

*Наследственно обусловленные эпилепсии.  
Диагностический алгоритм,  
персонализированное лечение и  
профилактика.*



**ГРЕЧАНИНА Е.Я.**

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ,  
Межобластной специализированный медико-генетический центр –  
центр редких (орфанных) заболеваний  
Харьков, Украина  
2019г.*

- Эпилепсия (Э.) одно из самых распространенных неврологических заболеваний с полиэтиологичностью, клиническим полиморфизмом и значительной распространенностью.
- Распространенность эпилепсии в общей популяции составляет 5-10 случаев на 1000, а судороги 17-20 на 1000, заболеваемость Э варьирует от 20 до 120:10000 случаев в год. По нашим данным 4:1000



- Эпилептический приступ - временный эпизод аномальной нейронной активности коры головного мозга, который очевиден как для пациента, так и для наблюдателя.
  - Аномальная активность коры: моторные, сенсорные, когнитивные нарушения;
  - нарушения, относящиеся к патологии вегетативной нервной системы.
- 
- ЭП - непродолжительное явление, подобное шторму на поверхности океана, он не является ни болезнью, ни синдромом (I. Volf, 2009)
  - Генетические формы Э. могут проявляться как признак болезни (симптоматическая эпилепсия) или как самостоятельный генетический синдром, при котором имеет место конкретная эпилептическая активность на электроэнцефалограмме



- Э. не включает в себя единичные эпилептические приступы, случайно провоцируемые- фебрильные судороги, судорожные приступы, гипогликемические приступы у больных диабетом или приступы, которые имеют место при острой стадии болезни (энцефалит). Отдельные пациенты могут иметь несколько разновидностей приступа, но конкретный синдром.; при синдроме ювенильной миоклонус-эпилепсии часто имеют место генерализованные, тонико-клонические, миоклонические приступы и абсансы.



- Симптоматические эпилепсии с известными анатомическими и функциональными нарушениями в центральной нервной системе (ЦНС) включают:
  - - синдромы лисенцефалии;
  - - врожденное нарушение обмена веществ (аминоацидопатии и органические ацидурии);
  - - болезни накопления (болезнь Тея - Сакса и липофусцинозы) ;

- митохондриальні захворювання (синдром MERRF- «рвані» червоні волокна, міоклонус-епілепсія, синдром MELAS (митохондриальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультподібні епізоди);
- змішана група нейродегенеративних захворювань (ранній дебют захворювання Гентінтона, балтійський міоклонус (21q.22.3) і захворювання Лафора, (6q.24)
- хромосомні захворювання.

Молекулярні дослідження дозволили встановити характер і локалізацію мутацій при вказаних формах симптоматических епілепсії .



- Установлено, що генетическі фактори грають ведущу роль в виникненні більшості Е.
- В молекулярній генетиці Е. виділяються два основні аспекти:
  1. Молекулярно-генетическі механізми великої групи ідіопатических Е.
  2. Молекулярна генетика численних успадкованих захворювань, супроводжуваних симптоматическою Е.



- Выделена группа каналопатий, которые объединяет не только клинически разные формы эпилепсии, но их связь с другими наследственным болезням. Подавляющее большинство известных генов, отвечающих за Э, является генами ионных каналов - натриевых и калиевых.
- Холино- и ГАМК рецепторов.

● Поиск генетической основы эпилепсии требует от врача-генетика и невролога-генетика особой клинической проницательности при первом же знакомстве с пациентом и семьей и применения системы **1+5** :

пациент (его семья) + врач-генетик (системщик)  
+врач-невролог + врач-функциональной диагностики  
+врач-биохимик(цитоген етик) + врач-молекулярный диагност вместе занимаются поиском метаболической (генетической) природы заболевания



Первостепенная роль информации:

1. анамнестических данных,
2. родословной
  - родственники с эпилепсией
  - смерть детей от невыясненного неврологического заболевания
  - триггеры (травмы, ГИЭ, инфекционные заболевания, интоксикации)

- Оценка фенотипа
- соматогенетическое исследование с синдромологическим анализом
- оценка офтальмологического статуса
- оценка неврологического, соматического статусов
- поиск очага инфекции
- электрофизиологическое исследование
- МРТ, МРС



Синдром Айкарди	Ретинальні лакуни
Синдром Ангельмана	Сниження пігментації хоріоїда і радужної оболочки
Церебральний дефіцит фолата	Атрофія зрительного нерва
Врожденні порушення глікозилювання	Катаракти, пігментна ретинопатія, косоглазіє
Синдром делеції 4p	Екзофтальм, аномалія Ригера, глаукома
Синдром Блоха-Сульцбергера	Порушення судин сітчатки, косоглазіє
Лізосомні захворювання накоплення	Порушення судин сітчатки, косоглазіє
Синдром Міллера-Дікера	Катаракти
Туберозний склероз	Гамартоми сітчатки ока або оптичного нерва

Мітохондріальні порушення	Катаракта, пігментна ретинопатія, оптична атрофія
Нейрофіброматоз 1 типу	Узлики Ліша, оптична гліома
Нейронний кероїдний ліпофусциноз	М'язова дегенерація, атрофія зрительного нерва
Пероксисомні захворювання (синдром Цильвегера, Рефсума)	Врожденні катаракти, гіоплазія зрительного диска, пігментна ретинопатія
Синдром Штурге-Вебера	Ангіома сітчатки, глаукома
Дефіцит сульфитоксидази / дефіцит кофактора молибдена	Дислокація хрусталика
Тетрасомія 12p	Катаракти, косоглазіє
Титросомія 13	Мікрофтальмія, колобома радужної оболочки, дисплазія сітчатки, анофтальмія, циклопія
Трисомія 18	Помутнення роговиці, колобома радужної оболочки

### Генетические причины приступов

Класс генов	Ген	Синдром эпилепсии
Ионные каналы		
Натриевые каналы	SCN1A SCN1B SCN2A	GEFS+2, SMEI GEFS+1 BFNIS
Калиевые каналы	KCNA1 KCNQ2 KCNQ3	EA1с частичной эпилепсией BFNC1 BFNC2
Каналы кальция	CACNA1A CACNB4	EA2 IGE, JME
Каналы хлорида	CLCN2	IGE, LME, ECA3
Лигандзависимые каналы		
Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы	CHRNA4 CHRNB2	ADNFLE1 ADNFLE3

### Генетические причины приступов

Класс генов	Ген	Синдром эпилепсии
Рецепторы GABA <sub>A</sub>	GABRG2 GABRA1	GEFS+3, FS с ECA
Адгезивный белок/рецептор		
Обогащённый лейцином белок инактивирующий глиому	LGI1	ADPEAF
Регулятор апоптоза		
Миоклонин1	EFHC1	JME



### **КАНАЛОПАТИИ, ДЕФЕКТЫ РЕЦЕПТОРОВ, СТРУКТУРНЫЕ БЕЛКИ (НАРУШЕНИЕ НЕЙРОННЫХ БЕЛКОВ)**

- Уникальные и важные для функционирования нейронов белки осуществляющие потенциал действия, движение заряженных ионов (натрия, калия, хлорид и кальций) могут быть источником эпилептичных приступов. Функция ионных каналов модулируется рецепторами нейротрансмиттеров (ГАНГ и ацетил холин). Нарушение функций этих рецепторов приводит к изменению правильного движения ионов и это в свою очередь также вызывает эпилептический приступ.

### **РАННЯЯ ИНФАНТИЛЬНАЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ (РИЭЭ)**

- – Синдром Отахара, представляет собой тяжелую форму эпилепсии, при которой судороги начинаются в первые месяцы жизни. Визуальные методы исследования позволяют обнаружить церебральную атрофию, поражение белого вещества мозга и дисгенезию мозолистого тела. Ген ассоциированный с РИЭЭ –ARX и CDKLS, SLC25A22 (носитель митохондриального глутамата), SPTAN1, STXBP1 (СИНТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК), ответственный за регуляцию скрепления и слияния синаптических пузырьков).

## СИНДРОМ ВЕСТА

- Синдром Веста состоит из триады признаков – инфантильных спазмов, задержки развития и гипсаритмии. Манифестирует с 6 месяцев, ассоциирован с мутациями ARX, CDKLS, S1.C2SA22, SPTAN1, PLC $\beta$ 1 (фосфолипаза C бета1 – сигнал ацетилхолинового рецептора), MACL2 (мембранно-ассоциированная ванилаткиназа, взаимодействующая с синаптическими белками), PNKP (полинуклеотид киназа – 3-первичная фосфатаза, ответственная за восстановление разрывов цепи ДНК, связанная с окислительным повреждением). Большое число нарушение обмена веществ, связанное с Веста: митохондриальные нарушения, врожденные нарушения гликозилирования, пероксисомальные расстройства, болезнь Менкеса, органические ацидемии, дефицит биотинидазы, глициновая энцефалопатия.

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ РАНО НАЧИНАЮЩИЕСЯ ПРИСТУПЫ (ДРНП)

- Эти семейные неонатальные судороги характеризуются генерализованным и парциальными припадкам, которые появляются в первые дни жизни. Особенностью таких признаков является их спонтанная ремиссия к концу первого года жизни. Описано две группы мутаций в генах кальциевых каналов KCNQ2 и KCNQ3. Мутация KCNQ2 ассоциирована с группой BFNC1, а мутация KCNQ3 связана с группой BFNC2. Доброкачественные семейные неонатально-инфантильные судороги (ДСНИС) характеризуются приступами в первые несколько дней жизни и следующими признаками - косоглазие, мышечные подергивания, чмоканье губами, которые проходят в первый год жизни без повреждения нервной системы. Мутация FCN2A генекодирует субъединицу натриевого канала и ассоциировано с этим видом судорог. Наследование аутосомно-доминантное.

## **ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ЭПИЛЕПСИЯ С ФИБРИЛЬНЫМИ ПРИСТУПАМИ + (ГЭФП+)**

- ГЭФП (GEFSP+) относится к части фибрильных судорог при которых у пациентов наблюдаются постоянные фибрильные судороги в течении 6 лет или абсанции, миоклонические и атонические приступы которые проявляются в более поздний период жизни. Все 8 типов GEFSP+ вызваны мутациями в генах, кодирующих натриевые каналы: SCN1B, SCN2A, SCN1A, (GEFSP+ 1,2,7) ИЛИ gaba4 – GABRGGABtID(GEFSP + типы 3 и 5 )(калиевые каналы) и SAGVALA(кальциевый канал). Мутации SASNA1A может быть также связан с семейной гемиплегической мигренью и спино-мозжечковой атаксией 6 типа(SCA6)

## **АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ НОЧНАЯ ЛОБНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ (ADNFLE)**

- ЭТОТ вид эпилепсии характеризуется не продолжительными ночными моторными судорогами, которые могут возникать при засыпании или перед пробуждением. Они характеризуются гиперкинетическими или тоническими движениями. Манифестирует в детстве и могут продолжаться всю жизнь. Иногда их путают с ночными кошмарами или расстройствами сна. Этот вид судорог ассоциирован с мутациями в генах никотиновых-холино рецепторов SHRMA2 и SHRMA4.

## АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНА ЧАСТИЧНА ЭПИЛЕПСИЯ СО СЛУХОВИМИ НАРУШЕНИЯМИ (ADPEAF).

- ЭТА ФОРМА ЭПИЛЕПСИИ носит и другое название – аутосомно-доминантная боковая височная эпилепсия (ADLTE) при которой нарушение слуха представляет собой составную часть судорог. Слуховые симптомы могут выглядеть как неоформленные звуки (жужжание и звон) или искажение громкости. При этом типе эпилепсии возможны головные боли, головокружения, нарушения обоняния. Манифестации от 7-19 лет, ассоциирован с мутацией богатого лейцином гликома-инактивированного – 1 гена (Lg1).

### Хромосомные нарушения, ассоциированные с Э.

Нарушение	Хромосомное нарушение	Клинические признаки
Синдром делеции 1p36	1p36	Микроцефалия, глубоко-поставленные глаза, плоская переносица, асимметрические уши, острый подбородок, нарушения зрения и слуха, гипотония, задержка развития, умственная отсталость
Синдром Вольфа-Хиршгорна	4p	Микроцефалия, лицо имеет сходства с передними элементами «шлема греческого воина», колобомы, расщелина губы или неба, дефекты перегородки сердца
Синдром Паллистер-Киллиана	Тетрасомия 12p	Грубые черты лица, выступающий лоб, редкие волосы, широко-расположенные глаза, Эпикантические складки, птоз, косоглазие, широкая носовая перегородка, высокое арочное небо, гипопигментация, гипотония, умственная задержка, дополнительные соски

## Хромосомные нарушения, ассоциированные с Э.

Нарушение	Хромосомное нарушение	Клинические признаки
Трисомия 13		Микроцефалия, голопроэнцефалия, микрофтальмия, нарушение сетчатки, расщелина губы или неба, врожденная болезнь сердца, полидактилия
Синдром хромосомы 14	r14	Микрогнатия, нарушения пигментаций сетчатки, нарушения кожной пигментации, гипер- или гипотония, тремор, атетоз, умственная отсталость
Синдром Ангельмана	Микроделеция 15q11.2-q13	Приобретенная микроцефалия, плоский затылок, широкий рот, прогнатия, сильная умственная задержка, неуместный смех, пролежни со сном, атаксия
Синдром Смита-Магениса	Интерстициональная делеция 17p.11.2	Брахицефалия, выступающий лоб, широкая носовая перегородка, деформация ушей, брахидактилия, сердечные нарушения, почечные нарушения

## Хромосомные нарушения, ассоциированные с Э.

Нарушение	Хромосомное нарушение	Клинические признаки
Трисомия 18	R20 (часто мозаичная)	Выступающий лоб, эпикантические складки, низко-расположенные уши, микрогнатия, нарушения пигментации кожи
Синдром Миллера-Дикера	Микроделеция 17p13.3	Микроцефалия, лиссенцефалия, выступающий лоб, маленькая челюсть, неспособность глотать, сильные нарушения развития
Гипомеланоз Ito <sup>5</sup>	Хромосомный мозаицизм	Односторонние или двухсторонние гипопигментированные участки, линии и пятна, нарушения нейронной миграции, глазные аномалии, тяжелое неврологическое нарушение

- Эпилепсия- нередкий признак метаболических нарушений
  - начатое специфическое лечение метаболического нарушения в сочетании с кофакторной коррекцией в таких случаях дает выраженный эффект, неожиданно быстрый и стабильный, позволяющий отказаться от антиконвульсантов.
  - Но даже в тех случаях, когда одно специфическое лечение и не останавливает приступы и требует одновременного использования антиконвульсантного лечения, эффективность такой уточняющей диагностики очень высока: приступы легче протекают, становятся более редкими, общее состояние пациента заметно улучшается на фоне сниженной дозы антиконвульсантов. Так же считает и A.I.Volf et al (2009).
- 
- Особенно важно определить метаболическую основу эпилепсии потому, что это предостерегает от тяжелых кризов вследствие недооценки негативной роли некоторых конкретных антиконвульсантов, применяемых при наличии фармакологических противопоказаний – несовместимости вальпроатов и характера биохимического профиля при митохондриальных дисфункциях. Накопленный опыт свидетельствует о том, что синдромальные эпилепсии, ассоциированные с метаболическими заболеваниями, можно разделить на 3 группы.

- В 1 группу входят те, для которых специфическим лечением является stop-signal, прекращающий приступы и не требующий дальнейшего использования антиконвульсантов. Их немного.
- 2 группа- наибольшее число эпилепсий, ассоциированных с метаболическими нарушениями, требуют одновременного применения специфического лечения и антиконвульсантной терапии, которая используется долго.
- 3 группа эпилепсий, для которых единственным методом лечения является антиконвульсантная терапия.

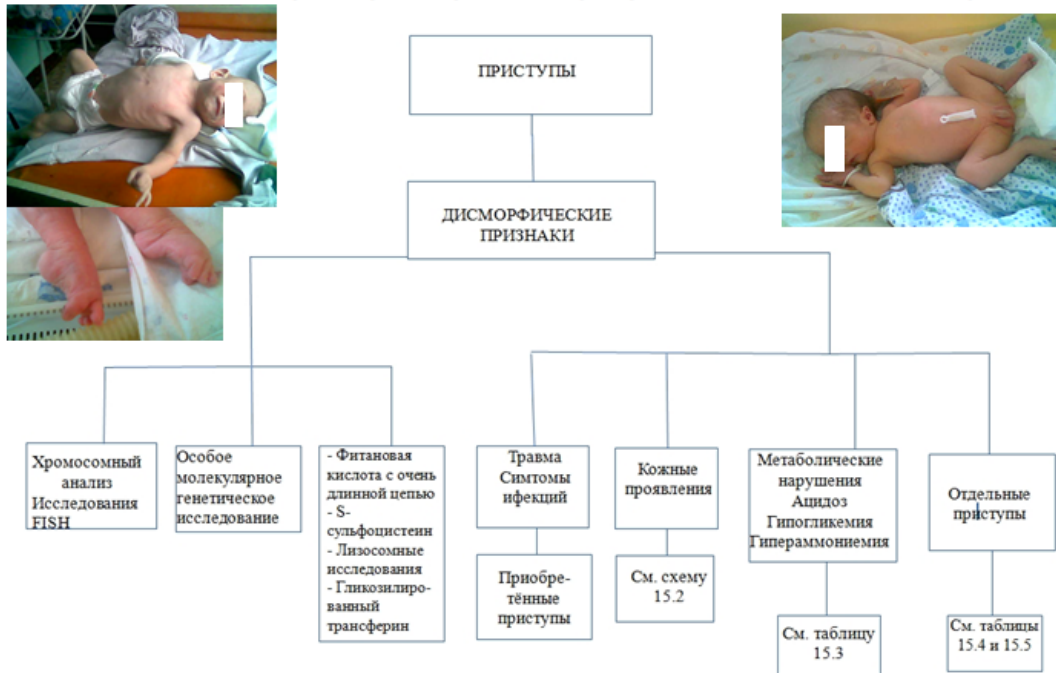
- Эпилепсия составляет существенную часть нарушений, по поводу которых в Центр и в Институт обращаются пациенты.
- Как видно из таблицы за 10 лет обследовано 676 пациентов — как детей, так и взрослых из 132 309 первично обратившихся семей.

**Общее количество обследованных пациентов и случаи эпилепсий и эписиндромов 2008 – 2017**

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	за 10 лет
<b>Количество посещений</b>	34699	35036	35041	35464	38489	38548	42060	38612	39251	37726	374926
<b>из них первичных</b>	18018	18746	10837	10429	11258	13867	13018	11987	12546	11603	132309
<b>Эпилепсия</b>											
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	за 10 лет
<b>Дети</b>					18	9	21	71	50	24	193
из них первично					15	6	15	27	17	0	80
<b>Взрослые</b>					15	18	8	19	15	10	85
из них первично					13	13	7	1	4	1	39
<b>Всего</b>					33	27	29	90	65	34	278
из них первично					28	19	22	28	21	1	119
<b>Эписиндром</b>											
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	за 10 лет
<b>Дети</b>					33	17	34	98	109	67	358
из них первично					27	9	26	34	27	8	131
<b>Взрослые</b>					5	10	9	8	5	3	40
из них первично					4	6	7	1	-	1	19
<b>Всего</b>					38	27	43	106	114	70	398
из них первично					31	15	33	35	27	9	150

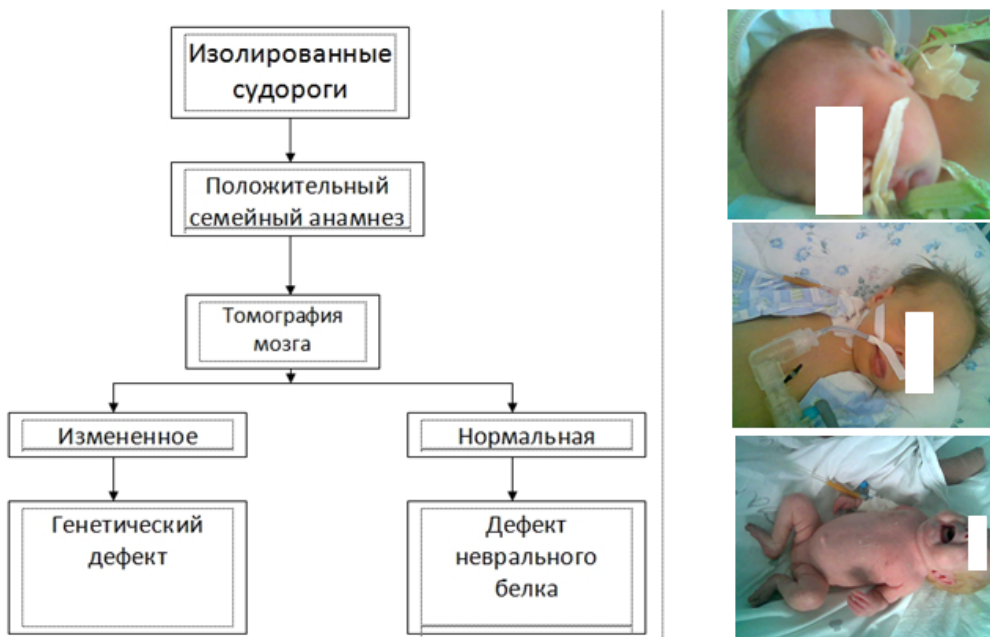


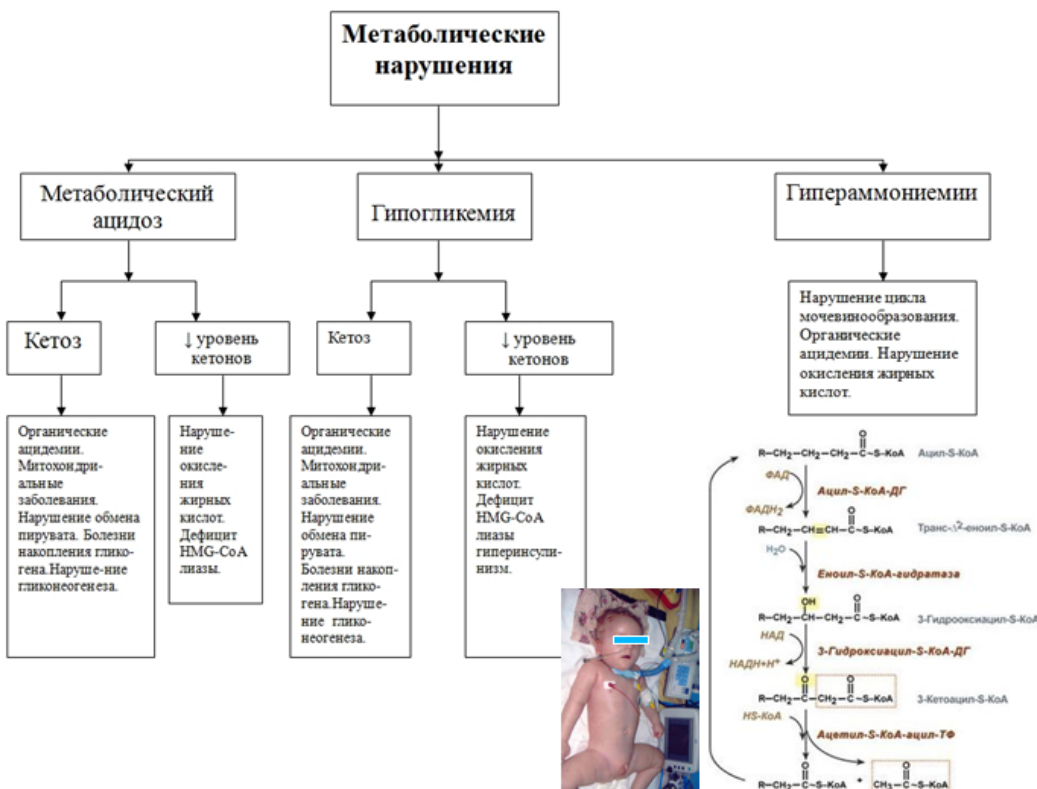
Используемый общий диагностический подход к пациенту с приступами (европейская модель)



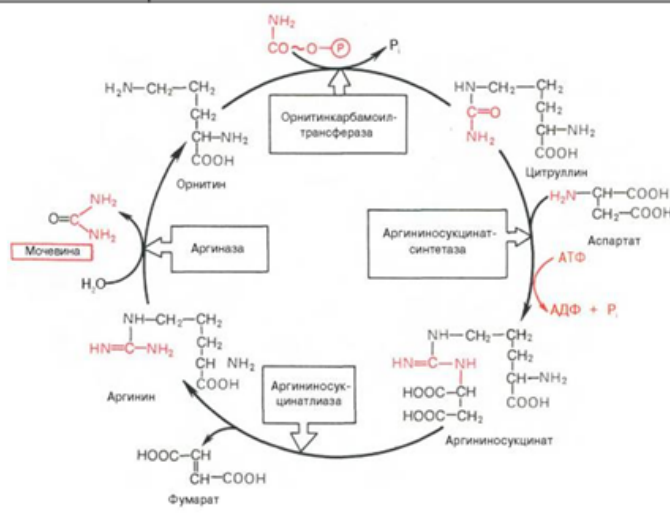
Диагностический подход к пациенту с изолированными приступами, у которого врожденная ошибка метаболизма не является

диагностическим критерием





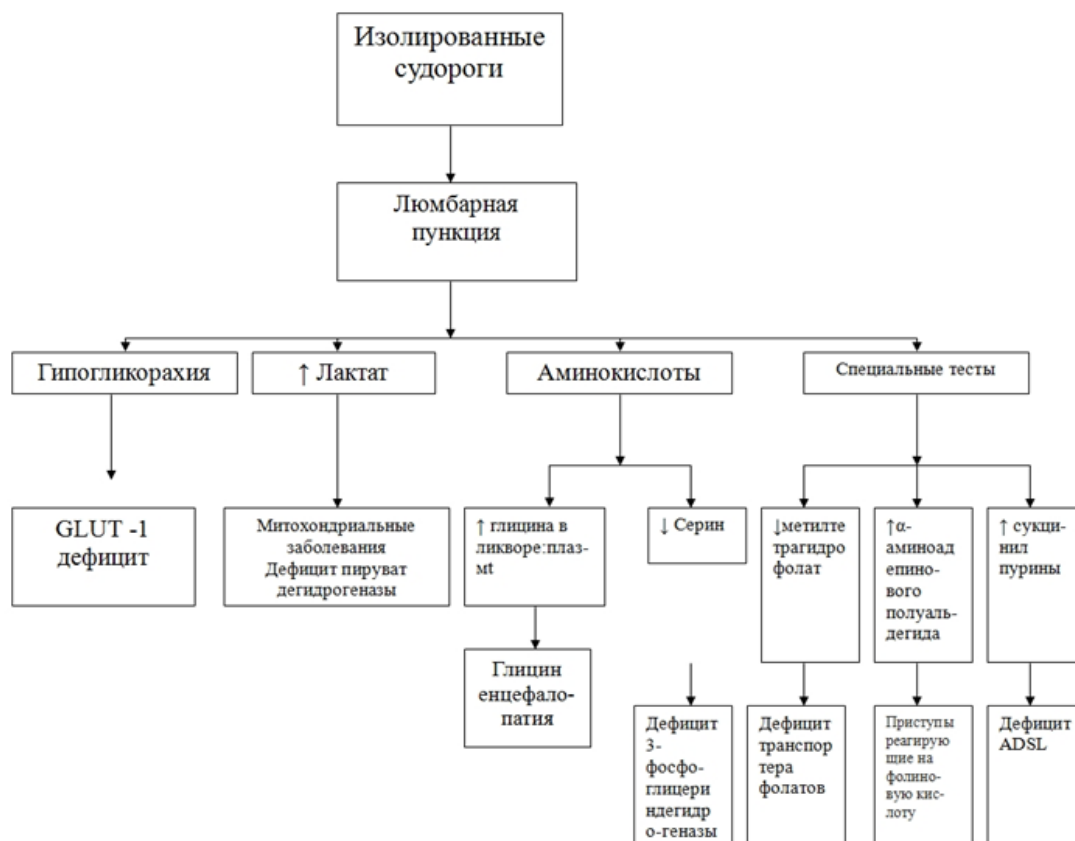
Метаболические исследования	Заболевания
Аммоний	Нарушение цикла мочевинообразования Органические ацидемии Нарушение окисления жирных кислот
Лактат, пируват	Митохондриальные заболевания Дефицит пируват дегидрогеназы Дефицит пируват карбоксилазы Органические ацидемии Нарушение окисления жирных кислот



Метаболические исследования	Заболевания
	Нарушение цикла мочевинообразования Болезнь кленового сиропа Глицин энцефалопатия Дефицит GABA-трансаминаз Дефицит глутамин синтетазы Органические ацидемии
Органические кислоты мочи	Органические ацидемии Нарушение окисления жирных кислот Митохондриальные заболевания
Уровень карнитина (общий, свободный )	Органические ацидемии Нарушение окисления жирных кислот
	 Органические ацидемии Нарушение окисления жирных кислот Митохондриальные заболевания

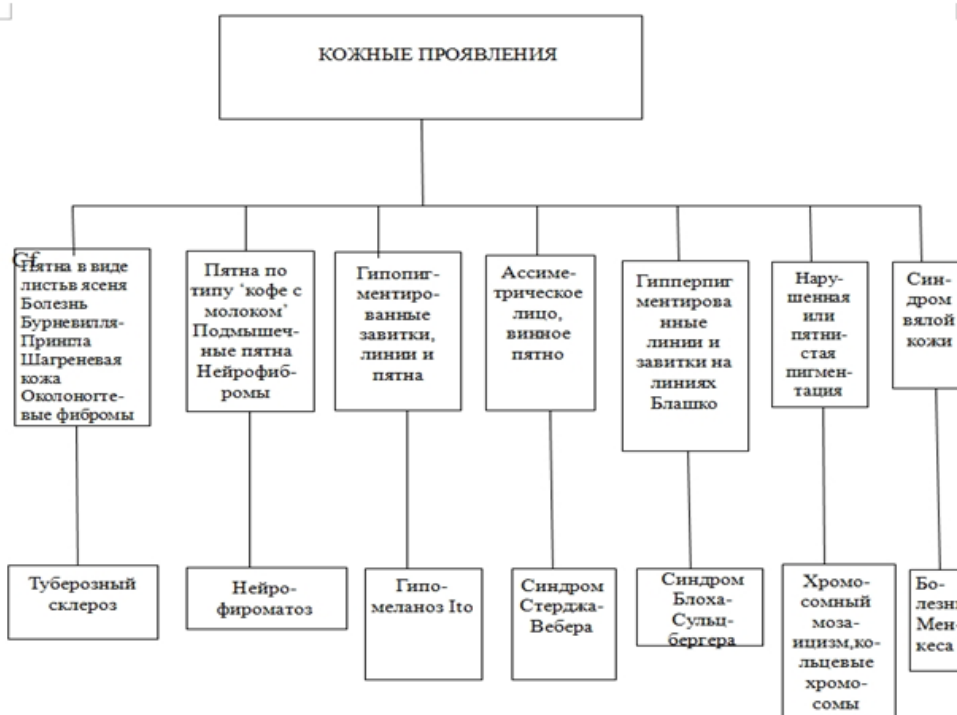
Метаболические исследования	Заболевания
Ацилкарнитиновый профиль	Органические ацидемии Нарушение окисления жирных кислот Митохондриальные заболевания
Активность биотинидазы	Дефицит биотинидазы
Плазменный гликозелированный переносчик	Врожденное заболевание гликозилирования
Плазменные очень длинно цепочечные кислоты	Пироксисомные заболевания
Плазменные и моча гуанидиноацетат, уровень креатина	AGAT дефицит GAMT дефицит Дефицит транспортеров креатинина
Плазма и/или моча S-сульфоцистеин	Дефицит сульфит оксидазы Дефицит кофакторов молибденов
Плазмы меди и церулоплазмينا	Болезнь Менкеса
Пурины и пирамидины мочи	Дефицит дегидропираимидин дегидрогеназы Дефицит аденилсукцинат лиазы

Метаболические исследования	Заболевания
Глюкоза	GLUT-1 транспортера дефицит
Аминокислоты	Аминоацидопатии
Глицин	Глицин энцефалопатия
Серин	3-фосфоглицерат дегидрогеназы дефицит
5-метилтетрагидрофолат	Церебральный фолатный дефицит
Уровень 4-аминобутировой кислоты	Дефицит GABA-трансаминазы
Сукцинилпурины	Аденилсукцинат лиаза дефицит
Культуры фибробластов для ферментной диагностики	Различные метаболические заболевания
Мышечная биопсия для гистохимических исследований, митохондриальных ферментов дыхательной цепи, ДНК анализа	Митохондриальные заболевания



Метаболические исследования	Заболевания
Лактат	Митохондриальные заболевания Дефицит пируват дегидрогеназы Дефицит пируват карбоксилазы
Глюкоза	GLUT-1 транспортера дефицит
Аминокислоты	Аминоацидопатии
Глицин	Глицин энцефалопатия
Серин	3-фосфоглицерат дегидрогеназы дефицит
5-метилтетрагидрофолат	Церебральный фолатный дефицит
Уровень 4-аминобутировой кислоты	Дефицит GABA-трансаминаз
Сукцинилпурины	Аденилсукцинат лиазы дефицит
Культуры фибробластов для ферментной диагностики	Различные метаболические заболевания
Мышечная биопсия для гистохимических исследований, митохондриальных ферментов дыхательной цепи, ДНК анализа	Митохондриальные заболевания

### Диагностический подход к пациенту с приступами и кожными проявлениями



## Клиническое наблюдение

Пациент А. 3,5 лет

Клинические признаки: внутриутробное слабое, редкое шевеление плода.

Период новорожденности: слабый сосательный рефлекс.

с 5 месяцев - гипотония;

- задержка психомоторного развития;

- поперхивание;

- полинейропатия;

- фимоз;

- гепатомегалия;

- криптогенный гепатит;

- спленомегалия;

- кардиомиопатия;

## Продолжение

После перенесенного ОРВИ:

- перестал вставать

- регресс моторного развития

- рвота

- беспокойство

- слабость

- плаксивость

- снижение аппетита

- в 2 года 4 месяца - острое нарушение мозгового кровообращения

## В фенотипе:

- снижение массы тела
- светлые волосы
- преобладание мозгового черепа над лицевым
- выступающий лоб
- открытый большой родничок
- дисморфичные черты лица
- сколиоз
- микроангиопатия ладоней и подошв
- кардиомиопатия
- гепатоспленомегалия
- мышечная гипотрофия и гипотония

## Дополнительные лабораторные данные

- ВЭЖХ аминокислот — повышенный уровень цистина, тирозина
- коагулограмма — повышенный протромбиновый индекс, АЧТВ
- сниженный уровень витаминов В2, В9, В12
- лактазная недостаточность 1399СС
- MTHFR 677CT; MTRR 66GG, MTR 2756 AA, PAI 675 (5G \ 4G)

**Молекулярно -генетическое исследование:**

Секвенирование генов AARS2, ACAD9, AGK, ATP5E, ATP5AI, ATPAF2, BCS1L, COA5, COX10, COX14, COX15, COX20, CYCI, DN2, FBXL4, FOXRED1, DGUO, LRPPRC, MPV17, MTO1, NDUFA1, NDUFA2, NDUFA4, NDUFA9, NDUFA10, NDUFA11, NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, NFUFB3, NFUFB9, NFUFS1, NFUFS2, NFUFS3, NFUFS4, NFUFS6, NFUFS7, NFUFS8, NDUFV1, NDUFV2, NUBPL, PDHA1, PET100, POLG, POLG2, RRM2B, SCO1, SCO2, SDHA, SLC25A4, SUCLG1, SUCLA2, SURF1, TK2, TMEM70, TWINKLE, TYMP, YARS2

У ребенка выявлена мутация:

POLG:NM002693:exon10:c.C1760T:p.P587L

POLG:NM002693:exon16:c.A2591T:p.N8641

У отца: выявлена мутация с.А 2591Т:п т8641 в гетерозиготном состоянии

У матери выявлена мутация сС1760Т пП 587L в гетерозиготном состоянии

**Диагноз**

Митохондриальная болезнь-  
синдром Альперса. Симптоматическая  
эпилепсия. Нарушение обмена  
внутриклеточного кобаламина (тип E).  
Лактазная недостаточность. Полиморфизм  
РА1 675 (5G/4G). Феномен гено-  
фенотипической синтропии.



## Лечение

- Энерготропная терапия
- Коррекция нарушения обмена кобаламина
- Индивидуальный рацион питания, безлактозное питание
- Профилактика тромбофилии
- Комплексная реабилитация

## Выводы:

1. Уточняющая диагностика генетических форм Э требует мультидисциплинарного подхода с позиции современной парадигмы медицины с позиции 4 Р
2. Полиорганность поражения, клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность синдромальных форм Э потребовали разработки алгоритма обследования для разных клинических форм

## Выводы

3. Использованный алгоритм на основе отечественной и европейской модели позволил выявить широкий спектр моногенных, хромосомных и метаболических синдромальных Э
4. Разработанный нами подход к уточняющей диагностике и характеру постоянного мониторинга за пациентами позволяет получать стойкий позитивный эффект у 1\3 пациентов с уходом от антиконвульсантной терапии; у 1\3 совместная специфическая и потивосудорожная терапия улучшают состояние, но требуют продолжения наблюдения и биохимического контроля; 1\3 дает временное улучшение и требует дальнейшего поиска мишени поражения.

## Выводы

5. Особую роль в позитивных исходах, снижении степени инвалидизации играют персонализированный подход и слаженная работа команды специалистов Объединения «Геномика»