЕСР2 (с.316С>Т (р.Arg106Trp)), представлено на рис. 4.16, 4.17.



Рис. 4.16. Дівчинка 16 міс з Х-сцепленим синдромом Ретта. У віці 6 місяців. Відмічалися нормальні емоційні реакції, бажання спілкуватися з батьками, соціальна посмішка, стійкий зоровий контакт, пізнавальна діяльність.



Рис. 4.17. Та ж дівчинка у віці 28 міс. Відмічається відсутність зорового контакту, зниження емоційної взаємності, множинні стереотипні рухи верхніх кінцівок

Виявлено зміни біоритміки головного мозку епілептиформного характеру та у вигляді дифузного продовженого уповільнення основної активності/Регіональне продовжене уповільнення з фокусом у лобно–центральної відведеннях правої півкулі. Регіональне періодичне уповільнення у лобових відведеннях білатерально з акцентом праворуч.

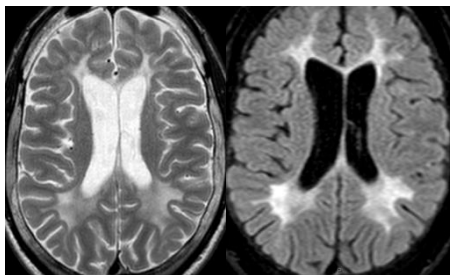
Епілептиформна активність продовжена, реєструється в неспанні в центрально–тім'яній області правої півкулі, при засипанні індекс і зона збільшується з появою в лобно–центрально–тім'яно–скроневої області правої півкулі, з періодичною широкою поширенням по півкулі та контрлатерально.

Комплекси гостра–повільна, спайк–хвиля, поліспайк–хвиля та гострі хвилі амплітудою до 400 мкВ, частотою 2–4 Гц не супроводжуються руховою активністю. Виявляються множинними комплексами та кластерами. Індекс у неспанні до 40 спалахів за хвилину, після засинання досягає 90 % від часу запису.

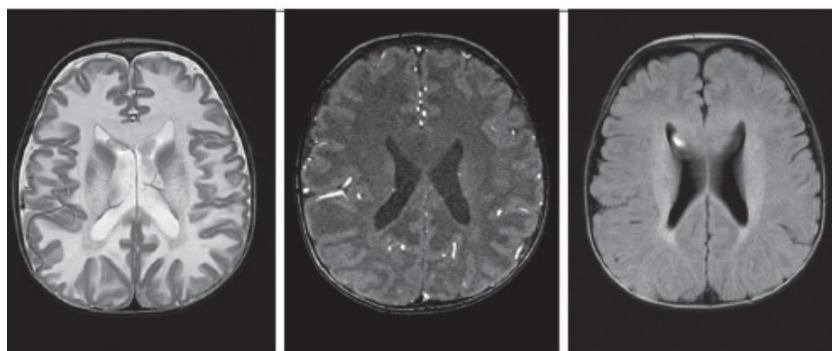
Відмічено напад після наростання дифузного уповільнення в ЕЕГ та трансформації його в ритмічні спалахи гостра–повільна хвиля частотою близько 1 Гц. Початок з розгинання правої руки, рухи голови, відкривання рота, очей, ритмічного несинхронного з комплексами моргання з періодичним відведенням очей вправо, потім у ЕЕГ наростає швидка активність у лобних відведеннях з трансформацією в генералізований електродекремент активності фаза із застиганням, появою посмішки, з широко відкритими очима, незначними періодичними згинаннями лівої руки в ліктьовому суглобі. Після електродекременту відзначається чергування швидкої активності з генералізованими комплексами гостра повільна хвиля частотою 2–3 Гц. Закінчення приступу–перевертання з рухової активністю рук та ніг, з яктаціями голови. В ЕЕГ–поліморфна низькоамплітудна активність. Тривалість нападу 5 хвилин.

Епілептиформна активність реєструється протягом усієї ночі, з максимальним індексом у поверхневому сні, зниженням у дельта сні, з мінімальним індексом у момент пробуджень. Фізіологічні патерни сну виражені, деформовані епілептиформною активністю. Інсомнія з частими пробудженнями. Парасомнія у вигляді підвищеної рухової активності уві сні (рис.4.18).

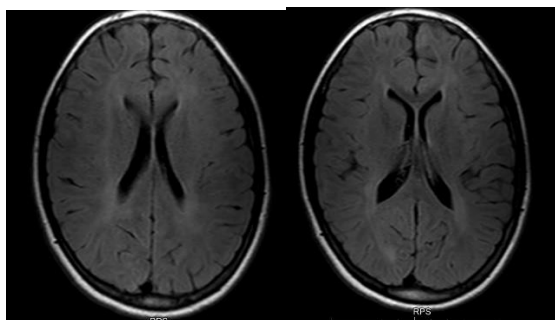
В даної дівчинки, період нормального розвитку тривав до 11 місяців, відмічався стійкий зоровий контакт, нормальні емоційні реакції при спілкуванні з батьками, гуління та лепет, нормальний розвиток великих моторних функцій. Після 11 міс відмічалися поступова втрата зорового контакту, зацікавленості у спілкуванні з оточуючими та пізнавальній діяльності, відсутність реакції на звернену мову, заміна цілеспрямованих рухів руками на типові стереотипні рухи за типом «миття долоней» (моторна апраксія), тремор голови та кінцівок, епілептичні напади.



а)



б)



в)

Рис. 4.19. МРТ головного мозку дітей з НДЗ, що супроводжуються дифузним ураженням білої речовини (лейкодистрофія або лейкоенцефалопатія): метакроматичною лейкодистрофією (а), та хворобою Канаван (б), хвороба Німана–Піка, тип С (в):

а) білатерально, симетрично у білій речовині півкуль мозку, дещо більше у лобних та тім'яних частках, а також в усіх відділах мозолистого тіла, візуалізуються поширені зони підвищення МР–сигналу без ознак об'ємної дії та накопичення контрасту (мутація гену ARSA);

б) дифузне симетричне підвищення інтенсивності МР–сигналу від білої речовини, розширення шлуночкової системи (мутація гену ASPA);

в) дифузні зміни перивентрикулярної білої речовини великих півкуль нейродегенеративного характеру, обумовлені накопичення сфінголіпідів (мутація гену NPC1).

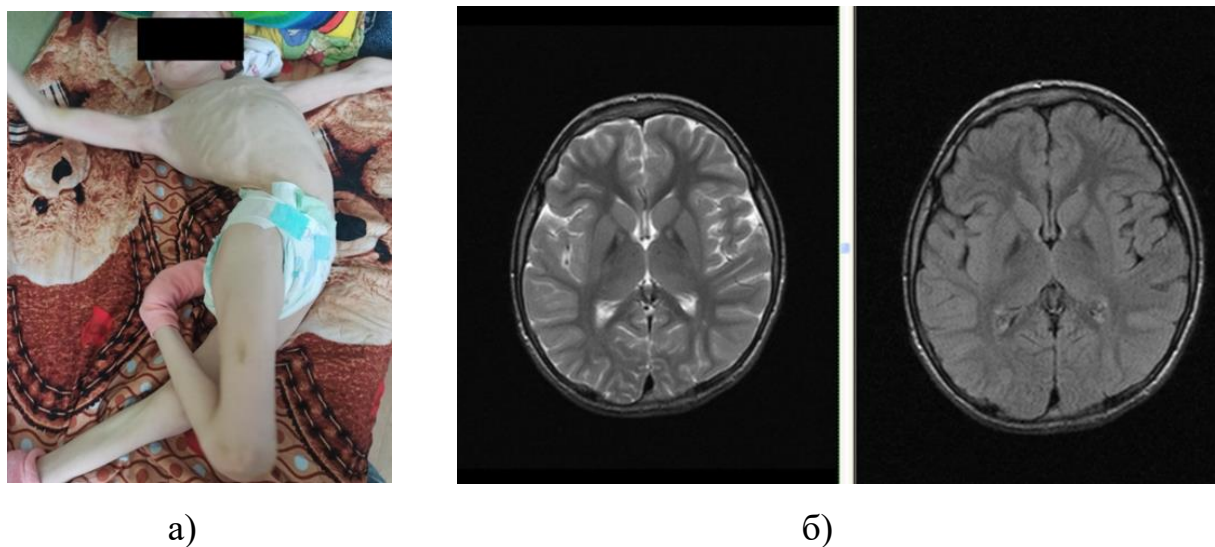


Рис. 4.20. Зовнішній вигляд (а) та МРТ (б) дівчинки 6 років з пантотенат–кіназа асоційованою нейродегенерацією (мутація гену *PKAN*). На представлених на фоні зниження МР–сигналу від блідих куль на T2WI, Flair білатерально, симетрично визначалися округлі ділянки гіперінтенсивного МР–сигналу умовними діаметрами до 0,5 см, що нагадують «очі тигра». На T1 WI в області блідих куль визначалося незначне підвищення МР–сигналу обумовлене накопиченням заліза.

Таким чином, наявність НДЗ можна запідозрити у дітей з необтяженим перинатальним анамнезом, світлим проміжком нормального розвитку до 12–24 міс, у яких виникає регрес соціальних, мовних, когнітивних та рухових навичок у поєднанні з мультифокальною або генералізованою епілептиформною активністю. В подальшому по мірі прогресування захворювання приєднуються неврологічна симптоматика у вигляді атаксії (NPC1, MECP2), тремору (MECP2, ASPA, ARSA), стереотипних рухів руками (MECP2, ADSL), спастичності (ASPA, ARSA, PKAN), або дистонії (PKAN) та ГТКН, міоклонічні або абсансні напади, формування мікроцефалії (MECP2, ADSL) або макроцефалії (ASPA). МРТ головного мозку з незамінним у діагностиці НДЗ з групи лейкоенцефалопатій, які супроводжуються дифузними атрофічними або мультифокальними змінами білої речовини

(ASPA, ARSA, NPS1) або базальних гангліїв (PANK), в той же час є малоінформативним при спектрі MECP2–залежних розладів. Завершальним кроком для підтвердження клінічних даних є проведення молекулярно–генетичного тестування методом NGS, та призначення таргетної терапії у випадку її доступності.

4.6. Клінічні, генетичні та нейрофізіологічні особливості епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку, обумовлених факоматозами

Нейрошкірні синдроми, або факоматози – являють собою групу захворювань, при яких спостерігається поєднане ураження нервової системи, шкірних покривів та внутрішніх органів, що виникають внаслідок синхронних ембріональних порушень [281]. У дітей раннього віку з ЕЕ факоматози діагностуються досить часто.

Всього серед обстежених дітей з ЕЕ ми виявили 11 з факоматозами (7,0 %). Спектр уражених генів включав TSC1, TSC2, NF1, PTEN та NRAS. Розподіл дітей з факоматозами за встановленим діагнозом представлено в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Діти з ЕЕ, які мали верифіковані факоматози

Діагноз	Ген	Кількість дітей	Таргетна терапія
Туберозний склероз	TSC1/TSC2	8	Вігабатрин, Еверолімус, Рапаміцин
Нейрофіброматоз 1 типу	NF1	1	Ламотриджин
Нейрошкірний меланоз Рокітанського	NRAS	1	Відсутня
Синдром макроцефалії– аутизму множинних ліпом/Cowden	PTEN	1	Еверолімус, рапаміцин

У більшості дітей з факоматозу відмічалися одонуклеотидні місенс мутації (54,6 %), делеції відмічалися у 27,3 % дітей, у 1 дитини відмічалася інсерція гену PTEN (c.23_24insGGCTTTCTTTGAT p p.(Ile8Metfs*7)), а у 1 дитини з ТСК – місенс мутація в регіоні акцептора сплайсінга (NM_000368.5(TSC1):c.1264–1G>A; тип: SNV, splice acceptor rs1554816432).

Особливістю цієї рідкісної мутації є те, що вона впливає на сайт акцепторного сплайсингу в інтроні 12 гена TSC1, що призводить до порушення сплайсингу РНК.

Варіанти, які порушують донорний або акцепторний сайт сплайсингу, зазвичай призводять до втрати функції білка (PMID: 16199547), а варіанти з втратою функції гун TSC1 є виключно патогенними (PMID: 10227394, 17304050). Цей варіант відсутній у базах даних населення (немає даних щодо частоти поширеності в популяції). Про цей варіант в літературі не повідомлялося в осіб із захворюваннями, пов'язаними з TSC1. ClinVar містить запис для цього варіанту (ідентифікатор варіанта: 448714). Алгоритми, розроблені для прогнозування впливу змін послідовності на сплайсинг РНК, припускають, що цей варіант може порушити консенсусний сайт сплайсингу. Таким чином, наявні на даний момент дані вказують на те, що варіант є патогенним, але для переконливого підтвердження потрібні додаткові дані. Тому цей варіант був класифікований як ймовірно патогенний в базах ClinVar та ACMG.

Серед обстежених дітей 63,7 % мали дебют нападів у віці до 12 міс., 27,3 % у віці 12 місяців – 24,0 %, та 9,1 % – після 24 місяців. Всі діти з ТС з дебютом до 1 року мали інфантильні спазми на початку захворювання. У 1 дитини з ТС, яка мала дебют нападів у віці 15 місяців, на початку захворювання відмічалися фокальні та вторинно–генералізовані напади. У дітей з мутаціями генів PTEN, NF1 напади ГТКН характеру виникли після 12 місяців, а у дитини з мутацією гену NRAPS – після 24 міс.

Середній вік початку нападів у обстежених дітей становив $9,1 \pm 6,1$ місяців, в той же час у дітей з ТСК він становив $6,8 \pm 3,2$ міс.

Інфантильні спазми відмічалися у 54,6 % дітей (усі з ТСК), серед них у 2 дітей (33,3 %) напади були у куповані у ранньому віці після цього відмічалась стійка ремісія. У 4-х із 6 дітей (66,7 %) ІС були куповані частково, або з нетривалою ремісією та подальшою трансформацією у фокальну епілепсію з вторинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами. ГТКН напади відмічалися у 54,6 % дітей, фокальні напади – у 36,5 % а міоклонічні – у 27,3 % дітей.

Наводимо приклад клінічної історії дитини з ТСК.

Хлопчик М., батьки якого звернулися до відділення психоневрології нашого інституту зі скаргами на щоденні напади у вигляді повороту голови з застиганням погляду (рис. 4.21).



Рис. 4.21. Фокальний напад у дитини з ТСК. Відмічався поворот голови та очей вправо, тонічне напруження правої верхньої кінцівки.

Дитина від II вагітності, яка перебігала нормально. Пологи вчасні. Плановий кесарів розтин. Вага дитини при народженні – 4600 г, зріст – 56 см. З народження відмічалися 2 невеликі пасма білого волосся.

До 6 місяців дитина розвивалася згідно з віковими нормами, регулярно оглядалася педіатром. У 6 місяців перевертався в обидва боки, повзала попластунськи.

У 5 місяців було зроблено щеплення АКДП, на тлі цього піднялася температура до 38°C. Після батьки звернули увагу на серійні симетричне підняття верхніх кінцівок переважно після сну та під час годування. Після обстеження в невролога за місцем проживання, за даними МРТ було клінічно діагностовано ТС.

Після встановлення діагнозу проходив лікування в стаціонарі за місцем проживання, було призначено вігабатрин та дексаметазон в/м. На фоні лікування напади видозмінилися (виникли міоклонії кінцівок та тулуба) в зв'язку з чим до лікування був доданий вальпроат натрію. На дозі вігабатрину 80 мг/кг і вальпроату натрію 50 мг/кг відмічалася редукція ІС та міоклоній.

Через 6 місяців ремісії у віці 1 року батьки стали помічати епізоди завмирання (під час завмирання на оточуючих дитина реагувала уповільнено, текла слина, якщо завмирання траплялися під час годування дитина переставала ковтати). Після нападу дитина ставала млявою, іноді засинала. На фоні збільшення дози вігабатрину до 100 мг/кг та вальпроату натрію до 60 мг/кг частота нападів зменшилася (з 5–6 на день до 1–2 на день). Після припинення нападів дитина почала підніматися, стояти біля опори самостійно, ходити з підтримкою.

В динаміці дитина отримувала вальпроат натрію – 20 мг/кг, вігабатрин 150 мг/кг, топірамат 11,7 мг/кг, а також рапаміцин 1,5 мг/день. Напади зберігалися, але при кожному збільшенні дози топірамату їхня кількість зменшувалась до 1–2 на день і 1–2 дні напади відсутні, потім знову поновлюються. На сьогоднішній день відзначаю короткі завмирання з подихом, іноді моргання з відведенням або без очей. Періодичність – 1 раз на 3–4 дні, іноді 2 дні поспіль, переважно у вечірній або пообідній час, також зітхання уві сні.

Основним таргетним препаратом для терапії нападів, обумовлених ТС, є вігабатрин в дозі 50–100 мг/кг на добу, резервними препаратами можуть бути леветирацетам 30–60 мг/кг на добу і топірамат 5–10 мг/кг на добу, вальпроат 50–100 мг/кг на добу.

Комбінована терапія включає поєднання основних препаратів з бензодіазепінами (клоназепамом) 0,25–2 мг/кг на добу, фенобарбіталом 5–15 мг/кг на добу, ламотриджином 0,2–5 мг/кг на добу, етосуксимідом 15–30 мг/кг на добу, карбамазепіном (при фокальних нападах) 10–15 мг/кг на добу, зонісамідом, лакозамідом та ін.

Гормональна терапія має високу ефективність при ІС, рекомендовано призначати кортикостероїдні гормони (АКТГ, сінактен–депо; преднізолон, дексаметазон перорально) в дозі 1–2,5 мг/кг на добу по преднізолону.

В деяких випадках до терапії додавалися препарати з групи інгібіторів mTOR такі, як сіролімус і еверолімус (Рапамун і Афінитор) схвалені в багатьох країнах для лікування субependимальних гігантоклітинних астроцитом і ангиоміоліпом в нирках, а також резистентних до ПНП епілептичних нападів

Лікування епілептичних нападів при ТС є бути значним викликом та потребує призначення обов'язкового призначення – вігабатрину, часто у комбінації з іншими ПНП, бензодіазепінами та/або кортикостероїдами

У 100,0 % обстежених дітей з факоматозами були виявлені специфічні зміни на МРТ головного мозку, при чому для кожної форми факоматозу характерні специфічні зміни на МРТ головного мозку (рис. 4.22).

Для ТСК – це переважно множинні структурні аномалії головного мозку: такі як кортикальні та субкортикальні туберси, субependимальні вузли та гігантоклітинні астроцитоми, «кістоподібні» ураження, агенезія або дисплазія мозолистого тіла, асоціація з гемімегаленцефалією, шизенцефалією, внутрішньочерепними артеріальними аневризмами (60 %).

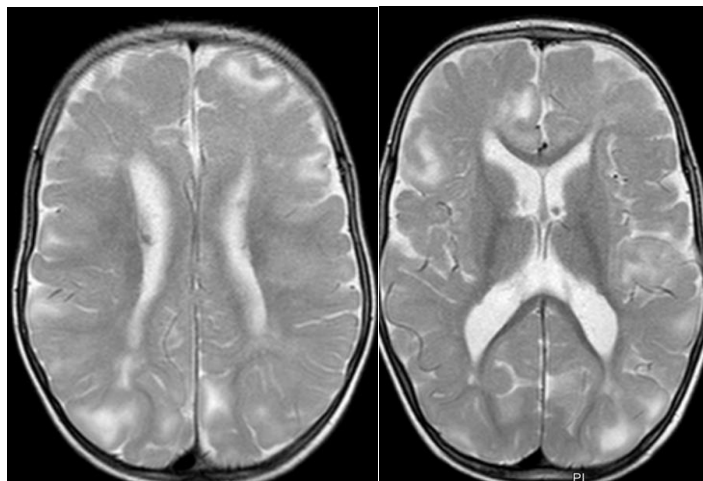


Рис. 4.22. МРТ дитини з туберозним склерозом. Т2–зважені аксіальні зображення. Помітні множинні кортикальні та субкортикальні туберси, субependимальні гамартоми бічних шлуночків.

У дитини з НФ 1 типу відмічалися характерні фокальні зміни інтенсивності сигналу (FASI), також відомі як «нерозпізнані яскраві об'єкти» (UBO), які являють собою яскраві зони на Т2–зважених зображеннях, в базальних гангліях, особливо блідій кулі, таламусі, стовбурі мозку, мозочку та підкірковій білій речовині (рис. 4.23).

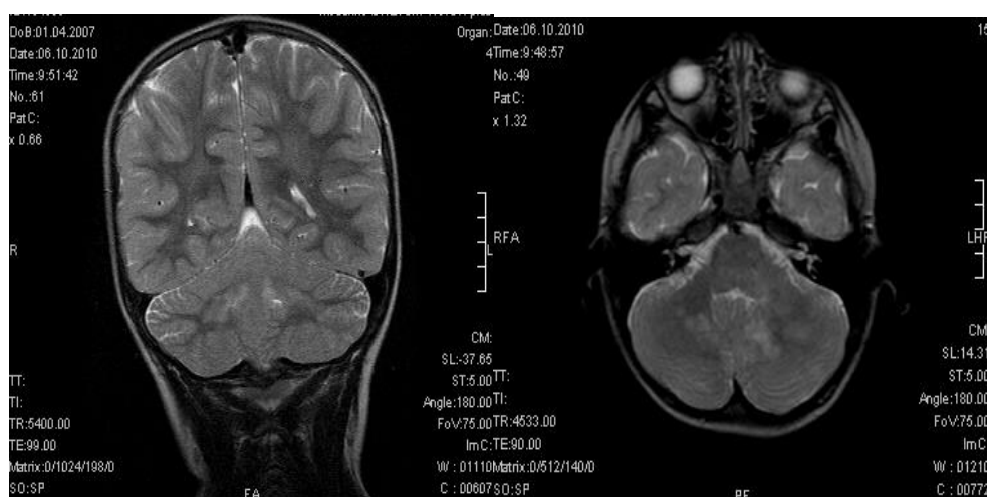


Рис. 4.23. МРТ дитини за НФ1 (аксіальне Т2, корональне Т2–зважені зображення, послідовність *tir 1m11* (інверсія–відновлення)): вогнища підвищення інтенсивності МР–сигналу в проекції півкуль мозочка, дорзальних відділів моста, гіпоталамуса та базальних ядер («яскраві об'єкти»).

При нейрошкірному меланозі Рокітанського МРТ дозволило виявити надмірне накопичення меланоцитів у мозкових оболонках, що проявляється підвищенням інтенсивності сигналу на T1-зважених знімках. Нами виявлено ураження базилярної лептоменінгеальної оболонки задньої черепної ямки, спинномозкового каналу та супратенторіальних ділянок оболонок мозку.

Ураження паренхіми мозку спостерігається значно рідше за ураження оболонок. Меланоцитарна інфільтрація проявляється у вигляді ділянок підвищеного на T1 і зниженого на T2 сигналу, переважно у передніх відділах скроневих часток, мигдалеподібного тіла, таламусі та Варолієвому мосту.

Вважається, що ураження паренхіми мозку спричинене первинною міграцією меланоцитів на ранніх стадіях розвитку або зумовлено їх подальшим вторинним поширенням просторами Вірхова–Робіна (рис. 4.24).

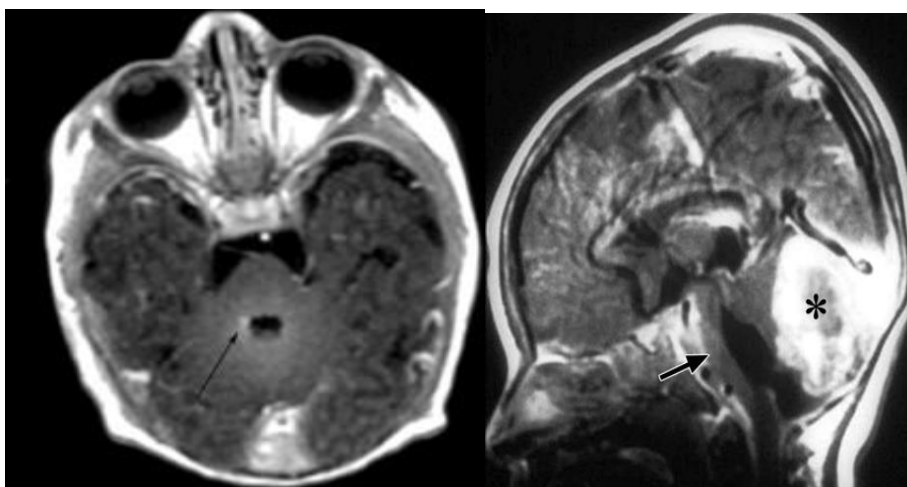


Рис. 4.24. Пацієнт М. з нейрошкірним меланозом. КТ головного мозку. Осередки підвищеної щільності мозкової речовини у проекції Варолієвого моста та лівої скроневої частки, обумовлені локальним скупченням меланоцитів (клінічно - МР-ознаки варіанта аномалії Денді–Уокера).

У всіх обстежених дітей при огляді було виявлені специфічні зміни шкіри, характерні для факоматозів (рис. 4.25): гіпопігментні плями, ділянки шагреневої шкіри, ангіофіброми обличчя при ТС, гіперпігментні плями та

нейрофіброми при НФ1, меланоцитарні невуси при нейрошкірному меланозі Рокітанського та множинні ліпоми при синдромі PTEN–залежних гамартом.



а)



б)



в)



г)

Рис. 4.25. Шкірні прояви факоматозів. а) гіпомеланоцитарні плями за типом «ash–leaf spots» при ТАС; б) гіперпігментна пляма за типом «Cafe–au–lait» на верхній кінцівці у дитини з НФ 1–го типу; в) множинні середні та гігантські гіперпігментні меланоцитарні невуси на шкірі при нейрошкірному меланозі; г) множинні шкірні ліпоми спини при синдромі PTEN–залежних гамартом (Cowden syndrome).

Таким чином, важливо у дітей раннього віку з ЕЕ обов’язково проводити повний огляд шкірних покривів, нігтів, ясен та волосся в т.ч. лампою Вуда з метою пошуку проявів шкірних проявів факоматозів.

Результати досліджень цього розділу представлені у 9 публікаціях [1, 4, 5, 18, 24? 27, 38, 43, 44].

РОЗДІЛ 5

НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ

5.1. Нейрофізіологічні особливості нервової системи у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями за даними відео–ЕЕГ-моніторингу

Усім 157 обстеженим дітям пацієнтам з ЕЕ та РЕЕ було проведено реєстрацію відео–ЕЕГ-моніторингу під час неспання та нічного сну з метою оцінки нейрофізіологічних показників дозрівання головного мозку та виявлення епілептичних (іктальних) та епілептиформних (інтеріктальних) та неепілептиформних патологічних змін біоелектричної активності головного мозку (БЕАГМ). Показники основних ритмів мозку та епілептиформної активності за даними ЕЕГ у дітей з ЕЕ та РЕЕ наведені у таблиці 5.1.

Задній домінантний ритм (ЗДР) був зареєстрований лише у третини (66,7 %) дітей (50/75) з групи І, при цьому у 33,3 % дітей цієї групи він був пригнічений продовженою епілептиформною активністю у вигляді патернів гіпсаритмії або «спалах–пригнічення». Більше ніж у половини (60,0 %) дітей ЗДР у віці 24 міс був представлений альфа-подібною активністю у вигляді нестійких дифузних груп хвиль переважно тета–діапазону (4–6 Гц), рідше на межі альфа–та тета–діапазонів – 7–8 Гц (6,7 %). Ознаки формування фокусу максимальної вираженості ЗДР у потиличних частках проявлялися лише у третини дітей (64,0 %) або були відсутніми (36,0 %). Таким чином, для дітей групи І характерним був дифузний варіант уповільненого альфа–подібного ритму у віці 24 міс. Максимум амплітуд альфа–активності був зміщений до центрально–тім'яних ділянок мозку, та зміщувався при засинанні до потиличних ділянок. Проявлялася нестійка міжпівкульна амплітудна асиметрія з незначним переважанням амплітуди по правій гемісфері (24,0 %).

Модуляції альфа-активності були відсутніми у 84,0 % дітей групи I. Отже, відмічалися прояви значної затримки формування ЗДР у більшості дітей з групи I, або його повна відсутність, оскільки в нормі у дітей ЗДР досягає частоти 8 Гц у віці 2 років.

Таблиця 5.1

**Показники основних ритмів мозку та епілептиформної активності
за даними ЕЕГ у дітей з ЕЕ та РЕЕ**

Показник ЕЕГ	Група I (n=75)	Група II (n=44)	Група III (n=38)	H statistic	p- value
ЗДР (α) – ритм:					
– частота (Гц)	5,7	7,6°	8,5 ^{#°}	4,64	0,680
– амплітуда (мкВ)	39,9	48,2°	65,2 ^{#°}	5,42	0,662
β –ритм:					
– частота (Гц)	23,0	28,5°	34,8	3,23	0,67
– амплітуда (мкВ)	15,3 ^{*#}	7,3 [*]	5,6	5,31	0,62
θ –ритм:					
– частота (Гц)	5,2	4,8	6,2 [#]	2,23	0,05
– амплітуда (мкВ)	33,7	75,6°	85,5 ^{#°}	6,45	0,12
δ –ритм:					
– частота (Гц)	2,6	3,3	3,8	1,22	0,80
– амплітуда (мкВ)	85,6	130,2° [*]	102,5°	2,25	0,71
Епілептиформна активність:					
– частота (Гц)	5,9 ^{*#}	3,3	2,9	6,34	0,86
– амплітуда (мкВ)	536,2 ^{*#}	386,3	287,3	6,24	0,78

Примітки:

* – різниця достовірна відносно групи III ($p < 0,05$);

– різниця достовірна відносно групи II ($p < 0,05$);

° – різниця достовірна відносно групи I ($p < 0,05$)

У дітей з групи II ЗДР характеризувався затримкою дозрівання у порівнянні з віковими нормами, та в більшості дітей перебував в діапазоні частот 70–8,0 Гц (81,8 %). Лише у 18,2 % дітей ЗДР досягав частоти альфа-ритму. ЗДР характеризувався нестійкими амплітудно-частотними

показниками та зниженням амплітуди до діапазону 30–55 мкВ (в потиличних відділах – 30–35 мкВ). Фокус максимальної вираженості ЗДР у більшості дітей був сформований у тім'яно–потиличних частках (72,7 %). Модуляції альфа–активності були відсутніми у 31,8 % дітей. Стійкі прояви міжпівкульної амплітудної асиметрії були відсутніми у 63,7 % дітей.

У дітей з групи III альфа–активність перебувала у діапазоні частот 8–9 Гц, амплітуд 70–90 Гц, та характеризувалась у більшості дітей регулярністю (78,9 %), симетричністю (73,6 %), наявністю помірно виражених модуляцій (65,7 %), періодичною деформованістю повільними хвилями (67,9 %), переважанням у тім'яно–потиличних відведеннях (89,4 %), та ослабленням над сенсо–моторними (роландичними) областями (84,2 %), що = відображає знижену активність дзеркальних нейронів.

Бета–активність у значної частки дітей у всіх обстежених групах була зниженою в більшості областей мозку порівняно з віковими нормами (93,3 % – група I; 90,9 % – група –II; 78,9 % – група –III). У 73,5 % дітей з групи III відмічалося посилення бета–активності у фронто–полюсних відведеннях (Fp1, Fp2) у поєднанні з дефіцитом бета–активності у скронево–парієтальних та потиличних відведеннях (T5, T6, P3, P4, O1 та O2), що вказує на порушення зв'язку між передніми та задніми областями мозку, характерне для дітей з РАС, дефіцитом уваги та порушення здатності до навчання.

Повільно–хвильова активність (дельта– та тета–діапазону) у дітей з ЕЕ та РЕЕ була представлена під час неспання в структурі дифузного або регіонарного уповільнення фонові активності.

Дифузне уповільнення основної активності відмічалося у 85,3 % групи I, 77,7 % дітей з групи II та 48,4 % дітей групи III ($p < 0,05$). У дітей з групи II характерним було переважання спалахів фронтальної дельта активності (39,4 %) з амплітудним акцентом по лівій лобній ділянці амплітудою 90–120 мкВ (патерн FIRDA), часто з білатеральним залученням скроневих (31,5 %) ділянок (TIRDA), рідше з наявністю регіонального уповільнення у центральних (13,5 %), та потиличних (24,4 %) відведеннях

(OIRDA) Дані патерни регіонального уповільнення, являють собою патологічні неепілептиформні патерни, які виступають маркерами неспецифічної енцефалопатії.

Під час проведення ЕЕГ–моніторингу нічного сну у 90,6 % дітей з групи I відмічались значні дифузні зміни БЕАГМ у вигляді пригнічення нормальних патернів сну епілептиформною активністю. Фокальні та мультифокальні зміни під час сну зареєстровані майже у половини дітей (49,3 %). У 10 (13,3 %) дітей зафіксовано генералізовану епілептичну активність переважно з акцентом у лобно–центральных відведеннях білатерально у вигляді гострих хвиль, комплексів гостра повільна хвиля.

У 16 (21,0 %) дітей групи I під час відео–ЕЕГ–моніторингу нічного сну виявлено множинні мультирегіональні комплекси спайк–хвиля частотою 4–6 Гц у тім’яно–центральных відведеннях більше зліва та у правих скронево–тім’яно–центральных відведеннях у поєднанні зі спалахами генералізованих хвиль. Майже у третини (29,3 %) амплітудний акцент (до 500 мкВ) епілептиформної активності домінував у лівій лобній ділянці, у 18,6 % – у лівій, а у 16,0 % – у правій скроневих частках.

Приклади отриманих результатів ЕЕГ дітей з групи I наведені на рисунках 5.1 і 5.2.

Серед дітей з групи II фокальні та мультифокальні епілептиформні зміни під час нічного сну відмічалися у 54,5 %, а генералізовані зміни у 25,0 %. Більше ніж у третини дітей (34,1 %) реєструвалися спалахи високоамплітудних повільних хвиль тета–дельта–діапазону з включенням виразного пік–хвильового компонента, так званої гіпнагогічної гіперсинхронізація, які розцінюються як умовно–патогенний патерн.

Серед дітей з групи II у 54,6 % виявлена пароксизмальна активність у вигляді білатерально–синхронних комплексів гостра повільна хвиля у лобно–центральных частках. У 22,7 % дітей зафіксовано спайки, гострі хвилі у скроневих відділах. Приклад епілептиформної активності у дітей даної групи наведено на рисунку 5.3.

За результатами оцінки індексу SWI, встановлено, що у третини (34,7 %) дітей групи I, 18,2 % дітей з групи II та у 15,8 % дітей з групи III виявлено SWI вище 85 %, що відповідає патерну CSWS (або EE з активацією спайк-хвильової активності під час сну - EE-SWAS), який є найбільш руйнівною формою епілептиформної активності з активацією у стадію повільного сну (табл. 5.3).

Таблиця 5.2

**Локалізація домінуючого фокусу епілептиформних змін даними ЕЕГ
у дітей з ЕЕ та РЕЕ, абс.ч (%)**

Групи дітей	Локалізація домінуючого фокусу епілептиформних змін				Домінуючий фокус відсутній	Всього
	F–C	C–T	C–P	O		
I	31 (41,3)	26 (34,7)	4 (5,3)	2 (2,6)	12 (16,0)	75 (100)
II	14 (31,8)	20 (45,5)	–	–	10 (22,7)	44 (100)
III	13 (34,2)	17 (44,7)	7 (10,5)	–	1 (2,6)	38 (100)
$\chi^2=9,416$, $p=0,025$						

Таблиця 5.3

Порівняння індексу спайк–хвильової активності в фазу повільного сну за даними ЕЕГ–моніторингу у дітей з ЕЕ та РЕЕ, абс.ч (%)

Групи дітей	Індекс спайк–хвильової активності (SWI)			Всього
	< 50 %	50–85 %	>85 %	
I	14 (18,7)	35 (46,7)	26 (34,7)	75 (100)
II	15 (34,2)	21 (47,7)	8 (18,2)	44 (100)
III	11 (28,9)	21 (55,3)	6 (15,8)	38 (100)
$\chi^2=9,016$, $p=0,030$				

Такі форми епілептичних енцефалопатій як синдром Ландау–Клефнера, атипова роландична епілепсія та синдром ESES/CSWS/ SWAS є прикладами безсудомних форм ЕЕ, які відмічалися майже у половини дітей (44,7 %) дітей з групи III. При безсудомних формах ЕЕ, клінічні напади відсутні або своєчасно не розрізняються, при цьому відмічається електрографічного епілептичний статус під час фази повільного (NREM) сну, який приводить до регресу когнітивних, соціальних та мовних навичок, а у подальшому – до формування клінічних проявів РАС.

Доброякісні епілептиформні патерни дитинства (ДЕПД) – регіональні або мультирегіональні гострі хвилі, за якими йдуть негативні повільні хвилі з меншою амплітудою, ніж негативно спрямована гостра хвиля, які переважно відмічалися у центрально–скроневих відведеннях (група I – 34,7 % ; група II – 22,7 %; група III – 73,7 %). Виявлені нами ДЕПД, зустрічатися при багатьох формах ЕЕ а також при РЕЕ та мають негативний вплив на когнітивний розвиток дітей.

Отже, у дітей з I групи переважали генералізовані епілептиформні зміни на ЕЕГ (в т.ч. патерни гіпсаритмії та спалах–пригнічення) – 25,3 % та фронто–центральный акцент фокальної епілептиформної активності (41,3 %).

У дітей з групи II відмічалось переважання локалізації епілептиформної активності скронево–тім'яних (45,5 %) у порівнянні з групами I та III ($p < 0,05$).

У дітей з групи III відмічено два домінантних епілептогенних вогнища, перше в лобно–центральных відведеннях (34,2 %), а друге в скронево–тім'яних відведеннях (44,7 %). Поряд з наявністю епілептиформної активності над скронево–тім'яними відведеннями, переважно зліва, не була зафіксована активність в центрально–тім'яних відведеннях. Локалізація епілептогенних вогнищ в скронево–тім'яних відведеннях може бути причиною того, що у дітей були поведінкові та когнітивні порушення і відсутні моторні напади, що є характерним для дітей групи III (рис. 5.4).

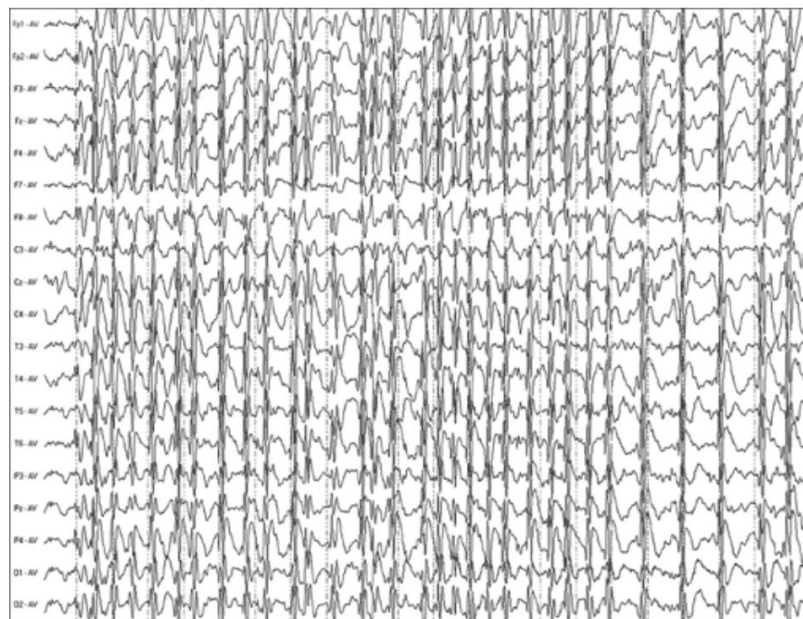


Рис. 5.4. ЕЕГ моніторинг під час неспання. Хлопчик 5 р. Розвиткова та епілептична енцефалопатія, аутистичний регрес. Реєструється патерн електричного епілептичного статусу нічного сну.

Також, у 18 (52,4 %) з РЕЕ виявлено послаблений μ -ритм у лобно-скроневих відділах з екзальтованими бета-хвилями з акцентом у правій півкулі, що відповідає локалізації «дзеркальних нейронів», які відповідають за комунікативні функції та імітацію соціальної поведінки.

Загалом серед дітей групи III епілептиформна активність при проведенні ЕЕГ дослідженнях виявлена у 36 дітей (94,7 %), дифузні неспецифічні зміни і ознаки нейрофізіологічної незрілості та затримки формування вікових прекурсорів – у 78,9 %.

При наявності епілептогенних фокусів в лобних, центральних, скроневих відведеннях клінічно у 100 % дітей спостерігались (навіть при відсутності нападів в анамнезі) симптоми порушення когнітивних функцій та афективно-емоційної сфери, що характерно для патології правої півкулі.

Співпадіння локалізації епілептичних спалахів в структурах, що відповідають за вищі психічні функції, зв'язок в часі між клінічними проявами та появою епілептиформних змін на ЕЕГ, ефект від протинападової терапії

підтверджують знану роль епілептиформних змін у розвитку когнітивних порушень у дітей.

Вищенаведені дані можна узагальнити наступним чином:

а) близько 30 % пацієнтів з ЕЕ мають генералізовану пік–хвильову активність, але у певної кількості цих хворих інтеріктальна ЕЕГ дозволила виявити фокальні епілептиформні спалахи;

б) у третини дітей з групи I (34,6 %) та більше ніж у половини (63,6 %) дітей з групи II при проведенні електроенцефалографії під час неспання не було виявлено епілептиформної активності, проте епілептиформні зміни були зафіксовані лише при проведенні відео-ЕЕГ-моніторингу під час нічного сну

в) 90 % дітей груп I та II і 77 % дітей групи III мали відхилення від вікової норми за даними інтеріктальної ЕЕГ у вигляді затримки формування ЗДР, зниження амплітудно-частотних показників бета-активності, переважання дифузних або фокальних повільних хвиль з формування патернів FIRDA, TIRDA, OIRDA та гіпнагогічної гіперсинхронизації під час повільного сну;

г) для пацієнтів з ЕЕ у більшості випадків були характерні дифузні неспецифічні зміни біоелектричної активності головного мозку, ознаки нейрофізіологічної незрілості та затримки формування вікових прекурсорів.

Для дітей з РЕЕ, згідно даних аналізу електроенцефалографії були характерні наступні неспецифічні зміни біоелектричної активності головного мозку:

а) ознаки порушення адекватного формування ЕЕГ–патернів у вигляді затримки формування ЗДР. ЗДР переважно спостерігався загострений, нерегулярний, слабко модульований, зі слабко вираженою півкульною асиметрією, переважно відмічався повільний варіант ритму з частотою 6–7 Гц та амплітудою 50–100 мкВ. Альфа–подібний ритм найчастіше реєструвався у центральних відділах мозку. Спостерігалось збільшення частки дельта– та тета– складових активності мозку переважно дифузного характеру, а також високоамплітудних швидких ритмів;

б) прояви органічної дисфункції головного мозку, як правило, у областях, відповідальних за мовні, соціальні та комунікативні функції (лобні, скроневі, тім'яно–центрально-ні відділи). Особливо часто порушення комунікативних функцій корелює з наявністю локального уповільнення ритму в правій півкулі, в лобно–передньо–скроневих відведеннях (46,5 % дітей з групи I та 64,5 % дітей з групи II). Більше ніж у 50 % дітей спостерігалися гіперсинхронні спалахи у тета–діапазоні, переважно білатерально у центральних та лобних частках, що є нормальною реакцією на гіпервентиляцію;

в) відзначається переважна локалізація епілептиформної активності у лобно-центрально-них (34,2 %) та скронево-тім'яних (44,7 %) відведеннях, переважно зліва, що може пояснювати наявність поведінкових і когнітивних порушень та відсутність моторних нападів. Характерною є слабка реакція на фотостимуляцію, відсутність засвоєння ритму.

5.2. Нейровізуалізаційні особливості нервової системи у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями за даними МР–трактографії

Виявлення можливих структурних змін у головному мозку шляхом застосування методів нейровізуалізації – є обов'язковим діагностичним заходом при обстеженні дитини з ЕЕ або РЕЕ, який дозволяє виявити потенційно епілептогенні вогнища та у багатьох випадках верифікувати етіологію захворювання.

Враховуючи той факт, що в патогенезі ЕЕ у дітей значна роль належить порушенню структури та функції складних нейронних мереж, які забезпечують вищі когнітивні функції, поєднуючи зокрема медіальну префронтальну кору, соматосенсорні асоціативні центри у задній поясній корі, нижню лобну звивину, середню скронево-ну звивину, гіпокамп, острівцеву кору, таламус і мозочок, виникає необхідність у проведенні додаткового

методу нейровізуалізації – МР–трактографії, з прицільним дослідженням основних трактів білої речовини головного мозку та кількісні показники, які відображають їх мікроструктуру.

Нами було проведено оцінку фракційної анізотропії (ФА) та середнього коефіцієнту дифузії (СКД) у лівому гачкоподібному, обох дугоподібних трактах, мозолистому тілі та таламусах обстежених дітей. Ми зупинилися на обстеженні цих структур мозку, тому, що лівий дугоподібний тракт у більшості дітей поєднує центри експресивної (Брока) та рецептивної мови (Верніке), гачкоподібний тракт належить до асоціативних бере участь у обробці сенсорної інформації, мозолисте тіло містить волокна білої речовини, які беруть участь у міжпівкульній взаємодії, а дисфункція таламусу відіграє важливу роль у генерації епілептогенезу.

Головна роль гачкоподібного тракту дозволити мнемонічним асоціаціям отриманих зі скроневої частки (наприклад, ім'я людини, обличчя, голос) змінювати поведінку через взаємодію з латеральною орбітофронтальною корою. Крім того передній відділ тракту досягає енторинальної кори, яка тісно пов'язана з функціями епізодичної пам'яті гіпокампу.

Виявлення специфічних особливостей порушень мікроструктури трактів білої речовини головного мозку у дітей з ЕЕ та РЕЕ сприятиме покращенню ранньої діагностики даних розладів та прогнозу віддалених наслідків для розвитку дитини. Результати отриманих вимірювань показників ФА та СКД основних трактів білої речовини наведені у таблиці 5.4.

Встановлено, що у дітей I та II груп відмічалось значне зниження ФА в передньому та задньому відділі лівого дугоподібного тракту та правому гачкоподібному тракті у порівняння з дітьми групи III ($p<0,05$). При цьому суттєвих відмінностей за цими показниками між групами I та II не відмічалось. У I групі дітей з ЕЕ відмічалось суттєве зниження ФА у лівому гачкоподібному тракті, коліні та стовбурі МТ у порівняння з групами II та III дітей ($p<0,05$).

Таблиця 5.4

**Показники ФА та СКД досліджуваних ділянок головного мозку у
дітей із ЕЕ та РЕЕ за даними МР–трактографії**

Відділ мозку	Групи дітей			Референтні значення	H statistic	p- value
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)			
ФА						
Дугоподібний тракт:	0,234	0,345	0,410 ^{o#}	0,485	5,45	0,653
центр Брока	0,286	0,323	0,482 ^{o#}	0,517	5,76*	0,680
центр Верніке	0,314	0,392	0,422 ^o	0,492	4,42*	0,662
Гачкоподібний тракт:						
- правий	0,244	0,212	0,382 ^{o#}	0,434	6,51*	0,038
- лівий	0,291	0,344	0,412 ^{o#}	0,462	3,27*	0,194
Мозолисте тіло:						
- коліно	0,423	0,683	0,702 ^o	0,746	4,33*	0,310
- стовбур	0,415	0,582	0,620 ^o	0,696	4,59*	0,416
- потовщення	0,590	0,610	0,715 ^o	0,864	1,32	0,516
Таламус:						
- правий	0,232	0,243	0,215	0,300	0,89	0,639
- лівий	0,181	0,201	0,275 ^o	0,300	2,55	0,278
СКД						
Дугоподібний тракт:						
центр Брока	1,124	0,882	0,889 ^{o#}	0,766	3,53*	0,01
центр Верніке	1,158	0,935	0,913 ^o	0,812	4,45*	0,01
Гачкоподібний тракт:						
- правий	0,924	0,957	0,824 ^{o#}	0,856	6,00*	0,04
- лівий	0,928	0,922	0,897 ^{o#}	0,829	5,23*	0,03
Мозолисте тіло:						
- коліно	1,405	0,945 ^{o*}	0,945 ^o	0,863	0,82	0,04
- стовбур	1,610 [#]	0,955	0,953 [#]	0,821	4,23*	0,03
- потовщення	1,464	0,884	0,853 ^o	0,717	3,23	0,02
Таламус:						
- правий	0,905	0,953	0,975	0,700	0,754	0,03
- лівий	0,900	0,978	0,982 ^o	0,700	0,467	0,04

Примітки:

* - різниця достовірна відносно групи III ($p < 0,05$);

- різниця достовірна відносно групи II ($p < 0,05$);

° - різниця достовірна відносно групи I ($p < 0,05$).

Встановлено, що у дітей груп I та II відмічалось значне зниження ФА в зонах локалізації обох мовних центрів, дугоподібному тракті та правому гачкоподібному тракті порівняно з дітьми групи III ($p < 0,05$). При цьому суттєвих відмінностей за цими показниками між групами I та II не відмічалось. У групі I дітей з ЕЕ відмічалось суттєве зниження ФА у лівому гачкоподібному тракті, коліні та стовбурі МТ порівняно з групами II та III ($p < 0,05$).

Суттєвих відмінностей між групами за показниками ФА у потовщенні МТ та таламусах виявлено не було, однак відмічалось помірне зменшення показників ФА та підвищення СКД у лівому таламусі серед дітей групи I у порівнянні з групою III ($p > 0,05$).

Виявлено підвищення показника СКД в центрах Брока і Верніке та дугоподібному тракті у дітей з групи I порівняно з групами II та III. Підвищення СКД білатерально у гачкоподібних трактах виявлено в групах I та II, а також у стовбурі МТ у дітей групи II ($p < 0,05$).

Виявлене зниження показника ФА в обох мовних центрах та дугоподібному тракті лівої домінантної півкулі, свідчить про порушення структурної цілісності білої речовини у центрах експресивної (центр Брока) та рецептивної мови (центр Верніке), а зниження ФА в гачкоподібних трактах вказує на порушення асоціативних шляхів, які об'єднують скроневу частку і острівць з передньою частиною поясної кори та входять до салієнтної нейронної мережі, яка забезпечує вищі когнітивні та виконавчі функції. Підвищення показника СКД вказує на зменшення швидкості води в провідних шляхах, що міститься переважно у мієлінових оболонках. Таким чином зниження показника ФА відображає зменшення об'єму провідного шляху, а підвищення показника СКД - на зменшення кількості мієліну.

Порівнюючи отримані нами дані з результатами референтних значень показників ФА та СКД у здорових дітей, які наведені у науковій літературі [69,

122, 151, 167], можна відмітити, що навіть у дітей групи III, у яких дані показники були в цілому вищими ніж у групах I та II, відмічалось їх зниження в усіх обстежених структурах в порівнянні з референтними значеннями. Даний факт свідчить, про порушення розвитку білої речовини у трактах, що відповідають за розвиток мови, виконавчих та когнітивних функцій у дітей з ЕЕ та РЕЕ, що дає можливість розглядати його як важливий нейровізуалізаційний маркер у дітей з розладами нейророзвитку.

В якості прикладів клінічних спостереження наводимо зображення провідних шляхів головного мозку, отриманих методом МР–трактографії у дітей з ЕЕ та РЕЕ (рис. 5.5-5.7).

За даними МР–трактографії в усіх дітей виявлене виражене зменшення товщини та довжини асоціативних провідних шляхів, а саме обох гачкоподібних трактів, та лівого які є субстратом вищих соціальних та когнітивних функцій.

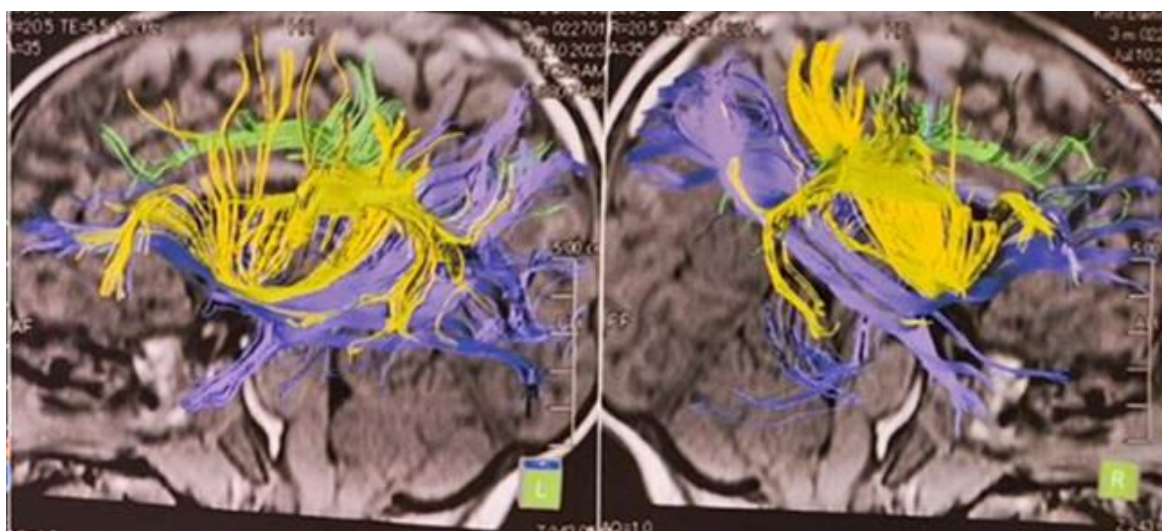


Рис. 5.5. МР–трактографія дитини 3 р з РЕЕ. Виділені лівий дугоподібний (фіолетовим кольором) та гачкоподібний (жовтим кольором) тракти.

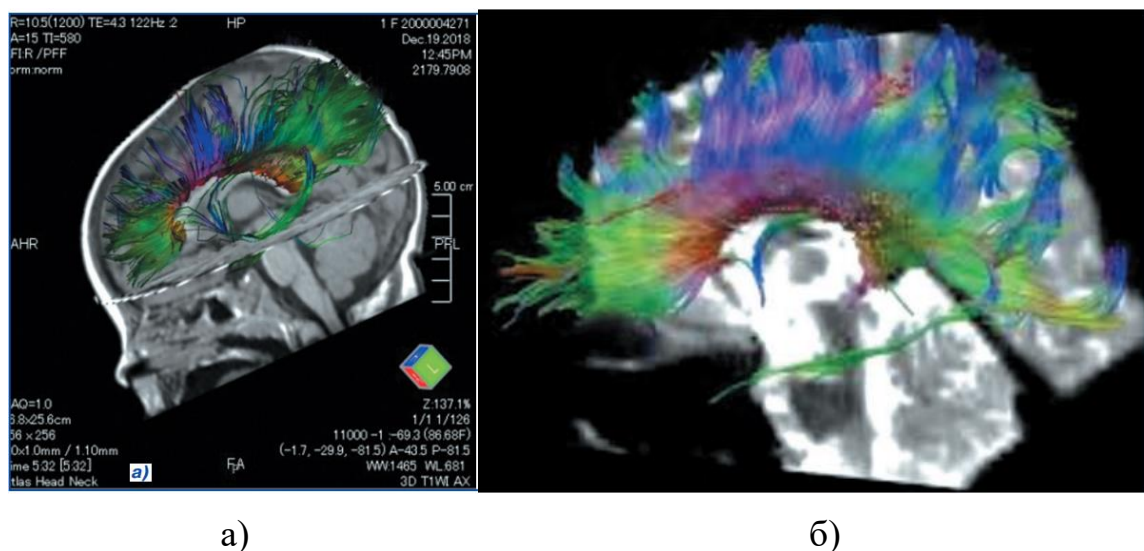


Рис. 5.6 МР–трактографія дитини з РЕЕ (3,5 року): а) зниження кількості провідних шляхів у мозолистому тілі та лобно–тім’яних областях лівої півкулі до курсу лікування; б) збільшення довжини та товщини провідних шляхів в мозолистому тілі та лобно–тім’яних областях лівої півкулі після курсу лікування

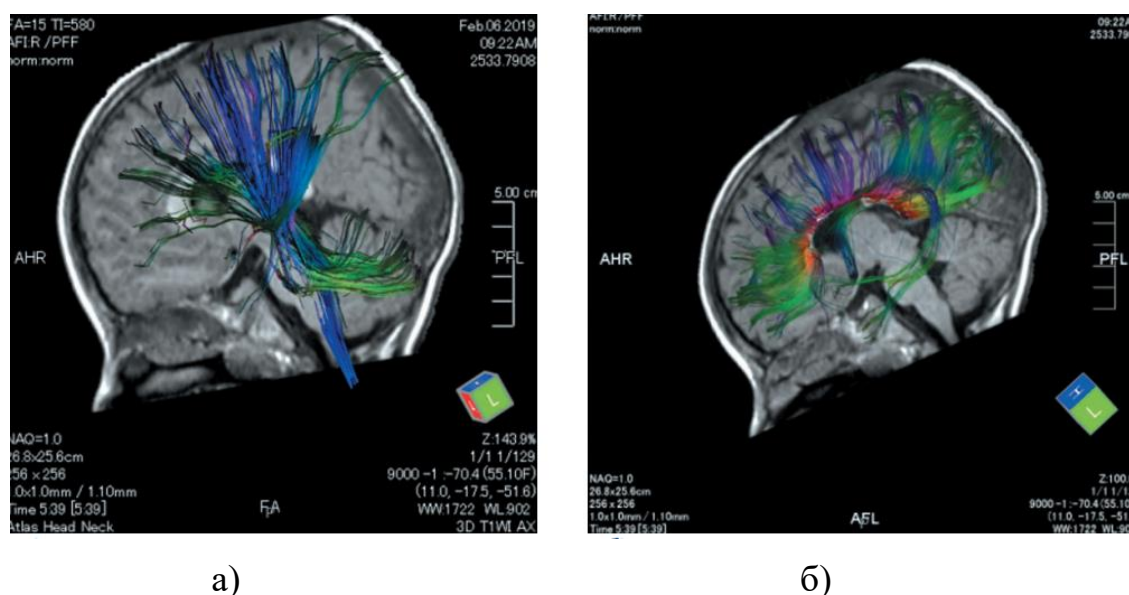


Рис. 5.7. МР–трактографія дитини з РЕЕ (4 роки): а) зниження кількості провідних шляхів навколо зони Брока до курсу лікування; б) збільшення довжини та товщини провідних шляхів навколо зони Брока після курсу лікування

Окрім визначення показників ФА та СКД у досліджуваних провідних шляхах мозку, МР–трактографія дає можливість оцінити цілісність та анатомічно правильне розташування трактів. Так, у обстежених дітей відмічалось стоншення (гіпоплазія) (рис. 5.8), деструкція або аномальне розташування (рис. 5.9) обстежених трактів, що також може відігравати роль нейровізуалізаційного біомаркери порушень вищої нервової діяльності у даної групи дітей (табл. 5.5.)

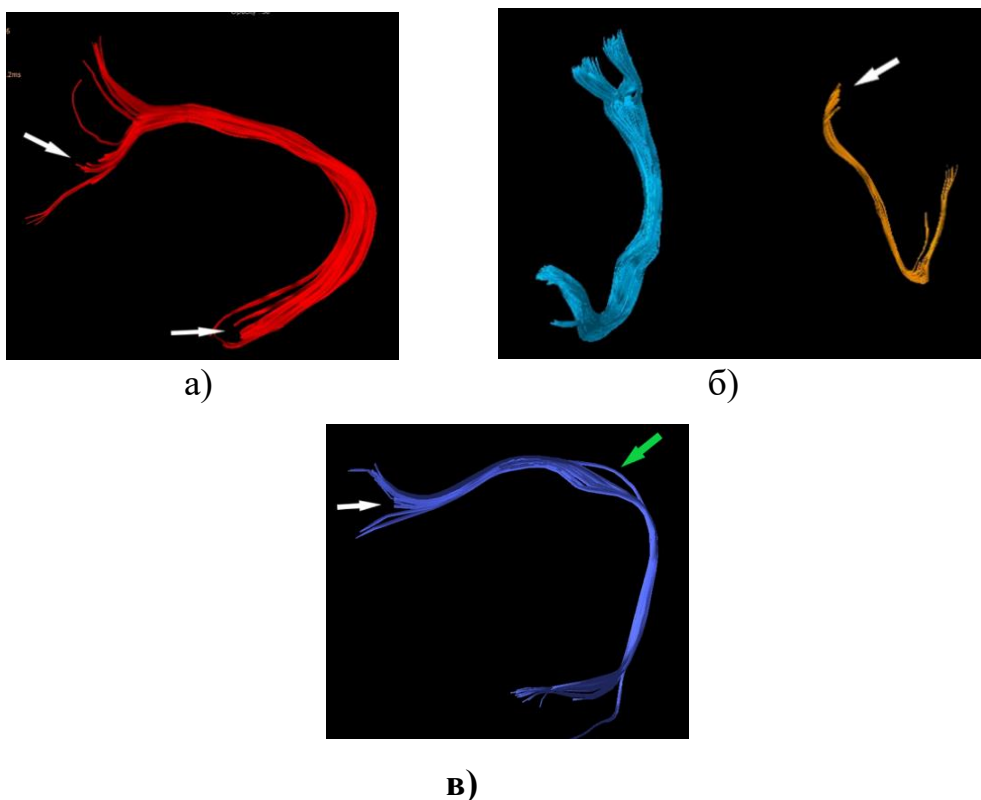


Рис 5.8 а) Гіпоплазія дугоподібного тракту з частковою деструкцією волокон (білі стрілки) в ділянках мовних центрів Брока і Верніке;

б) Асиметрія гачкоподібних трактів, лівий тракт. Виражена гіпоплазія лівого гачкоподібного тракту з повною деструкцією (переривом) передньої частини тракту на рівні лобної частки (біла стрілка). Правий тракт розвинений задовільно, компактний, цілісність тракту не порушена;

в) Виражена гіпоплазія дугоподібного тракту з частковою деструкцією волокон в ділянці центру Брока (біла стрілка), тракт помірно розволокнений (зелена стрілка).

Таблиця 5.5

Частота уражень основних трактів головного мозку та центрів Брока і Верніке у дітей з ЕЕ та РЕЕ за даними МР-трактографії, n (%)

Патологічні зміни за даними МР-трактографії	Кількість дітей			Показник достовірності, (критерій χ^2 Пірсона, p)
	Група I (n=75)	Група II (n=44)	Група III (n=38)	
Лівий дугоподібний тракт і центри Брока та Верніке				
Передній відділ дугоподібного тракту та центр Брока:				
- гіпоплазія тракту	22(29.3)	28 (63,6) ^{°*}	11 (28,9)	$\chi^2=4,77$, p<0,05
- аномальне розташування центру	21 (28,0)	11 (25,0)	23 (62,4) ^{°#}	$\chi^2=4,26$, p<0,05
- деструкція тракту	46 (61,3) ^{*#}	17 (38,6)	12(31,9)	$\chi^2=5,7^*$, p<0,05
Задній відділ дугоподібного тракту та центр Верніке:				
- гіпоплазія тракту	19(25,3)	25 (65,9) ^{°*}	13(34,2)	$\chi^2=3,54$, p<0,05
- аномальне розташування центру	25 (33,3)	16 (36,4)	27 (71,1) ^{°#}	$\chi^2=4,47$, p<0,05
- деструкція тракту	49 (65,3) ^{*#}	18(40,9)	12(31,6)	$\chi^2=4,75$, p<0,05
Гачкоподібні тракти				
Лівий:				
- гіпоплазія	52 (69,3) ^{*#}	14 (31,8)	11 (28,9)	$\chi^2=3,72$, p<0,05
- аномальне розташування	24 (32,0)	13 (29,5)	30 (78,9) ^{°#}	$\chi^2=5,25$, p<0,05
- деструкція	54 (70,6) ^{*#}	12 (27,3)	14 (36,8)	$\chi^2=4,85$, p<0,05
Правий:				
- гіпоплазія	26 (34,6)	36 (81,8) ^{°*}	11 (28,9)	$\chi^2=4,34$, p<0,05
- аномальне розташування	39 (52,0)	23 (52,2)	21(55,3)	$\chi^2=1,44$, p>0,05
- деструкція	36 (49,0)	18 (40,9)	16 (42,1)	$\chi^2=1,25$, p>0,05

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно групи III (p<0,05);
2. # - різниця достовірна відносно групи II (p<0,05);
3. ° - різниця достовірна відносно групи I (p<0,05).

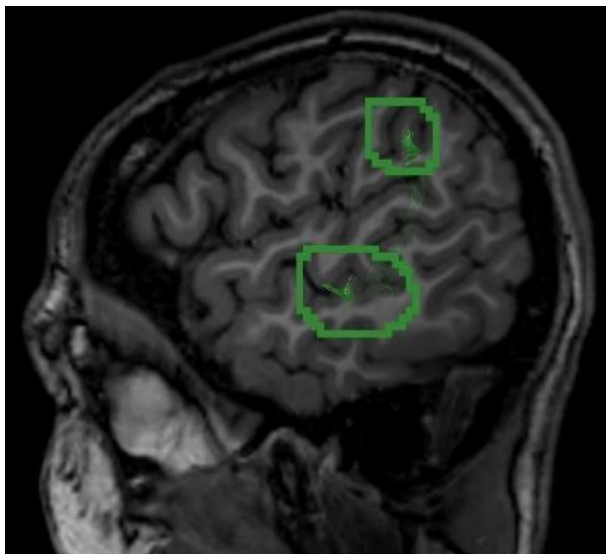


Рис. 5.9. Атипове розташування мовного центру Брока – дозadu від звичайної локалізації, на межі лобної та тім'яної часток. Центр Верніке – розташований типово в задніх відділах скроневої частки.

Встановлено, що у дітей групи I більше ніж у 60 % відмічалася повна деструкція переднього та заднього відділів дугоподібного тракту. Також у 70 % дітей цієї групи відмічалася гіпоплазія та деструкція лівого гачкоподібного тракту, який є частиною лімбічної системи та відповідає за навчання та пам'ять ($p < 0,05$).

У групі II спостерігалася гіпоплазія переднього (63,6 %) та заднього (65,9 %) відділів дугоподібного тракту, а також правого гачкоподібного тракту (81,8 %), що свідчить про аналогічний, хоча і менш виражений, порівняно з групою I, характер ураження білої речовини.

Серед дітей групи III більше ніж у 60% відмічалася аномальне розташування центру Брока, та більше ніж у 70% - аномальне розташування центру Верніке. Також майже у 80% відмічалася аномальне розташування лівого гачкоподібного тракту. Таким чином у дітей даної групи, порушення роботи трактів білої речовини більшою мірою було обумовлено аномалією розвитку головного мозку, ніж ушкодженням екзогенними факторами.

Таким чином отримані результати оцінку ФА та СКД у дугоподібному та обох гачкоподібних трактах, обох мовних центрах, МТ та таламусах обстежених дітей з ЕЕ, виявили достовірне зниження ФА та підвищення СКД у обох мовних центрах, лівому гачкоподібному тракті та МТ, що вказує на порушення процесів мієлінізації при даній патології та є важливим прогностичним маркером розвитку негативних наслідків для нейророзвитку дитини.

Результати досліджень цього розділу представлені у 8 публікаціях [22, 23, 29, 30, 32].

РОЗДІЛ 6

ОПТИМІЗАЦІЯ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

6.1. Обґрунтування діагностичного алгоритму виявлення генетичних форм енцефалопатій у дітей раннього віку

Результати вивчення особливостей дебюту та клінічного перебігу окремих генетичних форм ЕЕ та РЕЕ у дітей раннього віку, а також аналіз літературних даних, представлені нами у розділах 1 та 4. Узагальнюючи отримані дані, важливо зазначити, що незважаючи на наявність порівняно незначної кількості специфічних клінічних проявів, патогномонічних лише для окремих генетичних варіантів, для ЕЕ та РЕЕ з дебютом у ранньому дитинстві, характерна значна фенотипова подібність, у поєднанні з неоднорідністю генетичного ландшафту. Це обумовило необхідність розробки диференційно–діагностичного алгоритму (рис. 6.1), в основу якого покладені особливості клінічних проявів у дітей з ЕЕ, ґрунтуючись на яких, відбувається вибір ефективних методів генетичної діагностики, необхідних для верифікації діагнозу.

На першому етапі алгоритм діагностики та лікування дітей з як з ЕЕ так і з РЕЕ передбачав верифікацію патологічних змін біоелектричної активності головного мозку шляхом проведення тривалого ЕЕГ–моніторингу в т.ч. під час нічного сну згідно сучасних міжнародних стандартів проведення ЕЕГ–моніторингу. Також рекомендоване проведення МР–трактографії з метою визначення стану основних провідних головного мозку як доповнення до стандартного МРТ головного мозку, що підвищує інформаційну цінність даного методу нейровізуалізації.

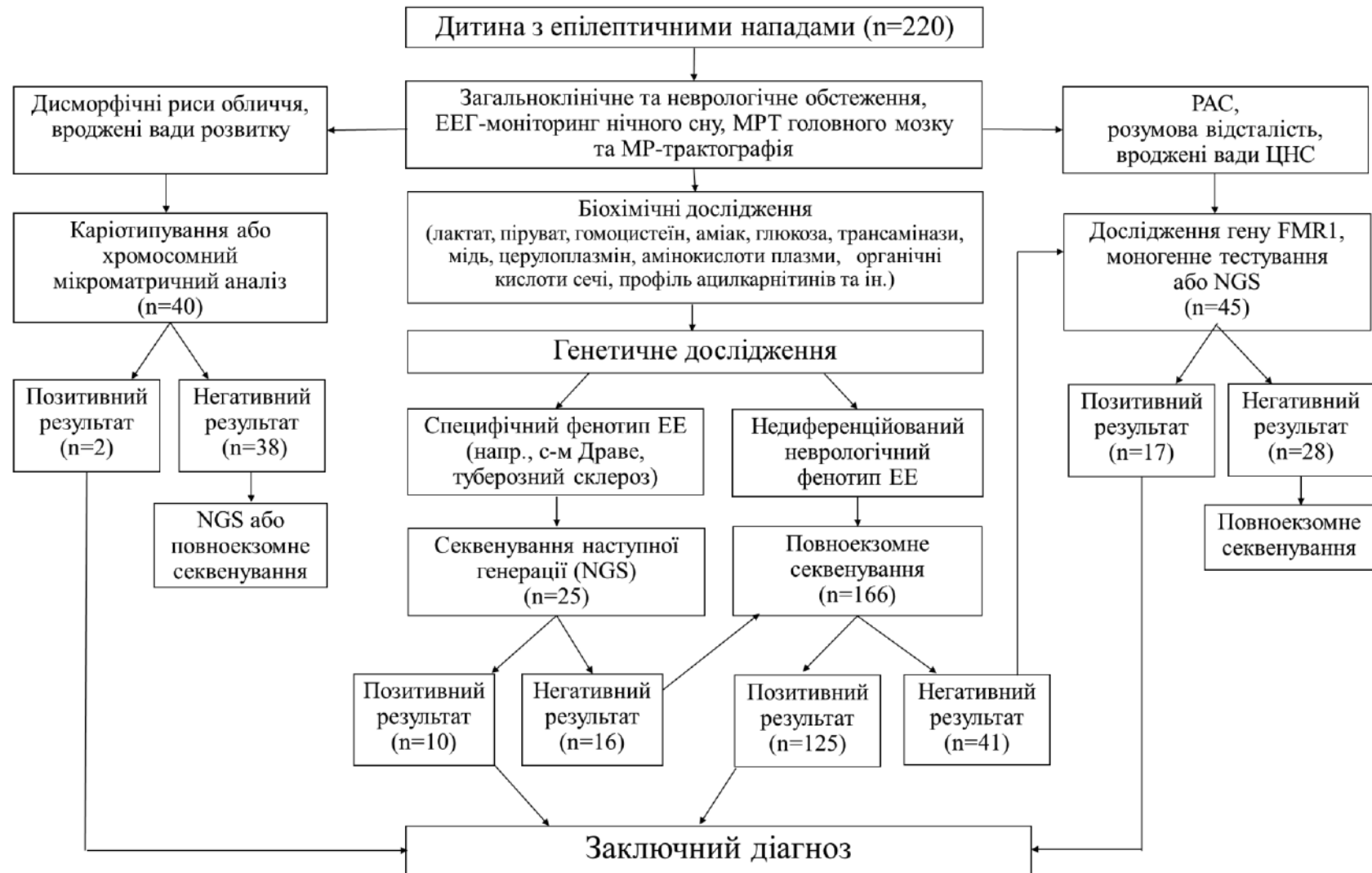


Рис. 6.1. Алгоритм диференційної діагностики епілептичних енцефалопатій

У значної частки дітей патологія провідних шляхів головного мозку була верифікована під час проведення МР–трактографії, при відсутності відхилень за результатами стандартної МРТ.

Подальшим обов'язковим діагностичним етапом діагностичного алгоритму є проведення генетичного обстеження з метою диференційного підходу до індивідуалізованого лікування та призначення комплексної протинападової терапії з урахуванням виявлених патогенних мутацій та їх чутливості до окремих ПНП.

Перед генетичним тестуванням проводилося комплексне обстеження, яке включало лабораторні дослідження, ЕЕГ–моніторинг під час нічного сну та нейровізуалізацію (МРТ головного мозку, МР–трактографію), яке дозволить максимально окреслити клінічний фенотип пацієнта та зорієнтуватися у виборі генетичного тесту. Перед генетичним тестуванням проводилася консультація лікаря-генетика з батьками на якій обговорювалися показання, обмеження тестування та можливі наслідки отримання позитивного, негативного та неоднозначного результату (при виявленні варіантів невизначеного значення). Повторно консультація генетика проводилася після отримання результатів генетичного дослідження. Всі обстежені діти були оглянуті генетиком.

Показаннями до генетичного тестування при ЕЕ та РЕЕ є:

- а) наявність негативного прогнозу для перебігу захворювання на основі клінічних даних та результатів ЕЕГ;
- б) резистентність епілептичних нападів до лікування без виявленої причини;
- в) підозра на вроджене порушення метаболізму;
- г) підозра на нейродегенеративне захворювання;
- г) підозра на нейро–шкірне захворювання (факоматоз);

д) наявність у дитини затримки стато–кінетичного розвитку, м'язової гіпотонії, інтелектуальних недостатностей, множинних вроджених аномалій або дисморфічних рис обличчя;

е) супутні неврологічні розлади (порушення тонусу, рухові розлади, порушення слуху або зору);

ж) аномальні розміри обводу голови (мікро– або макроцефалія);

з) наявність випадків епілептичних нападів або розладів розвитку у родині (особливо у членів сім'ї першого ступеня спорідненості)

к) наявність смерті дітей у родині чи інших близьких членів родини невідомої етіології.

До методів генетичної діагностики на сьогоднішній день відносять:

а) дослідження каріотипу – використовується для діагностики хромосомних аномалій (при множинних вадах розвитку, вадах розвитку ЦНС, дизморфічних рисах обличчя);

б) ХМА - використовується при ознаках наявності дизморфічних рис обличчя, глобальній затримці розвитку, вадах розвитку;

в) секвенування нової генерації (next generation sequencing), яке може включати дослідження окремих генів (наприклад, TSC1) або панелі генів;

г) FISH (Fluorescence In Situ Hybridization, флуоресцентна гібридизація in situ) – це метод, що дозволяє виявляти та локалізувати специфічні нуклеотидні послідовності ДНК на хромосомах. Використовується для діагностики хромосомних аномалій.

д) порівняльна геномна гібридизація (CGH – Comparative Genomic Hybridization) – це метод, що дозволяє виявляти зміни кількості копій ДНК у геномі, який використовується для аналізу геномних дисбалансів, таких як делеції або дуплікації.

д) повне екзомне (WES) та геномне секвенування (WHS) [179, 237, 240].

Дослідження каріотипу може бути корисним у випадку ЕЕ у поєднанні з дисморфічними рисами обличчя, порушень зору або слуху. Каріотипування може допомогти виявити як кількісні так і структурні перебудови хромосоми [126].

ХМА – метод, який дозволяє виявляти патологію приблизно у 20 % дітей з розладами нейророзвитку. ХМА допомагає виявляти мікрodelеції та мікродуплації хромосом організму. Натомість каріотипування дає змогу виявляти порушення в хромосомах довжиною понад 5–10 мегабаз (Mbp), тоді як ХМА ідентифікує дисбаланси хромосом довжиною більше ніж 400 кілобаз [220].

ХМА рекомендовано проводити дітям з ЕЕ та інтелектуальною недостатністю або дисморфічними особливостями обличчя, вродженими аномаліями. ХМА дозволяє виявити варіанти копій генів (copy number variants), але збалансовані перебудови та точкові мутації можуть не діагностуватися [63, 179].

Моногенне тестування рекомендовано проводити при клінічних проявах ЕЕ що дозволяє чітко запідозрити конкретний моногенний синдром, наприклад синдром Драве, туберозний склероз або дефіцит транспортеру GLUT-1 [240].

У випадку якщо клінічна картина є недиференційованою та конкретну моногенну форму ЕЕ запідозрити неможливо, необхідно віддавати перевагу методам NHS або WES.

Однак, необхідно пам'ятати, що кількість генів, які містяться у панелях становить зазвичай лише близько 1 % всього геному. Тому дітям до 6 років з ЕЕ та РЕЕ до комплексного обстеження (ЕЕГ, ЕЕГ–моніторинг під час нічного сну, магнітно–резонансна томографія головного мозку) включити проведення генетичного тестування методом NGS або WES). Порівняльна ефективність різних методів генетичних обстежень наведена на рис. 6.2.

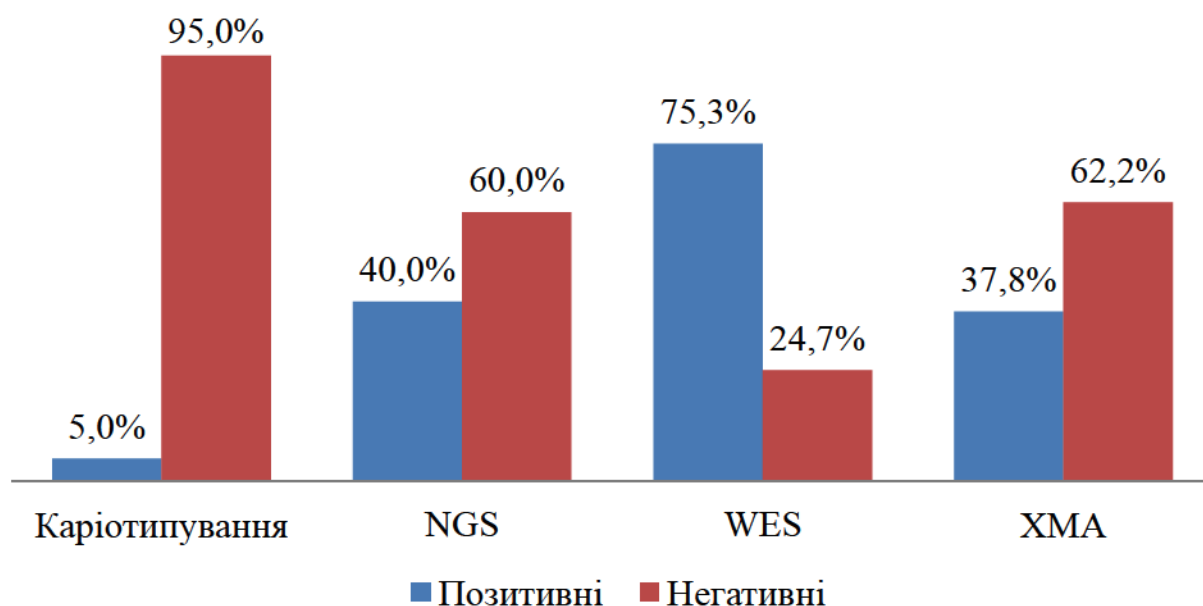


Рис. 6.2. Порівняльна ефективність методів генетичних досліджень у дітей з епілептичними нападами

Для аналізу ефективності різних методів генетичних досліджень у дітей з епілептичними нападами були використані наступні методи: каріотипування, NGS, WES і XMA.

Каріотипування показало найнижчу ефективність серед цих методів - лише 5 % (2/40). Метод XMA виявився більш ефективним ніж каріотипування у діагностиці хромосомних аномалій та дозволив встановити діагноз у 37,8 % дітей (17/45). Однак XMA був менш ефективним ніж методи NGS та WES. Таким чином метод XMA може застосовуватися у дітей з епілептичними нападами, при наявності показів до його призначення (дисморфічні риси обличчя, вроджені вади розвитку, глобальна затримка розвитку)

Метод NGS виявився позитивним у 40,0% дітей (10/25) однак найвищу ефективність серед генетичних методів продемонстрував метод WES, який було проведене 166 дітям і підтвердило діагноз у 125 з них, що складає 75,3% позитивних результатів. Це значно вище порівняно з іншими методами, що

свідчить про високу ефективність WES в діагностиці генетичних причин епілептичних нападів, особливо в випадках, коли більш традиційні методи можуть не дати результатів.

Для перевірки статистичної значущості розбіжностей у ефективності між цими методами був застосований Z-тест для порівняння пропорцій між різними групами обстежень. Порівняння показало статистично значущу перевагу повного екзомного секвенування над методами NGS і XMA, що підтверджує високу специфічність WES для виявлення генетичних аномалій. Дослідження вказує на перевагу WES як одного з основних методів для комплексного генетичного обстеження дітей з епілептичними нападами. Однак при неможливості проведення WES, альтернативним методом діагностики може бути NGS.

Аналіз даних обстежень методом WES серед дітей з епілептичними нападами (рис 6.3.) показує високу ефективність цього методу.

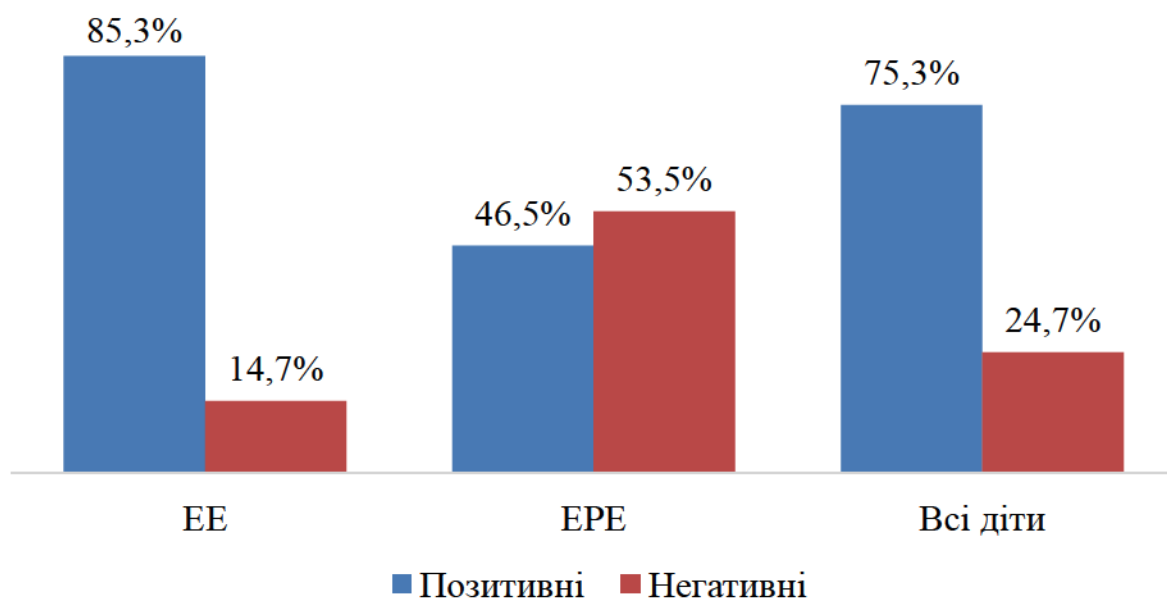


Рис. 6.3. Відсоток позитивних відповідей при проведенні повноекзомного секвенування у дітей з епілептичними (ЕЕ) і розвитковими та епілептичними енцефалопатіями (РЕЕ).

Із 166 дітей, які пройшли повне екзомне секвенування, позитивний діагностичний результат отримали 125 дітей, що становить 75,3% позитивних відповідей. Це підтверджує, що WES є цінним інструментом для виявлення генетичних аномалій, які можуть бути причиною епілепсії та пов'язаних з нею неврологічних розладів.

Серед обстежених методом WES 123 дітей з ЕЕ, 105 отримали позитивний результат генетичного обстеження, що становить приблизно 85,3% успішності для цієї групи. Високий показник вказує на те, що метод WES особливо ефективний у дітей з ЕЕ, оскільки цей тип енцефалопатії часто пов'язаний зі складними генетичними мутаціями, які складно виявити іншими методами. Результати свідчать, що WES може бути одним із пріоритетних методів діагностики для дітей з ЕЕ.

Серед 43 дітей з РЕЕ, які були обстежені методом WES позитивний результат був отриманий у 20 випадках, що становить 46,5% позитивних результатів. Цей показник є нижчим, ніж для групи з ЕЕ, що може свідчити про іншу генетичну природу розвиткових енцефалопатій або про те, що повноекзомне секвенування не завжди виявляє необхідні мутації для цієї групи.

Незважаючи на це, екзомне секвенування залишається важливим методом для виявлення причин РЕЕ, але може потребувати доповнення іншими методами для повного генетичного профілю пацієнтів.

Методом хромосомного мікроматричного аналізу ХМА за показаннями було обстежено 45 дітей, у яких отримано 17 позитивних відповідей, що становить 37,70% від загальної кількості обстежених. У решта 62,3% дітей не було підтверджено наявності хромосомних аномалій.

Серед обстежених методом ХМА дітей, у 30 було діагностовано ЕЕ. Серед дітей з ЕЕ, методом ХМА у 7 було виявлено хромосомні аномалії, що

становить 23,3 %. Це досить низький показник, який може свідчити про відсутність частих хромосомних аномалій у дітей з ЕЕ.

У групі з дітей РЕЕ обстежено 15 дітей, з яких 10 отримали позитивні результати, що становить 66,7%. Високий відсоток позитивних відповідей у цій групі вказує на те, що у дітей з РЕЕ частіше виявляються хромосомні аномалії, що може пояснювати генетичну етіологію у цієї групи (рис. 6.4).

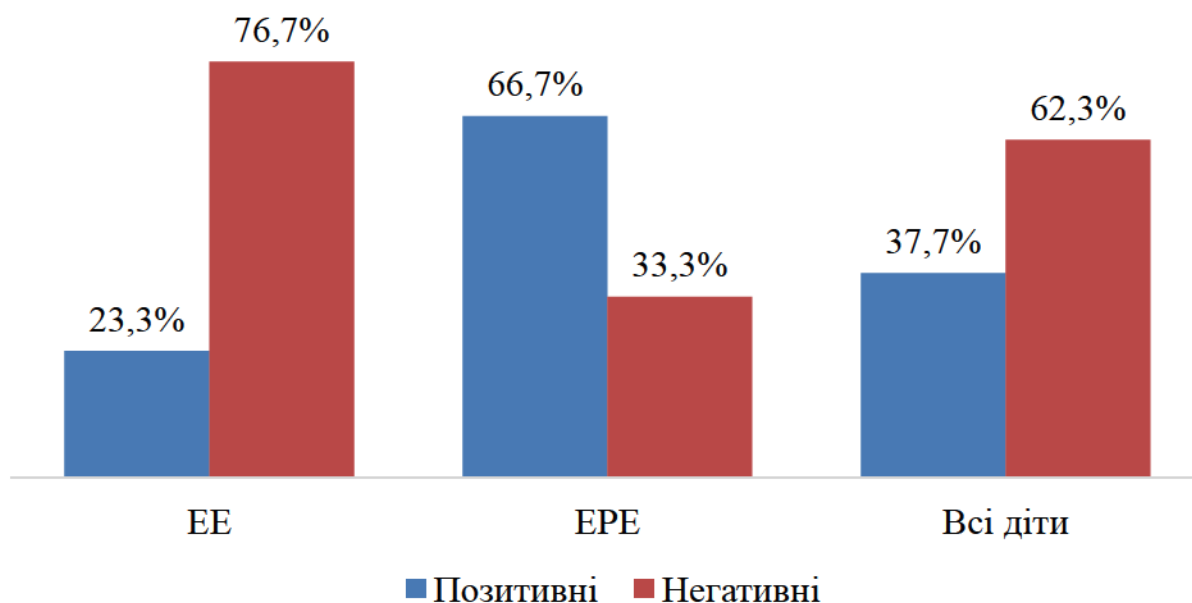


Рис. 6.4. Показники позитивних відповідей при проведенні ХМА аналізу у дітей з епілептичними (ЕЕ) і розвитковими та епілептичними енцефалопатіями (РЕЕ).

Аналіз результатів ХМА показує, що серед дітей, яким попередньо проводилося WES (25 дітей), частка позитивних результатів склала 44.0 %, що вище, ніж у 20 дітей, кому WES не проводився (30,0%; $p < 0,05$).

Загальний відсоток позитивних результатів у всіх обстежених дітей становить 37,78% (17/45), що також підтверджує ефективність методу ХМА у виявленні генетичних мутацій. Таким чином, результати свідчать про доцільність попереднього проведення WES перед ХМА для підвищення

ефективності діагностики. Отримані результати обґрунтовують застосування повноекзомного секвенування в якості діагностичного тесту першої лінії при ЕЕ та РЕЕ, та ХМА за показаннями (рис. 6.5).

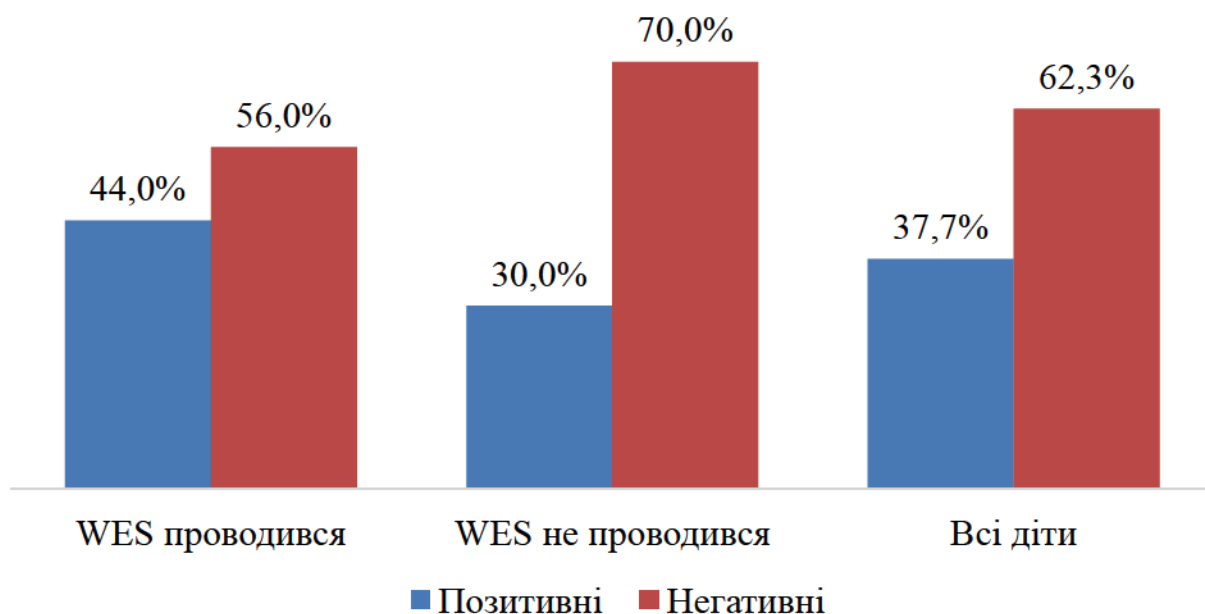


Рис. 6.5. Показник позитивних відповідей при проведенні ХМА після повноекзомного секвенування (WES) та без нього

Таким чином, можемо розрахувати чутливість, специфічність та точність методу WES, маючи наступні результати його застосування:

- істинно-позитивні діагностичні результати: 125 дітей
- хибно-негативні діагностичні результати: 11 дітей
- істинно-негативні (TN): $166 - 125 - 11 = 30$ (тобто діти, які не мали генетичних аномалій і не отримали позитивний результат).
- хибно-позитивні (FP): 5 (діти де виявлено носійство).

Чутливість = $125 / (125 + 11) \approx 0.919$ або 91,9%

Специфічність = $30 / (30 + 5) \approx 0,857$ або 85,7%

Точність = $125 + 30 / 166 \approx 0.9337$ або 93,4 %

Отже, WES продемонструвало високу чутливість (91,9%) та специфічність (85,7 %), що вказує на його ефективність у виявленні генетичної патології. Загальна точність WES склала 93,37%, що підтверджує високу надійність методу для діагностики у дітей з ЕЕ та РЕЕ.

Завдяки застосуванню, розробленого нами діагностичного алгоритму, встановити генетичну етіологію вдалося у 157 дітей з 220 (71,%). Для перевірки діагностичної цінності запропонованого нами алгоритму ми застосували його для обстеження дітей з ЕЕ та РЕЕ (табл. 6.1). Серед дітей з групи I переважали моногенні форми ЕЕ (74,%), ВВР ЦНС (13,3 %) та нейрометаболічні ЕЕ (10,6%). Серед дітей групи II застосування діагностичного алгоритму дозволило верифікувати моногенні ЕЕ у 27,3 %, ВВР ЦНС у 27,3 % та генетичні синдроми у 22,7%. Серед дітей з групи III моногенні форми РЕЕ виявлені у 50,0 % дітей, генетичні синдроми у 26,3%.

Таблиця 6.1

Розподіл дітей з ЕЕ та РЕЕ за встановленими генетичними діагнозами, абс.ч. (%)

Специфічні діагнози	Кількість дітей з ЕЕ та РЕЕ з встановленими специфічними діагнозами, n (%)			
	Група I, n=75	Група II n=44	Група III., n=38	Всього, n=157
ВВР ЦНС	10 (13,3),	12(27,3)	5 (13,2)	7(17,2)
Моногенні ЕЕ та РЕЕ	56 (74,7)	12 (27,3)	19 (50,0)	87 (55,5)
Генетичні синдроми	4 (5,3)	10 (22,7)	10 (26,3)	24 (15,3)
Факоматоз	7 (9,3)	2 (5,5)	2 (5,3)	11 (7,1)
Нейрометаболічні ЕЕ	8 (10,6)	8 (18,2)	5 (13,2)	21 (13,4)

Аналіз розподілу дітей з ЕЕ та РЕЕ за встановленими специфічними діагнозами показав значні відмінності між групами, що вказує на різні етіологічні механізми розвитку цих станів. Найбільша частка дітей з вродженими вадами розвитку центральної нервової системи (ВВР ЦНС) була виявлена у групі II — 12 дітей, що становить 27,3% від загальної кількості дітей у цій групі. У групі I цей показник складав 13,3% (10 дітей), а у групі III — 13,2% (5 дітей). Зіставлення цих показників вказує на те, що ВВР ЦНС є статистично значимішими у групі II порівняно з групами I та III ($p < 0,05$), що може бути індикатором специфічних патогенетичних шляхів у даній категорії пацієнтів.

Моногенні форми ЕЕ та РЕЕ є найбільш розповсюдженими діагнозами серед дітей у всіх трьох групах, проте їх відносний розподіл значно відрізняється. У групі I цей показник становив 74,7% (56 дітей), що є істотно вищим порівняно з групою II, де було зафіксовано лише 27,3% дітей з моногенними формами (12 дітей). У групі III моногенні форми виявили у 50% дітей (19 осіб). Ці дані свідчать про значну статистичну різницю між групами ($p < 0,01$), що підтверджує високу поширеність моногенних форм ЕЕ та РЕЕ у групі I та вказує на можливу генетичну детермінованість хвороби в цій групі.

Генетичні синдроми, факоматози та нейрометаболічні форми ЕЕ продемонстрували нерівномірний розподіл між групами. Найвищий показник генетичних синдромів зафіксовано у групах II та III, де цей діагноз був встановлений у 22,7% (10 дітей) та 26,3% (10 дітей) відповідно. У групі I частка дітей з генетичними синдромами склала лише 5,3% (4 дитини). Факоматози були виявлені в 9,3% випадків (7 дітей) у групі I, тоді як у групах II та III цей показник склав 5,5% (2 дитини) та 5,3% (2 дитини) відповідно. Нейрометаболічні форми ЕЕ були частішими у групі II, де цей діагноз встановили у 18,2% дітей (8 дітей), у порівнянні з групою I (10,6%, або 8 дітей)

та групою III (13,2%, або 5 дітей). Статистична значущість цих відмінностей ($p < 0,05$) підкреслює відмінності у структурі специфічних діагнозів між групами, що може вказувати на різні патогенетичні механізми у дітей з ЕЕ та РЕЕ.

Отже, результати аналізу свідчать про значну варіативність специфічних діагнозів у групах дітей з ЕЕ та РЕЕ. Висока частка моногенних форм у групі I підтверджує важливість генетичної складової у розвитку епілептичних енцефалопатій у цій групі. Водночас, підвищена частота ВВР ЦНС та нейрометаболічних порушень у групі II вказує на більшу значимість метаболічних та структурних факторів у цій групі. Розбіжності між групами підкреслюють необхідність диференційованого підходу до діагностики та лікування залежно від типу енцефалопатії та специфічних етіологічних факторів.

Таким чином проведений аналіз ефективності різних методів генетичних обстежень у дітей з ЕЕ та РЕЕ продемонстрував суттєві відмінності між застосованими методами. WES виявилося найефективнішим методом, з показником позитивних результатів у 75,3%. Висока чутливість та специфічність WES підтверджують його перевагу як методу першої лінії для комплексної діагностики генетичних причин ЕЕ та РЕЕ, особливо у випадках, коли традиційні методи є недостатньо чутливими. Також дослідженням встановлено, що ефективність каріотипування у дітей з ЕЕ становить 20%, NGS – 40%, а ХМА – 37,8%.

Загалом, розроблений діагностичний алгоритм, який передбачає проведення WES як методу першої лінії та ХМА за показаннями, показав високу діагностичну цінність і дозволив встановити генетичну етіологію у 71,4% дітей з ЕЕ та РЕЕ. Результати дослідження підкреслюють значущість моногенних мутацій та ВВР ЦНС у дітей з ЕЕ та генетичних синдромів у дітей

з РЕЕ. Це обґрунтовує застосування диференційованого підходу до діагностики залежно від типу енцефалопатії, що може сприяти більш точному та своєчасному встановленню діагнозу з метою подальшого вибору таргетної терапії.

6.2. Прогностична модель ризику розвитку розладів аутистичного спектру у дітей з епілептичними енцефалопатіями

Узагальнюючи дані літератури [15, 33, 272] та результати власних досліджень, можна стверджувати, що діти раннього віку з ЕЕ у подальшому мають високий ризик розвитку негативних наслідків для, мовних, когнітивних, комунікативних та соціальних функцій, в т.ч. клінічні прояви симптомокомплексу РАС. Вирішення проблеми ранньої діагностики, прогнозування даних ускладнень у дітей з ЕЕ, обумовило необхідність розробки прогностичної моделі ризику розвитку симптомів РАС у дітей з ЕЕ. Розроблена модель сприятиме формуванню груп дітей з ЕЕ та високим ризиком розвитку РАС, які потребують динамічного спостереження та раннього втручання з метою виявлення та своєчасної корекції перших проявів РАС.

На першому етапі роботи було створено електронну базу даних (в програмі Microsoft Excel 2021), яка містила дані анамнезу та інструментальних методів діагностики обстежених нами дітей.

Для прогнозування ризику розвитку симптомів РАС у віці 24 місяці було обрано метод множинної лінійної регресії (МЛР) – статистичний метод, який використовує кілька пояснювальних змінних для прогнозування результату змінної відповіді. Метою МЛР є моделювання лінійного співвідношення між пояснювальними (незалежними) змінними та змінною реакції (залежною) [6]. Формула МЛР має вигляд:

$$Y_x = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_mX_m ,$$

де $a_0, a_1, a_2 \dots a_m$ – параметри рівняння множинної регресії;

$X_1, X_2 \dots X_m$ – факторні ознаки;

Y_x – залежна змінна.

Оцінка параметрів рівняння множинної регресії здійснюється методом найменших квадратів. Параметри $a_1, a_2, \dots a_m$ називаються коефіцієнтами регресії та показують, на скільки одиниць змінюється Y при збільшенні X на одиницю, при умові, що інші фактори є сталими [6].

Для вимірювання тісноти взаємозв'язку між двома ознаками, що включені у модель, визначають парні коефіцієнти кореляції ($r_{yx_1}, r_{yx_2}, r_{x_1x_2}$). Тісноту зв'язку між результативною ознакою (Y) та факторною (при спільному впливі всіх факторів) характеризують часткові коефіцієнти кореляції (R_{yx_1}, R_{yx_2}).

Тісноту взаємозв'язку між результативною ознакою та сукупністю всіх факторних ознак визначають на основі коефіцієнта множинної кореляції R . Величина $D=R^2$ називається коефіцієнтом детермінації, що показує, на скільки відсотків варіація Y обумовлюється варіацією всіх факторних ознак, включених у модель.

Для оцінки наявності або відсутності у дитини клінічних проявів РАС, у віці 24 місяці застосовувалась Шкала оцінки дитячого аутизму – CARS (Childhood Autism Rating Scale) Результати оцінювання дитини з використанням даної методики інтерпретуються наступним чином:

- загальний бал 15–30 – відсутність проявів РАС;
- загальний бал 30–36 – наявність проявів РАС від легкого до середнього ступеня;
- загальний бал 36–60 – тяжкий РАС;

В нашому дослідженні результативною ознакою (Y) було обрано загальний бал за шкалою CARS віці 24 місяці.

Побудова прогностичної моделі проводилася шляхом відбору найбільш значимих показників, що впливали на ризик розвитку проявів РАС у дітей з ЕЕ. Шляхом побудови матриці парних коефіцієнтів кореляції було відібрано найбільш значимі показники серед наступних:

- 1) вік початку епілептичних нападів (міс);
- 2) індекс спайк–хвильової активності (SWI) під час фази повільного сну (%);
- 3) амплітуда (мкВ) та частота (Гц) епілептиформної активності під час фази повільного сну;
- 4) амплітуда та частота основних ритмів мозку (задній домінантний ритм, бета-, тета-, дельта–активність) за даними ЕЕГ–моніторингу;
- 5) показники фракційної анізотропії та середнього коефіцієнту дифузії у гачкоподібному та дугоподібному трактах, мозолистому тілі та таламусах, за даними МРТр.

Створено матрицю парних коефіцієнтів кореляції, аналізуючи яку було вибрано факторні ознаки, які мали найвищий коефіцієнт кореляції з результативною ознакою.

Розроблено модель прогнозування ризику розвитку клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ, які мали дебют епілептичних нападів на першому році життя в анамнезі.

Для прогнозування встановлено залежність показника загального балу за шкалою CARS у віці 24 місяці, від найбільш значимих клінічних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних показників:

- 1) вік початку епілептичних нападів (ВП) - коефіцієнт кореляції (-0,672);
- 2) індекс спайк–хвильової активності під час фази повільного сну (SWI) - коефіцієнт кореляції (0,683);
- 3) частота заднього домінантного ритму (ЧЗДР) - коефіцієнт кореляції (-0,732);

4) частота епілептиформної активності (ЧЕ) - коефіцієнт кореляції (0,832);

5) амплітуда епілептиформної активності (АЕ) - коефіцієнт кореляції (0,845);

6) фракційна анізотропія в центрі Брока (ФАБ) - коефіцієнт кореляції (0,712);

7) фракційна анізотропія в центрі Верніке (ФАВ) - коефіцієнт кореляції (-0,732);

В результаті отримано прогностичну модель з розрахованою середньою похибкою апроксимації ($\varepsilon = 13,2 \%$) та коефіцієнтом детермінації ($R^2 = 0,74$), яка має наступний вигляд:

$$Y = 32,30 + (-0,08) \times \text{ВП} + (0,04) \times \text{SWI} + (-0,24) \times \text{ЧЗДР} + (1,97) \times \text{ЧЕ} + (0,02) \times \text{АЕ} + (11,15) \times \text{ФАБ} + (-16,26) \times \text{ФАВ}$$

Згідно вищенаведеної моделі, ризик розвитку клінічних проявів РАС підвищується при зменшенні віку початку епілептичних нападів, та зниженні частоти та амплітуди ЗДР за даними ЕЕГ. Збільшення індексу спайк-хвильової епілептиформної активності, частоти та амплітуди епілептиформної активності за даними ЕЕГ, натомість підвищує ризик розвитку клінічних проявів РАС у віці 24 міс.

При збільшенні показнику ФА в передньому відділі дугоподібного тракту (центрі Брока) за даними МРТр, ризик розвитку клінічних проявів РАС збільшується. Позитивна кореляція підвищення показнику ФА у ділянці центра Брока з розвитком клінічних проявів РАС, найбільш ймовірно пов'язана з аномальним збільшенням об'єму білої речовини у лобних частках мозку, яке, згідно даних досліджень, відмічається у дітей з РАС вже на першому році життя, тобто до початку проявів розгорнутої клінічної картини

розладу. Натомість, ризик розвитку РАС підвищується при зниженні СКД у ділянці центру Брока, зниженні ФА в центрі Верніке та коліні мозолистого тіла, що вказує на зменшення швидкості дифузії води, яка міститься в мієлінових оболонках провідних шляхів, тобто втрату мієліну та зміну мікроструктури білої речовини у лівій (домінантній) лобній частці та зниження об'єму білої речовини та аксональну дегенерацію у лівій скроневій частці та коліні мозолистого тіла.

Показники амплітуди ЗДР, СКД в ділянці центра Верніке, ФА у мозолистому тілі не враховані у прогностичні моделі, оскільки при перевірці статистичної достовірності регресійної моделі, дані показники мали $p > 0,05$, що свідчить про їх статистичну недостовірність.

Проведено діагностику мультиколінеарності, результати якої наведені у таблиці 6.2, рисунку 6.6.

Оскільки значення Variance Inflation Factor (VIF) біля кожної незалежної змінної менше 10, то ефекту мультиколінеарності не спостерігається, тому розроблена регресійна модель допустима для подальшої роботи.

Побудовано графік вихідних та змодульованих значень змінної Y (рис. 6.5), який демонструє, що криві вихідних та змодульованих значень змінної Y значною мірою співпадають, отже значною мірою співпадають, отже розроблена модель придатна для подальшого застосування.

Математично стратифіковано найбільш інформативні клінічні, нейрофізіологічні та нейровізуалізаційні показники прогнозування ризику клінічних проявів РАС: вік початку епілептичних нападів, індекс спайк-хвильової активності під час NREM-сну, частота та амплітуда ЗДР, частота та амплітуда епілептиформної активності, фракційна анізотропія та середній коефіцієнт дифузії в центрі Брока, фракційна анізотропія в центрі Верніке та коліні мозолистого тіла.

Таблиця 6.2

Статистичні показники регресійної моделі прогнозування ризику розвитку клінічних проявів РАС

Змінні	Коефіцієнти	Стандартна похибка	t– статистика	P– значення	Нижні 95%	Верхні 95%	VIF
Загальний бал за шкалою CARS у віці 24 місяці	32,30	12,62	2,56	0,01	7,09	57,50	2,24
Вік початку нападів (міс)	–0,08	0,36	–0,24	0,01	–0,80	0,63	3,12
SWI (%)	0,04	0,05	0,87	0,03	–0,05	0,13	1,34
ЧА (Гц)	–0,24	0,56	–0,43	0,03	–1,36	0,88	0,56
АА (мкВ)	0,10	0,11	0,91	0,36	–0,11	0,31	2,54
Частота епілептиформної активності (Гц)	1,97	1,08	1,83	0,02	–0,18	4,12	2,95
Амплітуда епілептиформної активності (мкВ)	0,02	0,01	3,05	0,01	0,01	0,04	0,56
ФА в центрі Брока	11,15	10,37	1,08	0,02	–9,57	31,88	4,31
ФА в центрі Верніке	–4,60	8,34	–0,55	0,04	–21,26	12,07	1,85
СКД в центрі Верніке	–16.26	10.36	–1.57	0.12	–36.97	4.44	3,53
ФА в коліні МТ	–11.90	10.80	–1.10	0.27	–33.47	9.68	3,56

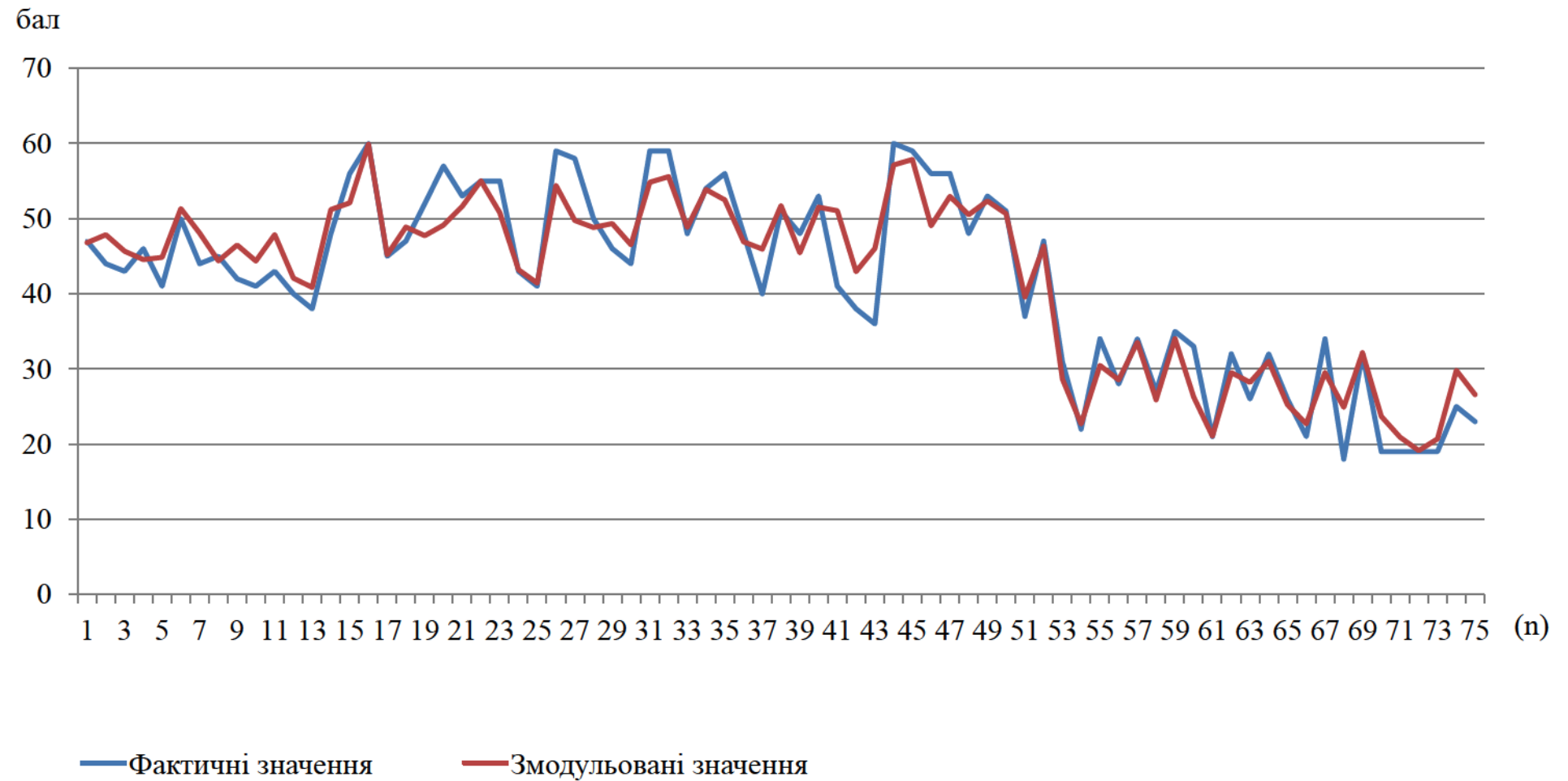


Рис. 6.6. Графік вихідних та змодульованих значень змінної Y (загальний бал за шкалою CARS у віці 24 місяці)

Розроблена регресійна модель прогнозування ризику (з середньою похибкою апроксимації 13,2 % та коефіцієнтом детермінації (R^2) 0,74 є достовірною у прогнозуванні виникнення клінічних проявів РАС у дітей з епілептичними енцефалопатіями та корисною для використання в персоніфікованих підходах до моніторингу стану дітей з епілептичними енцефалопатіями, розробці раціональних та диференційованих планів діагностики та лікування, а також подальшого ефективного катamnестичного спостереження в амбулаторних умовах.

Результати досліджень цього розділу представлені у 5 публікаціях [16, 22, 31, 33, 37].

РОЗДІЛ 7

ОБҐРУНТУВАННЯ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Результати досліджень, викладені у попередніх розділах, свідчать, що часті епілептичні напади та епілептиформна активність на ЕЕГ у ранньому віці, виникаючі на фоні генетичних мутацій, глибоко порушують нормальну роботу нейронних мереж мозку, що має негативний вплив на когнітивний та мовний розвиток дитини. Вищенаведені особливості обумовлюють необхідність розробки патогенетично–обґрунтованого індивідуалізованого алгоритму призначення протинападової та адитивної терапії, спрямованого на вирішення клінічних задач у конкретної дитини. Лікування генетично–обумовлених форм ЕЕ та РЕЕ має включати комплекс терапевтичних заходів, спрямованих як на лікування безпосередньо епілептичних нападів і відповідно на нормалізацію патологічно зміненої ЕЕГ, а в подальшому на відновлення нормального функціонування головного мозку за допомогою адитивної нейропротекторної терапії.

Слід зазначити, що пошук найбільш оптимального методу діагностики ЕЕ у дітей досі залишається дискусійним питанням, а однозначні рекомендації щодо їх лікування відсутні, що обумовлює використання комплексу взаємодоповнюючих діагностично–лікувальних методів.

В основі використаних схем лікування були рекомендації діючого наказу МОЗ України Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 276 17.04.2014 р. (зі змінами) [42] та рекомендаціями NICE [106] відповідно до клінічної ситуації та комплаєнсності з використанням патогенетичної та

симптоматичної протионападової, імуномодуючої та нейропротекторної терапії.

Так, у дітей з туберозним склерозом, викликаним мутаціями у генах TSC1 та TSC2 в схеми протионападової терапії включався вігабатрин (100–150 мг/кг на добу), який є препаратом таргетної терапії при лікуванні інфантильних спазмів, пов'язаних з туберозним склерозом. При недостатній ефективності лікування додатково в схему лікування включалися кортикостероїди (адренокортикотропний гормон 40–60 IU протягом 2 тижнів або метілпреднізолон в середній дозі 2-3 мг/кг на добу). Застосування комбінації вігабатрину з кортикостероїдами дозволяло отримати кращі результати в досягненні ремісії (86,3 % у дітей, які отримували додатково до вігабатрину кортикостероїди, та 55,6% у дітей, які отримували лише вігабатрин) та підтриманні ремісії при інфантильних спазмах (середня тривалість ремісії 9,5 міс та 5,5 міс відповідно).

Додатково до базової протионападової терапії, при фармакорезистентних нападах обумовлених ТС призначалися інгібітори сигнального шляху mTOR – еверолімус та рапаміцин (сіролімусу). Також, терапія інгібіторами mTOR, призначалася при наявності пухлини SEGA при TСК та при мутаціях гену ARID1A. Лікування еверолімусом та рапаміцином проводилося постійного моніторингу концентрації препарату в крові (на початку терапії щотижня, пізніше раз на 2 тижні). Рекомендовано лікування еверолімусом починати з дози 0,5 мг/м² поверхні тіла, щоб досягти концентрації у крові 3–6 нг/мл. У разі відсутності ефективності доза збільшувалась до досягнення концентрації у крові 6–10 нг/мл, однак це збільшувало ризик побічних ефектів, найбільш часті з яких – запальні процеси в ротовій порожнині, які виникали у 50,0 % дітей.

Залежно від ступеня вираженості побічних ефектів, виникала необхідність зменшення дози препарату або тимчасового переривання

лікування. Якщо запалення слизових змушували переривати лікування, його продовжити після їх заживлення, але із застосуванням меншої дози.

В процесі лікування інгібіторами mTOR кожні 2 тижні на початку лікування, а пізніше раз на 2–3 місяці проводилися контрольні загальні аналізи крові, контроль рівня фібриногену та ліпідограми.

У разі значного відхилення рівня лейкоцитів або інших показників лікування тимчасово переривалося. З метою попередження гіперліпідемії дітям призначалося дотримання гіполіпідемізуючої дієти.

У дітей з мутаціями гену SCN1A, які викликають синдром Драве або ранню інфантильну ЕЕ 6 типу, враховуючи відсутність у нашій країні доступу стірипентолу та фенофулраміну, які є високоефективними засобами лікування при даній мутації ми використовували комбінацію вальпроату в середній дозі 25–60 мг/кг на день в комбінації з леветирацетамом 30–60 мг/кг не добу та клобазамом 0,3–1 мг/кг на добу або топіраматом в дозі 5–10 мг/кг на добу. Враховуючи резистентність нападів до монотерапії ПНП, обов'язково призначалася політерапія з використанням комбінації 3 або 4 ПНП. Ефективність політерапії з включенням вальпроату, леветирацетаму та клобазаму становила 66,6 % з середньою тривалістю ремісії 5,63 міс. Додатково при недостатній ефективності протинападової терапії застосовувалася дієтична терапія (кетогенна дієта або модифіковану дієту Аتكінса), для чого до мультидисциплінарної команди було включено дієтолога. Слід зазначити, що при лікуванні синдрому Драве необхідно уникати призначення блокаторів натрієвих каналів (карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин та фенітоїн), які за нашими даними здатні як погіршувати перебіг нападів так і посилювати епілептиформні зміни на ЕЕГ. Агравация нападів блокаторами натрієвих каналів відмічалася у 100 % обстежених дітей.

Дітям з ЕЕ та РЕЕ, обумовленими мутаціями гену *ADSL*, що спричиняють дефіцит ферменту аденілосукцинази (*ADSL*), який бере участь у метаболізмі пуринових нуклеотидів на додаток до стандартної АЕП, додатково призначалися дієтичні добавки аденіну, алопуринолу та D-рибози та уридину. Дані саплементи сприяють зниженню рівня токсичних метаболітів сукциніладенозину (S-Ado) і сукциніламіноімідазол карбоксамід рибозиду (SAICar) в крові та лікворі. Оскільки домінуючим типом нападів при цьому розладі є міоклонічні, а препарати вальпроату протипоказані при метаболічних захворюваннях, дітям призначався леветирацетам в дозі 30-40 мг/кг

При ЕЕ пов'язаною з патогенними варіантами гену *CACNA1A*, можливий розвиток різноманітних клінічних синдромів, зокрема мігруючі фокальні напади немовлят, синдром Леннокса–Гасто та інфантильні спазми. Оскільки ген *CACNA1A* кодує трансмембранну субодиницю альфа-1A типу P/Q потенціал-залежного кальцієвого каналу CaV2.1, рекомендовано призначати ПНП, що ефективно блокують кальцієві канали: вігабатрин, ацетазоламід, топірамат, а також комбінація вальпроату та леветирацетаму. Обстеженим дітям призначалася комбінація вальпроату натрію (30 мг/кг день) з ацетазоламідом (10 мг/кг на день) на при переважанні ГТКН нападів, або комбінація леветирацетаму (30-40 мг/кг на день) з ацетазоламідом при переважанні міоклонічних нападів.

У дітей з ЕЕ та РЕЕ обумовлених широким спектром патогенних мутацій, що супроводжувалися ГТКН, атонічно–астатичними та абсансними нападами, зокрема такими як *ARX*, *SCN1A*, *SCN2A*, *CACNA1A*, *CACNA1H*, *GRIN2B*, *SZT2*, *SYNGAP1*, *DYRK1A*, *PAFAH1B1*, *PLCB1*, *MECP2*, *CNMA1*, *IFIH1*, *ARID1A*, *KAT6A*, *ACTB*, в якості таргетної терапії рекомендовано призначалися солі вальпроату в дозі 30–60 мг/кг на день. В обстежених дітей

вальпроати виявили свою ефективність у зменшенні частоти нападів в 70,0 % дітей та повному припиненні нападів у 56,5 % (табл.7.1)

Препарати вальпроату показали статистично значиме зниження частоти нападів у 70,0 % дітей ($p < 0,05$), що перевищує показники іншої терапії (52,3 %), при застосуванні їх в якості таргетної терапії. При застосуванні вальпроатів повне припинення нападів досягнуто у 56,5% дітей, що є статистично значимим результатом ($p < 0,05$). Середня ремісія при застосуванні вальпроату становить 9,5 міс, що значно перевищує середню ремісію 4,8 місяців при іншій терапії ($p < 0,01$). Частота рецидивів при застосуванні вальпроатів знизилася до 28,5 % у порівнянні з 46,2 % без їх застосування ($p < 0,05$), що свідчить про довготривалий ефект лікування.

Таблиця 7.1

**Ефективність застосування препаратів вальпроату
в якості таргетної терапії у дітей з епілептичними енцефалопатіями**

Показник	Вальпроати	Інша терапія	р-значення
Ефективність у зменшенні частоти нападів, %	70,0	52,3	<0,05
Повне припинення нападів, %	56,5	25,6	<0,05
Середня тривалість ремісії, міс	9,5	4,8	<0,01
Частота рецидивів, %	28,5	46,2	<0,05

Ці результати показують, що препарати вальпроату є ефективними для зменшення частоти нападів і подовження періоду ремісії, при використанні їх в якості препаратів таргетної терапії, при широкому спектрі мутацій що підтверджено статистичною значимістю.

Предиктором позитивної відповіді на лікування було досягнення терапевтичної концентрації препарату у сироватці крові 80–90 мг/мл (у

порівнянні з середною концентрацією 50–60 мг/мл у дітей, що не мали відповіді на терапію) ($p < 0,05$). Препарати вальпроату також призначалися дітям з безсудомними формами ЕЕ, які мали патологічну ЕЕГ з активацією епілептиформної активності під час NREM-сну особливо при наявності регресу раніше отриманих навичок, домінування в клініці стереотипної поведінки, агресії або імпульсивності. Необхідно уникати призначення вальпроатів при підозрі на наявність у дитини мітохондріальної патології (в т.ч синдромах делеції мітохондріальної ДНК, POLG-асоційованому синдромі Альперса та ін), глутаровій ацидурії, пероксисомних захворювань (хворобі Цельвегера), лізосомних хворобах накопичення (хворобі Німана Піка тип С) зважаючи на те, що препарати вальпроату інгібують процеси окислення жирних кислот і окисного фосфорилування та цикл Кребса, призводять до недостатності карнітину, гальмують цитохром-С-оксидазу (комплекс IV мітохондрій).

При наявності резистентних міоклонічних епілептичних нападів у дітей раннього віку з ЕЕ застосовувався леветирацетам у дозуванні 30–100 мг/кг/добу. Зокрема, леветирацетам призначався як препарат таргетної терапії при мутаціях як SCN1A, CACNA1A, GRIN2B, SYNGAP1, DYRK1A, UBEA3A, POLG, IFIH1 FMR1, KIF1A, WHSCR1 та ін. Також він є ефективним прогресуючих міоклонус–епілепсіях Унферріхта–Лундборга та Лафора, нейрональному цероїдному ліпофусцинозі та статусу міоклонічних нападів при синдромі Ангельмана.

При застосуванні леветирацетаму як у монотерапії так і в якості додаткової терапії позитивного ефекту досягнуто більш ніж у 75,5 % пролікованих дітей, а повне припинення нападів у 62,4 % дітей (табл.7.2). При цьому надзвичайно важливим є те, що перелік показань до призначення леветирацетаму включає майже всі види нападів в т.ч. міоклонічні: генералізовані та фокальні, та специфічні синдроми дитячого віку – атипову роландичну епілепсію, синдром Ландау–Клеффнера, дитячу та ювенільну міоклонічну епілепсію. Леветирацетам призначався в комбінації з вітаміном

В6 в дозі 25-50 мг на день для запобігання можливих побічних ефектів препарату у вигляді поведінкових порушень.

Таблиця 7.2

Ефективність застосування леветирацетаму в якості таргетної терапії у дітей з епілептичними енцефалопатіями

Показник	Леветирацетам	Інша терапія	<i>p</i> -значення
Позитивний ефект у пролікованих дітей, %	75,5	45,7	<0,05
Повне припинення нападів, %	62,4	42,4	<0,01
Середня тривалість ремісії, міс	8,5	3,8	<0,01
Частота рецидивів, %	25,5	45,6	<0,05

Леветирацетам показав статистично значимий позитивний ефект у понад 75,5% дітей ($p < 0,05$) у порівнянні з іншими препаратами, при застосуванні його в якості таргетної терапії у дітей з мутаціями CACNA1A, DYRK1A, FMR1, GRIN2A, GRIN2B, IFIH1, KIF1A, SCN1A, SCN8A, SYNGAP1, POLG, UBEA3A, WHSCR1. Повне припинення нападів вдалося досягти у 62,4 % дітей. Ймовірність досягнення повного припинення нападів при застосуванні леветирацетаму є статистично значимою ($p < 0,01$), що вказує на високу ефективність. Відмінність у тривалості ремісії між леветирацетамом (8,5 міс) і іншою терапією (3,8 міс) є значимою ($p < 0,01$), що підтверджує стабільність дії препарату. Частота рецидивів також суттєво нижча при застосуванні леветирацетаму ($p < 0,05$), що робить його оптимальним ПНП для довготривалого контролю нападів.

При застосування леветирацетаму відмічено властивість препарату – мінімальну частоту виникнення побічних ефектів, що пов'язано з особливостями фармакокінетики. Основними побічними явищами, які відзначалися у 15,0 % пацієнтів, які отримували леветирацетам, були

сонливість, підвищена збудливість та дратівливість. Як правило, небажана дія виявлялася в період титрування дози, що швидко проходило і не вимагало відміни препарату. Серед побічних ефектів найбільше часто спостерігалися сонливість, неспокій, дратівливість. Агравация нападів не відзначалася. Також варто відмітити позитивний ефект леветирацетаму на когнітивні функції, що обумовлює доцільність його використання при РЕЕ, особливо при безсудомних формах.

Ламотриджин в дозі 3–6 мг/кг/д застосовувався переважно у вигляді додаткової терапії у дітей з судомними та безсудомними формами епілептичних енцефалопатій з фокальними нападами у дітей старше 1 року та як препарат таргетної терапії у дітей з мутаціями генів CACNA1H, CLCN4, PAFAN1B1, MECP2, UBE3A, CNTN2, KCNMA1, ARID1A, NF1, FMR1, ACTB, SHANK3. Однак при застосуванні ламотриджину необхідно зважати на ризик агравації міоклонічних нападів, який спостерігався у 8,5 % дітей.

Застосування ламотриджину вимагає обережної та повільної титрації, зважаючи на ризик розвитку тяжких алергічних реакцій таких як синдром Стівена–Джонса та синдрому DRESS (медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами).

Паралельно з призначенням актиконвульсивного лікування проводилось обов'язкове моніторування концентрації ПНП у крові та змін на ЕЕГ, що було важливою запорукою ефективного лікування.

Лікування ЕЕ у дітей раннього віку в більшості випадків є складним завданням, що ставить чимало викликів перед практичним лікарем. В першу чергу це пов'язано зі значною гетерогенністю цієї групи розладів, оскільки ЕЕ може мати як генетичну, так і метаболічну етіологію та не підлягати лікуванню традиційними ПНП. Епілептичні напади при ЕЕ переважно є частими та тяжкими, зі схильністю до статусного перебігу, тому підбір терапії є невідкладним завданням для збереження психомоторних та когнітивних навичок дитини, а часто і її життя. Резистентність нападів до стандартної

терапії часто змушує застосовувати комбінацій двох та більше ПНП, що призводить до кумуляції їх побічних явищ .

Сучасне лікування ЕЕ має на меті не лише контроль над нападами, але й направлена на попередження формування у дітей порушень нейрозвитку, зокрема, РАС, когнітивної недостатності, супутніх неврологічних та соматичних ускладнень. На відміну від лікування інших форм епілепсії у дітей, терапія ЕЕ має бути направленою не лише на купірування приступів, вона також має змінювати природній перебіг захворювання.

Водночас, медикаментозна терапія, спрямована на генетичну етіологію, доступна лише для меншості генетичних форм ЕЕ. За останнє десятиріччя в практику було впроваджено кілька нових ПНП (стірипентол, фенфлурамін, руфінамід, еслікарбамазепін, бріварацетам, еверолімус та ін.), а їх загальна кількість сягнула 30. Багато лікарських засобів, що використовуються в лікуванні ЕЕ, відносяться до препаратів таргетної терапії та мають особливо складні фармакологічні властивості з різноманітними фармакокінетичними взаємодіями (наприклад, стірипентол, клобазам, еверолімус, канабідіол і фенфлурамін).

Узагальнені рекомендації, щодо застосування ПНП в якості таргетної терапії при генетичних формах ЕЕ та РЕЕ наводимо в таблиці 7.3. [57,72,108,137,142,149,174,185,192,203,235,257,317].

В ході дослідження було проведено аналіз індивідуально обґрунтованих схем протинападової терапії ЕЕ, які застосовувалися у обстеженій когорті дітей, результати застосування яких наведені у таблиці 7.4.

В групі І лише 13 дітей (16,8 %) отримували монотерапію, найчастіше у вигляді леветирацетаму (6,4 % дітей), вігабатрину (3,9 %), вальпроату та карбамазепіну (по 2,6 %). Переважна кількість дітей – 52 (67,5 %) отримували комбіновану терапію з двох ПНП; 11 дітей (14,3 %) – з 3 ПНП, та 1 дитина з мутацією гену SCN1A – комбінацію з 4 ПНП.

Таблиця 7.3

Рекомендації, щодо застосування ПНП в якості таргетної терапії

Лікарський засіб	Моногенні форми ЕЕ та РЕЕ
Ацетазоламід	ATP1A2, CACNA1A,
Вальпроат	ARX, ARID1A, ACTB, CACNA1A, CACNA1H, DYRK1A, GRIN2A, GRIN2B, IFIH1, KAT6A, KCNMA1, MECP2, SCN1A, SCN2A, SZT2, SYNGAP1, PAFAH1B1, PLCB1
Вігабатрин	CACNA1A, CDKL5, DOCK7, FLNA, GRIN2B, TSC1/TSC2
Ганаксолон	CDKL2, PCDH19
Зонісамід	CDKL5, FLNA
Еслікарбазепін	KCNQ2, KCNQ5
Еверолімус	DEPDC5, PTEN, NRPL3, NPRL3, STRADA, TSC1, TSC2
Етосукцимід	CACNA1H
Карбамазепін	ARID1A, CNTN. FASN, KCNQ2, KCNQ5, SCN2A, SCN8A, PACS2, PRRT2
Клобазам	ACTB, CACNA1H, GRIN2B, KCNMA1, SCN1A, POLG, UBEA3A
Клоназепам	GRIN2B, KCNMA1, SYNJ1, PRICKLE1, NEXMIF, POLG
Кортикостероїди	CACNA1E, CDKL5, SCN2A, PLCB1
Леветирацетам	CACNA1A, DYRK1A, FMR1, GRIN2A, GRIN2B, IFIH1, KIF1A, SCN1A, SCN8A, SYNGAP1, POLG, UBEA3A, WHSCR1
Ламотриджин	ACTB, ARID1A, CACNA1H, CLCN4, CNTN2, FMR1, KCNMA1, MECP2, NF1, SHANK3, SYNGAP1, PAFAH1B1, UBEA3A
Мемантин	ATP1A2, GRIN2B
Окскарбазепін	CACNA1H, FMR1, KCNQ2, KCNQ5, SCN2A, RHOBTB2
Перампанел	SCN1A, GNAO1, PIGA, SYNGAP1, CDKL5, NEU1, PCDH19, POLG1, POLG2, PRICKLE1
Ретігабін	KCNQ2 KCNQ3
Стиріпентол	GABRG2, SLC13A5, SCN1A, PCDH19
Сультіам	FFRS1L, GRIN2A, GRIN2B
Топірамат	ATP1A3, CACNA1A, CACNA1E, CHRNA2, GRIN2B, SCN1A, SZT2
Фенфлурамін	CDKL5, SCN1A, SCN1B
Фенобарбітал	CACNA1H, PLCB1, POLG, PRICKLE2
Фенітоїн	KCNQ5, KCNQ2, SCN1B, POLG

Таблиця 7.4

**Ефективність протинападової терапії, яка була застосована у лікуванні дітей з епілептичними
енцефалопатіями**

Протинападові препарати	Група 1 (n=75)			Група 2 (n=44)			Група 3 (n=38)		
	моно- терапія	в складі комбінованої терапії	ефективність, % (n)	моно- терапія	в складі комбінованої терапії	ефективність, % (n)	моно- терапія	в складі комбінованої терапії	ефективність, % (n)
Ацетазоламід		2	50,0 (1/2)	—	—	—	—	—	—
Вальпроат	2	16	77,8 (14/18)	3	15	77,8 (14/18)	5	5	80,0 (4/5)
Вігабатрін	3	15	66,7 (12/18)	2	4	75,0 (3/4)	1	1	100,0 (2/2)
Етосукцимід		4	50,0 (2/2)	—	1	100,0 (1/1)	—	1	100,0 (1/1)
Зонісамід		3	33,3 (1/3)	—	3	66,7 (2/3)	1	—	100,0 (1/1)
Карбамазепін	2	8	80,0 (8/10)		3	66,7 (2/3)	—	1	100,0 (1/1)
Клобазам		5	60,0 (3/5)		3	66,7 (2/3)	—	—	—
Клоназепам		3	66,7 (2/3)		—	—	—	1	100,0 (1/1)
Кортикостероїди	—	8	50,0 (4/8)		3	33,3 (1/3)	—	—	—
Леветирацетам	5	32	81,1 (30/37)	7	15	86,3 (19/22)	8	4	85,7 (12/14)
Ламотриджин		4	75,0 (3/4)	1	3	50,0 (2/4)	11	4	80,0 (12/15)
Лакосамід	—	—	—	1	1	100,0 (1/1)	—	—	—
Мемантин		4	50,0 (2/2)	—	—	—	—	—	—
Окскарбазепін	1	3	75,0 (3/4)	—	3	66,7 (2/3)	—	—	—
Прегабалін	—	—	—	—	1	0 (0/1)	—		—
Сультім	—	—	—	—	—	—	1	1	50,0 (1/2)
Топірамат		16	56,3 (9/16)	1	4	50,0 (2/4)	2	—	100,0 (2/2)

Терапію з включенням препаратів таргетної дії отримували 75,3 % дітей. Таргетна терапія призначалася у випадках, якщо існували рекомендації, щодо призначення препаратів таргетної дії за даними існуючих гайдлайнів або даних літератури, та у випадках якщо таргетні препарати були доступними в Україні.

Найчастіше в складі комбінованої терапії застосовувалися наступні ПНП: леветирацетам та вальпроату по – 15 дітей (34,1 %), вальпроат та топірамат – по 16 дітей (20,8 %), вігабатрин – 15 дітей (19,5 %), карбамазепін та кортикостероїди – по 8 дітей (10,4 %). Найбільшу ефективність в досягненні ремісії показали леветирацетам – 81,1 %, карбамазепін – 80,0 % та вальпроат – 77,8 % .

Серед дітей з групи II – 34,1 % (15/44) отримували монотерапію, переважно леветирацетамом (15,9 %) та вальпроатом – 6,8 %. Таргетну терапію отримували 59,1 % дітей, в тому числі 3 дитини з включенням препаратів замісної дії для підтримки порушених ферментних систем. Зокрема, 1 дитина отримувала препарат Міглустат (алглюкозидаза альфа) в схемі лікування хвороби Німана–Піка тип С1. Препарат алглюкозидаза альфа – це рекомбінантна форма кислої альфа–глюкозидази людини, яка виробляється за ДНК–рекомбінантною технологією та дозволяє відновити, відсутній при мутації NPC1, фермент пацієнта.

Найчастіше в складі комбінованої терапії застосовувалися наступні ПНП: леветирацетам – 32 дитини (41,6 %), вігабатрин та топірамат – по 4 дитини (9,1 %). Найбільшу ефективність в досягненні ремісії показали леветирацетам – 86,3 %, вальпроат – 77,8 % та вігабатрин 75,0 %.

Серед дітей з групи III таргетна терапія в залежності від генетичної етіології застосовувалась у 16 (42,1 %) дітей. Монотерапію отримували 29 дітей 76,3 %, переважно у вигляді ламотриджину 11 дітей (28,9 %), леветирацетаму – 8 дітей (21,1 %) та вальпроату – 5 дітей (13,2 %). Найчастіше

в складі комбінованої терапії застосовувалися наступні ПНП: вальпроату–5 (13,2 %), ламотриджин та леветирацетам – по 4 дитини (10,5 %).

У випадку відсутності таргетної терапії дітям з РЕЕ протинападова терапія призначалася в залежності від індексу спайк–хвильової активності (SWI) в стадію повільного сну. При наявності SWI менше 80% (патерн атипової роландичної епілепсії) призначалися сультім, леветирацетам, вальпроат (перша лінія), ламотриджин (друга лінія), окскарбазепін, топірамат, клобазам (третя лінія). При наявності SWI більша 80 % (патерн електричного епілептичного статусу сну) призначалися клобазам (перша лінія), вальпроєву кислоту, леветірацетам, етосукцимід або кортикостероїди (друга лінія), ламотриджин або сультім (третя лінія).

У дітей з ЕЕ при відсутності таргетної терапії, лікування рекомендовано призначати в залежності від поточного типу нападів, у відповідності до поточних рекомендацій ILAE та NICE (таблиця 7.5).

Таблиця 7.5

Рекомендації, щодо застосування ПНП в залежності від типу нападів

Тип нападів	Застосування ПНП			Додаткова терапія
	перша лінія	друга лінія	третя лінія	
ГТКН	VPA	LTG, LEV	TPR,	PER, CLB, LCM, ZNS
Фокальні	LTG, LEV	CBZ, OXC, ZNS	LCM	TPR, PGB, PER, VGB, PB
Міоклонічні	VPA	LEV	CLB, CZP	LTG, TPR, ZNS, PB
Абсанси	ESM	VPA	LEV	LTG
Тонічні/атонічні	VPA	LTG	TPR, CLB	RFM
Інфантильні спазми	VGB, PSL	LEV, TPR	-	-

Для оцінки ефективності схем таргетної терапії, були проаналізовані віддалені результати лікування 100 дітей з ЕЕ та РЕЕ в т.ч. 59 дітей з групи І, 26 дітей з групи ІІ, та 15 дітей з групи ІІІ які були обстежені та через 6 міс від початку лікування.

Групу порівняння склали 57 дітей з ЕЕ та РЕЕ, які отримували лікування без урахування генетичної етіології, підбір АЕП проводився залежно від типу нападів та змін на ЕЕГ.

Основним критерієм оцінки ефективності лікування дітей з ЕЕ та РЕЕ були показники рецидиву такої патології. Так, за результатами дослідження, рецидиви після проведеного лікування зустрічалися у кожної п'ятої дитини з основної групи ($20,0 \pm 2,48$ %), що було в 2,5 рази рідше, ніж у обстежених дітей з групи порівняння ($40,6 \pm 1,48$ %) (рис. 7.1).

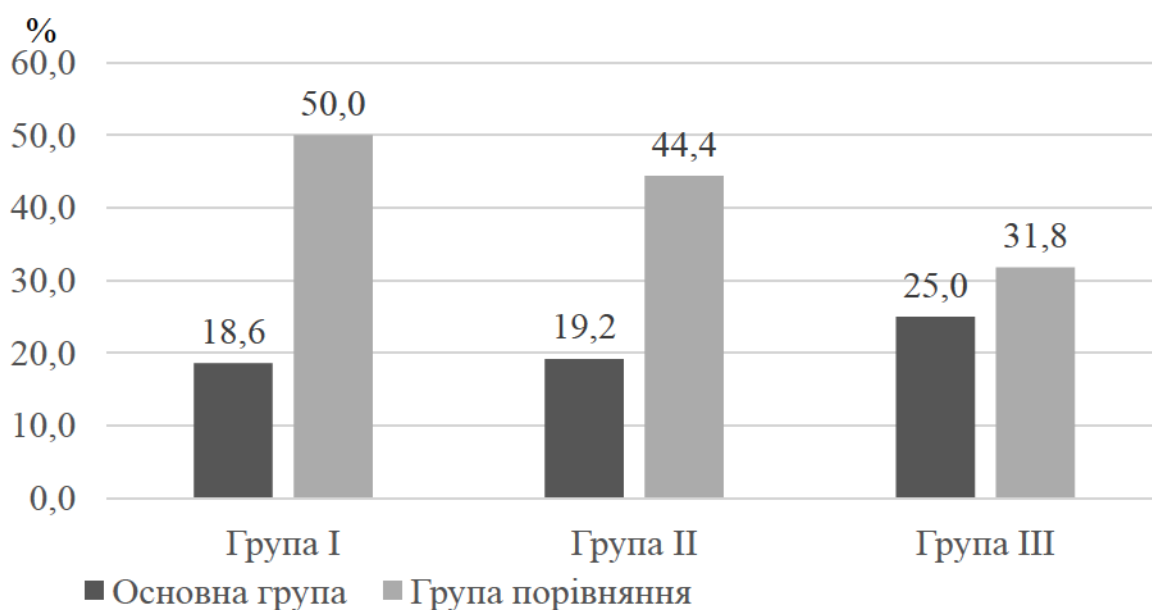


Рис. 7.1. Частота рецидивів нападів у дітей з ЕЕ та РЕЕ, %.

Також, важливим показником ефективності лікування епілептичних нападів була тривалості ремісії, яка в основній групі обстежених в середньому склала $5,75 \pm 0,52$ місяців, в той час, як у дітей групи порівняння – $3,82 \pm 0,30$ місяців ($p < 0,01$) (рис. 7.2).

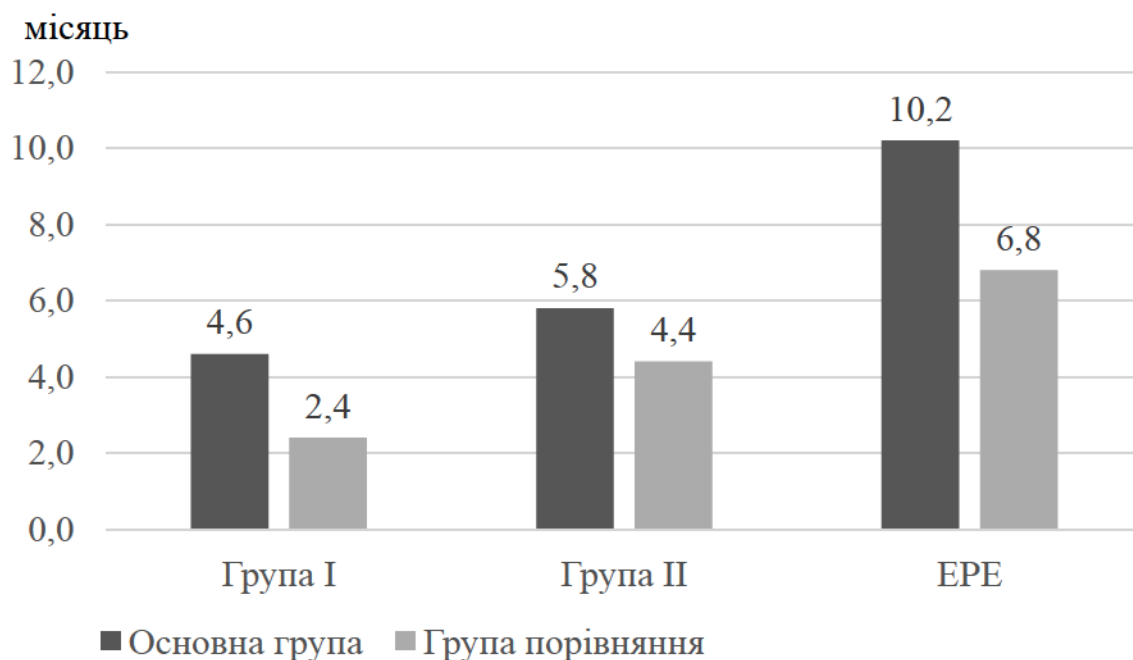


Рис. 7.2. Середній термін виникнення рецидиву нападів у дітей з ЕЕ та РЕЕ (місяці).

Більший період часу до початку рецидиву захворювання відмічався і при окремому розгляді груп – і хоча статистично достовірна різниця визначена лише серед дітей обох груп з ЕЕ ($6,63 \pm 0,58$ проти $4,88 \pm 0,36$ міс, $p=0,01$), але тенденція до такої залежності простежувалась і у групі дітей з РЕЕ ($7,20 \pm 1,28$ проти $4,67 \pm 0,56$ міс, $p=0,12$).

Для оцінки ефективності лікування дітей з розвитковими та епілептичними енцефалопатіями використовувалася шкала Autism Treatment Evaluation Checklist (АТЕС), яка складається з 4 субшкал: I – мова і комунікативні функції; II – соціальні функції; III – сенсорні і когнітивні функції; IV – фізичні функції, поведінка.

В представленій таблиці 7.6 наочно показано відсоток позитивних відповідей на застосовані в дослідженні схеми лікування, по усім чотирьом субшкалам методики АТЕС. Римськими цифрами у легенді діаграми показані номери субшкал.

Таблиця 7.6

**Результати лікування обстежених дітей з епілептичними
енцефалопатіями, абс.ч. (%)**

Субшкали за методикою АТЕС	Частка дітей зі значним покращенням після курсу лікування у різних обстежених групах.	
	Діти, що отримували таргетну терапію (n = 100)	Діти, що отримували стандартну терапію (n = 57)
I	52 (52,0)	21 (36,8)
II	65 (65,0)	19 (33,3)
III	58 (58,0)	17 (29,9)
IV	72 (72,0)	22 (38,5)

Помітно, що діти з 1-ї групи, показали найвищий відсоток позитивної відповіді на терапію за субшкалами – IV – фізичні функції, поведінка (72,0 %) та II – соціалізація (65,0 %), в той же час 58,0 % дітей мали позитивні результати за субшкалою III – сенсорні і когнітивні функції, що є в 2 рази вищим показником ніж у групі порівняння. У дітей даної групи ми відмітили виражене зменшення тривоги, дратівливості, емоційної лабільності, гіперактивності та стереотипної поведінки, нормалізація засинання та нічного сну.

У дітей 2-ї групи найбільший відсоток позитивних відповідей відмічався за субшкалами I – мова і комунікативні функції та IV – фізичні функції, поведінка (36,5 %). У дітей даної групи відмічалось покращення активності, збільшення інтересу до занять, покращення пам'яті та концентрації уваги, мовних та когнітивних функцій.

Наступним етапом алгоритму ведення дітей з ЕЕ та РЕЕ було призначення на етапі ремісії препаратів нейропротекторної дії для запобігання ушкодження мозку епілептогенезом, зокрема дієтичної добавки, яка містить N-ацетил-L-аспарагінову кислоту.

N–ацетил–L–аспарагінова кислота є синтетичним аналогом молекули N–ацетиласпартату (NAA), який являє собою калієву сіль ацетиламіносукцинату. NAA є похідною аспарагінової кислоти, що синтезується в організмі з аспарагіну. Активуючи процеси метаболізму в ЦНС, N–ацетил–L–аспарагінова кислота також сприяє синтезу сечовини з аміаку, що має виражену нейротоксичну дію.

Було проведено оцінку ефективності застосування дієтичної добавки N–ацетил–L–аспарагінова кислота у 48 дітей з ЕЕ та РЕЕ віком від 3 років, у яких відмічалася ремісія епілептичні напади та з порушеннями когнітивного та мовного розвитку.

Обстежені діти (в тому числі 29 хлопчиків та 19 дівчаток) були розділені на дві групи:

I група (основна група) – діти від 2 до 6 років з ЕЕ в стадії ремісії та РЕЕ, які отримували дієтичну добавку з вмістом N–ацетил–L–аспарагінової кислоти в дозі 175 мг (10 мл розчину) на день додатково до протинападової терапії протягом 60 днів (30 дітей);

II група (група порівняння) – діти від 3 до 6 років, які отримували лише протинападову терапію (20 дітей).

Для клінічної оцінки ефективності терапії було використано шкалу загального клінічного враження (CGI–I).

У таблиці 7.7 наведено відсоток дітей, які мали позитивні зміни після проведеного курсу лікування дієтичною добавкою з вмістом N–ацетил–L–аспарагінової кислоти. Згідно з оцінкою за шкалою CGI–I, у 83,3 % дітей зміни в результаті лікування оцінені як позитивні, при цьому в 13,3 % дітей відзначалося дуже значне покращання у вигляді збільшення словникового запасу й чіткості мовлення, покращання пам'яті, уваги й поведінки, у 46,7 % — значне покращання, у 23,3 % — мінімальне покращання. Лише у 16,7 % не відзначено жодних позитивних змін у результаті лікування. Погіршення в результаті лікування не відзначено в жодної дитини.

Таблиця 7.7

Результати оцінки ефективності лікування дієтичною добавкою з вмістом N–ацетил–L–аспарагінової кислоти за шкалою CGI–I, абс. ч (%)

Кількість балів	Розподіл дітей за групами	
	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=20)
1	4 (13,3)	–
2	14 (46,7)	–
3	7 (23,3)	3 (15,0)
4	5 (16,7)	12 (60,0)
5	–	5 (25,0)
6	–	–
7	–	–

У дітей із групи порівняння, які не отримували лікування дієтичною добавкою з вмістом N–ацетил–L–аспарагінової кислоти, мінімальні позитивні зміни були відзначені в 15 %, не відзначили жодних змін у стані дитини в 60 %, а у 25 % відзначалося мінімальне погіршення стану.

Для оцінки динаміки показників мовленнєвого й когнітивного розвитку було використано шкалу АТЕС. Оцінювання проводилося до і після лікування. Результати обстеження в обох групах дітей подані в таблиці 7.8.

Згідно з проведеним оцінюванням показників мовленнєвого й когнітивного розвитку (з використанням шкали АТЕС) у дітей основної групи було виявлено зменшення кількості балів за субшкалами I (мовлення і комунікативні функції) і III (сенсорні й когнітивні функції), а також загальної кількості балів, що свідчить про покращення мовленнєвих і когнітивних навичок після проведеного курсу лікування. У дітей групи порівняння суттєвих змін у кількості балів за жодною субшкалою виявлено не було. Також суттєво не змінився середній показник загальної кількості балів до і після лікування.

Таблиця 7.8

**Результати оцінки ефективності лікування дітей з ЕЕ та РЕЕ з включенням дієтичної добавки
N–ацетил–L–аспарагінової кислоти за шкалою АТЕК, бал**

Субшкали тесту АТЕС	Середня кількість балів у обстежених дітей					
	Група 1 (n=30)			Група 2 (n=20)		
	до лікування	після лікування	t–критерій	до лікування	після лікування	t–критерій
I	22,1	16,5	p<0,05*	21,5	20,8	p>0,05
II	33,4	28,4	p>0,05	32,3	31,5	p>0,05
III	24,2	18,5	p<0,05*	23,8	24,1	p>0,05
IV	52,4	48,4	p>0,05	60,8	59,6	p>0,05
Загальний бал	82,5	74,5	p<0,05*	86,5	84,9	p>0,05

Примітка. * – Відмінність між досліджуваними групами статистично значима

Поставлене завдання щодо оцінки мієлінізації трактів білої речовини головного мозку виконувалося за допомогою методу МР–трактографії. Усім дітям проводилися МРТ головного мозку і МР–трактографія до початку лікування і через 2 місяці після завершення курсу прийому дієтичної добавки з вмістом N–ацетил–L–аспарагінової кислоти.

Проводилося визначення фракційної анізотропії і середнього коефіцієнта дифузії таких провідних шляхів білої речовини мозку (табл. 7.9):

- а) переднього відділу дугоподібного тракту (центр Брока);
- б) заднього відділу дугоподібного тракту (центр Верніке);
- в) правого і лівого гачкоподібних трактів.

Таблиця 7.9.

Результати вимірювання показників фракційної анізотропії та середнього коефіцієнту дифузії трактів білої речовини у дітей з ЕЕ та РЕЕ до та після лікування

Показник	Основна група				Референтні значення*	
	FA		ADC		FA	ADC
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування		
Дугоподібний тракт:						
– передній відділ	0,326	0,412	0,803	0,692	0,517	0,766
– задній відділ	0,334	0,498	0,819	0,715	0,492	0,812
Гачкоподібні тракти:						
– правий	0,326	0,394	0,855	0,682	0,434	0,856
– лівий	0,351	0,401	0,830	0,712	0,462	0,829

Примітка. * Референтні значення у здорових дітей згідно Hrdlicka (2019)

Наводимо наочний приклад змін за даними МР–трактографії після проведеного лікування (рис. 7.3).

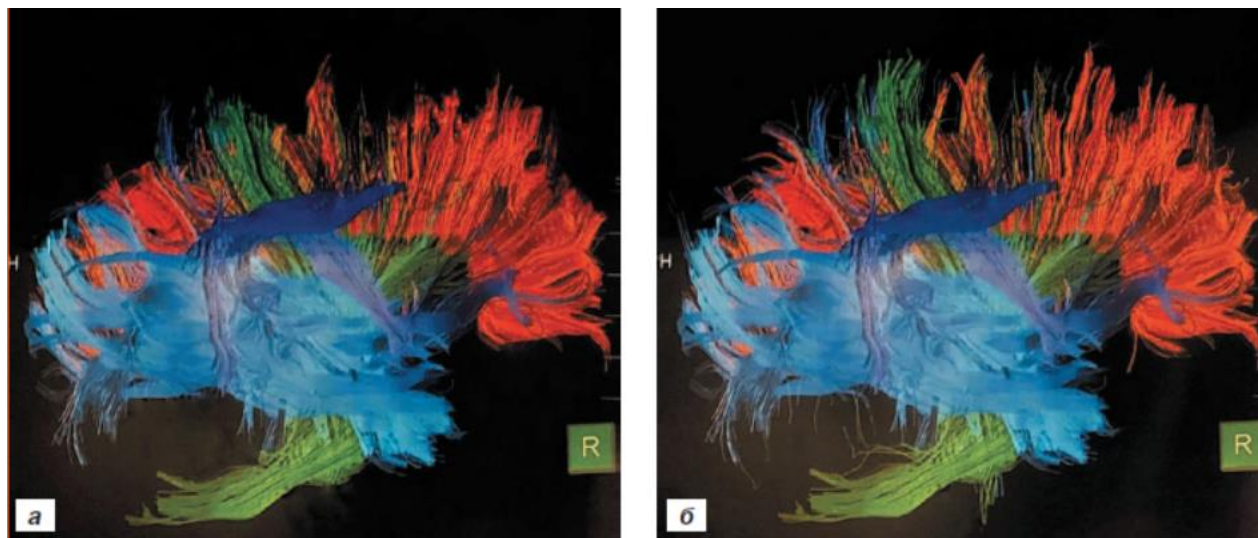


Рис. 7.3. Хлопчик М. 3,5 р. з РАС. МР–трактографія: а) до початку лікування демонструє ураження лівого гачкоподібного та дугоподібного трактів; б) через 2 місяці після початку лікування відмічається збільшення товщини волокон уражених трактів.

За результатами проведеного обстеження у дітей виявлено статистично вірогідне зниження середніх показників ФА та підвищення СКД в передніх і задніх відділах дугоподібного тракту домінантної півкулі, що свідчить про ураження центрів Брока і Верніке, а також обох гачкоподібних трактів, які відповідають за розвиток когнітивних функцій. Після курсу лікування з включенням дієтичної добавки N–ацетил–L–аспарагінової кислоти відмічалось збільшення показників ФА та зниження СКД в усіх обстежених трактах головного мозку.

Проведене дослідження доводить, що нейропротекторну дієтичну добавку N–ацетил–L–аспарагінової кислоти доцільно призначати дітям віком

від 2 років з метою покращення когнітивного та мовного розвитку в комплексі з іншими лікувально–корекційними заходами на термін не менш ніж 60 днів.

Таким чином, проведено вивчення ефективності використання нейропротекторної дієтичної добавки N–ацетил–L–аспарагінової кислоти у дітей з ЕЕ та РЕЕ в стадії ремісії, що мають мовні та когнітивні порушення. Показано, що застосування дієтичної добавки дієтичну N–ацетил–L–аспарагінової кислоти у дітей з порушеннями когнітивного та мовного розвитку протягом 60 днів призводить до вираженого покращення когнітивного та мовного розвитку та не викликає побічних реакцій, сприяє поліпшенню показників якості життя дітей, гармонійному фізичному та нервово–психічному розвитку дітей.

Проведене дослідження доводить, що нейропротекторну дієтичну добавку N–ацетил–L–аспарагінової кислоти доцільно призначати дітям віком від 3 р з метою покращення когнітивного та мовного розвитку в комплексі з іншими лікувально–корекційними заходами на термін не менш ніж 60 днів.

Результати досліджень цього розділу представлені у 4 публікаціях [12, 14, 17, 23].

РОЗДІЛ 8

ВПЛИВ СТРЕСОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА РОЗВИТОК РОЗЛАДІВ ВИЩОЇ НЕРВОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ У ДІТЕЙ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЯМИ

З початком бойових дій на території України року більшість дітей нашої країни зіштовхнулися з травматичними подіями, які традиційно можна розподілити на два основні типи: тип I (раптова травматична подія) і тип II (тривалий вплив несприятливих подій, що призводить до дисфункції механізмів адаптації) [134, 302]. За даними опитування батьків 64 дітей з ЕЕ та РЕЕ, що проживають на постраждалих від бойових дій територіях, або тимчасово переміщені з них, основними факторами, що сприяли погіршенню перебігу захворювання у дітей в період воєнного часу були наступними:

а) збільшення частоти епілептичних нападів або зрив ремісії на фоні та дестабілізації загального стану (67,5 % дітей), що може бути поясненим підвищенням рівня загального стресу та активацією стрес-індукуючих та виснаженням стрес-лімітуючих систем;

б) неможливість адекватного відпочинку, зокрема сну, особливо різка його депривація що виступало тригером збільшення частоти епілептичних нападів (63,1 %);

в) відсутність доступу до ПНП в адекватних дозах чи повному обсязі, що призводило до необхідності вимушених змін препаратів або режиму їх прийому 54,1 %);

г) неможливість проведення адекватного обстеження в т.ч. ЕЕГ-моніторингу для своєчасного моніторингу стану та заміни терапії при потребі (33,1 %);

д) підвищений рівень стресу у батьків, та перебування в умовах, що сприяли порушення режиму прийому терапії у дітей (30,6 %).

З метою корекції синдрому стрес-індукованих розладів у дітей із ЕЕ та РЕЕ призначалася дієтична добавка нейроадаптогенної дії з вмістом 278,2 мг цитрату магнія, 50 мг L-триптофану та екстрактів ромашки аптечної, меліси лікарської та липи широколистяної (у 5 мл розчину). Завдяки її застосування відбувається швидка нормалізація балансу збуджувальних та гальмівних нейромедіаторів, що позитивно впливає на емоційну, поведінкову та когнітивну сферу дитини.

При стрес-індукованому синдромі, що характеризується тривогою, підвищеною збудливістю, порушеннями засинання та сну, наявністю парасомній, емоційної лабільності, вегетативних розладів, гіперактивності, показане застосування дієтичної добавки, що містить 50 мг амінокислоти L-триптофан, 30 мг магнію, 80 мг екстракту квітів ромашки, 50 мг екстракту листків меліси і 20 мг екстракту суцвіть липи широколистяної. Завдяки вмісту L-триптофану, магнію та трав'яних екстрактів дана добавка має виражену седативну, анксиолітичну та нормотимічну дію, знижує м'язове напруження та частоту серцевих скорочень, усуває прояви гіперактивності та психомоторного збудження.

У дітей з стрес-індукованими розладами, які проявляються астенією, підвищеною стомлюваністю, примхливістю, порушенням здатності до навчання і засвоєння нової інформації, складністю запам'ятовування, супроводжується затримкою розвитку мовлення, когнітивними порушеннями, затримкою розумового і фізичного розвитку, доцільне призначення дієтичної добавки з вмістом 35 мг аспарагіну, 32,5 мг глютаміну, 35 мг DL-фосфосерину і 0,75 мг вітаміну В6. В сукупності всі компоненти даної дієтичної добавки чинять м'яку стимулюючу й тонізуючу дію на нервову систему, підвищують розумову й фізичну працездатність, сприяють відновленню процесів збудження.

Було проведено оцінку ефективності застосування дієтичних добавок нейроадаптогенної дії у 63 дітей з ЕЕ та РЕЕ віком 3-6 років, в період

клінічної ремісії нападів, при наявності стрес-індукованих розладів нервової системи.

Обстежені діти (в тому числі 29 хлопчиків та 34 дівчаток) були розділені на дві групи:

I група (основна група) – діти від 3 до 6 р які отримували дієтичні добавки нейроадаптогенної дії протягом 30 днів та корекційні заняття з психологом в т.ч. арт-терапію сенсорну інтеграцію (31 дитина);

II група (група порівняння) – діти від 3 до 6 років, які отримували лише корекційні заняття з психологом, та не отримували добавки нейроадаптогенної дії (33 дитини).

Усім дітям основної групи призначалися препарати нейроадаптогенної дії з вмістом аспарагіну та глутаміну у дозі 2,5 мл 1 раз на день (вранці) і магнію цитрату та триптофану по 5 мл 2 рази на день (вдень та ввечері) протягом 30 днів.

Основними поведінковими та когнітивними змінами, що виникали у дітей з ЕЕ та РЕЕ під дією стресогенних факторів були наступними (табл. 8.1):

- а) посилення агресії та аутоагресії – 41,9 %;
- б) регрес набутих комунікативних та мовних навичок - 25,8 %;
- в) збільшення симптомів сенсорних порушень (надмірна чутливість до тактильних, слухових, зорових чи смакових стимулів чи навпаки зниження їх сприйняття) – 38,7 %;
- г) посилення гіперактивної поведінки – 35,4 %;
- д) збільшення стереотипної поведінки та самостимуляцій - 45,2 %.

Симптоми сенсорних розладів у обстежених дітей мали наступні прояви (табл. 8.2):

- а) вестибулярні порушення (стрибки на місці, біг замість спокійної ходи, кружіння навколо себе, боязнь гойдалок чи інтенсивні розкачування на них) - 51,6 %;

б) слухові порушення (відсутність реакції на звернену мову і ім'я, боязнь голосних звуків із закриванням вух, видає різні неприродні звуки, ехолалії) - 58,1 %;

в) смакові порушення (бажання їсть неїстівні речі, вибірковість у їжі, відмова від нових продуктів) -51,6 %;

г) нюхові порушення (обнюхування різних предметів, сильна реакція на запахи) – 38,1 %;

д) зорові порушення (відсутність зорового контакту, боязнь яскравого світла, спостереження повторювальних рухів);

е) тактильні порушення (гіперчутливість до дотиків чи навпаки чинення сильного тиску на предмети та людей, небажання одягатись чи торкатись до певних структур).

Таблиця 8.1

**Поведінкові та когнітивні порушення у дітей з ЕЕ та РЕЕ
в динаміці лікування, абс. ч (%)**

Види розладів	Основна група (n=31)		Група порівняння (n=33)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Агресія та аутоагресія	13 (41.9 %)*	3 (9.7 %)	14 (42,4 %)	12 (36,3%)
Регрес набутих навичок	8 (25.8 %)	5 (16.1 %)	9 (27,3 %)	7 (21,2%)
Сенсорні порушення	12 (38.7 %)*	2 (6,4 %)	18 (54,5 %)	14 (42,4%)
Гіперактивна поведінка	11 (35,4 %)*	4 (12,9 %)	16 (48,5 %)	13 (39,4%)
Збільшення стереотипної поведінки	14 (45,2 %)*	5 (16.1 %)	19 (57,6 %)	14 (42,4%)

Примітка: *- Різниця між показниками достовірна ($p < 0,05$)

Таблиця 8.2

**Сенсорні порушення у дітей з ЕЕ та РЕЕ
в динаміці лікування, абс.ч (%)**

Сенсорна система	Основна група (n=31)		Група порівняння (n=33)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Вестибулярна	16 (51,6)*	6(19,4)	17 (51,5)	5 (45,5)
Слухова	18 (58,1)*	7 (22,5)	20 (60,6)	14 (52,4)
Смакова	16 (51,6)	9 (29,0)	16 (48,4)	13 (39,4)
Нюхова	12 (38,7)	6 (19,3)	19 (57,5)	13 (39,4)
Зорова	28 (90,3)*	11 (35,4)	28 (84,8)*	17 (61,5)
Тактильна	15 (48,3)*	7 (22,%)	17 (51,5)	14 (42,4)

Примітка: *- Різниця вірогідна в динаміці лікування ($p < 0,05$)

Порушення сну у дітей з розладами нейророзвитку в умовах хронічного стресу в період бойових дій, залишається однією із ключових скарг батьків. Проведено порівняння частоти проблем зі сном до та після лікування (таблиця 8.3).

Таблиця 8.3

Частота окремих розладів сну серед обстежених дітей, абс.ч. (%)

Розлади сну	Група I (n=75)	Група II (n=44)	Група III (n=38)
Інсомнії	65 (86,0)	15 (100,0)	30 (90,9)
Парасомнії	63 (84,0)	13 (86,6)	25 (75,7)
Нічні терори	36 (48,0)	8 (53,3)	12 (36,3)
Гіперсомнії	15 (20,0)	5 (33,3)	6 (18,9)
Без порушень	8 (10,6)	5 (11,4)	7 (17,4)

Порушення сну мали місце у 89,3 % з групи I, 88,6 % - у групі II, та 81,5 % дітей з групи III. У дітей з групи I частіше відмічалися такі розлади сну як часті пробудження (48,1 %), ранні пробудження (40,7 %), міоклонії сну (59,3 %), сплутані пробудження (51,9 %) та інші. Наслідками порушеного нічного сну у дітей з ЕЕ можуть бути порушення поведінки, роздратованість та зниження уваги у денний час. Причинами розладів нічного сну можуть бути порушення синтезу мелатоніну, гіперчутливість до подразників навколишнього середовища, безсоння, синдром затримки фаз сну, епілептичні напади та епілептиформна активність під час сну, розлад сну пов'язаний зі швидкими рухами очей тощо.

На наступному етапі дослідження проведено оцінку якості сну з використанням Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ). У нашому дослідженні для оцінки проблем сну використано скорочений опитувальник дитячих звичок сну (CSHQ-A), який складався з 22 запитань. Дані проаналізовано за допомогою U-тесту Манна-Уїтні для порівняння балів CSHQ-A між дітьми з епілепсією та без, тоді як частку проблем зі сном оцінено за допомогою тесту хі-квадрат з 95 % довірчим інтервалом (табл. 8.4).

Загальну поширеність порушень сну у обстежених дітей визначено за допомогою опитувальника CSHQ-A до та після лікування (табл. 8.5).

З метою корекції розладів сну усім дітям призначався нейрорадаптоген з вмістом магнію та триптофану протягом 30 діб у такому дозуванні:

- а) дітям віком від 2-3 років: по 2,5 мл на ніч;
- б) дітям віком від 3-6 років: по 5 мл на ніч;

Для перевірки статистичної значущості отриманих результатів використано аналіз чотирипольних таблиць спряженості із застосуванням критерію χ^2 . В обох групах виявлено статистично достовірне зменшення частки дітей з порушеннями сну після курсу лікування із застосуванням нейрорадаптогенної добавки з вмістом цитрату магнію та триптофану.

Таблиця 8.4

Результати оцінки якості сну дітей з ЕЕ в динаміці лікування за даними опитувальника CSHQ-A, бал

Розлади сну	Основна група (n=31)		Група порівняння (n=33)		p
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Труднощі з засинанням	18,68±2,16	12,43±2,16	17,68±21,16	14,68±21,16	<0,05
Нічні пробудження	13,36±2,29	7,36±2,29	12,36±2,29	11,36±2,29	>0,05
Парасомнії	5,76±2,01	2,76±2,01	4,76±1,01	3,76±1,01	<0,05
Денна сонливість	6,22±2,21	2,22±2,21	6,42±3,21	4,42±3,21	>0,05
Загальний бал	42,34±5,28	22,34±5,28	40,34±4,28	36,34±4,28	<0,05

Таблиця 8.5

Поширеність порушень сну у дітей з ЕЕ та РЕЕ в динаміці лікування, абс. (%)

Порушення сну	Основна група (n=31)		Група порівняння (n=33)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Так	31 (100,0)	10 (32,2)	25 (80,6)	9 (27,2)
Ні	0	21 (67,7)	8 (24,2)	24 (22,7)
χ^2	6,84 (p<0,05)		3,9 (p>0,05)	

Встановлено, що частота порушень сну після курсу лікування нейроадаптогенної добавки з вмістом цитрату магнію та триптофана у дітей з регіонів, постраждалих від бойових дій знизилася з 100,0 % до 31,3 %, у дітей переміщених з тимчасово окупованих територій зі 100,0 % до 20,0 %, а у дітей з інших регіонів з 90,9 % до 30,3 %, що обумовлює доцільність включення її у схеми терапії стрес-індукованих розладів у дітей під час воєнного часу.

Поведінкові та сенсорні порушення, проблеми з засинанням та підтриманням сну у дітей з розладами нейророзвитку залишаються однією з найскладніших проблем сучасної нейропедіатрії. Високий рівень поширеності хронічного стресу у дітей в період воєнного часу призводить до зростання частоти цих порушень у дітей, що обумовлює необхідність пошуку ефективних та безпечних засобів для їх корекції.

Призначення дієтичних добавок нейроадаптогенної дії з вмістом аспарагіна та глютаміну вранці та цитрату магнію і триптофана ввечері та перед сном у дітей з порушеннями нейророзвитку, які мають прояви стрес-індукованих розладів сприяють поліпшенню якості життя завдяки швидкій нормалізації емоційної та поведінкової сфери. Дітям з переважанням у симптомокомплексі тривоги, дратівливості, гіперактивності, стереотипної поведінки, порушень нічного сну рекомендоване застосування добавки нейроадаптогенної дії з вмістом цитрату магнію і триптофана ввечері. У дітей цієї групи відмічаються виражене зменшення тривоги, дратівливості, емоційної лабільності, гіперактивності та стереотипної поведінки, нормалізація засинання та нічного сну після 30 днів прийому дієтичної добавки з вмістом цитрату магнію і триптофана. Дітям, які мають прояви підвищеної втомлюваності, зниження концентрації уваги та запам'ятовування, затримку розвитку мовлення та когнітивних функцій, астено-невротичний синдром, показане застосування дієтичної добавки нейроадаптогенної дії з вмістом аспарагіна та глютаміну вранці. Терапія з включенням дієтичної добавки нейроадаптогенної дії з вмістом аспарагіна та глютаміну вранці протягом 30 днів сприяє поліпшенню уваги, збільшенню інтересу до занять, покращенню пам'яті та концентрації уваги, мовленнєвих та когнітивних функцій.

Результати досліджень цього розділу представлені у 5 публікаціях [2, 3, 10, 13, 18].

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зростання розповсюдженості розладів нейророзвитку у світі набуло характеру «неінфекційної пандемії» [100, 120]. В останні роки спостерігається різке збільшення частоти розладів аутистичного спектру (РАС) та пов'язаних з ними епілептичних енцефалопатій (ЕЕ) [35, 45, 75, 99]. Так, поширеність ЕЕ, за результатами епідеміологічних досліджень, становить 1:3000-1:2000 дітей [105, 128, 129, 175, 283, 304]. В Україні на сьогодні відсутні офіційні статистичні дані та епідеміологічні дослідження щодо поширеності ЕЕ серед дітей.

Враховуючи початок ЕЕ у ранньому дитинстві з частих фармакорезистентних епілептичних нападів, які призводять до затримки або регресу розвитку, значного зниження якості життя дитини та високий рівень інвалідизації, вивчення їх етіології, клінічних проявів, особливостей перебігу та механізмів формування розладів нейророзвитку є актуальною проблемою сучасної нейропедіатрії.

ЕЕ часто дебютують у перші місяці життя дитини й мають безпосередній вплив на формування когнітивних, мовних та поведінкових розладів старшому віці. Гетерогенність клінічних проявів та патогенетичних механізмів їх реалізації значно ускладнює своєчасну діагностику ЕЕ, що призводить до призначення нераціональної фармакотерапії [19, 40, 61].

Найбільші труднощі в діагностичному аспекті виникають при верифікації ЕЕ у немовлят та дітей раннього віку, враховуючи їх генетичну гетерогенність, та відсутність специфічних клінічних ознак, при цьому єдиним «золотим стандартом» діагностики залишається тривалий відео-ЕЕГ-моніторинг, який залишається нестандартизованим та малодоступним у нашій країні.

ЕЕ в ранньому дитинстві потребують проведення диференціальної діагностики з великою кількістю захворювань різної етіології, які перебігають з частими епілептичними нападами, міжіктальною епілептиформною активністю, а також затримкою або регресом розвитку [64, 272, 287].

Дотепер залишаються невизначеними діагностичні критерії більшості генетичних форм ЕЕ. До кінця не розкриті патогенетичні механізми розвитку епілептичних нападів та епілептиформної активності при різних видах генетичних мутацій та механізми формування когнітивних та комунікативних порушень при ЕЕ.

Важливим аспектом у діагностиці ЕЕ є встановлення комплексу клініко-генетичних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних критеріїв даної патології, що визначатиме тактику лікувально-профілактичних заходів для категорії дітей.

У сучасних умовах стратегія лікування ЕЕ у дітей має бути спрямована на патогенетичні ланки розвитку епілептичних нападів, та при раціональному її застосуванню - мінімізації ризику розвитку негативних наслідків для когнітивних функцій дитини.

Невизначеність єдиних підходів до діагностики та лікування ЕЕ у дітей раннього віку обумовлює проведення даного наукового дослідження.

Таким чином, метою дослідження є підвищення ефективності діагностики та лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку шляхом обґрунтування, розробки і впровадження персоніфікованого діагностично-лікувального алгоритму та прогностичної моделі на підставі комплексного клінічного, нейрофізіологічного, нейровізуалізаційного та генетичного обстеження.

Для досягнення поставленої мети було заплановано виконання наступних завдань:

1. Дослідити особливості етіології та клінічних проявів епілептичних енцефалопатій у дітей, та визначити у них прогностичні маркери розвитку розладів нейророзвитку.

2. Визначити частоту розвитку симптомів розладів аутистичного спектру у дітей з епілептичними енцефалопатіями різного віку в залежності від етіології та клінічних проявів захворювання.

3. Вивчити характер нейрофізіологічних змін головного мозку у дітей з епілептичними енцефалопатіями за даними електроенцефалографії та нічного відео-ЕЕГ-моніторингу та порівняти інформативність цих методів.

4. З'ясувати частоту виявлення та характер структурних змін головного мозку у дітей з епілептичними енцефалопатіями за даними магнітно-резонансної томографії.

5. Оцінити доцільність застосування магнітно-резонансної трактографії для візуалізації трактів білої речовини великих півкуль головного мозку у дітей з епілептичними енцефалопатіями.

6. Визначити інформативність методів генетичного обстеження (повноекзомне секвенування та хромосомний мікроматричний аналіз) в діагностиці епілептичних енцефалопатій у дітей.

7. Розробити алгоритм диференційної діагностики епілептичних енцефалопатій в залежності від їх клінічних особливостей та математичну модель для прогнозування ризику розвитку розладів аутистичного спектру у дітей з епілептичними енцефалопатіями

8. Визначити ефективність таргетної протинападової терапії, розробити комплекс лікувальних заходів, направлених на вторинну профілактику та функціональне відновлення дітей з епілептичними енцефалопатіями.

9. Дослідити частоту та клінічні прояви стрес-індукованих розладів у дітей з епілептичними енцефалопатіями, що проживають на постраждалих від

бойових дій територіях або тимчасово переміщені з них, та розробити шляхи їх корекції.

Дизайном було передбачено проведення відкритого проспективного рандомізованого дослідження госпітальної вибірки. В дослідження було включено 220 дітей з епілептичними нападами, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанными захворюваннями (завідувач – д-р. мед. наук, проф. Л.Г. Кирилова) або звернулись амбулаторно за медичною допомогою до консультативно–діагностичного центру ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» (до серпня 2024 р - ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. Національної академії медичних наук України») у період 2019–2024 рр.

Залежно від особливостей клінічних проявів та віку початку нападів, обстежені діти з позитивними результатами генетичних методів дослідження та підтвердженою генетичною етіологією ЕЕ та РЕЕ були розділені на наступні групи:

а) основна група - 119 дітей з ЕЕ, які мали часті фармакорезистентні епілептичні напади, з дебютом у ранньому віці (до 3 років), які згідно з класифікацією ILAE (2022) були розділені на групи, залежно від віку дебюту епілептичних нападів:

I група – 75 дітей з неонатальними та інфантильними формами ЕЕ, частими фармакорезистентними епілептичними нападами, що дебютували у віці до 1 року;

II група – 44 - дитини з ЕЕ раннього віку, з нападами що дебютували у віці 1-3 роки (n = 44);

б) групу порівняння (III група) склали 38 дітей аналогічного віку з розвитковими та епілептичними енцефалопатіями (РЕЕ) для порівняння

клінічних, генетичних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних показників.

Критеріями включення в дослідження були: вік дитини від 1 місяця до 6 років наявність письмової інформованої згоди батьків (опікунів) дитини на участь дитини у дослідженні; наявність епілептичних нападів в анамнезі або на момент обстеження та/або епілептиформної активності на ЕЕГ; наявність у дитини затримки або регресу розвитку психо-мовних навичок, порушень комунікативних, соціальних, когнітивних функцій та поведінки.

Критерії виключення з дослідження: вік дитини понад 6 років на момент обстеження; відсутність письмової інформованої згоди батьків (опікунів) пацієнта на участь дитини у дослідженні; доброякісні (самообмежувальні форми) епілепсії; гострі інфекційні захворювання на момент проведення дослідження; онкологічні захворювання в анамнезі або на момент проведення дослідження; тяжкий соматичний стан дитини.

Метою першого етапу дослідження було вивчення клінічних, нейрофізіологічних, нейровізуалізаційних та генетичних особливостей дітей раннього віку з епілептичними нападами (ретроспективне та проспективне дослідження госпітальної вибірки)

На другому етапі проведено аналіз клініко–генетичних характеристик та даних інструментальних методів досліджень у дітей раннього віку з генетичними формами епілептичних енцефалопатій (ЕЕ) (проспективне дослідження)

Третій етап дослідження включав розробку та впровадження алгоритму діагностики та прогностичної моделі у дітей раннього віку з ЕЕ (проспективне дослідження)

На четвертому етапі проводилося вивчення ефективності таргетної протинападової терапії у дітей з генетичними формами ЕЕ (проспективне дослідження).

Діагностика ЕЕ та РЕЕ проводилася відповідно до Наказу МОЗ України № 17.04.2014 № 276 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при епілепсіях», рекомендацій ILAE (2022) [64, 251, 271].

Для оцінки біоелектричної активності головного мозку ЕЕГ реєстрували стандартним способом на 16-канальному діагностичному комплексі Спектр+ у складі блоку ЕЕГ сигналів Нейрон-Спектр+. Реєстрація біопотенціалів проводилася за міжнародною системою 10–20 із використанням стандартних активуючих проб: ритмічної фотостимуляції, стандартної проби на відкриття очей, гіпервентиляції протягом 3 хв.

Для вивчення нейрофізіологічних особливостей нічного сну відео-ЕЕГ-моніторинг тривалістю 8 годин проводився на 24-канальному діагностичному комплексі Спектр+ у складі блоку ЕЕГ сигналів Нейрон-Спектр+. Використовувалося розміщення електродів за міжнародною системою 10–20 при скальповій референції проміжку Fz – Cz.

Для виявлення структурних змін головного мозку проводили МРТ головного мозку з використанням магнітно-резонансного томографа Philips Achieva 3,0 Тесла. Магнітно-резонансні зображення головного мозку обстежених дітей отримували за імпульсною методикою HASTE у сагітальній, аксіальній і фронтальній проекціях. Для отримання пошарових зображень головного мозку використовували програмні режими: T1- та T2-зважені зображення в аксіальній, сагітальній та горизонтальній проекціях, аксіальні та коронарні FLAIR послідовності, отримання T1-тонких розрізів (1 мм) у фронтальній площині, косі коронарні T2-зважені зображення гіпокампів.

Для визначення порушень цілісності та структури трактів білої речовини головного мозку проводилася МР-трактографія із застосуванням спін-ехо та ехо-планарної послідовностей. Візуалізацію трактограм проводили за допомогою комп'ютерної програми DSI-Studio. За допомогою 3D–

реконструкції проводилася оцінка основних провідних шляхів головного мозку, визначення показників фракційної анізотропії та середнього коефіцієнту дифузії.

Генетичні дослідження тестування проводилося на базі лабораторії «Ультрагеном» з використанням аналізатора «Thermo Fisher Scientific», що використовує іонну торрентну систему секвенування надпровідників для забезпечення швидкого, масштабованого високопродуктивного секвенування наступного покоління (NGS).

Аналіз ДНК обстежених дітей проводився за технологією секвенування NGS методом парнокінцевого зчитування. Для підготовки використовувалася методика селективного захоплення ділянок ДНК, що відносяться до кодуєчих областей генів з відомим клінічним значенням (клінічний екзом).

Для аналізу застосовано програмне забезпечення версії 11.7 та Ion Reporter (Thermo Fisher Scientific).

Виявлені варіанти аналізували за допомогою бази даних генетичних варіантів ClinVar та інших публічних геномних баз даних. Варіанти класифікували відповідно до стандартів та настанов щодо інтерпретації, встановлених Американським Коледжем Медичної генетики (ACMG).

Хромосомний мікрометричний аналіз проводився методом NGS. В роботі використовували набори реагентів IonReproSeq™ Kit для системи інструментів ThermoFisherIonS5™.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували стандартні методики оцінки достовірності відмінностей у порівнюваних групах, базові статистичні показники, методи параметричного і непараметричного статистичного аналізу. Проводили розрахунок середнього значення (M), похибки середньої арифметичної (m); відносних величин (%). Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками застосовували параметричний аналіз (t-критерій Стюдента) або непараметричний (U-

критерій Манна-Уїтні (U), W-критерій Уїлкоксона). Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали за критерієм Хі квадрат (χ^2) Пірсона. Для оцінки впливу факторів розраховували відношення шансів (ВШ) з визначенням довірчого 95 % інтервалу (ДІ). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена та Кендала. Відмінності вважали достовірними при значенні $p < 0,05$. Відмінність між кількісними показниками у кількох групах оцінювалися за допомогою тесту Крускала-Уолліса. Для прогнозування ризику розвитку симптомів РАС використано метод множинної лінійної регресії (МЛР).

Статистична обробка результатів проводилась із використанням стандартного офісного пакету Microsoft Office та програмного продукту IBM SPSS Statistics 21.

У третьому та четвертому розділах представлено результати генетичних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних методів діагностики в обстежених дітей різних груп та наведено клінічні особливості перебігу окремих нозологічних форм ЕЕ у дітей раннього віку залежно від генетичної етіології та патогенетичних механізмів розвитку нападів.

Етіологічна структура ЕЕ з дебютом у немовлячому віці (група І) представлена патогенними варіантами 33 різних генів, серед яких домінували SCN1A (12,0 %), KCNQ5 (8,0 %), GRIN2B (6,6%), TSC1 (6,6%), CACNA1A (6,6%), KCNQ1 (5,3%), CACNA1H (5,3%), SCN2A (5,3%), FASN (5,3%) та ін.

Частка ЕЕ пов'язаних з порушенням роботи іонних каналів становила 48,0 %, серед яких мутацій натрієвих каналів – 17,3 %, калієвих каналів 14,6 %, кальцієвих каналів - 12,0 %. Високий відсоток дітей з мутаціями, що порушують сигнальні системи клітин (12,0 %) та розвиток нейронів (9,3 %) свідчить про широку розповсюдженість клітинно-опосередкованих механізмів розвитку ЕЕ у немовлят.

За даними відео–ЕЕГ-моніторингу у 28,0 % дітей були виявлені фокальні епілептиформні зміни, у 21,3 % - мультифокальні зміни, у 20,0 % - гіпсаритмія, у 13,3 % - генералізована епілептиформна активність.

За даними МРТ структурні зміни головного мозку виявлені у 86,7 % дітей, в т.ч. вогнищеві зміни у білій речовині - 38,7 % дітей, дифузні зміни білої речовини - 17,3 % атрофічні зміни кори великих півкуль – 14,7 %, вроджені вади розвитку – 13,3 %.

У дітей з групи I середній вік дебюту нападів складав $6,9 \pm 2,6$ міс. У 28,0 % дітей цієї групи епілептичні напади виявлялися вперше при огляді у клініці, а до цього були непомітні батькам дитини хоча клінічна маніфестація нападів відмічалась вже з перших місяців життя, що свідчить про пізні терміни верифікації діагнозу.

II групу склали 44 дитини з початком нападів у віці після 1 року, середній вік на момент обстеження – 14,5 міс.

Розподіл обстежених дітей II групи за етіологією встановив наявність мутацій 28 генів, серед яких переважали MECP2 (11,4 %), DEPDC5 (11,4 %), UBEA3A (6,8 %), SYNGAP1 (6,8 %) та ін. За патогенетичним механізмом розвитку нападів переважали порушення сигнальної трансдукції, взаємодії між клітинами та внутрішньоклітинного сигналіngu - 29,5 %, росту та розвитку нейронів – 22,7 %.

За результатами відео–ЕЕГ-моніторингу під час нічного сну було виявлено наступні міжіктальні зміни на ЕЕГ: фокальні епілептиформні зміни - 40,9 % дітей, генералізована активність – 25,0 %, мультифокальні зміни - 13,6 %.

За даними МРТ структурні зміни головного мозку виявлені у 88,6 % дітей, у т.ч. вроджені вади розвитку – 27,3 %, вогнищеві зміни у сірій речовині - 27,3 %, дифузні зміни білої речовини – 25,0 %, атрофічні зміни кори великих півкуль – 15,9 %.

Результати аналізу анамнестичних даних виявили несприятливий перебіг вагітності у вигляді гестозів 1-ї та 2-ї половини, загрози переривання, загострення соматичних захворювань, які спостерігалися достовірно частіше у матерів в обох групах дослідження (І та ІІ), ніж у матерів дітей групи порівняння (група ІІІ). Так, в даній групі жінок відмічалася вища частота раннього гестозу - 28,9 % (проти 14,7 % в групі І та у 13,6 % в групі ІІ, відповідно, $\chi^2=22,2$; $p<0,001$) та преєклампсії - 18,4 % (5,4% у групі І та 11,4 % - у групі ІІ, $\chi^2=23,2$; $p<0,001$).

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, яка вважається вагомим фактором розвитку епілептичних нападів у дітей, статистично частіше відмічалася у дітей групи порівняння, ніж у дітей з групи І: між ІІІ групою та І групою порівняння – 23,7 % проти 12,0 %; $\chi^2=12,8$; $p<0,001$). Важкі гіпоксично-ішемічні ураження, які б потребували проведення реанімаційних заходів спостерігалися в усіх групах з частотою від 4,0 % (І група) до 13,2 % (ІІІ група). У дітей з групи І частіше мали місце синдроми рухових порушень (20,0 % проти 15,9 % у групі ІІ та 10,5% у групі ІІІ; $\chi^2=13,8$; $p<0,001$) та м'язової гіпотонії (17,3 % проти 13,6 % у групі ІІ та 13,2% у групі ІІІ; $\chi^2=14,4$; $p<0,05$).

Найбільш вагомими факторами ризику розвитку РАС у дітей з групи І були наявність міоклонічних нападів ($RR=1,26$) або інфантильних спазмів ($RR=1,44$), наявність у дитини патогенних мутацій генів, що відповідають за функціонування іонних каналів ($RR=1,32$), переважно натрієвих (17,3 %) та калієвих (14,6 %), а також за роботу синапсів, нейротрансмітерів та рецепторів ($RR=1,5$). Натомість серед дітей з групи ІІ відмічався підвищений ризик розвитку РАС при наявності міоклонічних нападів ($RR=2,47$), атонічних нападів ($RR=2,58$) та абсансів ($RR=2,35$), а також мутацій генів, відповідальних за роботу внутрішньоклітинних сигнальних систем ($RR=1,43$), ріст та розвиток нейронів ($RR=1,45$).

Аналіз анамнестичних даних дозволив виявити позитивну кореляцію між віком виникнення епілептичних нападів та часом появи перших проявів затримки розвитку. У дітей з ЕЕ поява ознаки затримки розвитку відмічалася переважно після дебюту нападів, тобто відмічався регрес розвитку, натомість у дітей з РЕЕ затримка розвитку набагато передувала появі нападів.

Найчастіше дебют нападів у дітей з групи I відмічався у віці до 7 міс (середній вік $6,9 \pm 2,6$ міс) у вигляді, міоклонічних (37,3 %), фокальних клонічних (33,3 %), ГТКН (28,0 %) нападів та інфантильних спазмів (20,0 %). Середній вік перших проявів затримки психо–емоційного розвитку у дітей з групи I становив $7,4 \pm 2,3$ міс. Натомість у 70,4 % дітей групи II дебют нападів відбувався у віці до 18 міс, середній вік дебюту нападів становив $13,5 \pm 3,3$ міс, переважно у вигляді фокальних (50,0 %), міоклонічних (38,6 %) або ГТКН (36,4 %) нападів. Середній вік початку проявів затримки розвитку у дітей групи II становив $14,7 \pm 1,33$. Регрес когнітивних, мовних навичок та поведінки спостерігався у 85,3 % дітей групи I та у 70,5 % (31/44) дітей з групи II. У групі III регрес розвитку відмічався більше ніж у третини дітей (42,1 %, $p < 0,05$).

Клінічні прояви ураження нервової системи частіше відмічалася у дітей з групи I (93,3 % проти 81,8 % у групі II та 68,4 % у групі III; $\chi^2 = 22,2$; $p < 0,01$). У дітей з групи I частіше спостерігалися порушення дрібної моторики (72,2 %), затримка етапів розвитку моторики (58,7 %), м'язова гіпотонія (48,0 %), атаксія (40,0 %). У дітей з групи II характерними клінічними симптомами були порушення дрібної моторики (65,6 %), затримка стато–кінетичного розвитку (47,7 %), м'язова гіпотонія (38,6 %), диспраксія (43,2 %), пірамідна недостатність (36,4 %), косина (25,0 %).

Звертає на себе увагу висока частота коморбідних розладів нейророзвитку у дітей з ЕЕ. Зокрема, частота проявів РАС у віці 24 міс становила 69,3 % серед дітей групи I та 68,2 % у дітей з групи II, загальної

затримки розвитку – відповідно 42,7 % та 31,9 %, затримки мовного розвитку – 17,3 % та 29,5 %.

Характерними симптомами порушень нейророзвитку у дітей з ЕЕ були затримка або регрес розвитку мови (86,7 % у групі I та 77,3 % у групі II), порушення комунікативних функцій (73,3 % та 61,4 %), відсутність вказівного жесту (72,0 % та 61,4 %), відсутність або втрата розуміння мови (70,6 % та 79,5 %).

Для РІЕЕ 1 типу характерними були ранній дебют інфантильних спазмів (до 3 міс), тонусні порушення у вигляді дифузної гіпотонії у поєднанні з патерном «спалах пригнічення на ЕЕГ та наявністю структурних змін на МРТ у вигляді розширення бічних шлуночків, гіпоплазії мозолистого тіла.

Перебіг РІЕЕ 2 типу у обстежених нами дітей відзначався раннім початком (середній вік 4,5 міс) поліморфних рефрактерних нападів, серед яких домінували міоклонічні напади (100,0 %) та ІС (75,0 %), з подальшим розвитком гіпермоторних тонічних спазмів (50 % дітей). У всіх обстежених пацієнтів після 1 року відмічалася тяжка затримка психо–мовного розвитку з формуванням симптомокомплексу РАС (75 % дітей) та Ретт–подібного фенотипу (75 %).

У обстежених дітей з ЕЕ, спричиненою мутаціями гену SCN1A, дебют нападів відбувався переважно у перше півріччя життя (середній вік –

5,6 місяців), з фебрильних (77,8 %) та ГТКН нападів (33,3 %), які після 1 року трансформувалися у міоклонічні (77,8 %), ГТКН напади (66,7 %) та складні абсанси (44,5 %). Перебіг захворювання був тяжчим та резистентність нападів частіше спостерігалася у дівчаток ($p < 0,05$). У дітей з мутаціями гену SCN1A переважала фронтальна локалізація епілептиформної активності (88,9 %).

ЕЕ, зумовлені патогенними мутаціями гену SYNGAP1, характеризувалися вираженою загальною затримкою розвитку, помірними або

тяжкими когнітивними порушеннями з формуванням РАС, генералізованою епілепсією з ГТКН, атонічними та міоклонічними нападами, а також наявною фоточутливістю.

Клінічно перебіг захворювання характеризувався ГТКН нападами (100 %), затримкою психо–моторного розвитку на момент дебюту, з подальшим приєднанням у віці після 1 року міоклонічних та атонічних нападів і формування загальної затримки розвитку з проявами РАС та когнітивною недостатністю. Клінічно виявлялися фенотипи міоклонічно–астатичної епілепсії (66,7 %) та епілептичного міоклонусу повік з абсансами (33,3%).

ЕЕ, зумовлені НДЗ, переважно спостерігалися у дітей з необтяженим перинатальним анамнезом, світлим проміжком нормального розвитку до

12–24 місяців, у яких виникає регрес соціальних, мовних, когнітивних та рухових навичок у поєднанні з мультифокальною або генералізованою епілептиформною активністю. В подальшому, в міру прогресування захворювання, приєднувалася неврологічна симптоматика у вигляді атаксії (NPC1, MECP2), тремору (MECP2, ASPA, ARSA), стереотипних рухів руками (MECP2, ADSL), спастичності (ASPA, ARSA, PKAN), або дистонії (PKAN), а також ГТКН, міоклонічні або абсансні напади, формування мікроцефалії (MECP2, ADSL) або макроцефалії (ASPA). МРТ головного мозку є незамінним методом у діагностиці НДЗ з групи лейкоенцефалопатій, які супроводжуються дифузними атрофічними або мультифокальними змінами білої речовини (ASPA, ARSA, NPS1) або базальних гангліїв (PANK). Водночас, цей метод є малоінформативним при спектрі MECP2–залежних розладів. Завершальним кроком підтвердження клінічних даних є проведення молекулярно–генетичного тестування методом NGS та призначення таргетної терапії у випадку її доступності.

За результатами комплексної оцінки кількісних нейрофізіологічних показників нервової системи, у дітей з ЕЕ, отриманих за допомогою ЕЕГ–

моніторингу, встановлено, що понад 50 % пацієнтів мали фокальні епілептиформні спалахи, та лише близько 30 % – генералізовану пік-хвильову активність.

Майже у третини дітей (26,6 %) з ЕЕ при проведенні рутинної ЕЕГ не виявлялося епілептиформної активності, проте такі зміни були зафіксовані під час нічного відео ЕЕГ-моніторингу, що обґрунтовує доцільність застосування цього методу при обстеженні дітей з даною патологією;

Близько 80 % дітей мали порушення основної активності головного мозку у вигляді дифузної неспецифічної зміни його біоелектричної активності та затримки формування вікових прекурсорів.

У дітей з РЕЕ, згідно з даними ЕЕГ-моніторингу, встановлено наступні зміни біоелектричної активності головного мозку: епілептиформна активність виявлена у 94,7 % дітей, дифузні неспецифічні зміни та затримка формування вікових прекурсорів – у 78,9 %. Альфа-подібний ритм найчастіше реєструвався у центральних відділах мозку. Спостерігалось збільшення частки дельта- та тета- складових активності мозку переважно дифузного характеру, а також високоамплітудних швидких ритмів. Більше ніж у 50 % дітей спостерігалися гіперсинхронні спалахи у тета- діапазоні, переважно білатерально в центральних та лобних частках мозку. Впровадження відео-ЕЕГ-моніторингу нічного сну в рутинну практику діагностики ЕЕ та РЕЕ сприятиме більш точній діагностиці зазначених станів та оптимізації терапії.

Встановлено, що у дітей з ЕЕ та РЕЕ за даними МР-трактографії, спостерігалось зниження показнику ФА та підвищення СКД в усіх досліджуваних трактах білої речовини (дугоподібний та гачкоподібні тракти), мозолистому тілі та таламусах порівняно з референтними значеннями, наведеними у науковій літературі.

У дітей з ЕЕ I та II груп відзначалось значне зниження ФА та підвищення СКД в обох мовних центрах, дугоподібному тракті та правому гачкоподібному

тракті порівняно з дітьми групи III ($p<0,05$). У I групі дітей з ЕЕ відмічалася суттєве зниження ФА у лівому гачкоподібному тракті, коліні та стовбурі МТ порівняно з групами II та III дітей ($p<0,05$). Виявлено підвищення СКД білатерально у гачкоподібних трактах у групах I та II, а також у стовбурі МТ у дітей з групи II ($p<0,05$).

Виявлено, що у більше ніж у 60 % дітей з групи I відмічалася часткова деструкція дугоподібного тракту, а у 70 % – гіпоплазія та деструкція лівого гачкоподібного тракту. У II групі дітей з ЕЕ відзначалася гіпоплазія переднього (63,6 %) та заднього (65,9 %) відділів дугоподібного тракту та правого гачкоподібного тракту (81,8 %).

Серед дітей з групи III більше ніж у 60 % відмічалася аномальне розташування центру Брока та більше ніж у 70 % – аномальне розташування центру Верніке, майже у 80 % – аномальне розташування лівого гачкоподібного тракту.

Виявлені зміни свідчать про порушення структурної цілісності білої речовини у центрах експресивної (центр Брока) і рецептивної мови (центр Верніке) і асоціативних шляхах та сприятимуть оптимізації ранньої діагностики та прогнозування наслідків для розвитку у дітей з ЕЕ та РЕЕ.

Розроблено алгоритм диференційної діагностики ЕЕ та РЕЕ, результати застосування якого показали, що ефективність застосування методу повноекзомного секвенування становить 85,3 % у дітей з ЕЕ, 46,5 % - у дітей з РЕЕ та 57,1 % у дітей з ЕЕ, які мали симптомокомплекс РАС ($p<0,05$). Загальна ефективність методу WES становила 75,3 %, що значно перевищує ефективність каріотипування (20,0 %), дослідження панелей генів (40,0 %) або ХМА (37,8 %).

Ефективність методу ХМА становила 29,6 % у дітей з проявами РАС та когнітивними порушеннями без епілептичних нападів, 23,3 % – у дітей з епілептичними енцефалопатіями та 66,7 % – у дітей з РЕЕ, які мали

симптомокомплекс РАС ($p < 0,05$). Загальна ефективність методу ХМА становила 37,7 %.

Встановлено, що проведення ХМА є значно ефективнішим у групі дітей, в яких було отримано негативні результати WES (44,0 %), ніж у групі дітей, в якій повноекзомне секвенування не проводилося (30,0 %; $p < 0,05$). Отримані результати обґрунтовують застосування WES як діагностичного тесту першої лінії при ЕЕ та РЕЕ, а ХМА – як тесту другої лінії у випадку негативного результату повноекзомного секвенування.

Розроблено регресійну модель прогнозування ризику (з середньою похибкою апроксимації 13,2 % та коефіцієнтом детермінації $R^2 = 0,74$), яка є достовірною у прогнозуванні виникнення клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ та корисною для використання в персоніфікованих підходах до моніторингу стану дітей з ЕЕ, розробці раціональних та диференційованих планів діагностики та лікування, а також подальшого ефективного катамнестичного спостереження в амбулаторних умовах.

Згідно з розробленою моделлю, ризик розвитку клінічних проявів РАС у дітей з ЕЕ підвищується при зменшенні віку початку епілептичних нападів, та зниженні частоти ЗДР за даними ЕЕГ. Збільшення індексу спайк–хвильової епілептиформної активності, частоти та амплітуди епілептиформної активності за даними ЕЕГ, натомість, підвищує ризик розвитку клінічних проявів РАС у віці 24 міс.

При збільшенні показника ФА в передньому відділі дугоподібного тракту (центрі Брока) за даними МРТр, ризик розвитку клінічних проявів РАС збільшується. Натомість, ризик розвитку РАС підвищується при зниженні ФА у центрах Брока та Верніке. Результати проведеного дослідження висвітлено у шостому розділі.

У сьомому розділі висвітлено результати оцінки ефективності удосконалених методів діагностики та лікування ЕЕ у дітей раннього віку.

На першому етапі алгоритм діагностики ЕЕ передбачає верифікацію патологічних змін біоелектричної активності головного мозку шляхом проведення тривалого ЕЕГ–моніторингу, в т.ч. під час нічного сну. Також рекомендовано проведення МР–трактографії з метою визначення стану основних провідних трактів головного мозку як доповнення до стандартного МРТ головного мозку.

Подальшим обов’язковим діагностичним етапом алгоритму є проведення генетичного обстеження з метою диференційного підходу до індивідуалізованого лікування та призначення комплексної протинападової терапії з урахуванням виявлених патогенних мутацій та їх чутливості до окремих ПНП. Враховуючи провідну роль генетичних мутацій у розвитку ЕЕ в ранньому дитинстві, рекомендовано призначення протинападової терапії з урахуванням результатів генетичного обстеження. В ході дослідження було проведено аналіз індивідуально обґрунтованих схем протинападової терапії ЕЕ, які застосовувалися у обстеженій когорті дітей.

У дітей з туберозним склерозом (ТС), викликаним мутаціями у генах TSC1 та TSC2, в схеми протинападової терапії при інфантильних спазмах було включено вігабатрин (50–150 мг/кг на день) у поєднанні з кортикостероїдами (адренкортикотропний гормон 40–60 IU протягом 2 тижнів або преднізолон в середній дозі 7,5 мг/кг/д).

У дітей з мутаціями гена SCN1A використовували комбінацію солей вальпроат в середній дозі 25–60 мг/кг на день в комбінації з леветирацетамом (30–60 мг/кг на день) та клобазамом (0,3–1 мг/кг на день) або топіраматом в дозі 5–10 мг/кг на день. При лікуванні синдрому Драве рекомендовано уникати призначення блокаторів натрієвих каналів (карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин та фенітоїн), які здатні погіршувати перебіг захворювання.

При ЕЕ, пов'язаних з патогенними варіантами ген CACNA1A, та інших кальцієвих каналопатіях, призначалися ПНП, що ефективно блокують кальцієві канали: вігабатрин, ацетазоламід, топірамат, а також комбінацію вальпроату (20-40 мг/кг на день) та леветирацетаму (30-60 мг/кг на день).

У дітей з ЕЕ та РЕЕ, обумовлених мутаціями генів ARX, SCN1A, SCN2A, CACNA1A, CACNA1H, GRIN2B, SZT2, SYNGAP1, DYRK1A, PAFAN1B1, PLCB1, MECP2, CNMA1, IFIH1, ARID1A, KAT6A, ACTB, що супроводжуються ГТКН, атонічно-астатичними та абсансними нападами, в якості таргетної терапії призначався вальпроат в дозі 30–60 мг/кг на день. Необхідно уникати призначення вальпроату при підозрі на наявність у дитини мітохондріальної патології (в т.ч синдромах делеції мітохондріальної ДНК, POLG-асоційованому синдромі Альперса та ін), глутаровій ацидурії, пероксисомних захворювань (хворобі Цельвегера), лізосомних хворобах накопичення (хворобі Німана Піка типу C).

При наявності резистентних міоклонічних епілептичних нападів у дітей з ЕЕ, обумовлених мутаціями генів SCN1A, CACNA1A, GRIN2B, SYNGAP1, DYRK1A, UBE3A, POLG, IFIH1 FMR1, KIF1A, WHSCR1 та ін призначався леветирацетам як препарат таргетної терапії.

Ламотриджин в дозі 3–6 мг/кг/д застосовували переважно додаткову терапію у дітей з судомними та безсудомними формами ЕЕ з фокальними нападами у дітей старше 1 р, а також як препарат таргетної терапії у дітей з мутаціями генів CACNA1H, CLCN4, PAFAN1B1, MECP2, UBE3A, CNTN2, KCNMA1 ARID1A NF1 FMR1 ACTB SHANK3.

В нашому дослідженні показано, що основним критерієм оцінки ефективності лікування дітей з ЕЕ були показники частоти рецидиву такої патології. Так, за результатами дослідження, рецидиви після проведеного лікування зустрічалися у кожної п'ятої дитини з основної групи ($20,00 \pm 2,48$ %), що було в 2,5 рази рідше, ніж у обстежених дітей з групи

порівняння ($40,6 \pm 1,48$ %). Також, важливим показником ефективності лікування епілептичних нападів була тривалість ремісії, яка в основній групі обстежених в середньому склала $5,75 \pm 0,52$ міс, в той час, тоді як у дітей групи порівняння – $3,82 \pm 0,30$ міс ($p < 0,01$).

Крім зазначеного вище, в нашому дослідженні показано, що умови військового стану суттєво впливають на перебіг ЕЕ у дітей. Зокрема, в умовах військового стану у 67,5 % дітей з ЕЕ спостерігалось збільшення частоти епілептичних нападів, що обумовлено підвищеним рівнем стресу, порушенням адаптаційних механізмів та депривацією сну. Виявлено, що 54,1 % дітей не мали своєчасного доступу до необхідних ПНП, що призводить до неконтрольованого прогресування захворювання. Крім того, 33,1 % дітей були позбавлені можливості своєчасно проходити необхідні діагностичні обстеження, через що вчасна корекція терапії ставала ускладненою. Також у 30,6 % дітей спостерігається порушення режиму прийому ліків через високий рівень стресу у батьків або відсутність умов для збереження медичних запасів. Ці фактори підкреслюють вразливість дітей з епілептичними розладами в умовах кризових ситуацій.

Крім медичних та фармакологічних аспектів, в нашому дослідженні виявлено й соціально-психологічні наслідки. Діти з ЕЕ демонструють підвищену частоту стрес-індукованих розладів, таких як тривожність, емоційна нестабільність і труднощі у навчанні. У дослідженні виявлено високу частоту порушень сну у дітей з ЕЕ до початку лікування: у 100 % дітей основної групи та групи порівняння спостерігалися значні труднощі з засинанням, нічні пробудження, парасомнії та денна сонливість. Найбільш поширеними розладами у дітей основної групи були часті пробудження (48,1 %), ранні пробудження (40,7 %), міоклонії сну (59,3 %) та сплутані пробудження (51,9 %). Це підтверджує наявність серйозних проблем зі сном,

пов'язаних із захворюванням та стресом, який діти переживали у зв'язку з дією факторів військового стану.

Після курсу терапії із застосуванням нейроадаптогенної добавки з вмістом цитрату магнію та L-триптофану відзначено значне покращення якості сну. У основній групі частота порушень сну знизилася з 100 % до 32,2 %, а у групі порівняння – з 80,6 % до 27,2 %. Загальний бал за опитувальником Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-A) в основній групі знизився з $42,34 \pm 5,28$ до $22,34 \pm 5,28$ ($p < 0,05$), що свідчить про ефективність застосованої терапії. Найбільше зменшення було відзначено у параметрах труднощів із засинанням ($18,68 \pm 2,16$ до $12,43 \pm 2,16$; $p < 0,05$) та парасомній ($5,76 \pm 2,01$ до $2,76 \pm 2,01$; $p < 0,05$).

Отримані результати дослідження можуть бути використані при створенні спеціалізованих програм підтримки, включаючи психологічну допомогу для дітей та їхніх родин, забезпечення доступу до медикаментів і розробку альтернативних підходів до лікування стрес-індукованих розладів в умовах військового стану.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено новий практичний підхід до вирішення актуальної проблеми сучасної неврології – покращення діагностики та лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку шляхом аналізу спектру їх генетичних причин, встановлення зв'язку між виявленими генетичними мутаціями, особливостями маніфестації та клінічного перебігу, нейрофізіологічними та нейровізуалізаційними показниками змін з боку нервової системи, а також розробки і впровадження алгоритму діагностичних та лікувальних заходів з використанням таргетної протинападової терапії.

1. За результатами проведених досліджень питома вага генетичних мутацій, пов'язаних з розвитком епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку з епілептичними нападами, становила 71,4 %. Доведено, що у 46,8 % дітей з маніфестацією епілептичних нападів на першому році життя причиною є генетичні мутації, пов'язані з функціонуванням іонних каналів, при цьому у більшій частини з них (57,3 %) виявлені мутації 9 генів (SCN1A, KCNQ5, GRIN2B, TSC1, CACNA1A, KCNQ1, CACNA1H, SCN2A, FASN); клінічно маніфестація епілептичних енцефалопатій у таких дітей достовірно частіше проявлялась міоклонічними нападами (37,3 %) або інфантильними спазмами (20,0 %) та супроводжувалася регресом психо–мовного розвитку (85,3 %) і неврологічним дефіцитом (93,3 %), порівняно з дітьми, які мали маніфестацію епілептичних нападів після першого року життя ($p < 0,001$).

2. Встановлено зростання частоти симптомів розладів аутистичного спектру у дітей з епілептичними енцефалопатіями залежно від віку – від 45,3 % у віці 18 місяців до 69,3 % у віці 24 місяців, що достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від показників серед дітей без частих епілептичних нападів (41,1 % та 28,8 %) та свідчить про значний негативний вплив частих епілептичних нападів на когнітивний та соціальний аспекти розвитку дитини;

високий ризик розвитку розладів аутистичного спектру асоціювався з міоклонічними нападами ($RR=1,26$), інфантильними спазмами ($RR=1,44$), генетичними мутаціями, які порушували функціонування іонних каналів ($RR=1,32$), синапсів, нейротрансмітерів та рецепторів ($RR=1,5$).

3. Виявлено генетичні причини розвитку розладів нейророзвитку у дітей з епілептичними енцефалопатіями, а саме: мутації генів, що впливають на функціонування іонних каналів (*SCN1A*, *KCNQ5*, *CACNA1A*, та *SCN2A*) або асоціюються з внутрішньоклітинними сигнальними системами (*TSC1*, *TSC2*, *NPRL3*), змінами у синапсах, нейротрансмітерах і рецепторах (*GRIN2B*, *SYNGAP1*) та пов'язані з формуванням фармакорезистентних міоклонічних нападів (*SCN1A*, *SCN2A*, *KCNQ2*, *GRIN2B*, *SYNGAP1*, *CACNA1A*) та інфантильних спазмів (*TSC1*, *TSC2*, *CDKL5* та *ARX*), що лягло в основу концепції комплексного індивідуалізованого лікування дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями.

4. Нейрофізіологічні методи дозволили встановити, що у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями в 2 рази частіше, ніж у дітей з розвитковими та епілептичними енцефалопатіями, реєструвалися фокальні епілептиформні зміни з домінуванням у лобно–скроневих областях (76,0 % проти 34,2 %; $p<0,05$) та неепілептиформні патологічні патерни на електроенцефалограмі (85,3 % проти 48,4 %; $p<0,05$); нічний відео–ЕЕГ–моніторинг виявив епілептиформні зміни, які не були зареєстровані під час аналогічного обстеження в період неспання, у 63,6 % обстежених, що доводить його високу інформативність та клінічну значущість.

5. Структурні зміни головного мозку, за даними магнітно–резонансної томографії, достовірно частіше відмічалися у дітей з епілептичними енцефалопатіями, ніж у дітей без частих епілептичних нападів (86,7 % та 62,8 % відповідно; $p<0,05$): неспецифічні вогнищеві зміни у білій речовині великих півкуль – 38,7 %, вогнища гліозу у корі великих півкуль – 27,3 %, вроджені вади

розвитку – 27,3 % та дифузні зміни у білій речовині великих півкуль мозку – 25,0 %, аномалії мозолистого тіла – у 21,1 % дітей.

6. Обґрунтовано доцільність додаткового проведення магнітно–резонансної трактографії з оцінкою мовних центрів Брока і Верніке й основних трактів білої речовини великих півкуль головного мозку у дітей з епілептичними енцефалопатіями, що дало можливість встановити у них зниження фракційної анізотропії порівняно з дітьми без частих нападів ($p < 0,01$), в ділянках центрів Брока (0,286 та 0,482 відповідно) і Верніке (0,314 та 0,422) й лівому дугоподібному (0,234 та 0,410) та гачкоподібному (0,291 та 0,412) трактах, що свідчить про зменшення кількості нейронів та мієліну в обстежених областях мозку та є патогенетичним підґрунтям для прогнозу перебігу захворювання та ефективної реабілітації таких дітей.

7. Встановлено високу чутливість (91,9 %), специфічність (85,7 %) та точність (93,4 %) методу повноекзомного секвенування при діагностиці епілептичних енцефалопатій у дітей. Застосування методу повноекзомного секвенування забезпечило встановлення генетичної етіології у 85,3 % дітей з епілептичними енцефалопатіями. В той же час застосування методу хромосомного мікроматричного аналізу дозволило виявити хромосомні аномалії та підтвердити генетичну етіологію у 37,8 % дітей з епілептичними енцефалопатіями ($p < 0,01$). Застосування патогенетично обґрунтованого діагностичного алгоритму у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями дозволило підтвердити їх генетичну етіологію у 71,3 % дітей.

8. Науково обґрунтована та математично доведена високоефективна прогностична модель ризику розвитку розладів аутистичного спектру у дітей з епілептичними енцефалопатіями ($\epsilon = 13,2$; $R^2 = 0,74$) з виділенням найбільш значущих клінічних факторів: вік початку епілептичних нападів ($\beta = -0,08$), індекс спайк–хвильової активності під час повільного сну ($\beta = 0,04$), частота ($\beta = -0,24$) заднього домінантного ритму, частота ($\beta = 1,9$) та амплітуда

епілептиформної активності, фракційна анізотропія (β –11,2) в центрі Брока, фракційна анізотропія (β –4,6) в центрі Верніке (β –16,3).

9. Запропонований концептуально новий лікувальний підхід у дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями з використанням таргетної протинападової терапії дозволив отримати у два рази меншу частоту рецидивів епілептичних нападів (20,0 % та 40,6 % відповідно) та у півтора рази довшу тривалість ремісії (5,75 міс та 3,82 міс) порівняно з традиційним підходом до терапії та виділити найефективніші протинападові препарати для лікування епілептичних енцефалопатій – препарати вальпроєвої кислоти (70,0 %) та леветирацетам (75,5 %). У дітей з туберозним склерозом, викликаним мутаціями у генах TSC1 та TSC2, комбіноване застосування вігабатрину (100–150 мг/кг на день) та кортикостероїдів (адренокортикотропний гормон 40–60 IU протягом 2 тижнів або метилпреднізолон 2–3 мг/кг/д) дозволило досягти кращих результатів в лікуванні інфантильних спазмів, зокрема досягнення ремісії у 86,3 % дітей (порівняно з 55,6 % у дітей, які отримували лише вігабатрин), а також забезпечило середню тривалість ремісії 9,5 міс у порівнянні з 5,5 міс при монотерапії вігабатрином.

10. Встановлено, що серед дітей з епілептичними енцефалопатіями, які проживають на територіях, постраждалих від бойових дій, або були тимчасово переміщені, частота стрес–індукованих розладів досягала 89,3 %. Основними клінічними проявами цих розладів були: збільшення частоти епілептичних нападів (67,5 %) та дестабілізація стану через депривацію сну (63,1 %). При цьому більше ніж у 88,0 % обстежених дітей відмічалися порушення нічного сну серед яких найчастіше відмічалися міоклонії сну (59,3 %), сплутані пробудження (51,9 %) часті пробудження (48,1 %) та ранні пробудження (40,7 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діти, у яких на першому році життя виявлено епілептичні напади міоклонічного характеру або інфантильні спазми, потребують динамічного клініко–неврологічного та нейрофізіологічного моніторингу та складають групу ризику щодо виникнення порушень нейророзвитку та формування у подальшому розладів аутистичного спектру та когнітивних порушень.

2. Патогенетично обґрунтованою профілактикою розвитку розладів нейророзвитку у дітей з епілептичними енцефалопатіями є стратегія, спрямована на своєчасне виявлення міжіктальної епілептиформної активності шляхом тривалого відео–ЕЕГ–моніторингу нічного сну, проведення нейровізуалізації та генетичного тестування з метою призначення персоніфікованого алгоритму лікування.

3. На етапі первинного обстеження дітей з епілептичними енцефалопатіями рекомендовано проводити:

- неврологічний та загальноклінічний огляд, включаючи оцінку стигм дизембріогенезу та огляд шкіри лампою Вуда для виключення клінічних проявів факоматозу;
- тривалий (не менше 8 годин) відео–ЕЕГ–моніторинг, в т.ч. під час неспання, нічного сну та пробудження;
- нейровізуалізацію головного мозку з використанням високопольного МР–томографа (не менше, ніж 1,5 Т) за епілептичним протоколом та проведення МР–трактографії з оцінкою стану основних провідних шляхів білої речовини головного мозку;
- метаболічне та генетичне тестування з використанням запропонованого клініко–діагностичного алгоритму.

4. Для своєчасної діагностики безсудомних форм епілептичних енцефалопатій у дітей з розладами нейророзвитку необхідно проводити

виявлення субклінічних епілептичних нападів та міжіктальної епілептиформної активності в період NREM-сну. З цією метою рекомендовано проведення активного збору анамнезу для виявлення пароксизмальних розладів нічного сну, а також проведення тривалого відео-ЕЕГ-моніторингу нічного сну.

5. У дітей з епілептичними енцефалопатіями, асоційованими з генотипом SCN1A, оптимальним та ефективним таргетним лікуванням є застосування вальпроату та леветирацетаму у комбінації з топіраматом і клобазамом, уникнення призначення блокаторів натрієвих каналів (карбамазепін, ламотриджин та ін.) та запобігання впливу провокуючих напади факторів (гіпертермії та фотостимуляції).

6. Дітям з поєднанням інфантильних спазмів та міоклоній рекомендовано, до отримання результатів генетичного тестування, призначати вігабатрин в дозі 100–150 мг/кг на добу у поєднанні з клоназепамом або кортикостероїдами (2 мг/кг на добу по преднізолону). При виявленні мутацій гену ARX призначати комбінацію вігабатрину та АКТГ, а при мутаціях CDKL5 застосовувати комбінацію вігабатрину та зонісаміду у поєднанні з кортикостероїдами (дексаметазон або преднізолон).

7. Дітям з прогресуючими регресом розвитку та неврологічним дефіцитом, які поєднуються з метаболічними кризами та резистентними міоклонічними нападами, рекомендовано проведення лабораторної та генетичної діагностики мітохондріальних захворювань за запропонованим алгоритмом та уникнення призначення препаратів вальпроату для запобігання розвитку токсичної енцефалопатії або гепатиту.

8. Застосування запропонованого діагностичного алгоритму епілептичних енцефалопатій, включаючи якомога раннє проведення генетичного дослідження методом повноекзомного секвенування, є ефективним способом уточнення етіології розладу з метою своєчасного

призначення таргетної протинападової терапії та попередження формування розладів нейророзвитку.

9. Для попередження розвитку когнітивних порушень та покращення мовних функцій у дітей з епілептичними енцефалопатіями на етапі реабілітації рекомендовано включати до комплексу лікування дієтичну добавку, що містить N–ацетил–L–аспарагінову кислоту.

10. У дітей з епілептичними енцефалопатіями, які мають розлади сну, зумовлені стресогенними чинниками, рекомендовано застосування дієтичних добавок із вмістом цитрату магнію, L–триптофану і рослинними екстрактами, а у дітей з проявами агресії та сенсорних порушень – застосування добавок, що містять аспарагін, глутамін і DL–фосфосерин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Берегела О.В. та ін.(2023). Нейрошкірний меланоз (хвороба Рокітанського) як рідкісна причина епілептичних нападів у педіатричній практиці. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1(93): 87–97; DOI 10.15574/PP.2023.93.87.
2. Антипкін, Ю. Г., Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Горбань, Н. Є. (2023). Порівняльний аналіз поширеності та структури порушень нічного сну в дітей з розладами нейророзвитку під час воєнного і мирного часу. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*, 2(94), 77–90. DOI: 10.15574/PP.2023.94.77
3. Антипкін, Ю.Г., Кирилова, Л.Г., Мірошников, О.О., Юзва, О.О., Берегела, О.В. (2023). Стрес–індуковані розлади в дітей з порушеннями нейророзвитку в період воєнного часу і підходи до їх корекції. *Міжнародний неврологічний журнал*, 19(5), 29–39. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/52998>
4. Антипкін, Ю. Г., Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Юзва, О. О., Сілаєва, Л. Ю., Берегела, О. В. (2021). Пантотенат кіназа–асоційована нейродегенерація (хвороба Галлервордена–Шпатца): клінічні аспекти, діагностика, лікування. *Запорозький медичний журнал*, 23(5), 715–722. DOI: 10.14739/2310-1210.2021.5.222677
5. Антипкін, Ю. Г., Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Юзва, О. О., Ткачук, Л. І. (2019). Мітохондріальні захворювання, викликані мутаціями гена POLG: проблеми диференційної діагностики. *Перинатологія и педиатрия*, 2, 58–66. DOI 10.15574/PP.2019.78.58
6. Бідюк, П.І. Прикладна статистика: навч. посіб. для здобувачів ступеня бакалавра за спеціальностями 122 Комп'ютерні науки, 124 Системний аналіз / П. І. Бідюк, В. Я. Данилов, О. Л. Жиров ; КПІ ім. Ігоря Сікорського. –

Електронні текстові дані (1 файл: 3,44 Мбайт). – Київ : КПП ім. Ігоря Сікорського, 2023. 186с. URL: <https://ela.kpi.ua/handle/123456789/54799>

7. Вакуленко, Ю. (2020). Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): адаптація на українській вибірці. Збірник наукових праць "Проблеми сучасної психології", (48), 35–58. DOI:10.32626/2227-6246.2020-48.35-58

8. Евтушенко, С.К. (2010) Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей Міжнародний неврологічний журнал, 6, 15-26. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2012_6_4

9. Знаменська, Т.К. та ін. (2019) Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих метаболічних декомпенсованих станів у новонароджених зі спадковими хворобами обміну. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 9(3), 64-73. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhpm_2019_9_3_4

10. Кирилова, Л. Г., & Мірошников, О. О. (2020). Диференціальна діагностика синдрому ранньої дитячої нервовості у практиці педіатра. Здоров'я дитини, 15(5), 24–32. Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/49593>

11. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. (2019) Клінічний випадок пероксисомного захворювання зі спектра синдрому Цельвегера. Тези II Національного конгресу «Актуальні питання перинатальної неврології» (17–18 жовтня 2019 р., м. Київ, Україна). Міжнародний неврологічний журнал №8 (110), 2019. Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/48667>

12. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О. (2022). Клінічна оцінка ефективності нейропротекторної терапії в дітей з порушеннями мовленнєвого й когнітивного розвитку. Міжнародний неврологічний журнал, 18(4), 19–25. DOI:10.22141/2224-0713.18.4.2022.954

13. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О. (2020). Рання дитяча нервовість, або невропатія: сучасні підходи до діагностики й лікування. Міжнародний

неврологічний журнал, 16(5), 89–96. Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/49739>

14. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Абатуров, О. Є. (2023). Сучасне лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку: удосконалення прецизійного персоніфікованого напрямку. Український журнал. Здоров'я дитини, 18(5), 7–16. DOI: 10.22141/2224-0551.18.5.2023.1610

15. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Бадюк, В. М., Доленко, О. О. (2023). Клініко–генетичні характеристики дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями та їхня роль у розвитку розладів аутистичного спектра. Сучасна педіатрія. Україна, 4(132), 34–43. DOI: 10.15574/SP.2023.132.34

16. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Берегела, О. В., Бадюк, В. М., Філозоф, М. В., Доленко, О. О., & Бондаренко, Ю. М. (2023). Інноваційна діагностика розладів нейророзвитку в дітей. Український журнал Перинатологія і Педіатрія, 3(95), 71–78. DOI: 10.15574/PP.2023.95.71

17. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Берегела, О. О., Філозоф, М. В. (2022). Комплексна корекція розладів засинання та сну у дітей в умовах воєнного стану. Міжнародний неврологічний журнал, 7, 23–30. DOI: 10.22141/2224-0713.18.7.2022.975

18. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Погребняк, А. Б., & Юзва, О. О. (2019). Епілептичний міоклонус повік з абсансами (синдром Дживонса): огляд літератури й клінічне спостереження. Міжнародний неврологічний журнал, 4, 33–38. DOI: 10.22141/2224-0713.4.106.2019.174049

19. Кирилова, Л. Г., Мірошников, А. А., Юзва, А. А. (2021). Клинико–генетические аспекты нарушений развития речи, ассоциированных с эпилептическими энцефалопатиями и расстройствами аутистического спектра у детей. Педиатрия. Восточная Европа, 9(3), 456–468. DOI: 10.34883/PI.2021.9.3.013

20. Кирилова, Л. Г., Мирошников, А. А., Юзва, А. А. (2021). Когнитивная дезинтеграция как расстройство нейроразвития детского возраста: классификация, диагностика и возможности терапии. Педиатрия. Восточная Европа, 9(1), 63–78. DOI: PI.2021.9.1.006
21. Кирилова, Л. Г., Мирошников, А. А., & Юзва, А. А. (2021). Найбільш поширені розлади сну у дітей та підходи до їх фармакологічної та нефармакологічної корекції. Здоров'я дитини, 16(1), 23–31. Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/50345>
22. Кирилова, Л. Г., Мирошников, А. А., Юзва, А. А. (2019). Оптимизация диагностики расстройств аутистического спектра у детей раннего возраста. Педиатрия. Восточная Европа, 7(2), 229–241.
23. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Юзва, О. О. (2022). Пароксизмальні розлади сну в дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. Сучасна педіатрія. Україна, 5 (125), 76–83. DOI: 10.15574/SP.2022.125.76
24. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Юзва, О. О. (2021). Ранні інфантильні епілептичні енцефалопатії типів 1 та 2: огляд літератури та власне спостереження. Міжнародний неврологічний журнал, 17(4), 89–96. DOI: 10.22141/2224-0713.17.4.2021.237605
25. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Юзва, О. О. (2024). Розвиткові та епілептиформні енцефалопатії в дітей: клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики. Міжнародний неврологічний журнал, 20(2), 61–68. DOI: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1056
26. Кирилова, Л. Г., Мирошников, А. А., Юзва, А. А. (2021). Эпилептические энцефалопатии у детей с расстройствами аутистического спектра: от молекулярно–генетической диагностики до таргетной терапии. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология, 12(2), 249–259. DOI: 10.34883/PI.2021.12.2.006

27. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Юзва, О. О., & Берегела, О. В. (2023). Особливості перебігу епілептичних енцефалопатій, спричинених мутаціями гена SCN1A. Міжнародний неврологічний журнал, 19(4), 99–108. DOI: 10.22141/2224-0713.19.4.2023.1007

28. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Юзва, О. О., Берегела, О. В. (2021). Тривожно–невротичні розлади в дитячому віці: класифікація, діагностика й можливості терапії. Здоров'я дитини, 16(2), 21–26. DOI:10.22141/2224-0713.17.2.2021.229892

29. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Юзва, О. О., Погребняк А.Б. (2024). Нейрофізіологічні особливості нервової системи в дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями за даними ЕЕГ-моніторингу. Сучасна педіатрія. Україна, 3(139), 78–87. DOI: 10.15574/SP.2024.139.78

30. Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Юзва, О. О., Робак К.О., Доленко О.О. (2024). Нейровізуалізаційні особливості нервової системи в дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями за даними МР-трактографії. Сучасна педіатрія. Україна, 2(138), 41–49. DOI: 10.15574/SP.2024.138.41

31. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О. (2021). Повноекзомне секвенування в діагностиці епілептичних енцефалопатій у дітей (Клінічний випадок синдрому Чжу–Токіта–Такенучі–Кім). Матеріали VХ Конгресу педіатрів «Актуальні проблеми педіатрії», Київ, 2021 р. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Липень-вересень 2021 Том14 №1, с.56

32. Кирилова, Л. Г., Юзва, О. О., Мірошников, О. О. (2022). Особливості обміну омега–3/омега–6 жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. Український журнал Перинатологія і педіатрія, 2 (90), 31–38. DOI: 10.15574/PP.2022.90.31

33. Кирилова, Л., Юзва, О.О., Мірошников О.О., Бондаренко, Н.Ю., Берегела, О.В. (2023). Генетичні епілептичні та розвиткові енцефалопатії раннього віку: від симптомів до діагнозу. Неонатологія, хірургія та

перинатальна медицина, 13(1(47)), 45–52. DOI: 10.24061/2413–4260.XIII.1.47.2023.7

34. Літовченко Т.А. (2020). Диференційна діагностика епілепсії та рухових порушень. Укр. мед. часопис, 1 (135), 2020, 2-6. Режим доступу: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-171088-diferentsijna-diagnostika-epilepsiyi-ta-ruhovih-porushen>

35. Марценковський Д.І. (2017). Клінічний поліморфізм та коморбідність психічних розладів у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. Архів психіатрії. 2017, 23 (2), 91-95. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh_2017_23_2_4

36. Мірошников О.О. (2023). Пренатальні, перинатальні та неонатальні фактори ризику народження дітей з епілептичними енцефалопатіями. Український журнал Перинатологія і педіатрія, 4(96), 64–70. DOI: 10.15574/PP.2023.96.64 (Scopus, Q4)

37. Мірошников, О. О. (2023). Прогнозування ризику розвитку розладів аутистичного спектра в дітей з епілептичними енцефалопатіями. Сучасна педіатрія. Україна, 8(136), 42–47. DOI: 10.15574/SP.2023.136.42

38. Мірошников О.О., Берегела О.В., Філозоф М.В. (2022). Нейрошкірний меланоз, як рідкісна причина прогресуючої гідроцефалії (клінічний випадок). Тези за матеріалами: XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (24-25 листопада 2022 р., м. Запоріжжя) – Запоріжжя, 2022. – с.137

39. Рарок О. В. Статистика. Конспект лекцій : навчальний посібник (2017) Кам'янець-Подільський : ФОП Сисин І. Я.,– 202 с. ISBN 978-617-7052-71-4

40. Скрипник Т.О., Макаренко Г. В., Марценковський І.А. (2021). Енцефалопатії з розладами загального розвитку (розладами аутистичного спектра), епілептичними нападами і психотичними симптомами (обговорення клінічних випадків). НейроNews, 2021, 3(124), 28 – 33; НейроNews, 2021, 5(126), 6 – 11.

41. Сухоносова О.Ю., Гасюк Г.І. (2012). Аналіз поширеності епілепсії та захворюваності на неї серед дитячого населення Харківської області [Електронний ресурс]. Міжнародний неврологічний журнал. 2012, 6, 34-36. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2012_6_7
42. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дітей». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.04.2014 № 276, 2014 р. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0276282-14#Text>
43. Цимбалюк, В. І., Антипкін, Ю. Г., Кирилова, Л. Г., Мірошников, О. О., Прокопів, М. М., & Ілляш, Т. І. (2024). Поліморфізм клінічних проявів орфанних захворювань у дітей із мутаціями генів ARID1A та ARID1B. Український журнал Перинатологія і Педіатрія, 1(97), 122–129. DOI: 10.15574/PP.2024.97.122
44. Цимбалюк, В. І., Антипкін, Ю. Г., Кирилова, Л. Г., & Мірошников, О. О. (2024). Проблемні питання орфанних захворювань нервової системи у дітей в умовах воєнного стану. Здоров'я дитини, 19(6), 368–374. DOI: 10.22141/2224-0551.19.6.2024.1741
45. Aaberg, K. M., Gunnes, N., Bakken, I. J., Lund Søråas, C., Berntsen, A., et al. (2017). Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*, 139(5), e20163908. DOI:10.1542/peds.2016-3908
46. Al Backer N. B. (2016). Correlation between Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) and Childhood Autism Rating Scale (CARS) in the evaluation of autism spectrum disorder. *Sudanese journal of paediatrics*, 16(1), 17–22. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5025928/>
47. Al-Banji, M.H., Zahr, D.K., & Jan, M.M. (2015). Lennox-Gastaut syndrome. Management update. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, 20(3), 207–212. DOI:10.17712/nsj.2015.3.20140677

48. AlSaif, S., Umair, M., & Alfadhel, M. (2019). Biallelic SCN2A Gene Mutation Causing Early Infantile Epileptic Encephalopathy: Case Report and Review. *Journal of central nervous system disease*, 11, 1179573519849938. DOI: 10.1177/1179573519849938
49. Almannai, M., Al Mahmoud, R. A., Mekki, M., & El-Hattab, A. W. (2021). Metabolic Seizures. *Frontiers in neurology*, 12, 640371. DOI: 10.3389/fneur.2021.640371
50. Alyoubi, R. A., Daghistani, R. K., Albogmi, A. M., Alshahrany, T. A., AlAhmed, A. B., et al. (2023). The Spectrum of MRI and Electrographic Findings in Pediatric Patients With Seizures: A Retrospective Tertiary Care Center Study. *Cureus*, 15(3), e35851. DOI:10.7759/cureus.35851
51. Amrutkar CV, Riel-Romero RM. Lennox Gastaut Syndrome. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532965/>
52. Antiepileptic treatment for anti-NMDA receptor encephalitis: the need for video-EEG monitoring / N. Dericioglu, A. Vural, P. Acar [et al.]. *Epileptic Disorders*. 2013, 15 (4), 166–170. URL: https://www.jle.com/fr/revues/epd/e-docs/antiepileptic_treatment_for_anti_nmda_receptor_encephalitis_the_need_for_video_eeg_monitoring_297123/article.phtml
53. Arican, P., Gencpinar, P., Olgac Dundar, N., & Tekgul, H. (2021). Electrical Status Epilepticus During Slow-wave Sleep (ESES): Current Perspectives. *Journal of pediatric neurosciences*, 16(2), 91–96. DOI: 10.4103/jpn.JPN_137_20
54. Aronica, E., Specchio, N., Luinenburg, M. J., & Curatolo, P. (2023). Epileptogenesis in tuberous sclerosis complex-related developmental and epileptic encephalopathy. *Brain : a journal of neurology*, 146(7), 2694–2710. DOI: 10.1093/brain/awad048
55. Asadi-Pooya A. A. (2018). Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society*

and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 39(3), 403–414. DOI: 10.1007/s10072-017-3188-y

56. Avgeris, S., Fostira, F., Vagena, A., Ninios, Y., Delimitsou, A., et al. (2017). Mutational analysis of TSC1 and TSC2 genes in Tuberous Sclerosis Complex patients from Greece. *Scientific reports*, 7(1), 16697. DOI: 10.1038/s41598-017-16988-w

57. Balestrini, S., & Sisodiya, S.M. (2017). Treatment of Epileptic Encephalopathies. *Current pharmaceutical design*, 23(37), 5667–5690. DOI: 10.2174/1381612823666170809115827

58. Bar, C.; Barcia, G.; Jennesson, M.; Le Guyader, G.; Schneider, A.; et al. (2020). Expanding the genetic and phenotypic relevance of KCNB1 variants in developmental and epileptic encephalopathies: 27 new patients and overview of the literature. *Hum. Mutat.* 2020, 41, 69–80. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.23915>

59. Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, Gazula VR, Brown MR, Langouet M, et al. (2012). De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. *Nat Genet.* 2012, 44, 1255–9. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3687547/>

60. Barkovich, A. J., Guerrini, R., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D., & Dobyns, W. B. (2012). A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain: a journal of neurology*, 135(Pt 5), 1348–1369. DOI: 10.1093/brain/aws019

61. Bartolini E. (2021). Inherited Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurology international*, 13(4), 555–568. DOI: 10.3390/neurolint13040055

62. Bashiri, F. A., Al-Sehemi, M. A., Hamad, M. H., Alshammari, N. R., Aljumah, M. A., Kentab, A., & Salih, M. A. (2021). Neurodevelopmental and epilepsy outcomes of patients with infantile spasms treated in a tertiary care

center. *Neurosciences* (Riyadh, Saudi Arabia), 26(1), 21–25. DOI: 10.17712/nsj.2021.1.20200087

63. Battaglia, A., Doccini, V., Bernardini, L., Novelli, A., Loddo, S., et al. (2013). Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 17(6), 589–599. DOI: 10.1016/j.ejpn.2013.04.010

64. Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676–685. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x

65. Berg, A. T., Levy, S. R., & Testa, F. M. (2018). Evolution and course of early life developmental encephalopathic epilepsies: Focus on Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 59(11), 2096–2105. DOI: 10.1111/epi.14569

66. Bermeo-Ovalle A. (2018). Cognitive Problems in Epilepsy: Are Interictal Epileptiform Discharges to Blame?. *Epilepsy currents*, 18(1), 31–32. DOI:10.5698/1535-7597.18.1.31

67. Bernasconi, A., Cendes, F., Theodore, W., Gill, R. S., Koepp, M., et al. (2019). Response to commentary on recommendations for the use of structural MRI in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the ILAE Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*, 60(10), 2143–2144. DOI:10.1111/epi.16324

68. Bitta, M., Kariuki, S. M., Abubakar, A., & Newton, C. R. J. C. (2017). Burden of neurodevelopmental disorders in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Wellcome open research*, 2, 121. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.13540.3

69. Bonekamp D, Nagae LM, Degaonkar M, Matson M, Abdalla WM, et al. (2007). Diffusion tensor imaging in children and adolescents: reproducibility,

hemispheric, and age-related differences. *Neuroimage*. 2007 Jan 15;34(2):733-42. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.020.

70. Bourgeois BF, Douglass LM, Sankar R. (2014). Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia*. 2014 Sep;55 Suppl 4:4-9. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12567>

71. Brackowski, M., Soszyński, D., Sierakowska, A., Brackowski, R., Kufel, K., & Łabuz-Roszak, B. (2023). Autoimmune Encephalitis with Antibodies: Anti-NMDAR, Anti-AMPA, Anti-GQ1b, Anti-DPPX, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, Anti-RI, Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-CV2 and Anti-GABAAR, in the Course of Psychoses, Neoplastic Diseases, and Paraneoplastic Syndromes. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(15), 2589. DOI:10.3390/diagnostics13152589

72. Brazzo, D., Pera, M. C., Fasce, M., Papalia, G., Balottin, U., & Veggiotti, P. (2012). Epileptic Encephalopathies with Status Epilepticus during Sleep: New Techniques for Understanding Pathophysiology and Therapeutic Options. *Epilepsy research and treatment*, 2012, 642725. DOI: 10.1155/2012/642725

73. Britton JW, Frey LC, Hopp JLet al., authors; St. Louis EK, Frey LC, editors. *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants* [Internet]. Chicago: American Epilepsy Society; 2016. The Developmental EEG: Premature, Neonatal, Infant, and Children. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390356/>

74. Camfield P. R. (2011). Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 52 Suppl 5, 3–9. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x

75. Camfield, P., & Camfield, C. (2015). Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 17(2), 117–123. DOI: 10.1684/epd.2015.0736

76. Cardenal-Muñoz, E., Auvin, S., Villanueva, V., Cross, J. H., Zuberi, S. M. (2022). Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for

treatment planning in Europe. *Epilepsia open*, 7(1), 11–26. DOI: 10.1002/epi4.12569

77. Catterall W. A. (2018). Dravet Syndrome: A Sodium Channel Interneuronopathy. *Current opinion in physiology*, 2, 42–50. DOI: 10.1016/j.cophys.2017.12.007

78. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2012). Good laboratory practices for biochemical genetic testing and newborn screening for inherited metabolic disorders. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 61(RR-2), 1–44.

79. Cetica V, Chiari S, Mei D, Parrini E, Grisotto L, Marini C, et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology*. 2017;88 (11):1037–44. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003716

80. Chang, Y. T., Hong, S. Y., Lin, W. D., Lin, C. H., Lin, S. S. (2023). Genetic Testing in Children with Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Review of Advances in Epilepsy Genomics. *Children (Basel, Switzerland)*, 10(3), 556. DOI: 10.3390/children10030556

81. Chavan, S. S., Pavlov, V. A., & Tracey, K. J. (2017). Mechanisms and Therapeutic Relevance of Neuro-immune Communication. *Immunity*, 46(6), 927–942. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.008

82. Chen, W. L., & Mefford, H. C. (2021). Diagnostic Considerations in the Epilepsies-Testing Strategies, Test Type Advantages, and Limitations. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 18(3), 1468–1477. DOI: 10.1007/s13311-021-01121-7

83. Claire S. Leblond, Thuy-Linh Le, Simon Malesys, Freddy Cliquet, Anne-Claude Tabet, et al. (2021). Operative list of genes associated with autism and neurodevelopmental disorders based on database review. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2021, 113, pp.103623. DOI: 10.1016/j.mcn.2021.103623

84. Common Epilepsy Pitfalls Case-Based Learning , pp. 66 – 96. DOI: 10.1017/9780511845796.006[Opens in a new window]Publisher: Cambridge University Press Print publication year: 2018

85. Connolly M. B. (2016). Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 43 Suppl 3, S3–S8. DOI: 10.1017/cjn.2016.243

86. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. (1995). Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia*. 1995;36:1017–24. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb00961.x.

87. Coppola G. (2009). Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl 5):49–51. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02121.x.

88. Corominas, J., Smeekens, S. P., Nelen, M. R., Yntema, H. G., Kamsteeg, E. J. (2022). Clinical exome sequencing-Mistakes and caveats. *Human mutation*, 43(8), 1041–1055. DOI: 10.1002/humu.24360

89. Corrales-Hernández, M. G., Villarroel-Hagemann, S. K., Mendoza-Rodelo, I. E., Palacios-Sánchez, L., Gaviria-Carrillo, M. et al.(2023). Development of Antiepileptic Drugs throughout History: From Serendipity to Artificial Intelligence. *Biomedicines*, 11(6), 1632. DOI: 10.3390/biomedicines11061632

90. Coughlin CR 2nd, Swanson MA, Spector E, Meeks NJL, Kronquist KE, Aslamy M, et al. (2019). The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: a common epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42:353–61. DOI: 10.1002/jimd.12045.

91. Coughlin, C. R., 2nd, Tseng, L. A., Abdenur, J. E., Ashmore, C., Boemer, F., et al. (2021). Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoadipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*, 44(1), 178–192. DOI: 10.1002/jimd.12332

92. Covanis A. (2012). Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes). *Epilepsia*, 53 Suppl 4, 114–126. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03621.x
93. Cárcamo, B., Masotto, B., Baquero-Vaquer, A., Ceballos-Saenz, D., & Zapata-Aldana, E. (2022). "Cancer in ARID1A-Coffin-Siris syndrome: Review and report of a child with hepatoblastoma". *European journal of medical genetics*, 65(11), 104600. DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104600
94. Ćirović, M., Jeličić, L., Maksimović, S., Fatić, S., Marisavljević, M., et al. (2023). EEG Correlates of Cognitive Functions in a Child with ASD and White Matter Signal Abnormalities: A Case Report with Two-and-a-Half-Year Follow-Up. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 13(18), 2878. DOI: 10.3390/diagnostics13182878
95. Dalen Meurs-van der Schoor, C., van Weissenbruch, M., van Kempen, M., Bugiani, M., Aronica, E., et al. (2014). Severe Neonatal Epileptic Encephalopathy and KCNQ2 Mutation: Neuropathological Substrate?. *Frontiers in pediatrics*, 2, 136. DOI: 10.3389/fped.2014.00136.
96. Davis, A. S., Hintz, S. R., Van Meurs, K. P., Li, L., Das, A., et al. & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2010). Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *The Journal of pediatrics*, 157(5), 720–5.e52. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.04.065
97. Dedek, K.; Fusco, L.; Teloy, N.; Steinlein, O.K. (2003). Neonatal convulsions and epileptic encephalopathy in an Italian family with a missense mutation in the fifth transmembrane region of KCNQ2. *Epilepsy Res.* 2003, 54, 21–27. DOI: 10.1016/s0920-1211(03)00037-8
98. Depienne C, Gourfinkel-An I, Baulac S, et al. (2012). Genes in infantile epileptic encephalopathies. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Table 1, Main etiologies

of epileptic encephalopathies. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98182/table/depienne.t1/>

99. Dharmadhikari, A. S., & Sinha, V. K. (2017). Psychiatric Comorbidity in Children with Epilepsy: A Cross-sectional 5 Years Rural Prevalence Study. *Journal of neurosciences in rural practice*, 8(2), 179–184. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp_487_16

100. Diamond, G., & Merrick, J. (2022). Editorial: Children's neurodevelopment in the post-COVID era: From hospital to community. *Frontiers in pediatrics*, 10, 976884. DOI: 10.3389/fped.2022.976884

101. Ding, J., Wang, L., Jin, Z., Qiang, Y., Li, W., et al. (2022). Do All Roads Lead to Rome? Genes Causing Dravet Syndrome and Dravet Syndrome-Like Phenotypes. *Frontiers in neurology*, 13, 832380. DOI: 10.3389/fneur.2022.832380

102. Djukic A, Lado FA, Shinnar S, Moshe SL. (2006). Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other? *Epilepsy Res.* 2006;70(Suppl 1):S68–76. 86. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2005.11.022

103. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Cokar O, Guerrini R, et al. (2019). Dravet syndrome (previously severe myoclonic epilepsy in infancy). In: Bureau M, Genton P, Delgado-Escueta A, Dravet C, Guerrini R, Tassinari CA, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 6th ed. France: John Libbey Eurotext; 2019. p. 139–72

104. Dravet C. (2000). Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl 9):7. 150. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb02210.x.

105. Eltze CM, Chong WK, Cox T, Whitney A, Cortina-Borja M, Chin RFM, et al. (2013). A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. *Epilepsia*. 2013;54:437–45. DOI: 10.1111/epi.12046.

106. *Epilepsies in children, young people and adults*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Apr 27. PMID: 35700280. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581165/>

107. Fan, H. C., Yang, M. T., Lin, L. C., Chiang, K. L., & Chen, C. M. (2023). Clinical and Genetic Features of Dravet Syndrome: A Prime Example of the Role of Precision Medicine in Genetic Epilepsy. *International journal of molecular sciences*, 25(1), 31. DOI: 10.3390/ijms25010031
108. Faulkner, M. A., & Tolman, J. A. (2011). Safety and efficacy of vigabatrin for the treatment of infantile spasms. *Journal of central nervous system disease*, 3, 199–207. DOI: 10.4137/JCNSD.S6371
109. Ferreira, C. R., Rahman, S., Keller, M., Zschocke, J., & ICIMD Advisory Group (2021). An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *Journal of inherited metabolic disease*, 44(1), 164–177. DOI: 10.1002/jimd.12348
110. Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., et al. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58(4), 531–542. DOI: 10.1111/epi.13671
111. Fois A. (2010). Infantile spasms: review of the literature and personal experience. *Italian journal of pediatrics*, 36, 15. DOI: 10.1186/1824-7288-36-15
112. Furqan M. (2023). Trofinetide-a new chapter in rett syndrome's treatment. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1284035. DOI: 10.3389/fphar.2023.1284035
113. FuscoL, PachatzC, DiCapuaM,VigevanoF. (2001).Video/EEG aspects of early-infantile epileptic encephalopathy with suppressionbursts (Ohtahara syndrome). *Brain Dev.* 2001;23:708–14. DOI: 10.1016/s0387-7604(01)00280-7
114. Gajdoš, M., Říha, P., Kojan, M., Doležalová, I., Mutsaerts, H. J. M. M., Petr, J., & Rektor, I. (2021). Epileptogenic zone detection in MRI negative epilepsy using adaptive thresholding of arterial spin labeling data. *Scientific reports*, 11(1), 10904. DOI: 10.1038/s41598-021-89774-4
115. Gao, C., Zabielska, B., Jiao, F., Mei, D., Wang, X., Kotulska, K., & Jozwiak, S. (2023). Subependymal Giant Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis

Complex-Current Views on Their Pathogenesis and Management. *Journal of clinical medicine*, 12(3), 956. DOI: 10.3390/jcm12030956

116. Gospe SM Jr. Pyridoxine-Dependent Epilepsy – ALDH7A1. 2001 Dec 7 [Updated 2022 Sep 22]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1486/>

117. Guerrini, R., Balestrini, S., Wirrell, E. C., & Walker, M. C. (2021). Monogenic Epilepsies: Disease Mechanisms, Clinical Phenotypes, and Targeted Therapies. *Neurology*, 97(17), 817–831. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012744

118. Guerrini, R., Conti, V., Mantegazza, M., Balestrini, S., Galanopoulou, A. S., & Benfenati, F. (2023). Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiological reviews*, 103(1), 433–513. DOI: 10.1152/physrev.00063.2021

119. Guerrini, R., Striano, P., Catarino, C., & Sisodiya, S. M. (2011). Neuroimaging and neuropathology of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52 Suppl 2, 30–34. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.02998.x

120. Guller, B., Yaylaci, F., & Eyuboglu, D. (2021). Those in the shadow of the pandemic: impacts of the COVID-19 outbreak on the mental health of children with neurodevelopmental disorders and their parents. *International journal of developmental disabilities*, 68(6), 943–955. DOI: 10.1080/20473869.2021.1930827

121. Guo, M., Xie, P., Liu, S., Luan, G., & Li, T. (2023). Epilepsy and Autism Spectrum Disorder (ASD): The Underlying Mechanisms and Therapy Targets Related to Adenosine. *Current neuropharmacology*, 21(1), 54–66. DOI: 10.2174/1570159X20666220706100136

122. Hakulinen, U., Brander, A., Ryymin, P. et al. (2012). Repeatability and variation of region-of-interest methods using quantitative diffusion tensor MR imaging of the brain. *BMC Med Imaging* 12, 30 (2012). DOI: 10.1186/1471-2342-12-30

123. Hamano, S. I., Nagai, T., Matsuura, R., Hirata, Y., Ikemoto, S., et al. (2018). Treatment of infantile spasms by pediatric neurologists in Japan. *Brain & development*, 40(8), 685–692. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.04.006
124. Hamdan F.F., Myers C.T., Cossette P. et al. (2017). High rate of recurrent de novo mutations in developmental and epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet* 2017;101(5):664–85. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.008
125. Hameed S, Tadi P. Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers. [Updated 2023 Jul 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555923/>
126. Hao, M., Li, L., Zhang, H., Li, L., Liu, R., & Yu, Y. (2020). The difference between karyotype analysis and chromosome microarray for mosaicism of aneuploid chromosomes in prenatal diagnosis. *Journal of clinical laboratory analysis*, 34(12), e23514. DOI: 10.1002/jcla.23514
127. Helbig, I., von Deimling, M., & Marsh, E. D. (2017). Epileptic Encephalopathies as Neurodegenerative Disorders. *Advances in neurobiology*, 15, 295–315. DOI: 10.1007/978-3-319-57193-5_11
128. Howell KB, Eggers S, Dalziel K, Riseley J, Mandelstam S, Myers CT, et al. (2018). A population-based cost-effectiveness study of early genetic testing in severe epilepsies of infancy. *Epilepsia*. 2018;59(6):1177–87. DOI: 10.1111/epi.14087.
129. Howell KB, Freeman JL, Mackay MT, Fahey MC, Archer J, Berkovic SF, et al. (2021). The severe epilepsy syndromes of infancy: a population-based study. *Epilepsia*. 2021;62:358–70. DOI: 10.1111/epi.16810.
130. Hrdlicka, M., Sanda, J., Urbanek, T., Kudr, M., Dudova, I., et al. (2019). Diffusion Tensor Imaging And Tractography In Autistic, Dysphasic, And Healthy Control Children. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 2843–2852. DOI: 10.2147/NDT.S219545

131. Hussain S. A. (2018). Epileptic Encephalopathies. *Continuum* (Minneapolis, Minn.), 24(1, Child Neurology), 171–185. DOI: 10.1212/CON.0000000000000558
132. Hussain, S. A., Schmid, E., Peters, J. M., Goyal, M., Bebin, E. M., et al. & Tuberous Sclerosis Complex Autism Center of Excellence Network (2018). High vigabatrin dosage is associated with lower risk of infantile spasms relapse among children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy research*, 148, 1–7. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.09.016
133. Hwang, S. K., & Kwon, S. (2015). Early-onset epileptic encephalopathies and the diagnostic approach to underlying causes. *Korean journal of pediatrics*, 58(11), 407–414. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.11.407
134. Hyland P, Murphy J, Shevlin M, Vallières F, McElroy E, et al. (2017). Variation in post-traumatic response: the role of trauma type in predicting ICD-11 PTSD and CPTSD symptoms. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* . 2017;52:727–736. DOI: 10.1007/s00127-017-1350-8
135. Iskandar, K., Herini, E. S., Triono, A., Hadiyanto, M. L., Nugrahanto, A. P., & Gunadi (2023). Phenotypes of a female patient with novel de novo frameshift ARX variant identified by whole-exome sequencing: a case report. *Annals of medicine and surgery* (2012), 85(2), 236–241. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000197
136. Jaber, D., Gitiaux, C., Blesson, S., Marguet, F., Buard, D., et al. (2021). De novo mutations of SCN1A are responsible for arthrogryposis broadening the SCN1A-related phenotypes. *Journal of medical genetics*, 58(11), 737–742. DOI: 10.1136/jmedgenet-2020-107166
137. Jain, P., Sharma, S., & Tripathi, M. (2013). Diagnosis and management of epileptic encephalopathies in children. *Epilepsy research and treatment*, 2013, 501981. DOI: 10.1155/2013/501981

138. Jakimiec, M., Paprocka, J., & Śmigiel, R. (2020). CDKL5 Deficiency Disorder-A Complex Epileptic Encephalopathy. *Brain sciences*, 10(2), 107. DOI: 10.3390/brainsci10020107
139. Japaridze, N., Muthuraman, M., Dierck, C., von Spiczak, S., Boor, R., et al. (2016). Neuronal networks in epileptic encephalopathies with CSWS. *Epilepsia*, 57(8), 1245–1255. DOI: 10.1111/epi.13428
140. Jha, K., Kumar, T., Zabihullah, M., Kumar, Y., Kumar, R., & Mishra, A. (2023). The Electroencephalographic Characterization of Hypsarrhythmia in Older Pediatric Population With Epilepsy Using Computer-Added Quantitative Methods. *Cureus*, 15(2), e34586. DOI: 10.7759/cureus.34586
141. Jiang, C. C., Lin, L. S., Long, S., Ke, X. Y., Fukunaga, K., Lu, Y. M., & Han, F. (2022). Signalling pathways in autism spectrum disorder: mechanisms and therapeutic implications. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 229. DOI: 10.1038/s41392-022-01081-0
142. Jozwiak, S., Słowińska, M., Borkowska, J., Sadowski, K., Łojczyk, B., et al. (2019). Preventive Antiepileptic Treatment in Tuberous Sclerosis Complex: A Long-Term, Prospective Trial. *Pediatric neurology*, 101, 18–25. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.008
143. Kabat, J., & Król, P. (2012). Focal cortical dysplasia - review. *Polish journal of radiology*, 77(2), 35–43. DOI: 10.12659/pjr.882968
144. Kaminiów, K., Pająk, M., Pająk, R., & Paprocka, J. (2021). Pyridoxine-Dependent Epilepsy and Antiquitin Deficiency Resulting in Neonatal-Onset Refractory Seizures. *Brain sciences*, 12(1), 65. DOI: 10.3390/brainsci12010065
145. Kane, N., Acharya, J., Benickzy, S., Caboclo, L., Finnigan, S., et al. (2017). A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clinical neurophysiology practice*, 2, 170–185. DOI: 10.1016/j.cnp.2017.07.002

146. Karataş, K., Tan, H., & Baysal, Şenay G. (2021). Clinical, neuroimaging and developmental outcomes of West syndrome. *International Neurological Journal*, 17(3), 5–11. DOI: 10.22141/2224-0713.17.3.2021.231566
147. Kaushik, J. S., & Farmania, R. (2018). Electroencephalography in Pediatric Epilepsy. *Indian pediatrics*, 55(10), 893–901. PMID: 30426956. URL: <https://www.indianpediatrics.net/oct2018/893.pdf>
148. Khan S, Al Baradie R. (2012). Epileptic encephalopathies: an overview. *Epilepsy Res Treat*. 2012. 2012:403592.
149. Kim, K. T., Kim, D. W., Yang, K. I., Lee, S. T., Byun, J. I., et al. & Drug Committee of Korean Epilepsy Society (2020). Refining General Principles of Antiepileptic Drug Treatments for Epilepsy. *Journal of clinical neurology* (Seoul, Korea), 16(3), 383–389. DOI: 10.3988/jcn.2020.16.3.383
150. Kim, K. T., Roh, Y. N., Cho, N. H., & Jeon, J. C. (2021). Clinical Correlates of Frontal Intermittent Rhythmic Delta Activity Without Structural Brain Lesion. *Clinical EEG and neuroscience*, 52(1), 69–73. DOI: 10.1177/1550059420922741
151. Kimiwada T, Juhász C, Makki M, Muzik O, Chugani DC, et al. (2006). Hippocampal and thalamic diffusion abnormalities in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Jan;47(1):167-75. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00383.x.
152. Klepper, J., Akman, C., Armeno, M., Auvin, S., Cervenka, M., et al. (2020). Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia open*, 5(3), 354–365. DOI: 10.1002/epi4.12414
153. Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, Benke TA, Cross JH, et al. & Marigold Trial Group. (2022). Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2022 May;21(5):417-427. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00077-1. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022 Jul;21(7):e7. PMID: 35429480.

154. Kolic, I., Radic Nisevic, J., Vlasic Cicvaric, I., Butorac Ahel, I., Lah Tomulic, K., et al. (2021). GLUT1 Deficiency Syndrome-Early Treatment Maintains Cognitive Development? (Literature Review and Case Report). *Genes*, 12(9), 1379. DOI: 10.3390/genes12091379

155. Kotagal P. (2017). Should You Use ACTH or Vigabatrin for Infantile Spasms? Or Why Not Use Both Together?. *Epilepsy currents*, 17(5), 285–287. DOI: 10.5698/1535-7597.17.5.285

156. Koutroumanidis, M., Arzimanoglou, A., Caraballo, R., Goyal, S., Kaminska, A., et al. (2017). The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 19(3), 233–298. DOI: 10.1684/epd.2017.0935

157. Krey, I., Platzer, K., Esterhuizen, A., Berkovic, S. F., Helbig, I., et al. (2022). Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 24(5), 765–786. DOI: 10.1684/epd.2022.1448

158. Kuratani, J., Pearl, P. L., Sullivan, L., Riel-Romero, R. M., Cheek, J., et al. (2016). American Clinical Neurophysiology Society Guideline 5: Minimum Technical Standards for Pediatric Electroencephalography. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 33(4), 320–323. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000321

159. Kwong, A. K., Chu, V. L., Rodenburg, R. J. T., Smeitink, J., & Fung, C. W. (2019). ARX-associated infantile epileptic-dyskinetic encephalopathy with responsiveness to valproate for controlling seizures and reduced activity of muscle mitochondrial complex IV. *Brain & development*, 41(10), 883–887. DOI: 10.1016/j.braindev.2019.07.003

160. Köhling, R., & Wolfart, J. (2016). Potassium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(5), a022871. DOI: 10.1101/cshperspect.a022871

161. Laccetta, G., Fiori, S., Giampietri, M., Ferrari, A., Cetica, V., et al. (2019). A de novo KCNQ2 Gene Mutation Associated With Non-familial Early Onset Seizures: Case Report and Revision of Literature Data. *Frontiers in pediatrics*, 7, 348. DOI: 10.3389/fped.2019.00348
162. Ladd, M. E., Bachert, P., Meyerspeer, M., Moser, E., Nagel, A. M., et al. (2018). Pros and cons of ultra-high-field MRI/MRS for human application. *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy*, 109, 1–50. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2018.06.001
163. Lado, F. A., Rubboli, G., Capovilla, G., Avanzini, G., & Moshé, S. L. (2013). Pathophysiology of epileptic encephalopathies. *Epilepsia*, 54 Suppl 8(0 8), 6–13. DOI: 10.1111/epi.12417
164. Lalonde, E., Rentas, S., Lin, F., Dulik, M. C., Skraban, C. M., & Spinner, N. B. (2020). Genomic Diagnosis for Pediatric Disorders: Revolution and Evolution. *Frontiers in pediatrics*, 8, 373. DOI: 10.3389/fped.2020.00373
165. Lancaster E. (2016). The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 12(1), 1–13. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.1.1
166. LeBourgeois MK, Dean DC, Deoni SCL, Kohler M, Kurth S. A simple sleep EEG marker in childhood predicts brain myelin 3.5 years later. *Neuroimage*. 2019 Oct 1;199:342-350. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.05.072.
167. Lee, M. J., Kim, H. D., Lee, J. S., Kim, D. S., & Lee, S. K. (2013). Usefulness of diffusion tensor tractography in pediatric epilepsy surgery. *Yonsei medical journal*, 54(1), 21–27. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.1.21
168. Leonard, H., Downs, J., Benke, T. A., Swanson, L., Olson, H., & Demarest, S. (2022). CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management. *The Lancet. Neurology*, 21(6), 563–576. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00035-7
169. Leonardi, M., Martelletti, P., Burstein, R. et al. The World Health Organization Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders and the headache revolution: from headache burden to a global action plan

for headache disorders. *J Headache Pain* 25, 4 (2024). DOI:10.1186/s10194-023-01700-3

170. Lewis RG, Simpson B. Genetics, Autosomal Dominant. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557512/>

171. Li, W., Schneider, A. L., & Scheffer, I. E. (2021). Defining Dravet syndrome: An essential pre-requisite for precision medicine trials. *Epilepsia*, 62(9), 2205–2217. DOI: 10.1111/epi.17015

172. Li, X., Zhang, K., He, X., Zhou, J., Jin, C., et al. (2021). Structural, Functional, and Molecular Imaging of Autism Spectrum Disorder. *Neuroscience bulletin*, 37(7), 1051–1071. DOI: 10.1007/s12264-021-00673-0

173. Li, Y. H., Li, J. J., Lu, Q. C., Gong, H. Q., Liang, P. J., & Zhang, P. M. (2014). Involvement of thalamus in initiation of epileptic seizures induced by pilocarpine in mice. *Neural plasticity*, 2014, 675128. DOI: 10.1155/2014/675128

174. Lin Lin Lee, V., Kar Meng Choo, B., Chung, Y. S., P Kundap, U., Kumari, Y., & Shaikh, M. F. (2018). Treatment, Therapy and Management of Metabolic Epilepsy: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 871. DOI: 10.3390/ijms19030871

175. Lindy AS, Stosser MB, Bulter E, Downtain-Pickersgill C, Shanmugham A, Retterer Ket al. (2018). Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia* 2018; 59: 1062–71. DOI: 10.1111/epi.14074.

176. Liu, J., Tong, L., Song, S., Niu, Y., Li, J., et al. (2018). Novel and de novo mutations in pediatric refractory epilepsy. *Molecular brain*, 11(1), 48. DOI: 10.1186/s13041-018-0392-5Zub

177. Luz-Escamilla, L., & Morales-González, J. A. (2019). Association between Interictal Epileptiform Discharges and Autistic Spectrum Disorder. *Brain sciences*, 9(8), 185. DOI: 10.3390/brainsci9080185

178. Macklin, S. K., Jackson, J. L., Atwal, P. S., & Hines, S. L. (2019). Physician interpretation of variants of uncertain significance. *Familial cancer*, 18(1), 121–126. DOI: 10.1007/s10689-018-0086-2
179. Martin CL, Ledbetter DH. (2017). Chromosomal Microarray Testing for Children With Unexplained Neurodevelopmental Disorders. *JAMA*. 317 (24): 2545–2546. DOI: 10.1001/jama.2017.7272.
180. Martinez M.A., Florenzano N.V., Macchia E.A. (2016). Metabolism of N-acetyl-L-aspartate: its diagnostic and prognostic value [Metabolism of N-acetyl-L-aspartate: its diagnostic and prognostic value]. *Revista de Neurología*. 2016. 62(8). 361-370. URL: <https://www.neurologia.com/62/8/10.33588/rn.6208.2015466>
181. Martyniuk VYu, Znamenska TK, Shveikina VB, Galagan VA et al. (2021). On the study of seizures in newborns and early age children (features of diagnosis and clinical and genetic characteristics of epileptic encephalopathies). *Modern Pediatrics. Ukraine*. 3(115): 37(50. DOI 10.15574/SP.2021.115.37
182. Martyniuk VYu, Znamenska TK, Shveikina VB. (2021). Pathophysiological mechanisms of development of epilepsy and special features of epileptogenesis in the immature brain. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2(114): 26*39. DOI: 10.15574/SP.2021.114.26
183. Meisler, M. H., Helman, G., Hammer, M. F., Fureman, B. E., Gaillard, W. D., et al. (2016). SCN8A encephalopathy: Research progress and prospects. *Epilepsia*, 57(7), 1027–1035. DOI: 10.1111/epi.13422
184. Meisler, M.H., Hill, S.F., & Yu, W. (2021). Sodium channelopathies in neurodevelopmental disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 22(3), 152–166. DOI: 10.1038/s41583-020-00418-4
185. Melikishvili G, Epitashvili N, Tabatadze N, Chikvinidze G, Dulac O, et al. (2019). New insights in phenomenology and treatment of epilepsy in CDKL5 encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2019 May;94:308-311. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.02.013.

186. Menezes, L. F. S., Sabiá Júnior, E. F., Tibery, D. V., Carneiro, L. D. A., & Schwartz, E. F. (2020). Epilepsy-Related Voltage-Gated Sodium Channelopathies: A Review. *Frontiers in pharmacology*, 11, 1276. DOI: 10.3389/fphar.2020.01276
187. Miceli F, Soldovieri MV, Weckhuysen S, et al. (2024). KCNQ2-Related Disorders. 2010 Apr 27 [Updated 2022 May 19]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32534/>
188. Miceli, F.; Striano, P.; Soldovieri, M.V.; Fontana, A.; Nardello, R.; et al. (2014). A novel KCNQ3 mutation in familial epilepsy with focal seizures and intellectual disability. *Epilepsia* 2014, 56, e15–e20. DOI: 10.1111/epi.12887
189. Milh M, Villeneuve N, Chouchane M, Kaminska A, Laroche C, Barthez MA, et al. (2011). Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations. *Epilepsia*. 2011;52:1828–34. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03181.x.
190. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP et al. (2010). Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American journal of human genetics*. 86 (5): 749–764. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006
191. Miller IO, Sotero de Menezes MA. SCN1A Seizure Disorders. 2007 Nov 29 [Updated 2022 Feb 17]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1318/>
192. Millichap, J.J.; Park, K.L.; Tsuchida, T.; Ben-Zeev, B.; Carmant, L.; et al. (2016). KCNQ2 encephalopathy: Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol. Genet*. 2016, 2, e96. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000096

193. Minato, E., & Myers, K. A. (2021). Age-related evolution of EEG in Dravet syndrome: Meta-analysis of 155 patients. *Seizure*, 91, 108–111. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.06.007
194. Mirzaa, G. M., Paciorkowski, A. R., Marsh, E. D., Berry-Kravis, E. M., Medne, L., et al. (2013). CDKL5 and ARX mutations in males with early-onset epilepsy. *Pediatric neurology*, 48(5), 367–377. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.030
195. Moavero, R., Kotulska, K., Lagae, L., Benvenuto, A., Emberti Gialloreti, L., et al. & EPISTOP Consortium (2020). Is autism driven by epilepsy in infants with Tuberous Sclerosis Complex?. *Annals of clinical and translational neurology*, 7(8), 1371–1381. DOI: 10.1002/acn3.51128
196. Mohammad, A. N., Bruno, K. A., Hines, S., & Atwal, P. S. (2018). Type 1 sialidosis presenting with ataxia, seizures and myoclonus with no visual involvement. *Molecular genetics and metabolism reports*, 15, 11–14. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2017.12.005
197. Mohammad-Rezazadeh, I., Frohlich, J., Loo, S. K., & Jeste, S. S. (2016). Brain connectivity in autism spectrum disorder. *Current opinion in neurology*, 29(2), 137–147. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000301
198. Moreno-Lopez, Y., Bichara, C., Delbecq, G., Isope, P., & Cordero-Erausquin, M. (2021). The corticospinal tract primarily modulates sensory inputs in the mouse lumbar cord. *eLife*, 10, e65304. DOI: 10.7554/eLife.65304
199. Mulley, J. C., & Dibbens, L. M. (2011). Genetic variations and associated pathophysiology in the management of epilepsy. *The application of clinical genetics*, 4, 113–125. DOI: 10.2147/TACG.S7407
200. Mullin, A. P., Gokhale, A., Moreno-De-Luca, A., Sanyal, S., Waddington, J. L., & Faundez, V. (2013). Neurodevelopmental disorders: mechanisms and boundary definitions from genomes, interactomes and proteomes. *Translational psychiatry*, 3(12), e329. DOI: 10.1038/tp.2013.108

201. Myers CT, Mefford HC. (2016). Genetic investigations of the epileptic encephalopathies: Recent advances. *Prog Brain Res.* 2016;226:35-60. DOI: 10.1016/bs.pbr.2016.04.006.

202. Myers, C. T., Hollingsworth, G., Muir, A. M., Schneider, A. L., Thuesmun, Z., et al. (2018). Parental Mosaicism in "De Novo" Epileptic Encephalopathies. *The New England journal of medicine*, 378(17), 1646–1648. DOI: 10.1056/NEJMc1714579

203. Nariai, H., Duberstein, S., & Shinnar, S. (2018). Treatment of Epileptic Encephalopathies: Current State of the Art. *Journal of child neurology*, 33(1), 41–54. DOI: 10.1177/0883073817690290

204. Nashabat, M., Al Qahtani, X. S., Almakdob, S., Altwaijri, W., Ba-Armah, D. M., et al. (2019). The landscape of early infantile epileptic encephalopathy in a consanguineous population. *Seizure*, 69, 154–172. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.04.018

205. Nelson, J. A., & Knupp, K. G. (2023). Lennox-Gastaut Syndrome: Current Treatments, Novel Therapeutics, and Future Directions. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 20(5), 1255–1262. DOI: 10.1007/s13311-023-01397-x

206. Neumann, H., Daseking, M., Thiels, C., Köhler, C., & Lücke, T. (2024). Cognitive development in children with new-onset Rolandic epilepsy and Rolandic discharges without seizures: Focusing on intelligence, visual perception, working memory and the role of parents' education. *Epilepsy & behavior : E&B*, 152, 109596. DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109596

207. Nevin, S.M., McGill, B.C., Kelada, L. et al. (2023). The psychosocial impact of childhood dementia on children and their parents: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 18, 277 (2023). DOI: 10.1186/s13023-023-02859-3

208. Nieh, S. E., & Sherr, E. H. (2014). Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for*

Experimental NeuroTherapeutics, 11(4), 796–806. DOI: 10.1007/s13311-014-0301-2

209. Norton, M. E., Ziffle, J. V., Lianoglou, B. R., Hodoglougil, U., Devine, W. P., & Sparks, T. N. (2022). Exome sequencing vs targeted gene panels for the evaluation of nonimmune hydrops fetalis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(1), 128.e1–128.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.07.014

210. Numoto, S., Kurahashi, H., Sato, A. (2021). Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex. *Orphanet journal of rare diseases*, 16(1), 5. DOI: 10.1186/s13023-020-01646-8

211. O'Callaghan, F. J., Lux, A. L., Darke, K., Edwards, S. W., Hancock, E., et al. (2011). The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia*, 52(7), 1359–1364. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03127.x

212. Ohtahara S, Yamatogi Y. (2003). Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2003;20(6):398–407. DOI: 10.1097/00004691-200311000-00003

213. Olson, H. E., Demarest, S. T., Pestana-Knight, E. M., Swanson, L. C., Iqbal, S., et al. (2019). Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatric neurology*, 97, 18–25. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.015

214. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, Pinsky R, Tambunan D, Shain C, et al. (2017). Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol* 2017;81:419-429. DOI: 10.1002/ana.24883

215. Ono, T., & Galanopoulou, A. S. (2012). Epilepsy and epileptic syndrome. *Advances in experimental medicine and biology*, 724, 99–113. DOI: 10.1007/978-1-4614-0653-2_8

216. Orphanet Report Series. (2022, Jan). Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf.
217. Orsini A, Esposito M, Perna D, Bonuccelli A, Peroni D, Striano P. (2018). Personalized medicine in epilepsy patients. *Journal of Translational Genetics and Genomics*. 2018; 2: 16. DOI: 10.20517/jtgg.2018.14
218. Orsini, A., Valetto, A., Bertini, V., Esposito, M., Carli, N., et al. (2019). The best evidence for progressive myoclonic epilepsy: A pathway to precision therapy. *Seizure*, 71, 247–257. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.08.012
219. Ootom, S. A., & Alkadhi, K. A. (2000). Action of carbamazepine on epileptiform activity of the veratridine model in CA1 neurons. *Brain research*, 885(2), 289–294. DOI: 10.1016/s0006-8993(00)02977-2
220. Ozkan E, Lacerda MP. (2023, Jan). Genetics, Cytogenetic Testing And Conventional Karyotype. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563293/>
221. Panayiotopoulos C. A. (2011). Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment. 2nd edition. Berlin, Germany: Springer; 2011.
222. Panayiotopoulos CP. (2005). The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005. Chapter 4, Principles of Therapy in Epilepsies. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2607/>
223. Panayiotopoulos CP. (2005). The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005. Chapter 7, Epileptic Encephalopathies in Infancy and Early Childhood in Which the Epileptiform Abnormalities May Contribute to Progressive Dysfunction. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2611/>
224. Paprocka, J., Malkiewicz, J., Palazzo-Michalska, V., Nowacka, B., Kuźniak, M., & Kopyta, I. (2022). Effectiveness of ACTH in Patients with Infantile Spasms. *Brain sciences*, 12(2), 254. DOI: 10.3390/brainsci12020254

225. Parisi, P., Spalice, A., Nicita, F., Papetti, L., Ursitti, F., et al. (2010). "Epileptic encephalopathy" of infancy and childhood: electro-clinical pictures and recent understandings. *Current neuropharmacology*, 8(4), 409–421. DOI: 10.2174/157015910793358196
226. Pavone, P., Polizzi, A., Marino, S. D., Corsello, G., Falsaperla, R., et al. (2020). West syndrome: a comprehensive review. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 41(12), 3547–3562. DOI: 10.1007/s10072-020-04600-5
227. Pearl PL. (2016). Amenable treatable severe pediatric epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23:158–66. DOI: 10.1016/j.spen.2016.06.004
228. Pearl PL. (2009). New treatment paradigms in neonatal metabolic epilepsies. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:204 –213. DOI: 10.1007/s10545-009-1045-8
229. Pisani, F., Facini, C., Bianchi, E., Giussani, G., Piccolo, B., & Beghi, E. (2018). Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia*, 59(9), 1764–1773. DOI: 10.1111/epi.14537
230. Pisano, T., Numis, A. L., Heavin, S. B., Weckhuysen, S., Angriman, M., et al. (2015). Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia*, 56(5), 685–691. DOI: 10.1111/epi.12984
231. Porat Rein, A., Kramer, U., Hausman Kedem, M., Fattal-Valevski, A., & Mitelpunkt, A. (2021). Early prediction of encephalopathic transformation in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain & development*, 43(2), 268–279. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.08.013
232. Poulat AL, Lesca G, Sanlaville D, Blanchard G, Lion-Francois L, Rougeot C, et al. (2014). A proposed diagnostic approach for infantile spasms based on a spectrum of variable aetiology. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18:176–82. DOI: 10.1016/j.ejpn.2013.11.005

233. Principles and Practice of Child Neurology in Infancy 2/e 2020 Colin Kennedy ISBN: 978-1-911-61200-1 November 2020 574 Page

234. Qian, G., Cai, L., Yao, H., & Dong, X. (2023). Chromosome microarray analysis combined with karyotype analysis is a powerful tool for the detection in pregnant women with high-risk indicators. *BMC pregnancy and childbirth*, 23(1), 784. DOI: 10.1186/s12884-023-06052-z

235. Ramantani, G., Bölsterli, B. K., Alber, M., Klepper, J., Korinthenberg, R., et al. (2022). Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. *Neuropediatrics*, 53(6), 389–401. DOI: 10.1055/a-1909-2977

236. Rastin, C., Schenkel, L. C., & Sadikovic, B. (2023). Complexity in Genetic Epilepsies: A Comprehensive Review. *International journal of molecular sciences*, 24(19), 14606. DOI: 10.3390/ijms241914606

237. Ream MA, Patel AD. (2015, Oct). Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 56 (10): 1505–1514. Epub 2015 Sep 8. DOI: 10.1111/epi.13122.

238. Ricci, L., Boscarino, M., Assenza, G., Tombini, M., Lanzone, J., et al., & Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society (2021). Clinical utility of home videos for diagnosing epileptic seizures: a systematic review and practical recommendations for optimal and safe recording. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 42(4), 1301–1309. DOI: 10.1007/s10072-021-05040-5

239. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., et al., & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 17(5), 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30

240. Robert C, Pasquier L, Cohen D, Fradin M, Canitano R, Damaj L et al. (2017, Mar 12). Role of Genetics in the Etiology of Autistic Spectrum Disorder: Towards a Hierarchical Diagnostic Strategy. *Int J Mol Sci.* 18 (3): 618. DOI: 10.3390/ijms18030618.
241. Rodda JM, Scheffer IE, McMahon JM, Berkovic SF, Graham HK. (2012). Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch Neurol.* 2012;69:873–8. 151. DOI: 10.1001/archneurol.2011.3275
242. Roy, T., & Pandit, A. (2011). Neuroimaging in epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 14(2), 78–80. DOI: 10.4103/0972-2327.82787
243. Rubboli, G., Gardella, E., Cantalupo, G., & Alberto Tassinari, C. (2023). Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES). Pathophysiological insights and nosological considerations. *Epilepsy & behavior : E&B*, 140, 109105. DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109105
244. Rugo, H. S., Hortobagyi, G. N., Yao, J., Pavel, M., Ravaud, A., et al. (2016). Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(3), 519–525. DOI: 10.1093/annonc/mdv595
245. Saboul, C., Darteyre, S., Ged, C., Fichtner, C., Gay, C., & Stephan, J. L. (2015). Inaugural cerebral sinovenous thrombosis revealing homocystinuria in a 2-year-old boy. *Journal of child neurology*, 30(1), 107–112. DOI:10.1177/0883073813520502
246. Samanta D. (2020). Improving Management of Infantile Spasms by Adopting Implementation Science. *Neuropediatrics*, 51(6), 377–388. DOI: 10.1055/s-0040-1716901
247. Santarone, M. E., Piscitello, L. M., Volponi, C., Vigeveno, F., & Fusco, L. (2022). Focal non-motor seizures and subsequent focal motor seizures as the main clinical expression of GLUT-1 deficiency. *Epilepsy & behavior reports*, 20, 100571. DOI: 10.1016/j.ebr.2022.100571

248. Sarmast, S. T., Abdullahi, A. M., & Jahan, N. (2020). Current Classification of Seizures and Epilepsies: Scope, Limitations and Recommendations for Future Action. *Cureus*, 12(9), e10549. DOI: 10.7759/cureus.10549
249. Sartori S, Polli R, Bettella E, et al. (2011). Pathogenic role of the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 and aristaless-related homeobox genes in epileptic encephalopathy of unknown etiology with onset in the first year of life. *Journal of Child Neurology*. 2011;26(6):683–691. DOI: 10.1177/0883073810387827
250. Savatt, J. M., & Myers, S. M. (2021). Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in pediatrics*, 9, 526779. DOI: 10.3389/fped.2021.526779
251. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. DOI: 10.1111/epi.13709
252. Schuurmans IME, Dimitrov B, Schröter J, Ribes A, de la Fuente RP, et al (2023). Exploring genotype-phenotype correlations in glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis*. 2023 May;46(3):371-390. DOI: 10.1002/jimd.12608.
253. Schwantje, M., Verhagen, L. M., van Hasselt, P. M., & Fuchs, S. A. (2020). Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet. *Journal of inherited metabolic disease*, 43(2), 216–222. DOI: 10.1002/jimd.12175
254. Seneviratne, U., Cook, M. J., & D'Souza, W. J. (2017). Electroencephalography in the Diagnosis of Genetic Generalized Epilepsy Syndromes. *Frontiers in neurology*, 8, 499. DOI: 10.3389/fneur.2017.00499
255. Shaikh, Z., Torres, A., & Takeoka, M. (2019). Neuroimaging in Pediatric Epilepsy. *Brain sciences*, 9(8), 190. DOI: 10.3390/brainsci9080190
256. Sharma, C. M., Pandey, R. K., Kumawat, B. L., & Khandelwal, D. (2016). Late-onset myoclonic epilepsy in Down syndrome (LOMEDS): A spectrum

of progressive myoclonic epilepsy - Case report. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 19(2), 267–268. DOI: 10.4103/0972-2327.173411

257. Sharma, S., & Prasad, A. N. (2017). Inborn Errors of Metabolism and Epilepsy: Current Understanding, Diagnosis, and Treatment Approaches. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1384. DOI: 10.3390/ijms18071384

258. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, Glass HC, Chu CJ, Massey SL et al. (2017). Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Neurology*. 2017; 89(9):893-899. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004284

259. Shields W. D. (2006). Infantile spasms: little seizures, BIG consequences. *Epilepsy currents*, 6(3), 63–69. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2006.00100.xPan

260. Shorvon S. D. (2011). *The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children* / S. D. Shorvon, F. Andermann, R. Guerrini. – New York : Cambridge University Press, 2011. – 787 p

261. Silver, E., Korja, R., Mainela-Arnold, E., Pulli, E. P., Saukko, E., et al. (2021). A systematic review of MRI studies of language development from birth to 2 years of age. *Developmental neurobiology*, 81(1), 63–75. DOI: 10.1002/dneu.22792

262. Simonato, M., Bennett, J., Boulis, N. M., Castro, M. G., Fink, D. J., et al. (2013). Progress in gene therapy for neurological disorders. *Nature reviews. Neurology*, 9(5), 277–291. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.56

263. Singhal, N. S., & Sullivan, J. E. (2014). Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions. *ISRN neurology*, 2014, 619079. DOI: 10.1155/2014/619079.

264. Sirven J. I. (2015). *Epilepsy: A Spectrum Disorder*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 5(9), a022848. DOI: 10.1101/cshperspect.a022848

265. Smith KM, Wirrell EC, Andrade DM, Choi H, Trenité DK, et al. (2023). Clinical presentation and evaluation of epilepsy with eyelid myoclonia: Results of

an international expert consensus panel. *Epilepsia*. 2023 Sep;64(9):2330-2341. DOI: 10.1111/epi.17683.

266. Smith KM, Wirrell EC, Andrade DM, Choi H, Trenité DK, et al (2023). Management of epilepsy with eyelid myoclonia: Results of an international expert consensus panel. *Epilepsia*. 2023 Sep;64(9):2342-2350. DOI: 10.1111/epi.17682.

267. Smith MS, Matthews R, Rajnik M, et al. (2024). Infantile Epileptic Spasms Syndrome (West Syndrome) [Updated 2024 Feb 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537251/>

268. Spagnoli, C., Fusco, C., & Pisani, F. (2023). Pediatric-Onset Epilepsy and Developmental Epileptic Encephalopathies Followed by Early-Onset Parkinsonism. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3796. DOI: 10.3390/ijms24043796

269. Spatola, M., & Dalmau, J. (2017). Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Current opinion in neurology*, 30(3), 345–353. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000449

270. Specchio N, Curatolo P. (2021). Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain*. 2021;144(1):32–43. DOI: 10.1093/brain/awaa371

271. Specchio, N., Wirrell, E. C., Scheffer, I. E., Nabbout, R., Riney, K., et al. (2022). International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6), 1398–1442. DOI: 10.1111/epi.17241

272. Srivastava, S., & Sahin, M. (2017). Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 9, 23. DOI: 10.1186/s11689-017-9202-0

273. Stafstrom, C. E., & Kossoff, E. M. (2016). Epileptic Encephalopathy in Infants and Children. *Epilepsy currents*, 16(4), 273–279. DOI: 10.5698/1535-7511-16.4.273

274. Stenshorne, I., Syvertsen, M., Ramm-Pettersen, A., Henning, S., Weatherup, E., et al. (2022). Monogenic developmental and epileptic encephalopathies of infancy and childhood, a population cohort from Norway. *Frontiers in pediatrics*, 10, 965282. DOI: 10.3389/fped.2022.965282.
275. Steel D., Symonds J.D., Zuberi S.M., Brunklaus A. (2017). Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia*. 2017 Nov. 58(11). 1807-1816. DOI: 10.1111/epi.13889.
276. Striano, P., & Minassian, B. A. (2020). From Genetic Testing to Precision Medicine in Epilepsy. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 17(2), 609–615. DOI: 10.1007/s13311-020-00835-4
277. Sun Y, Ruivenkamp CA, Hoffer MJ, Vrijenhoek T, Kriek M, van Asperen CJ, et al. (2015). Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome? *Hum Mutat*. 2015;36(6):648-55. DOI: 10.1002/humu.22783
278. Sundberg, M., & Sahin, M. (2015). Cerebellar Development and Autism Spectrum Disorder in Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of child neurology*, 30(14), 1954–1962. DOI: 10.1177/0883073815600870
279. Susswein, L. R., Marshall, M. L., Nusbaum, R., Vogel Postula, K. J., Weissman, S. M., et al. (2016). Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000 patients referred for next-generation cancer panel testing. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 18(8), 823–832. DOI: 10.1038/gim.2015.166
280. Swanson, L. C., & Ahmed, R. (2022). Epilepsy Syndromes: Current Classifications and Future Directions. *Neurosurgery clinics of North America*, 33(1), 113–134. DOI: 10.1016/j.nec.2021.09.009
281. Swarup, M. S., Gupta, S., Singh, S., Prakash, A., Mehndiratta, A., & Garg, A. (2020). Phakomatoses: A pictorial review. *The Indian journal of radiology & imaging*, 30(2), 195–205. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_497_19

282. Symonds, J. D., Elliott, K. S., Shetty, J., Armstrong, M., Brunklaus, A., et al. (2021). Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain: a journal of neurology*, 144(9), 2879–2891. DOI: 10.1093/brain/awab162

283. Symonds, J. D., Zuberi, S. M., Stewart, K., McLellan, A., O'Regan, M., et al. (2019). Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain : a journal of neurology*, 142(8), 2303–2318. DOI: 10.1093/brain/awz195

284. Sánchez Fernández, I., Chapman, K. E., Peters, J. M., Harini, C., Rotenberg, A., & Loddenkemper, T. (2013). Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management. *Epilepsy research and treatment*, 2013, 583531. DOI: 10.1155/2013/583531

285. Takeoka, M. (n.d.). Epileptic and Epileptiform encephalopathies: background, pathophysiology, etiology. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1179970-overview>

286. Tamhankar, P. M., Vasudevan, L., Kondurkar, P., Niazi, S., Christopher, R., et al. (2021). Clinical Characteristics, Molecular Profile, and Outcomes in Indian Patients with Glutaric Aciduria Type 1. *Journal of pediatric genetics*, 10(3), 213–221. DOI: 10.1055/s-0040-1715528

287. Thakran, S., Guin, D., Singh, P., Singh, P., Kukal, S., et al. (2020). Genetic Landscape of Common Epilepsies: Advancing towards Precision in Treatment. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7784. DOI: 10.3390/ijms21207784

288. Thomas, R. P., Milan, S., Naigles, L., Robins, D. L., Barton, M. L., et al. (2022). Symptoms of autism spectrum disorder and developmental delay in children with low mental age. *The Clinical neuropsychologist*, 36(5), 1028–1048. DOI: 10.1080/13854046.2021.1998634

289. Tripathi, S., Dsouza, N. R., Urrutia, R., & Zimmermann, M. T. (2021). Structural bioinformatics enhances mechanistic interpretation of genomic variation,

demonstrated through the analyses of 935 distinct RAS family mutations. *Bioinformatics* (Oxford, England), 37(10), 1367–1375. DOI: 10.1093/bioinformatics/btaa972

290. Trivisano, M., Ferretti, A., Calabrese, C., Pietrafusa, N., Piscitello, L., et al. (2022). Neurophysiological Findings in Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *Frontiers in neurology*, 13, 845877. DOI: 10.3389/fneur.2022.845877

291. Troullioud Lucas AG, Mendez MD.(2024). Neurocutaneous Syndromes. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537001/>

292. Trump N, McTague A, Brittain H, Papandreou A, Meyer E, Ngoh A, et al. (2016). Improving diagnosis and broadening the phenotypes in early-onset seizure and severe developmental delay disorders through gene panel analysis. *J Med Genet* 2016; 53: 310–7. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103263

293. Tsang, M. H., Leung, G. K., Ho, A. C., Yeung, K. S., Mak, C. C., et al. (2018). Exome sequencing identifies molecular diagnosis in children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia open*, 4(1), 63–72. DOI: 10.1002/epi4.12282

294. Urbach, H., Scheiwe, C., Shah, M. J., Nakagawa, J. M., Heers, M., et al. (2023). Diagnostic Accuracy of Epilepsy-dedicated MRI with Post-processing. *Clinical neuroradiology*, 33(3), 709–719. DOI: 10.1007/s00062-023-01265-3

295. Urzì Brancati, V., Pinto Vraca, T., Minutoli, L., & Pallio, G. (2023). Polymorphisms Affecting the Response to Novel Antiepileptic Drugs. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2535. DOI: 10.3390/ijms24032535

296. Valassina, N., Brusco, S., Salamone, A., Serra, L., Luoni, M., et al. (2022). Scn1a gene reactivation after symptom onset rescues pathological phenotypes in a mouse model of Dravet syndrome. *Nature communications*, 13(1), 161. DOI: 10.1038/s41467-021-27837-w

297. Vatta M, Tennison MB, Aylsworth AS, Turcott CM, Guerra MP, Eng CM, et al. (2012). A novel STXBP1 mutation causes focal seizures with neonatal onset. *J Child Neurol*. 2012;27:811–4. DOI: 10.1177/0883073811435246
298. Vlaskamp, D. R. M., Shaw, B. J., Burgess, R., Mei, D., Montomoli, M., Xie, H., Myers, C. T., Bennett et al. (2019). SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology*, 92(2), e96–e107. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006729
299. Von Der Heide, R. J., Skipper, L. M., Klobusicky, E., & Olson, I. R. (2013). Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain : a journal of neurology*, 136(Pt 6), 1692–1707. DOI: 10.1093/brain/awt094
300. Wang, H., Dong, Z., Zhang, R., Chau, M. H. K., Yang, Z., et al. (2020). Low-pass genome sequencing versus chromosomal microarray analysis: implementation in prenatal diagnosis. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 22(3), 500–510. DOI: 10.1038/s41436-019-0634-7
301. Wang, I., Bernasconi, A., Bernhardt, B., Blumenfeld, H., Cendes, F., et al. (2020). MRI essentials in epileptology: a review from the ILAE Imaging Taskforce. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 22(4), 421–437. DOI: 10.1684/epd.2020.1174
302. Wang, S. K., Feng, M., Fang, Y., Lv, L., Sun, G. L., et al. (2023). Psychological trauma, posttraumatic stress disorder and trauma-related depression: A mini-review. *World journal of psychiatry*, 13(6), 331–339. DOI: 10.5498/wjp.v13.i6.331
303. Wang, W., Corominas, R., & Lin, G. N. (2019). De novo Mutations From Whole Exome Sequencing in Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders: From Discovery to Application. *Frontiers in genetics*, 10, 258. DOI: 10.3389/fgene.2019.00258

304. Ware, T. L., Huskins, S. R., Grinton, B. E., Liu, Y. C., Bennett, M. F., et al. (2019). Epidemiology and etiology of infantile developmental and epileptic encephalopathies in Tasmania. *Epilepsia open*, 4(3), 504–510. DOI: 10.1002/epi4.12350
305. Weckhuysen, S.; Mandelstam, S.; Suls, A.; Audenaert, D.; Deconinck, T.; et al. (2012). KCNQ2 encephalopathy: Emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann. Neurol.* 2012, 71, 15–25. DOI: 10.1002/ana.22644
306. Wirrell E. C. (2016). Treatment of Dravet Syndrome. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 43 Suppl 3, S13–S18. DOI: 10.1017/cjn.2016.249
307. World Health Organization(WHO). (1993). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization.
308. World Health Organization. (2022). ICD-11: International classification of diseases (11th revision). URL: <https://icd.who.int/>
309. Xu, C., Zhang, Y., Gozal, D., & Carney, P. (2021). Channelopathy of Dravet Syndrome and Potential Neuroprotective Effects of Cannabidiol. *Journal of central nervous system disease*, 13, 11795735211048045. DOI: 10.1177/11795735211048045
310. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. (2011). Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev.* 2011;33:213–20. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.10.009
311. Yamatogi Y, Ohtahara S. (2002). Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain and Development.* 2002;24(1):13–23. DOI: 10.1016/s0387-7604(01)00392-8
312. Yang, J. O., Choi, M. H., Yoon, J. Y., Lee, J. J., Nam, S. O., et al. (2021). Characteristics of Genetic Variations Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Korean Families. *Frontiers in genetics*, 11, 590924. DOI: 10.3389/fgene.2020.590924

313. Yang L, Kong Y, Dong X, Hu L, Lin Y, Chen X et al.(2019). Clinical and genetic spectrum of a large cohort of children with epilepsy in China. *Genet Med.* 2019; 21(3):564-571. DOI: 10.1038/s41436-018-0091-8
314. You, S. J., Kim, H. D., & Kang, H. C. (2009). Factors influencing the evolution of West syndrome to Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatric neurology*, 41(2), 111–113. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.03.006
315. Zahra, A., Wang, Y., Wang, Q., & Wu, J. (2022). Shared Etiology in Autism Spectrum Disorder and Epilepsy with Functional Disability. *Behavioural neurology*, 2022, 5893519. DOI: 10.1155/2022/5893519
316. Zamora-Moratalla, A., Martínez de Lagrán, M., & Dierssen, M. (2021). Neurodevelopmental disorders: 2021 update. *Free neuropathology*, 2, 2-6. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2021-3268
317. Zeng, Q., Yang, Y., Duan, J., Niu, X., Chen, Y., et al. (2022). SCN2A-Related Epilepsy: The Phenotypic Spectrum, Treatment and Prognosis. *Frontiers in molecular neuroscience*, 15, 809951. DOI: 10.3389/fnmol.2022.809951
318. Zhu X, Petrovski S, Xie P, Ruzzo EK, et al. (2015). Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic diseases: interpreting 119 trios. *Genet Med.* 2015;17(10):774-81. DOI: 10.1038/gim.2014.19120.
319. Zuberi, S. M., Wirrell, E., Yozawitz, E., Wilmschurst, J. M., Specchio, N., et al. (2022). ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6), 1349–1397. DOI: 10.1111/epi.17239
320. van Karnebeek, C. D. M., Sayson, B., Lee, J. J. Y., Tseng, L. A., Blau, N., et al. (2018). Metabolic Evaluation of Epilepsy: A Diagnostic Algorithm With Focus on Treatable Conditions. *Frontiers in neurology*, 9, 1016. DOI: 10.3389/fneur.2018.01016

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Когнитивная дезинтеграция как расстройство нейроразвития детского возраста: классификация, диагностика и возможности терапии. *Педиатрия. Восточная Европа* 2021; №9(1):63–78. DOI:10.34883/PI.2021.9.1.006 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

2. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Эпилептические энцефалопатии у детей с расстройствами аутистического спектра: от молекулярно–генетической диагностики до таргетной терапии. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология* 2021; №12(2):249–259. DOI: 10.34883/PI.2021.12.2.006 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

3. Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Клинико–генетические аспекты нарушений развития речи, ассоциированных с эпилептическими энцефалопатиями и расстройствами аутистического спектра у детей. *Педиатрия. Восточная Европа* 2021; № 9(3):456–468. DOI: 10.34883/PI.2021.9.3.013 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

4. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Сілаєва Л.Ю., Берегела О. В. Пантотенат кіназа–асоційована нейродегенерація (хвороба Галлервордена–Шпатца): клінічні аспекти, діагностика, лікування. *Запорізький медичний журнал* 2021; №23(5):715–722. DOI: 10.14739/2310-1210.2021.5.222677 (WoS) *(Особистий внесок здобувача: планування огляду,*

пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

5. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Пароксизмальні розлади сну в дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. *Сучасна педіатрія. Україна* 2022; № 5(125): 76–83. DOI: 10.15574/SP.2022.125.76 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

6. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О., Бондаренко Н.Ю., Берегела О. В. Генетичні епілептичні та розвиткові енцефалопатії раннього віку: від симптомів до діагнозу. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина* 2023; №13(1(47)):45–52. DOI: 10.24061/2413–4260.XIII.1.47.2023.7 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

7. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Бадюк В.М., Доленко О.О. Клініко–генетичні характеристики дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями та їхня роль у розвитку розладів аутистичного спектра. *Сучасна педіатрія. Україна* 2023; №4(132):34–43. DOI:10.15574/SP.2023.132.34 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

8. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Берегела О.В., Бадюк В.М., Філозоф М.В., Доленко О.О., Бондаренко Ю.М. Інноваційна діагностика розладів нейророзвитку в дітей. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія* 2023; №3(95):71–78. DOI: 10.15574/PP.2023.95.71 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

9. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Абатуров О.Є. Сучасне лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку: удосконалення прецизійного персоніфікованого напрямку. *Український журнал. Здоров'я дитини* 2023; №18(5):7–16. DOI: 10.22141/2224–0551.18.5.2023.1610 (Scopus, Q4) (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

10. Мірошников О.О. Пренатальні, перинатальні та неонатальні фактори ризику народження дітей з епілептичними енцефалопатіями. *Український журнал Перинатологія і педіатрія* 2023; №4(96): 64–70. DOI: 10.15574/PP.2023.96.64 (Scopus, Q4)

11. Мірошников О.О. Прогнозування ризику розвитку розладів аутистичного спектра в дітей з епілептичними енцефалопатіями. *Сучасна педіатрія. Україна* 2023; №8(136): 42–47. DOI: 10.15574/SP.2023.136.42 (Scopus, Q4)

12. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Горбань Н.Є. Порівняльний аналіз поширеності та структури порушень нічного сну в дітей з розладами нейророзвитку під час воєнного і мирного часу. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія* 2023; №2(94): 77–90. DOI:10.15574/PP.2023.94.77 (Scopus, Q4) (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

13. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Берегела О.В. та ін. Нейрошкірний меланоз (хвороба Рокітанського) як рідкісна причина епілептичних нападів у педіатричній практиці. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія* 2023; №1(93):87–97; DOI 10.15574/PP.2023.93.87. (Scopus, Q4) (Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

14. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Розвиткові та епілептиформні енцефалопатії в дітей: клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики. *Міжнародний неврологічний журнал* 2024; № 20(2):61–68. DOI: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1056 (Scopus, Q4) (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

15. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Погребняк А.Б. Нейрофізіологічні особливості нервової системи в дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями за даними ЕЕГ-моніторингу. *Сучасна педіатрія. Україна* 2024; №3(139):78–87. DOI: 10.15574/SP.2024.139.78 (Scopus, Q4) (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

16. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Робак К.О., Доленко О.О. Нейровізуалізаційні особливості нервової системи в дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями за даними МР-трактографії. *Сучасна педіатрія. Україна* 2024; № 2(138): 41–49. DOI: 10.15574/SP.2024.138.41 (Scopus, Q4) (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

17. Цимбалюк В.І., Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Прокопів М.М., Ілляш Т.І. Поліморфізм клінічних проявів орфанних захворювань у дітей із мутаціями генів ARID1A та ARID1B. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія* 2024; №1(97):122–129. DOI: 10.15574/PP.2024.97.122 (Scopus, Q4) (Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

18. Цимбалюк В.І., Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Проблемні питання орфанних захворювань нервової системи у дітей в умовах воєнного стану. *Здоров'я дитини* 2024;№ 19(6):368–374. DOI: 10.22141/2224-0551.19.6.2024.1741 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

19. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Погребняк А.Б., Юзва О.О. Епілептичний міоклонус повік з абсансами (синдром Дживонса): огляд літератури й клінічне спостереження. *Міжнародний неврологічний журнал* 2019;№4:33–38. DOI: 10.22141/2224-0713.4.106.2019.174049 *(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

20. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Ткачук, Л.І. Мітохондріальні захворювання, викликані мутаціями гена POLG: проблеми диференційної діагностики. *Перинатологія и педіатрія* 2019;№2:58–66. DOI: 10.15574/PP.2019.78.58 *(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

21. Кирилова Л.Г., Мірошников, А.А., Юзва А.А. Оптимизация диагностики расстройств аутистического спектра у детей раннего возраста. *Педиатрия. Восточная Европа* 2019;№7(2): 229–241. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

22. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Рання дитяча нервовість, або невропатія: сучасні підходи до діагностики й лікування. *Міжнародний неврологічний журнал* 2020;№16(5):89–96. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

23. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Диференціальна діагностика синдрому ранньої дитячої нервовості у практиці педіатра. *Здоров'я дитини* 2020;№15(5):24–32. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

24. Кирилова Л. Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В. Тривожно–невротичні розлади в дитячому віці: класифікація, діагностика й можливості терапії. *Здоров'я дитини* 2021;№ 16(2);21–26. DOI:10.22141/2224-0713.17.2.2021.229892__*(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

25. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Ранні інфантильні епілептичні енцефалопатії типів 1 та 2: огляд літератури та власне спостереження *Міжнародний неврологічний журнал* 2021;№17(4):89–96. DOI:10.22141/2224-0713.17.4.2021.237605 *(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

26. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Клінічна оцінка ефективності нейропротекторної терапії в дітей з порушеннями мовленнєвого й когнітивного розвитку. *Міжнародний неврологічний журнал* 2022;№18(4):19–25. DOI:10.22141/2224-0713.18.4.2022.954 *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

27. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Найбільш поширені розлади сну у дітей та підходи до їх фармакологічної та нефармакологічної корекції. *Здоров'я дитини* 2021;№16(1): 23–31. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).*

28. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Берегела О.О., Філозоф М.В. Комплексна корекція розладів засинання та сну у дітей в умовах воєнного стану. *Міжнародний неврологічний журнал* 2022;. № 7:23–30. DOI:10.22141/2224-0713.18.7.2022.975 (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

29. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О. Особливості обміну омега-3/омега-6 жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. *Український журнал Перинатологія і педіатрія* 2022; №2 (90);31–38. DOI 10.15574/PP.2022.90.31 (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

30. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В. Особливості перебігу епілептичних енцефалопатій, спричинених мутаціями гена SCN1A. *Міжнародний неврологічний журнал* 2023; № 19(4):99–108. DOI: 10.22141/2224-0713.19.4.2023.1007 (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

31. Антипкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В. Стрес–індуковані розлади в дітей з порушеннями нейророзвитку в період воєнного часу і підходи до їх корекції. *Міжнародний неврологічний журнал* 2023; № 19(5):29–39. (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

32. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Клінічний випадок пероксисомного захворювання зі спектра синдрому Цельвегера. Тези II Національного конгресу «Актуальні питання перинатальної неврології» (17–18 жовтня 2019 р., м. Київ, Україна). *Міжнародний неврологічний журнал* 2019; №8 (110):69

(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, підготовка першого варіанту тез, редагування тез).

33. Кирилова Л.Г., Юзва О.О., Мірошников О.О. Повноекзомне секвенування в діагностиці епілептичних енцефалопатій у дітей (Клінічний випадок синдрому Чжу–Токіта–Такенучі–Кім). Матеріали VХ Конгресу педіатрів «Актуальні проблеми педіатрії», Київ, 2021 р. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології* 2021;№14(1): 56. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, підготовка першого варіанту тез, редагування тез).*

34. Мірошников О.О., Берегела О.В., Філозоф М.В. Нейрошкірний меланоз, як рідкісна причина прогресуючої гідроцефалії (клінічний випадок). Тези за матеріалами: ХVІ Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (24-25 листопада 2022 р., м. Запоріжжя), 2022:137. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, підготовка першого варіанту тез, редагування тез).*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію матеріалів дисертації здобувача

1. II Міжнародна конференція з питань аутизму «Інклюзія та супровід сім'ї» (м. Київ, 28-29 листопада 2020 р.);
2. III Національний конгрес «Актуальні питання перинатальної неврології» (м. Київ, 19-20 жовтня 2023 р.);
3. VII Науково–практична школа з питань аутизму з міжнародною участю «Діти, підлітки та молоді дорослі з розладами аутистичного спектру» (м. Львів, 15-17 червня 2023 р.);
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення дитячої реабілітології та неврології» (м. Трускавець, 06 червня 2024 р.);
5. Симпозіум «Школа дитячого психіатра. Рухові розлади при неврологічних та психічних захворюваннях у дітей (м. Київ, 31 серпня 2023 р.);
6. Семінар «ЕЕГ–моніторинг епілепсії у дітей» (м. Київ, 19 червня 2023 р.);
7. Майстер–клас «Генетична діагностика в обстеженні «складної дитини»: неординарні клінічні випадки» (м. Київ, 21 жовтня 2023 р.);
8. Наукові та науково–практичні конференції:
 - «Медико–соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєдіяльності» (м. Київ, 16-18 вересня 2021 р.);
 - «VI науково–практична школа з питань аутизму» (м. Київ, 9-10 червня 2022 р.);
 - «На межі компетенції неврології та психіатрії. Коморбідність неврологічних та психічних розладів» (м. Тернопіль, 08-10 грудня 2022 р.);

- 5th Biennial EPNS Caucasus Teaching Course (м. Тбілісі, Грузія, 18-19 листопада 2022 р.);
- EPNS Acute Paediatric Neurological Diseases Course (м. Юрмала, Латвія, 24-25 березня 2022 р.);
- «Епілепсія дитячого віку. Сучасний погляд» (м. Київ, 24 березня 2023 р);
- «ІППП–2023: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії» (м. Київ, 19-20 квітня 2023 р.);
- «Ранні епілептичні енцефалопатії та розлади аутистичного спектру у дітей» (м. Київ, 12 квітня 2023 р.).

ДОДАТОК В

Карта обстеження дитини з епілептичною енцефалопатією № _____

П.І.Б.**Дата народження/вік:****Стать:****Номер історії хвороби:****Вік першого звернення в Ду «ПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»:****Домашня адреса:****Клінічний діагноз:**

1) основний: _____

2) супутні _____ - _____

Скарги батьків:**Анамнез життя та захворювання:****Мати:***стан здоров'я:***Батько:***стан здоров'я:***Спадковий анамнез:****Соціальні чинники:****Пре - перинатальний періоди:*****а) вагітність (запланована/незапланована), чим закінчилися попередні вагітності:***

1) гестоз I, II, III триместри:

2) групова та резусна належність матері та дитини:

3) загроза переривання вагітності (I, II половини)

4) інфекційні захворювання:

5) TORCH-інфекції:

6) прийом медикаментів:

7) анемія вагітних:

8) психогенні фактори:

9) хірургічні втручання:

б) пологи (перші, повторні):

1) термін пологів

2) розродження (фізіологічне, кесарський розтин – плановий, екстрений):

3) перебіг пологів:

- передлежання:

- асфіксія (легкого/помірного/тяжкого ступеня):

- інші ускладнення пологів:

в) неонатальний період;

- 1) обвід голови при народженні:
- 2) маса тіла і зріст при народженні:
- 3) оцінка за шкалою Апгар:
- 4) особливості перебігу неонатального періоду:

Розвиток дитини протягом першого року життя:

- а) початок тримання голови:
- б) сидіння:
- в) початок самостійної ходи:
- г) поява перших слів:
- д) початок фразової мови:
- д) наявність регресу розвитку (з якого віку, можлива причина):

Відомості про профілактичні щеплення:

Наявність епілептичних нападів

- а) тип нападів:
- б) частота:
- в) вік початку перших епілептичних нападів:
- г) лікування до звернення до Інституту:
- д) ефективність попереднього лікування:

Результати обстеження:

- а) неврологічний статус:
- б) ЕЕГ:
- в) МРТ:
- г) МР-трактографія:
- д) інші обстеження
- УЗД ОЧП:
- Загальний та б/х аналізи крові:

Актуальний рівень психічного розвитку

а) моторний розвиток:

- 1) хода, загальна координація:
- 2) моторика рук:
- 3) вказівний жест:
- 4) загальна характеристика моторного розвитку:

б) мовний розвиток:

- 1) розуміння мови (рецептивне мовлення):
 - виконання інструкцій:
 - прості іменники:
 - кольори та форми:
- 2) активна мова (експресивне мовлення):
 - приблизна кількість слів в активному словнику:
 - фразова мова:

- ехололія:

- комунікативна направленість мовлення:

3) загальна характеристика мовного розвитку:

в) побутові навички:

г) соціальні навички/соціальна реципрокність:

1) контроль за поведінкою:

2) соціальна посмішка:

3) соціальні жести:

4) ігрова діяльність зі взаємодією:

5) загальна оцінка соціальної реципрокності:

д) стереотиповість поведінки, гіперактивність:

з) увага:

к) когнітивні функції:

Психодіагностичне обстеження

а) оцінка за шкалою CARS:

б) оцінка за субшкалами ATEC

Загальний бал :

I - мова і комунікативні функції:

II - соціальні функції

III сенсорні і когнітивні функції

IV - фізичні функції і поведінка

Наявні порушення сну:

Оцінка за шкалою CSHQ:

Генетичне тестування:

Проведена терапія

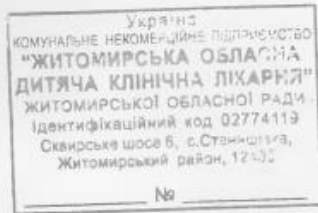
а) ефективність лікування

б) оцінка лікування батьками (задовільне чи незадовільне, коментарі батьків):

в) оцінка за шкалою CGI-C:

ДОДАТОК Г

Акти впровадження результатів дослідження в практику



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
КНП «Житомирська обласна дитяча
клінічна лікарня Житомирської обласної
Ради»
Бобер М.Д.

« » 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва розробки «Оптимізація таргетної (персоніфікованої) терапії генетичних форм епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку»
(найменування пропозиції для впровадження)
2. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією і орфаними захворюваннями, м. Київ, вул. П.Майбороди, 8;
Мірошников О.О. канд.мед. наук, старший дослідник
(ким запропоновано, адреса, виконавці)
3. 1) Сучасне лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку: удосконалення прецизійного персоніфікованого напряду/ Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Абатуров О.Є., Медведовська Н.В., Антипкін Ю.Г., Бондаренко Н.Ю. //Здоров'я дитини - 2023. - Т. 18, № 5. - С. 329-337
DOI:10.22141/2224-0551.18.5.2023.1610
2) Особливості перебігу епілептичних енцефалопатій, спричинених мутаціями гена SCN1A/ Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзв О.О., Берегела О.В. //Міжнародний неврологічний журнал – 2023. 0 Т. 19 №4, - С. 99-108
DOI:10.22141/2224-0713.19.4.2023.1007
(джерела інформації)
4. КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Житомирської обласної ради»
(найменування закладу, в якому проведено впровадження)
5. Термін впровадження: 2023-2024 рр.
6. Загальна кількість спостережень
7. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показник ефективності	за даними	
	розробників	організації, яка впроваджує
Частка дітей з інфантильними спазмами, обумовленого мутаціями TSC1 і TSC2, у яких відмічалось зниження частоти нападів при застосуванні вітабітрину у схемі лікування	75,0%	83,3%
Частка дітей з інфантильними спазмами, обумовленого мутаціями TSC1 і TSC2, у яких відмічалось зниження частоти нападів при застосуванні кортикостероїдів у схемі лікування	66,7%	75%
Частка дітей з мутаціями SCN1A, у яких відмічалось зниження частоти нападів при застосуванні вальпроєвої кислоти, топірамату і леветірацетаму у схемі лікування	100,0 %	80%

8. Зауваження, пропозиції:

«29» 07 2024 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач неврологічним відділенням Бас М.І.



25

07

2024 p.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва розробки «Оптимізація таргетної (персоналізованої) терапії генетичних форм епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку»
(назви розробки приводити для впровадження)
- ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'яновича НАМН України», відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією і орфанними захворюваннями, м. Київ, вул. П.Майбороди, 8;
Мірошников О.О. канд.мед. наук, старший дослідник
(ким запропоновано, адреса виконавці)
- 1) Сучасне лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку: удосконалення прецизійного персоналізованого напряду/ Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Абатуров О.Є., Мелешковська Н.В., Антипкін Ю.Г., Бондаренко Н.Ю. //Здоров'я дитини - 2023. - Т. 18, № 5. - С. 329-337
DOI:10.22141/2224-0551.18.5.2023.1610
2) Особливості перебігу епілептичних енцефалопатій, спричинених мутациями гену SCN1A/ Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юшва О.О., Берегелю О.В. //Міжнародний неврологічний журнал – 2023. 0 Т. 19 №4, - С. 99-108
DOI:10.22141/2224-0713.19.4.2023.1007
(джерело інформації)
- КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1»
(назви закладу, в якому проведено впровадження)
- Термін впровадження: 2023-2024 рр.
- Загальна кількість спостережень 20
- Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показник ефективності	за даними	
	розробників	організації, яка впроваджує
Частка дітей з інфантильними спазмами, обумовлених мутациями TSC1 і TSC2, у яких відмічалася зниження частоти нападів при застосуванні вітабітрину у схемі лікування	75,0%	80%
Частка дітей з інфантильними спазмами, обумовлених мутациями TSC1 і TSC2, у яких відмічалася зниження частоти нападів при застосуванні кортикостероїдів у схемі лікування	66,7%	70%
Частка дітей з мутациями SCN1A, у яких відмічалася зниження частоти нападів при застосуванні вальпроєвої кислоти, гідралазіну і леветирacetаму у схемі лікування	100,0 %	80%

8. Звернення, пропозиції:

25 07

2024 p.

Відповідальний за впровадження

Завідувач неврологічним відділенням к.м.н. Смульова Н.О.





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва розробки «Оптимізація таргетної (персоніфікованої) терапії генетичних форм епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку»
(найменування пропозиції для впровадження)
2. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією і орфаними захворюваннями, м. Київ, вул. П.Майбороди, 8;
Мірошников О.О. канд.мед. наук, старший дослідник
(ким запропоновано, адреса, виконавці)
3. 1) Сучасне лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку: удосконалення прецизійного персоніфікованого напряду/ Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Абатуров О.Є., Медведовська Н.В., Антипкін Ю.Г., Бондаренко Н.Ю. //Здоров'я дитини - 2023. - Т. 18, № 5. - С. 329-337
DOI:10.22141/2224-0551.18.5.2023.1610
2) Особливості перебігу епілептичних енцефалопатій, спричинених мутаціями гена SCN1A/ Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В. //Міжнародний неврологічний журнал – 2023. 0 Т. 19 №4, - С. 99-108
DOI:10.22141/2224-0713.19.4.2023.1007
(джерела інформації)
4. КНП «КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня Кропивницької обласної ради»
(найменування закладу, в якому проведено впровадження)
5. Термін впровадження: 2023-2024 рр.
6. Загальна кількість спостережень
7. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показник ефективності	за даними	
	розробників	організації, яка впроваджує
Частка дітей з інфантильними спазмами, обумовленого мутаціями TSC1 і TSC2, у яких відмічалось зниження частоти нападів при застосуванні вігабатрину у схемі лікування	75,0%	66,7%
Частка дітей з інфантильними спазмами, обумовленого мутаціями TSC1 і TSC2, у яких відмічалось зниження частоти нападів при застосуванні кортикостероїдів у схемі лікування	66,7%	66,7%
Частка дітей з мутаціями SCN1A, у яких відмічалось зниження частоти нападів при застосуванні вальпроєвої кислоти, топірамату і леветірацетаму у схемі лікування	100,0 %	83,3 %

8. Зауваження, пропозиції:

«28» 06 2024 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач неврологічним відділенням Душкіна Л.Б.





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП "Івано-Франківська Обласна
дитяча клінічна лікарня Івано-
Франківської обласної ради"
Мельник Т.М.

«18» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва розробки «Оптимізація таргетної (персоналізованої) терапії генетичних форм епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку»
(найменування пропозиції для впровадження)
- ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією і орфаними захворюваннями, м. Київ, вул. П.Майбороди, 8;
Мірошников О.О. канд.мед. наук, старший дослідник
(ким запропоновано, адреса, виконавець)
- 1) Сучасне лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку: удосконалення прецизійного персоналізованого напрямку/ Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Абатуров О.Є., Медведовська Н.В., Антипкін Ю.Г., Бондаренко Н.Ю. //Здоров'я дитини – 2023. – Т. 18, № 5. – С. 329-337
DOI: 10.22141/2224-0551.18.5.2023.1610
2) Особливості перебігу епілептичних енцефалопатій, спричинених мутаціями гена SCN1A/ Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Бергела О.В. //Міжнародний неврологічний журнал – 2023. 0 Т. 19 №4. - С. 99-108
DOI: 10.22141/2224-0713.19.4.2023.1007
(джерело інформації)
Комунальне некомерційне підприємство "Івано-Франківська Обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради" (найменування закладу, в якому проведено впровадження)
- Термін впровадження: 2023-2024 рр.
- Загальна кількість спостережень _____
- Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показник ефективності	за даними	
	розробників	організації, яка впроваджує
Частка дітей з інфантильними спазмами, обумовленого мутаціями TSC1 і TSC2, у яких відмічалася зниження частоти нападів при застосуванні вігабатрину у схемі лікування	75,0%	66,7%
Частка дітей з інфантильними спазмами, обумовленого мутаціями TSC1 і TSC2, у яких відмічалася зниження частоти нападів при застосуванні кортикостероїдів у схемі лікування	66,7%	80%
Частка дітей з мутаціями SCN1A, у яких відмічалася зниження частоти нападів при застосуванні вальпроєвої кислоти, топірамату і леветирacetаму у схемі лікування	100,0 %	75%

7. Зауваження, пропозиції: _____

«18» 08 2024 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач відділення реабілітації
Криштовач Я.Л.
посада, підпис, П.І.П.