

# Класифікація епілепсій МПЕЛ: позиція комісії МПЕЛ щодо класифікації та термінології

ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology

(<sup>1,2,3</sup>Ingrid E. Scheffer, <sup>1</sup>Samuel Berkovic, <sup>4</sup>Giuseppe Capovilla, <sup>5</sup>Mary B. Connolly, <sup>6</sup>Jacqueline French, <sup>7</sup>Laura Guilhoto, <sup>8,9</sup>Edouard Hirsch, <sup>10</sup>Satish Jain, <sup>11</sup>Gary W. Mathern, <sup>12</sup>Solomon L. Moshé, <sup>13</sup>Douglas R. Nordli, <sup>14</sup>Emilio Perucca, <sup>15</sup>Torbjörn Tomson, <sup>16</sup>Samuel Wiebe, <sup>17</sup>Yue-Hua Zhang, <sup>18,19</sup>Sameer M. Zuberi)

*Epilepsia*, 58(4):512–521, 2017  
doi: 10.1111/epi.13709



Д-р Інґрід  
Е. Шеффер  
Голова оперативної  
робочої групи з  
класифікації епілепсій  
МПЕЛ.

## Резюме

Міжнародна протиепілептична ліга (МПЕЛ) оновила класифікацію епілепсій з метою відображення поглибленого розуміння епілепсій та механізмів їх розвитку відповідно до основних наукових досягнень, які відбулися з моменту затвердження попередньої класифікації в 1989 р. Класифікація епілепсій є визначально важливим інструментом для практикуючого лікаря, тому вона повинна бути актуальною, динамічно відображати зміни в підходах, а також залишатися надійною та прийнятною для всіх регіонів планети. Основна мета класифікації – діагностика епілепсії, проте вона також є необхідною для проведення досліджень, розробки методів лікування епілепсії та міжнародної комунікації. Нова класифікація розроблена на основі проекту документа, який було опубліковано для громадського обговорення у 2013 р. Проект було переглянутий відповідно до численних відгуків міжнародної спільноти та кількох циклів консультацій. Класифікація включає три рівні, починаючи з *типу нападів*; передбачається, що напади у пацієнта відповідають визначенню, наданому в новій класифікації нападів (МПЕЛ, 2017 р.). Після діагностики *типу нападів* наступним кроком є встановлення *типу епілепсії* (фокальна епілепсія, генералізована епілепсія, комбінована генералізована та фокальна епілепсія або неуточнена епілепсія). Третій рівень – визначення специфічного *епілептичного синдрому*. Нова класифікація передбачає розгляд *етиології* на кожному етапі, що підкреслює важливість урахування цього фактору під час діагностики, оскільки це значним чином впливає на призначення лікування. Етіологічні чинники були розподілені на шість підгруп відповідно до їх потенційного значення для терапії. Введено нові терміни, такі як «енцефалопатія розвитку» та «епілептична енцефалопатія». Термін «доброякісна» замінено термінами «самообмежена» і «фармакочутлива», які можуть застосовуватись у відповідних випадках. Автори висловлюють сподівання, що ці нововведення сприятимуть проведенню досліджень епілепсії та дозволять поліпшити надання медичної допомоги хворим у XXI столітті.

**Ключові слова:** класифікація, епілептичні синдроми, термінологія, етіологія.

Прийнято до друку 21 січня 2017 р.; опубліковано для перегляду 8 березня 2017 р.

(<sup>1</sup>Department of Medicine, The University of Melbourne, Austin Health, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>2</sup>Department of Paediatrics, Royal Children's Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>3</sup>Florey Institute, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>4</sup>Child Neuropsychiatry Department, Epilepsy Center, C. Poma Hospital, Mantova, Italy; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, British Columbia's Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; <sup>6</sup>Department of Neurology, NYU School of Medicine, New York, New York, U.S.A.; <sup>7</sup>Department of Neurology, Federal University of São Paulo; University Hospital, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>8</sup>University Hospital INSERM U 964, Strasbourg, France; <sup>9</sup>IDÉE, Lyon, France; <sup>10</sup>Indian Epilepsy Centre, New Delhi, India; <sup>11</sup>Departments of Neurosurgery, Psychiatry and Biobehavioral Medicine, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; <sup>12</sup>Saul R. Korey Department of Neurology, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience and Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, U.S.A.; <sup>13</sup>Division of Neurology, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, U.S.A.; <sup>14</sup>C. Mondino National Neurological Institute and Clinical Pharmacology Unit, University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>15</sup>Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; <sup>16</sup>Departments of Clinical Neurosciences and Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; <sup>17</sup>Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing, China; <sup>18</sup>Paediatric Neurosciences Research Group, Fraser of Allander Neurosciences Unit, Royal Hospital for Children, Glasgow, United Kingdom; <sup>19</sup>School of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom.)

Адреса для кореспонденції Ingrid E. Scheffer, Epilepsy Research Centre, 245 Burgundy St, Heidelberg, Vic. 3084, Australia. E-mail: scheffer@unimelb.edu.au

**Ключові положення**

- МПЕЛ представляє оновлену структуру класифікації епілепсій, яка має використовуватися разом з класифікацією типів нападів
- Рівні діагностики: тип нападів, тип епілепсії (фокальна, генералізована, комбінована генералізована та фокальна, неуточнена) та епілептичний синдром.
- Етіологія повинна розглядатися з моменту першого огляду пацієнта й надалі на кожному етапі діагностики. Епілепсія у одного пацієнта може бути класифікована у більш ніж одну етіологічну категорію.
- Термін «доброякісна» замінено термінами «самообмежена» і «фармакоочутлива», які можуть застосовуватися у відповідних випадках.
- Терміни «енцефалопатія розвитку» та «епілептична енцефалопатія» можуть використовуватися повністю або частково за необхідності.

Постійна робота з метою уточнення класифікації епілепсій проводиться Міжнародною протиепілептичною лігою (МПЕЛ) практично з моменту її створення в 1909 р. Особливо важливий крок було зроблено на початку 1960-х рр., коли Генрі Гасто (Henri Gastaut) запропонував новий підхід до класифікації.<sup>1,3</sup> Активне громадське обговорення та отримання нових знань про захворювання протягом наступних двох десятиліть сприяли появі знакового документу «Класифікація епілепсій та епілептичних синдромів» (МПЕЛ, 1985 р.)<sup>4</sup>, який було переглянуто в 1989 р. та затверджено на Генеральній Асамблеї МПЕЛ.<sup>5</sup> Класифікація 1989 р. мала суттєвий вплив на надання медичної допомоги хворим та проведення досліджень епілепсії у всьому світі. Створення представленого документу стало можливим завдяки зусиллям багатьох людей протягом тривалого часу (більше століття), і ми висловлюємо подяку за їх внесок у розвиток класифікації епілепсії.

Незважаючи на те, що значна кількість концепцій, викладених у класифікації МПЕЛ 1989 р., залишається прийнятною й зараз, оновлення цього документу є необхідним з огляду на наукові відкриття, які за останні кілька десятиліть принципово змінили наше розуміння епілепсії, а також підхід до діагностики та лікування пацієнтів.

Класифікація епілепсій є ключовим клінічним інструментом оцінки стану особи, у якій виникають напади, вона впливає на кожну клінічну консультацію, а також на проведення клінічних та фундаментальних досліджень епілепсії та розробку нових методів лікування. Класифікація служить багатьом цілям: пропонує підхід до розуміння типу нападів у пацієнта, інших типів нападів, які можуть виникнути у нього, потенційних тригерів, і часто – прогнозу перебігу захворювання. Класифікація також дає інформацію щодо ризиків розвитку коморбідних станів, включаючи труднощі в навчанні, розумову відсталість, психічні особливості (наприклад, розлади аутичного спектру) і ризик смерті (наприклад, раптової неочікуваної смерті при епілепсії (sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP)). Слід зазначити, що класифікація в багатьох випадках може давати основу для вибору антиепілептичного лікування.

Класифікація епілепсій зазнала істотних змін з моменту створення в 1960-х рр.<sup>6,9</sup> Етапи її розвитку відображають поглиблення розуміння фенотипічних ознак та механізмів розвитку захворювання, чому у свою чергу сприяли успіхи у сфері клінічних та фундаментальних досліджень у всьому світі. Ці досягнення використовуються в клінічній практиці та сприяють розвитку нових підходів до лікування, включаючи методи фармакологічної, хірургічної корекції, дієтоterapiї та використання медичних пристроїв. Класифікація завжди повинна залишатися динамічною, відображати нові наукові дані та поглиблення розуміння цієї гетерогенної групи захворювань. Продовження такого розвитку забезпечуватиме подальше удосконалення методів лікування пацієнтів.

Класифікація викликає активні дискусії. З одного боку, це пояснюється складністю клінічних підходів до діагностики, які стали головним підґрунтям побудови концепції, з іншого боку – свідчить про її визначальну важливість для щоденної практики. Класифікація заснована на експертних висновках епілептологів та фахівців суміжних спеціальностей з усього світу. Хоча немає жодних сумнівів у тому, що бажаним результатом є науково обґрунтована класифікація, сучасний рівень розуміння захворювання ще не є достатнім, щоб використовувати з цієї метою лише повністю доказані наукові дані.<sup>9</sup> Тому представлений підхід базується на комбінації найновіших наукових досягнень та експертних висновків, а також включає результати компромісного діалогу з фахівцями в медичній галузі та інших фахівців з усього світу.

Процес діагностики при оцінці стану пацієнта з нападами включає кілька критично важливих кроків. Перш ніж класифікувати напад, лікар повинен визначити, чи дійсно пароксизмальна подія є епілептичним нападом та врахувати безліч можливостей диференційної діагностики, включаючи конвульсивні синкопи, парасомнії, рухові розлади та інші неепілептичні стани (<https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>). Цей діагностичний етап має бути пройденим на момент початку класифікації епілепсії у пацієнта.

Класифікація епілепсії починається з класифікації нападу. Класифікація нападів розглядається у відповідному документі.<sup>10</sup> На наступному етапі визначають тип епілепсії, а у багатьох випадках може бути діагностовано специфічний тип епілептичного синдрому. Не менш важливо на кожному етапі діагностики докласти всіх зусиль для встановлення етіології епілепсії у пацієнта. При класифікації типу нападів та типу епілепсії слід враховувати результати електроенцефалографічних (ЕЕГ), нейровізуалізаційних та інших досліджень, які можуть вказувати на етіологію епілепсії. В цьому документі представлено першу всеохоплюючу класифікацію епілепсії з моменту останньої прийнятої класифікації МПЕЛ 1989 р.

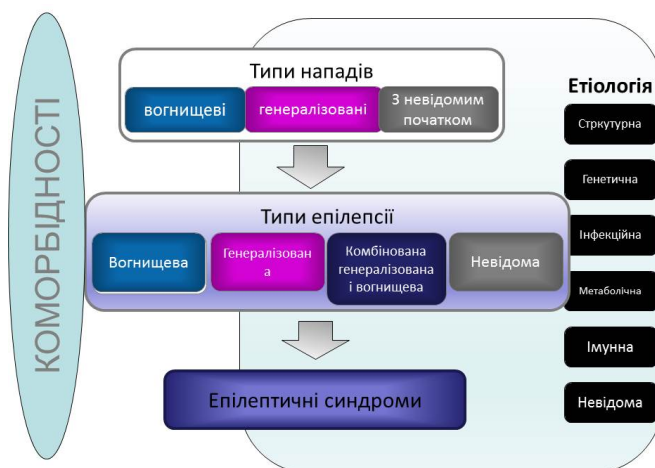
**Методи**

Раніше визначні матеріали МПЕЛ з фундаментальних питань (термінологія, визначення, класифікація нападів та епілепсій) затверджувалися загальними зборами при голосуванні представників підрозділів МПЕЛ з усього світу.<sup>5</sup> Цей підхід більше не є оптимальним, оскільки він не забезпечує залучення широкої світової спільноти експертів та не дозволяє використовувати усі можливості сучасних засобів комунікації. Відповідно, у 2013 р. Ліга затвердила новий порядок складання та затвердження визначних документів, які відображають позицію МПЕЛ з питань, що передбачають прийняття спільних термінів або визначень (наприклад, визначення епілепсії, класифікація).<sup>11</sup> Цей процес є багатоетапним і передбачає підготовку документа групою експертів, відібраних Лігою, публікацію документа на веб-сайті МПЕЛ, збір коментарів і зауважень всіх зацікавлених сторін та призначення окремої групи експертів для розгляду та включення опублікованих коментарів. Цей процес відбувається паралельно з рецензуванням в редакції журналу, до якого подано статтю для публікації (<http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline-PublPolicy-2013Aug.pdf>).

У випадку оновленої класифікації перша пропозиція, яка передувала імplementації описаної процедури, була публікація Комісії МПЕЛ з класифікації і термінології у 2010 р.<sup>9</sup> Акцент було зроблено на використанні зрозумілої термінології, у якій слова описують поняття однозначно. Пропозиція, опублікована у 2010 р., викликала жваве обговорення, була отримана значна кількість коментарів.<sup>12-29</sup> Голова МПЕЛ призначив нову Комісію з класифікації та термінології, завданням якої було створення оновленої класифікації відповідно до порядку складання визначних документів МПЕЛ. Комісія представила першу версію документу в 2013 р., він був опублікований онлайн та відкритий для обговорення (Supporting Information for Scheffer et al.<sup>30</sup>)

Рис. 1.

Схема класифікації епілепсій  
\* – момент виникнення нападів  
*Epilepsia* © МПЕЛ



Публікація викликала активні дискусії, всього було отримано 128 коментарів з 43 країн. Отримана реакція громадськості та поява протилежних точок зору з приводу важливих понять свідчила про необхідність подальшого обговорення з метою максимально можливого погодження усіх питань. Рішення про це було прийнято комісією, відповідальною за розгляд коментарів, після чого було розроблено дорожню карту, згідно з якою відбувалося подальше залучення зацікавлених сторін та відповідний діалог. Після публікації цих матеріалів у журналі *Epilepsia Open* у 2016 р. знову було отримано відгук світової спільноти.<sup>30</sup> Наступні коментарі та точки зору потім обговорювалися та розглядалися при оформленні фінальної версії представленого визначеного документа, який визначає Класифікацію Епілепсій (2017 р.)

## Класифікація епілепсій

Нова багаторівнева класифікація епілепсій призначена для використання в різних клінічних умовах (рис. 1). Це є відображенням відмінностей в доступності медичних ресурсів у різних регіонах планети та відповідно дозволить використання різних рівнів класифікації під час встановлення діагнозу. Якщо можливо, слід проводити діагностику та визначати етіологію епілепсії на усіх трьох рівнях класифікації.

### Тип нападів

Відправною точкою при класифікації епілепсії є встановлення типу нападів. На цьому етапі вважається, що клініцист вже провів диференційну діагностику епілептичного нападу, і не розглядається алгоритм визначення епілептичних та неепілептичних пароксизмальних подій. Класифікація типу нападів проводиться відповідно до нової класифікації, що наведена у відповідному документі.<sup>10</sup> Напади класифікуються як напади з фокальним початком, генералізованим початком та невідомим початком.

В деяких ситуаціях за відсутності доступу до ЕЕГ, відео та візуалізаційних досліджень класифікація за типом нападів може бути максимально можливим рівнем діагностики. В інших випадках для уточнення діагнозу на більш високому рівні може бути недостатньо даних, наприклад, якщо у пацієнта був лише один напад.

### Форма епілепсії

На другому рівні встановлюється форма епілепсії і вважається, що пацієнт має діагноз «епілепсія» відповідно до визначення 2014 р.<sup>31</sup> Цей рівень включає нову категорію «комбінована генералізована та фокальна епілепсія» на додаток до добре відомих форм - «генералізована епілепсія» і «фокальні епілепсії», а також категорію «неуточнена епілепсія». Багато епілепсій включають в себе декілька типів нападів.

При встановленні діагнозу генералізованої епілепсії у пацієнта, як правило, виявляють генералізовану спайк-хвильову активність на ЕЕГ. Особи з генералізованими епілепсіями можуть мати різні типи нападів, у тому числі абсанси, міоклонічні, атонічні, тонічні та тоніко-клонічні напади. Діагноз генералізованої епілепсії

встановлюють на основі клінічних даних та підтверджують при виявленні типових міжнападкових розрядів на ЕЕГ. Такий діагноз з обережністю встановлюють для пацієнтів з генералізованими тоніко-клонічними судомами та нормальною ЕЕГ. У цьому випадку потрібна додаткова інформація для підтвердження генералізованої епілепсії, наприклад, дані щодо наявності міоклонічних судом або відповідного сімейного анамнезу.

Фокальні епілепсії включають уніфокальні та мультифокальні розлади, а також напади, які обмежуються однією півкулею. Діапазон типів нападів включає фокальні напади без порушення усвідомлення, фокальні напади з порушенням усвідомлення, фокальні моторні напади, фокальні немоторні напади, та фокальні напади з переходом у двобічний тоніко-клонічний напад. На інтеріктальній ЕЕГ, як правило, виявляються фокальні епілептиформні розряди, проте діагноз встановлюється на основі клінічних даних та підтверджується даними ЕЕГ.

Нову групу комбінованих генералізованих та фокальних епілепсій було введено, оскільки у деяких пацієнтів спостерігаються і генералізовані, і фокальні напади. Діагноз встановлюють на основі клінічних даних та підтверджують даними ЕЕГ. Наявність запису під час нападу є корисною для діагностики, проте не є необхідною. На міжнападковій ЕЕГ можуть бути виявлені і генералізовані спайк-хвилі, і фокальні епілептиформні розряди, але діагноз може бути встановлено й за відсутності епілептиформної активності. Найбільш поширеними випадками, коли наявні обидва типи нападів, є синдром Драве та синдром Ленкса-Гасто.

Визначення форми епілепсії може бути фінальним рівнем діагностики, якщо діагностика епілептичного синдрому є неможливою. Як приклади можна навести наступні випадки: типова ситуація у пацієнта дитячого або дорослого віку зі скроневу епілепсією без пошкодження головного мозку, для якого встановлено діагноз фокальну епілепсію невідомої етіології; 5-річна дитина з генералізованими тоніко-клонічними нападами та генералізованою спайк-хвильовою активністю на ЕЕГ, для якої не може бути визначено тип епілептичного синдрому, проте встановлено чіткий діагноз генералізованої епілепсії; або менш поширений сценарій - жінка 20-ти років, у якої виявлено фокальні напади з порушенням усвідомлення, абсанси, генералізовані спайк-хвилі на ЕЕГ та не виявлено МРТ-патології, у такому випадку буде встановлено діагноз комбінованої генералізованої та фокальної епілепсії.

Термін «невизначена» використовується для випадків, коли у пацієнта виявлена епілепсія, проте лікар не може визначити її форму (фокальна або генералізована) через відсутність достатніх даних. Причини можуть бути різними – немає доступу до ЕЕГ, результати ЕЕГ неінформативні, наприклад, нормальні. Якщо тип нападів є невизначеним, то це може бути причиною того, що тип епілепсії може бути «невизначений», хоча діагностика на цих рівнях класифікації може бути не завжди конкордантною. Наприклад, у пацієнта було кілька симетричних тоніко-клонічних нападів без фокальних ознак, а результати ЕЕГ є нормальними. У такому випадку і тип нападів, і форма епілепсії є «невизначеними».

## Класифікація епілепсій

### Епілептичний синдром

На третьому рівні встановлюється діагноз епілептичного синдрому. Епілептичний синдром являє собою сукупність ознак, яка зустрічається в комбінації та включає типи нападів, дані ЕЕГ, результати візуалізаційних досліджень. Часто можуть бути залежні від віку ознаки, наприклад вік початку та ремісії (якщо можливо), тригери, час прояву протягом доби, а іноді й прогноз.<sup>4,5</sup> У деяких випадках синдром характеризується проявом супутніх патологій, наприклад, інтелектуальною або психічною дисфункцією, а також специфічними результатами ЕЕГ та візуалізаційних досліджень. Встановлення діагнозу на рівні синдрому може мати етіологічне, прогностичне значення та впливати на призначення лікування. Слід зазначити, що встановлення типу епілептичного синдрому не повністю співпадає з етіологічним діагнозом та має іншу мету, наприклад для визначення лікування. Існує значна кількість добре відомих синдромів, наприклад, дитяча абсансна епілепсія, синдром Веста, синдром Драве, хоча формальна класифікація синдромів не була затверджена МПЕЛ.<sup>9</sup> Нещодавно було розроблено освітній веб-сайт МПЕЛ – *epilepsydiagnosis.org*, який є цінним ресурсом для розуміння параметрів діагностики, перегляду відеоматеріалів щодо типів нападів та прикладів ЕЕГ для багатьох добре вивчених синдромів. Цей веб-сайт був розроблений як навчальний інструмент.

### Ідіопатичні генералізовані епілепсії

У групі генералізованих епілепсій зазвичай виділяють підгрупу ідіопатичних генералізованих епілепсій (ІГЕ). ІГЕ охоплюють чотири добре відомі епілептичні синдроми: дитячу абсансну епілепсію, ювенільну абсансну епілепсію, ювенільну міоклонічну епілепсію та епілепсію з ізольованими генералізованими тоніко-клонічними нападами (раніше застосовувався термін «епілепсія з ізольованими генералізованими тоніко-клонічними нападами при пробудженні», проте назву було змінено з огляду на можливість появи судом у будь-який час доби). Надходила пропозиція усунути термін «ідіопатична» з номенклатури, оскільки його визначення було «невідомо або сумнівна етіологія, крім можливої спадкової схильності».<sup>4</sup> Грецький термін «idios» означає «свій, власний, особистий» і таким чином може певною мірою вказувати на генетичну етіологію. У такому випадку термін «ідіопатична» може розглядатись як недостатньо точний, враховуючи накопичення даних щодо генів, які впливають на розвиток багатьох епілепсій, у тому числі з моногенним (спадковим та *de novo* варіанти) або комплексним (полігенні з впливом факторів навколишнього середовища або без нього) успадкуванням. Крім того, термін «генетична» іноді може бути неправильно інтерпретований як синонім терміну «спадкова». З наведених причин більш доцільним є віднесення цієї групи синдромів до типу генетичних генералізованих епілепсій (ГГЕ), якщо клініцист має достатні докази для використання такого терміну. Підставою для цього можуть бути ретельно проведені клінічні дослідження успадкування цих синдромів за участю близьких та близьких родичів, у тому числі без встановлення специфічних генетичних мутацій. У теперішній час рідко наявні дані щодо певної генетичної мутації (або кількох), що призвела до розвитку епілепсії у пацієнта. Ймовірно, виключенням є дитячі енцефалопатії розвитку та епілептичні енцефалопатії, для яких було показано розвиток патогенного варіанту *de novo* у багатьох пацієнтів.<sup>32</sup>

Разом з тим, велика група експертів вважала бажаним зберегти термін «ІГЕ». Робоча група прийняла рішення залишити цю назву для чотирьох епілептичних синдромів – дитячої абсансної епілепсії, ювенільної абсансної епілепсії, ювенільної міоклонічної епілепсії та епілепсії з ізольованими генералізованими тоніко-клонічними нападами. Термін «генетична генералізована епілепсія» може бути використаний в деяких клінічних випадках, якщо у клініциста є підстави вважати патологію генетично обумовленою.

### Самообмежені фокальні епілепсії

Розрізняють декілька видів самообмежених епілепсій, зазвичай захворювання починається в дитинстві. Найбільш поширеною є самообмежена епілепсія з центротемпоральними спайками, попередня назва – «доброякісна епілепсія з центротемпоральними спайками». У цю групу також включають самообмежені потиличні епілепсії дитячого віку, форму з раннім початком, описану Панайотопулосом (Panayiotopoulos) та форму з пізнім початком, описану Гасто (Gastaut).<sup>33</sup> Інші форми цієї

групи включають самообмежену лобну<sup>34</sup>, скроневу<sup>35</sup> і тім'яну<sup>36</sup> епілепсії, які можуть вперше проявитися в підлітковому або навіть дорослому віці.

### Етіологія

З моменту першого епілептичного нападу у пацієнта, клініцист повинен намагатися визначити етіологію епілепсії. Нижче наведені етіологічні групи з акцентом на ті з них, які є найбільш важливими при виборі методу терапії. На початку обстеження слід проводити нейровізуалізацію, найкраще – МРТ, якщо є така можливість. Це дозволить клініцисту визначити наявність структурних етіологічних факторів розвитку епілепсії. П'ять інших етіологічних груп включають генетичні, інфекційні, метаболічні, імунні, а також невизначені епілепсії (рис. 1). Епілепсія у пацієнта може бути віднесена до більше ніж однієї категорії; етіологічна класифікація не є ієрархічною, у кожному випадку важливість певного фактору визначається у залежності від обставин. Наприклад, епілепсія пацієнта з туберозним склерозом відноситься до двох етіологічних груп – структурної та генетичної; віднесення хвороби до категорії структурних є критичним для проведення хірургічного лікування, а генетичний фактор розвитку є підставою для генетичного консультування та розгляду доцільності застосування нових методів лікування, наприклад у ссавців дія на мішень інгібітором рапаміцином (mTOR).

### Структурна етіологія

Основною ознакою структурної етіології є наявність структурних змін тканини головного мозку, що суттєво підвищує ризик розвитку епілепсії за даними належним чином проведених досліджень.<sup>9</sup> Для виявлення таких аномалій зазвичай використовують методи нейровізуалізації, отримані результати порівнюють з даними електрофізіологічних досліджень і клінічними показниками та роблять висновок щодо наявності зв'язку між структурними особливостями та виникненням нападів у пацієнта. Структурна етіологія може бути набутою (наприклад, після інсульту, травми або інфекції) або генетично обумовленою (наприклад, вади розвитку кори головного мозку). Незважаючи на генетичну обумовленість, такі епілепсії відносять до структурних, оскільки саме наявність структурних аномалій призводить до виникнення захворювання. Візуалізація найменших структурних змін вимагає проведення МРТ з використанням специфічних протоколів для виявлення епілепсії.<sup>37</sup>

Особливості багатьох структурних епілепсій добре вивчені. Наприклад, досить часто у пацієнта зі склерозом гіпокампу спостерігаються напади, асоційовані з медіальною скроневою часткою. Серед інших ключових закономірностей слід зазначити випадки геластичних нападів при виявленні гамартоми гіпоталамуса, синдром Расмуссена, та синдром геміконвульсивної-геміплегічної епілепсії. Розуміння таких взаємозв'язків є важливим для забезпечення ретельного аналізу даних візуалізаційних досліджень та виявлення певних структурних аномалій. Це, в свою чергу, підкреслює необхідність розгляду доцільності хірургічного втручання при неефективності медикаментозної терапії.

Структурна аномалія може бути генетично обумовленою, набутою або спричиненою комбінацією цих факторів. Наприклад, полімікрогірія може проявлятися за наявності генетичних мутацій (наприклад, у гені *GPR56*) або бути наслідком внутрішньоутробної цитомегаловірусної інфекції.<sup>38</sup> Причини набутих структурних змін можуть бути гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, травма, інфекція або інсульт. У випадках, коли генетична мутація, яка спричинила виникнення структурної аномалії, є добре відомою, для опису етіології можуть бути використані обидва терміни – «генетична» та «структурна». Прикладом може бути туберозний склероз, викликаний мутаціями в генах *TSC1* і *TSC2*, які кодують гамартин і туберин відповідно.

### Генетична епілепсія

До генетичних належать епілепсії, спричинені безпосередньо генетичною мутацією (встановленою або ймовірною), основним симптомом яких є наявність нападів. Епілепсії, які вважають генетичними, є досить різноманітними, і в більшості випадків гени наразі не ідентифіковані.

По-перше, припустити наявність генетичного фактору розвитку можна виключно з огляду на аутосомно-домінантний тип

спадкування, виявлений при роботі з сімейним анамнезом. Наприклад, при синдромі доброякісної сімейної неонатальної епілепсії у членів більшості сімей виявлено мутації одного з генів калієвих каналів, *KCNQ2* або *KCNQ3*.<sup>39</sup> І навпаки, при синдромі аутосомно-домінантної лобної пічної епілепсії основна мутація наразі відома лише для невеликої частки пацієнтів.<sup>40</sup>

По-друге, генетичний фактор може бути виявлений у клінічних популяційних дослідженнях, як у випадку дитячої абсансної епілепсії чи ювенільної міоклонічної епілепсії. Докази того, що ці епілепсії є генетично обумовленими, були отримані Леноксом у 1950-х роках при використанні дослідженні близнюків методу та в агрегатних дослідженнях сімей.<sup>41,42</sup>

По-третє, може бути ідентифікована молекулярна основа, яка вказує на один ген або варіативність числа копій генів. Зростає кількість пацієнтів з епілепсіями легкого або важкого ступеня, спричиненими відомими генетичними аномаліями. Розвиток молекулярної генетики дозволив ідентифікувати мутації у значній кількості генів, пов'язаних з розвитком епілепсії. Найчастіше такі мутації виникають *de novo* та виявляються у 30-50 % немовлят з тяжкими енцефалопатіями розвитку або епілептичними енцефалопатіями.<sup>32</sup>

Найбільш відомим прикладом є синдром Драве, при якому > 80 % пацієнтів мають патогенний варіант гена *SCN1A*. Слід зазначити, що до моногенних патологій належить ряд епілепсій різного ступеню тяжкості, таких як синдром Драве або генетична епілепсія з фебрильними судомою плюс (Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus – GEFS+), у цьому випадку етіологія впливає на призначення лікування.<sup>43,44</sup> Розуміння фенотипічного спектру, пов'язаного з мутаціями певного гена, є визначальним, оскільки виявлення мутації може не бути достатнім для прогнозування перебігу захворювання. Інтерпретація таких даних повинна відбуватися з урахуванням результатів електрофізіологічних досліджень та клінічних спостережень. Таким чином, на сьогодні для більшості генів показано фенотипічну гетерогенність, а для більшості синдромів – генетичну гетерогенність.

Етіологічними чинниками розвитку епілепсії зі складним типом успадкування вважають наявність мутацій у кількох генах з або без впливу факторів навколишнього середовища. У таких випадках можна виявити варіації числа копій генів, які спричиняють схильність до епілепсії, проте їх ефект є недостатнім для прояву захворювання.<sup>45,46</sup> У цьому випадку відсутність нападів у сімейному анамнезі ймовірно пояснюється тим, що у інших членів сім'ї кількість копій є недостатньою.

Важливо відзначити, що термін «генетична» не є еквівалентним терміну «спадкова». Зростає кількість виявлених мутацій *de novo*, які призводять до епілепсій різного ступеня тяжкості.<sup>47-52</sup> Це означає, що у пацієнта виникла нова мутація, вона не є успадкованою, і тому наявність нападів у сімейному анамнезі є малоймовірною. Проте діти цього пацієнта матимуть 50 % вірогідність успадкування цієї мутації. Це не обов'язково означає, що його нащадки матимуть епілепсію, оскільки це залежатиме від пенетрантності мутації.

Крім того, є можливим мозаїцизм за мутованим геном. Це означає наявність двох популяцій клітин, у геномі однієї з яких є певна мутація, а у геномі іншої – алель природного типу (нормальна). Мозаїцизм може впливати на тяжкість нападів, у пацієнтів з порівняно меншою часткою клітин з мутацією буде спостерігатись епілепсія більш легкого ступеня, як показано в дослідженнях гена *SCN1A*.<sup>53</sup>

Генетична обумовленість епілепсії не виключає дію факторів навколишнього середовища. Добре відомо, що на виникнення нападів можуть впливати зовнішні чинники, наприклад, у багатьох пацієнтів напади спостерігаються частіше при депривації сну, стресі та під час інших захворювань. Термін «генетична епілепсія» вказує на наявність значного впливу патогенного варіанту (мутації) певного гену на розвиток епілепсії у пацієнта.

#### Інфекційна епілепсія

Найбільш поширеним у всьому світі етіологічним фактором епілепсії є інфекція.<sup>54</sup> Інфекційна епілепсія виникає безпосередньо внаслідок доведеного інфекційного захворювання, при цьому напади є основним симптомом. Термін «інфекційна епілепсія» призначений більшою мірою для опису стану пацієнта з епілепсією, а не випадків нападів, які можуть виникати при гострих інфекціях, наприклад, менінгіті або енцефаліті. Поширеними патологіями (залежно від регіону) є

нейроцистицеркоз, туберкульоз, ВІЛ, церебральна малярія, підгострий склерозуючий паненцефаліт, церебральний токсоплазмоз та вроджені інфекції, наприклад, вірус Зіка та цитомегаловірус. Іноді при таких інфекціях можна виявити структурні аномалії. Виявлення інфекційного чинника розвитку захворювання є важливим для призначення належного лікування. Можливим є також постінфекційний розвиток епілепсії, наприклад, у випадку виникнення нападів після завершення гострого періоду вірусного енцефаліту.

#### Метаболічна етіологія

З епілепсією пов'язана значна кількість метаболічних розладів. Ця область розширюється і, відповідно, поглиблюється розуміння можливого фенотипічного спектру. Метаболічною вважають епілепсію, безпосередньо спричинену метаболічним розладом (встановленим або ймовірним), при цьому основним симптомом є наявність нападів. Метаболічним фактором розвитку вважають чітко окреслене порушення обміну речовин, яке має власні прояви та/або викликає біохімічні зміни в організмі, такі як, порфірія, уремія, порушення обміну амінокислот чи прідоксин-залежні напади. У багатьох випадках (можливо – у більшості) метаболічні розлади обумовлені генетично, але деякі можуть бути набутими, наприклад, церебральний дефіцит фолієвої кислоти. Виявлення специфічного метаболічного фактору розвитку епілепсії є надзвичайно важливим, з огляду на значення таких даних для призначення терапії та потенційної профілактики порушень інтелекту.

#### Імунна епілепсія

Імунна епілепсія виникає безпосередньо через імунне порушення, при цьому напади є основним симптомом. Нещодавно було описано характерну клінічну картину ряду імунних епілепсій у дорослих та дітей.<sup>54</sup> Поняття імунної епілепсії застосовується у випадку наявності доказів аутоімунного запалення в центральній нервовій системі. Частота виявлення аутоімунних енцефалітів швидко зростає, особливо при збільшенні доступності тесту на антитіла. Прикладами імунних епілепсій є анти-NMDA-рецепторний енцефаліт (NMDA – N-метил-D-аспартат) і анти-LGI1 енцефаліт.<sup>55</sup> Виявлення таких патологій свідчить про необхідність їх виділення в окрему категорію, це є особливо важливим з огляду на важливість призначення етіотропного лікування (таргетної імунотерапії).

#### Епілепсія невизначеної етіології

Невизначеною вважають етіологію епілепсії до виявлення причини її розвитку, у клінічній практиці кількість таких пацієнтів є досить значною. Хворим цієї категорії неможливо встановити специфічний діагноз, тому використовують базові визначення на основі даних електрофізіологічних досліджень і клінічних показників (наприклад, «лобна епілепсія»). Виявлення етіологічного фактору залежить від методів обстеження, доступних для пацієнта, та, відповідно, від якості надання медичної допомоги в окремих лікувальних закладах та країнах світу. Автори висловлюють надію на майбутнє підвищення рівня діагностики у країнах, з обмеженими ресурсами, що розвиваються.

#### Коморбідні стани

Наразі добре відомо, що епілепсії часто супроводжуються коморбідними станами, наприклад, проблемами з навчанням, психологічними проблемами та поведінковими розладами (рис. 1, вертикально розташований овал з лівого боку). Такі розлади можуть відрізнятися за типом та тяжкістю, від незначних труднощів у навчанні до розумової відсталості. Психічні особливості можуть включати розлади аутичного спектру та депресію та призводити до психосоціальних проблем. При більш тяжких формах епілепсії може проявлятися значна кількість коморбідних захворювань, включаючи моторні розлади (наприклад, церебральний параліч) або порушення ходи чи координації рухів, сколіоз, розлади сну та захворюваннями травної системи. На кожному етапі класифікації для кожного пацієнта слід оцінювати наявність коморбідних станів (як і етіологію епілепсії) з метою забезпечення їх своєчасного виявлення, діагностики та належного лікування.

### Нова термінологія і діфініції

#### Енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія

Нове визначення терміну «епілептична енцефалопатія» (звіт Berg et al.<sup>9</sup>) було запропоновано використовувати у випадках, коли наявна епілептична активність призводить до тяжких когнітивних і поведінкових порушень, які при цьому є більш вираженими, ніж очікувані при первинній патології (наприклад, при ураженні кори головного мозку). Вираженість загальних або локальних порушень може з часом зростати. Такі розлади є ймовірними при епілепсії будь-якого типу та тяжкості у пацієнтів різних вікових груп.

Поняття епілептичної енцефалопатії може застосовуватися до епілепсії у пацієнтів будь-якого віку, його використання має бути більш широким та не обмежуватися лише тяжкими формами епілепсії з початком у дитячому віці. Значна частка епілептичних синдромів, пов'язаних з енцефалопатією, є генетично обумовленою, наприклад, синдром Веста, при якому відзначається генетична гетерогенність, і епілептична енцефалопатія з безперервними спайк-хвилями під час сну (CSWS), для якої є перші дані щодо генетичних факторів розвитку.<sup>32</sup> Такі синдроми також можуть виникати як наслідок зовнішніх факторів, наприклад, при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії або інсульті, або при вадах розвитку кори головного мозку, набутих чи генетично обумовлених.

Поняття епілептичної енцефалопатії також може застосовуватися для моногенних генетичних розладів, наприклад, *CDKL5*-енцефалопатії або *CHD2*-енцефалопатії. Проте один і той самий ген може в деяких випадках обумовлювати епілептичну енцефалопатію, а в інших – самообмежену епілепсію; прикладами є гени *SCN1A*, *SCN2A*, *SLC2A1*, *KCNQ2*, *KCNA2* та *CHD2*. При епілептичній енцефалопатії значна та тривала епілептиформна активність впливає на процеси розвитку та може призводити до затримки когнітивного розвитку і викликати погіршення когнітивних функцій, а також інших психічних та поведінкових порушень. Епілептиформна активність може викликати регрес когнітивних функцій у осіб з нормальним розвитком або з попередньою затримкою розвитку, при цьому може спостерігатися зупинка розвитку (плато) або його регрес. Ключове значення цього поняття полягає в тому, що корекція епілептиформної активності може бути важливою для попередження патологій розвитку, що можуть виникати при цьому захворюванні. Це є критичним з клінічної точки зору та часто підтверджується спостереженнями клініцистів і родичів пацієнтів.

Значна кількість генетичних аномалій може також безпосередньо викликати патологію розвитку, при цьому вплив епілептичної активності теж може бути наявним. Відомо кілька варіантів прояву таких порушень. Наприклад, поява нападів або тривалі напади можуть спровокувати зупинку розвитку (плато) або регрес на фоні наявної затримки розвитку. При інших патологіях може спостерігатися уповільнення розвитку (на початку нормального) навіть до виявлення вираженої епілептичної активності на ЕЕГ. Добре вивченим прикладом є досить поширена енцефалопатія при синдромі Драве, при якому уповільнення розвитку або регрес відбуваються у віці від 1 до 2 років, коли епілептиформна активність на ЕЕГ, як правило, ще не є вираженою. Це свідчить про наявність фактору впливу на розвиток, відмінного від епілептичного компонента, при чому обидва є наслідком мутації гена субодиниці натрієвих каналів (*SCN1A*), виявленої у > 80 випадків захворювання. Третьою групою патологій є епілепсії, маніфестація яких припинилася відносно рано в анамнезі дитини, але порушення розвитку залишилися досить значними, такі зміни спостерігаються у деяких пацієнтів з *KCNQ2*-енцефалопатією або *STXBP1*-енцефалопатією. Наведені закономірності є характерними для багатьох генетичних енцефалопатій, що свідчить про можливість доцільності розширення термінології в деяких випадках та включення слова «розвиток», що буде вказувати на вплив обох аспектів у виникненні клінічних проявів. Введення таких понять має суттєве значення для розуміння перебігу захворювання як для сімей пацієнтів, так і для клініцистів.

Тому пропонується, якщо необхідно, використовувати термін «енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія», прийнятний для осіб будь-якого віку. Це дозволить включати в опис лише одну або обидві характеристики: термін «енцефалопатія розвитку» вживати при наявності лише порушення розвитку без вираженої епілептичної активності,

пов'язаної з регресом або уповільненням розвитку; термін «епілептична енцефалопатія» – при нормальному розвитку до маніфестації захворювання та відсутності даних щодо самостійного впливу генетичної мутації на розвиток; терміну «енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія» – у випадках, коли обидва фактори впливають на прояви захворювання. Слід зазначити, що досить часто неможливо виявити, котрий з компонентів відіграє більш важливу роль.

Багатьом пацієнтам з такими розладами раніше було поставлено діагноз «симптоматична генералізована епілепсія», проте це поняття не слід використовувати надалі, оскільки воно призначалося для дуже гетерогенної групи пацієнтів. Термін застосовувався при енцефалопатії розвитку та епілепсії (наприклад, при статичній інтелектуальній недостатності та легкій формі епілепсії), при епілептичних енцефалопатіях, при енцефалопатіях розвитку та епілептичних енцефалопатіях, а також у деяких випадках генералізованих епілепсій або комбінованих генералізованих та фокальних епілепсій. Нова класифікація дозволить більш точно характеризувати стан таких пацієнтів.

У випадках, коли відомо, яка генетична мутація є основним фактором розвитку захворювання, термін «енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія» може бути включено до діагнозу. Наприклад, для позначення багатьох добре відомих енцефалопатій розвитку та епілептичних енцефалопатій можна використовувати термін «енцефалопатія», наприклад, «*STXBP1*-енцефалопатія» або «*KCNQ2*-енцефалопатія». Це є особливо важливим при генетичних захворюваннях, що можуть проявлятися як тяжкими, так і самообмеженими та фармакочутливими формами епілепсії, наприклад, обумовлені генами *KCNQ2* або *SCN2A*. У таких випадках термін «енцефалопатія» може використовуватися для позначення тяжкої форми захворювання, пов'язаної з порушенням розвитку.

#### Самообмежена та фармакочутлива епілепсія

Поглиблення розуміння впливу коморбідних станів на якість життя пацієнта призвело до виникнення сумнівів щодо коректності терміну «доброякісний», оскільки його використання може призводити до недооцінки наслідків патології, особливо при епілептичних синдромах з порівняно легким перебігом, наприклад при доброякісній епілепсії з центротемпоральними спайками (benign epilepsy with centrotemporal spikes – BECTS) або дитячий абсансний епілепсії (childhood absence epilepsy – CAE). Так, слід враховувати, що BECTS може бути пов'язана з транзиторними або довготривалими когнітивними порушеннями<sup>56,57</sup>, а CAE – призводити до суттєвих психосоціальних наслідків, наприклад, підвищеного ризику ранньої вагітності.<sup>58</sup>

У звіті Berg et al.<sup>9</sup> запропоновано нові терміни «самообмежена» та «фармакочутлива» для уточнення поняття «доброякісна» та використання у відповідних випадках. Термін «самообмежена» вказує на ймовірність спонтанного видужання, а «фармакочутлива» – на можливість контролю нападів відповідними засобами антиепілептичної терапії. Важливо зазначити, що у деяких пацієнтів з такими синдромами фармакочутливість може не проявлятися. Як зазначалося раніше, формальної класифікації МПЕЛ для цих синдромів немає, проте ми сподіваємося, що з часом відбудеться заміна терміну «доброякісна» на більш точні формулювання для окремих синдромів. Терміни «злаякісна» та «катастрофічна» застосовувати не рекомендується, вони будуть вилучені з лексикону через їх різко негативне сприйняття та відповідні можливі наслідки.

Автори висловлюють надію, що нова класифікація епілепсії буде зручною у використанні, сприятиме удосконаленню діагностики, поглибленню розуміння етіології та застосуванню цільової терапії для лікування пацієнтів. Важливо зазначити, що навіть у випадках, коли етіологія чітко визначена, основний механізм виникнення повторюваних нападів все ще вимагає вивчення. Так, результати досліджень останніх років сприяли накопиченню нових даних щодо нейробіології нападів та епілепсії, що у свою чергу призвело до зміни парадигми і обумовило необхідність оновлення системи понять та визначень. Ця класифікація відображає сучасне розуміння епілепсії, тому її застосування є винятково важливим для комунікації у клінічній та науковій спільноті.

#### Конфлікт інтересів

Ingrid Scheffer received support from and/or has served as a paid consultant for UCB, Eisai, Athena Diagnostics, GlaxoSmithKline, Transgenomics, and Biocodex. She serves on the editorial boards of Neurology and Epileptic Disorders. She has received grants from the National Health and Medical Research Council, Australian Research Council, National Institutes of Health (NIH), Human Research Council, Citizens United for Research in Epilepsy (CURE), the US Department of Defense, and the March of Dimes. Samuel Berkovic discloses payments from UCB Pharma, Novartis Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis, and Jansen Cilag for advisory board and educational activities, and a patent for SCN1A testing held by Bionomics Inc licensed to various diagnostic companies. Giuseppe Capovilla serves on the editorial board of the European Journal of Pediatric Neurology. Mary Connolly has received research grants and/or speakers honoraria from UCB, Novartis, Biocodex, Eisai, and Sage Therapeutics. All honoraria are donated to the Epilepsy Research and Development Fund. She has also received research grants from CIHR (Canadian Institute for Health Research) and The Alva Foundation. She is Co-Chair of the Canadian Paediatric Epilepsy Network. Jacqueline French: The Epilepsy Study Consortium pays her university employer for her consultant time related to Acorda, Anavex, Brabant Pharma, Bio-Pharm Solutions, Eisai Medical Research, GlaxoSmithKline, GW Pharma, Impax, Johnson & Johnson, Marinus, Neusentis, Novartis, Roivant, Pfizer, Sage, Sunovion, SK Life Sciences, Supernus Pharmaceuticals, Takeda, UCB, Upsher-Smith, Ultragenyx, Vertex, Zogenix, Zynerva, and the Scientific Advisory Board for Anavex, UCB; grants and research from Acorda, Alexza, LCGH, Eisai Medical Research, Lundbeck, Pfizer, SK Life Sciences, UCB, Upsher-Smith, and Vertex; and grants from National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Epilepsy Therapy Project, Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium. She is on the editorial board of Lancet Neurology, Neurology Today, and Epileptic Disorders, and is an Associate Editor of Epilepsia, for which she receives a fee. Laura Guilhoto: serves on the editorial board of Seizure—European Journal of Epilepsy. Edouard Hirsch has received support from UCB, and/or has served as a paid consultant for UCB, Eisai, and Bial. Satish Jain and Yue-Hua Zhang have no disclosures. Gary Mathern is partially supported by the Davies Crandall Chair for Epilepsy Research at UCLA and is co-editor in chief for Epilepsia and Epilepsia Open. He is also on the editorial board of Neurology, and the Data Management Committee for NeuroPace, Inc. Solomon L. Moshe MD is the Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology and funded by grants from NIH NS43209 and 1U54NS100064-01, CURE Infantile Spasms Initiative, the US Department of Defense (W81XWH-13-1-0180), the Heffer Family and the Segal Family Foundations, and the Abbe Goldstein/Joshua Lurie and Laurie Marsh/Dan Levitz families. He serves as Associate Editor of Neurobiology of Disease, and is on the editorial boards of Brain and Development, Pediatric Neurology, and Physiological Research. He receives from Elsevier an annual compensation for his work as Associate Editor of Neurobiology of Disease and royalties from two books he co-edited. He received a consultant's fee from Eisai and UCB. Douglas Nordli is funded from NIH (1-RO1-NS43209) and CURE. He is an Associate Editor for UpToDate. Emilio Perucca has received speaker's or consultancy fees and/or research grants from the following pharmaceutical companies: Eisai, Biopharm Solutions, GW Pharma, Mylan, Sanofi, SK Life Sciences, Sun Pharma, Takeda, and UCB Pharma. Torbjörn Tomson has received research grants and/or speakers honoraria to his institution from the following pharmaceutical companies: Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis, Bial, and UCB. He has also received research grants from CURE, Stockholm County Council, and EU (DG Sante). Samuel Wiebe has received speaker's or consultancy fees and/or research/educational grants from UCB, Electrocore, and Sunovion. Sameer Zuberi has received research support and or speaker' honoraria/consultancy fees from Epilepsy Research UK, Dravet Syndrome UK, UCB Pharma, Yorkhill Children's Charity, GW Pharma, Brabant Pharma, and Zogenix. He is Editor-in-Chief of the European Journal of Paediatric Neurology. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

#### Список літератури

1. Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, et al. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964;5:297–306.

2. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):2–13.
3. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):14–21.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26:268–278.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–399.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
7. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
8. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558–1568.
9. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–685.
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522–530.
11. Epilepsy ILA. Guidelines for publications from league commissions and task forces, 2014. Available at:<http://www.ilae.org/visitors/centre/guidelines.cfm>. Accessed July 2, 2015.
12. Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia* 2010;51:720–722.
13. Beghi E. New classification proposals for epilepsy: a real advancement in the nosography of the disease? *Epilepsia* 2011;52:1197–1198; discussion 1205–1199.
14. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52:1058–1062.
15. Berg AT, Scheffer IE. What is at stake in a classification? *Epilepsia* 2011;52:1205–1208.
16. Camfield P. Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 2):10–13.
17. Duncan JS. The evolving classification of seizures and epilepsies. *Epilepsia* 2011;52:1204–1205; discussion 1205–1209.
18. Engel J Jr. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1195–1197; discussion 1205–1209.
19. Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia* 2010;51:713–714.
20. Fisher RS. What is a classification essay? *Epilepsia* 2010;51:714–715.
21. Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia* 2010;51:718–720.
22. Jackson G. Classification of the epilepsies 2011. *Epilepsia* 2011;52:1203–1204; discussion 1205–1209.
23. Moshe SL. In support of the ILAE Commission classification proposal. *Epilepsia* 2011;52:1200–1201; discussion 1205–1209.
24. Luders HO, Amina S, Baumgartner C, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia* 2012;53:405–411.
25. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia* 2012;53:399–404.
26. Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia* 2010;51:715–717.
27. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1052–1057.
28. Wolf P. Much ado about nothing? *Epilepsia* 2010;51:717–718.
29. Wong M. Epilepsy is both a symptom and a disease: a proposal for a two-tiered classification system. *Epilepsia* 2011;52:1201–1203; discussion 1205–1209.
30. Scheffer I, French J, Hirsch E, et al. Classification of the epilepsies: new concepts for discussion and debate – special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open* 2016;1:37–44.

## Класифікація епілепсій

31. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–482.
32. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016;15:304–316.
33. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53 (Suppl. 4):9–18.
34. Beaumanoir A, Nahory A. [Benign partial epilepsies: 11 cases of frontal partial epilepsy with favorable prognosis]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1983;13:207–211.
35. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996;40:227–235.
36. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1993;34:493–521.
37. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2147–2153.
38. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13:710–726.
39. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 2015;56:1071–1080.
40. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016;86:1834–1842.
41. Lennox WG. The genetics of epilepsy. *Am J Psychiatry* 1947;103:457–462.
42. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc* 1951;146:529–536.
43. Brunklaus A, Dorriss L, Ellis R, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:154–161.
44. Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. *Arch Neurol* 2009;66:21–26.
45. Helbig I, Mefford H, Sharp A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009;41:160–162.
46. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet* 2009;18:3626–3631.
47. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327–1332.
48. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;71:15–25.
49. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009;5:e1000381.
50. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012;72:807–815.
51. Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, et al. PRRT2 phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology* 2012;79:2104–2108.
52. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet* 2013;45:825–830.
53. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet* 2010;47:404–410.
54. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016;131:211–234.
55. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens–pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380–390.
56. Staden UE, Isaacs E, Boyd SG, et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998;29:242–248.
57. Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS, et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia* 2009;50:2276–2284.
58. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:152–158