

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Горчханова З.К., Белоусова Е.Д., Николаева Е.А., Пивоварова А.М.

Эпилепсия и особенности ЭЭГ при синдроме Ангельмана

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 125412, Москва, Россия

Синдром Ангельмана (СА) — орфанное заболевание, вызванное потерей функции материнского аллеля гена *UBE3A* в хромосоме 15 (участок 15q11.2-q13). Заболевание характеризуется тяжёлым нарушением психического и речевого развития, двигательными расстройствами, уникальным поведением в виде частого смеха и эпилептическими приступами с характерными аномалиями электроэнцефалографии (ЭЭГ). Эпилепсия часто фармакорезистентная, доминируют генерализованные типы приступов, среди которых наиболее распространены миоклонические приступы и атипичные абсансы. Инфантильные спазмы у детей с СА отмечаются редко, но картина ЭЭГ, особенно в младенческом возрасте в виде диффузной медленноволновой активности с мультирегиональной и генерализованной эпилептиформной активностью, может напоминать паттерн гипсаритмии. Статья содержит краткий обзор литературы по терапии эпилепсии у пациентов с СА и рекомендуемый алгоритм выбора противоэпилептического препарата (ПЭП). Мы приводим собственное наблюдение ребёнка, у которого ЭЭГ неверно описывалась как гипсаритмия, и из-за подозрения на наличие эпилептических спазмов была назначена гормональная терапия. Таким образом, у детей раннего возраста с задержкой развития, картиной рутинной ЭЭГ, схожей с гипсаритмией, но с отсутствием клинических и ЭЭГ-паттернов спазмов, необходимо проведение видео-ЭЭГ-мониторинга с записью сна для исключения паттерна «псевдогипсаритмии», что является особенно важным при подозрении на СА. При лечении эпилепсии у детей с СА необходимо придерживаться рекомендуемого, по данным литературы, алгоритма выбора ПЭП.

Ключевые слова: синдром Ангельмана; мутация гена *UBE3A*; эпилепсия; терапия; ЭЭГ

Соблюдение этических стандартов. Получено информированное добровольное согласие от родителей пациента.

Для цитирования: Горчханова З.К., Белоусова Е.Д., Николаева Е.А., Пивоварова А.М. Эпилепсия и особенности ЭЭГ при синдроме Ангельмана. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(4): 234–246.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-234-246>

<https://elibrary.ru/dxcuzg>

Для корреспонденции: Горчханова Зарета Казбулатовна — к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии № 1, старший научный сотрудник отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева. E-mail: zgorchkhanova@pedklin.ru

Участие авторов:

Горчханова З.К. концепция, написание текста;

Белоусова Е.Д. концепция, написание текста;

Николаева Е.А. концепция, редактирование текста;

Пивоварова А.М. редактирование текста.

Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.06.2023

Принята к печати 30.08.2023

Опубликована 13.10.2023

Zareta K. Gorchkhanova, Elena D. Belousova, Ekaterina A. Nikolaeva, Aleksandra M. Pivovarova

Epilepsy and EEG features in Angelman syndrome

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National University, Moscow, 125142, Russian Federation

Angelman syndrome (AS) is an orphan disease caused by loss of function of the maternal allele of the *UBE3A* gene on chromosome 15 (region 15q11.2-q13), characterized by severe mental and speech retardation, movement disorders, unique behavior in the form of frequent laughter, and epileptic seizures with characteristic anomalies in EEG. Epilepsy is often drug-resistant, generalized seizure types dominate, among which myoclonic seizures and atypical absences are the most common. Infantile spasms are rare in AS children, but the EEG pattern, especially in infancy, in the form of diffuse slow-wave activity with multiregional and generalized epileptiform activity, may resemble a hypsarrhythmia pattern. We present own observation of a child in whom the EEG was incorrectly described as a hypsarrhythmia pattern, and hormonal therapy was prescribed with suspicion of epileptic spasms. In this article, we made a brief review of the literature on the treatment of epilepsy in AS patients with a recommended algorithm for choosing an antiepileptic drug (AED). In young children with developmental delay, a routine EEG pattern similar to hypsarrhythmia, but with out of clinical and EEG patterns of spasms, it is necessary to conduct video-EEG monitoring with recording of sleep, to exclude the “pseudo-hypsarrhythmia” pattern, which is especially important when Angelman syndrome is suspected. In the treatment of epilepsy in Angelman syndrome, it is necessary to adhere to the recommended, according to the literature, algorithm for choosing AEDs.

Keywords: Angelman syndrome; mutation of the *UBE3A* gene; epilepsy; treatment; EEG

Compliance with ethical standards. Informed voluntary consent was obtained from the patient's parents.

For citation: Gorchkhanova Z.K., Belousova E.D., Nikolaeva E.A., Pivovarova A.M. Epilepsy and EEG features in Angelman syndrome. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2023; 4(4): 234–246. (In Russ.)

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-234-246>

<https://elibrary.ru/dxcuzg>

For correspondence: Zareta K. Gorchkhanova — MD, PhD, neurologist of the Department of Psychoneurology No. 1, senior researcher of the Department of Clinical Genetics of the Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National University, Moscow, 125412, Russian Federation. E-mail: zgorchkhanova@pedklin.ru

Information about the authors:

Gorchkhanova Z.K., <https://orcid.org/0000-0001-9286-7805>
Belousova E.D., <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>
Nikolaeva E.A., <https://orcid.org/0000-0001-7146-7220>
Pivovarova A.M., <https://orcid.org/0000-0002-7520-1072>

Contribution:

Gorchkhanova Z.K. concept, writing text;
Belousova E.D. concept, writing text;
Nikolaeva E.A. concept, editing;
Pivovarova A.M. editing.
All co-authors responsibility for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: June 21, 2023

Accepted: August 30, 2023

Published: October 13, 2023

Введение

Синдром Ангельмана (СА; OMIM #105830; код по МКБ 10 Q93.5) — редкое нейрогенетическое заболевание, вызванное потерей функции материнского аллеля гена *UBE3A* в хромосоме 15 (участок 15q11.2-q13). Частота встречаемости — 1 случай на 12 000–20 000 живых новорождённых. СА характеризуется тяжёлыми когнитивными расстройствами, отсутствием экспрессивной речи, уникальным поведением в виде частого смеха, двигательной дисфункцией, эпилептическими приступами и аномальной электроэнцефалограммой (ЭЭГ) [1]. При СА существуют четыре признанных молекулярных механизма заболевания: делеция региона 15q11.2q13 хромосомы 15 материнского происхождения (70–75%); мутация в материнском гене *UBE3A* (15–20%); отцовская однородительская дисомия (5–7%); дефект центра импринтинга (3–5%) [2–4]. Фенотипические особенности варьируются в зависимости от молекулярного подтипа [5, 6].

Наряду с интеллектуальными и двигательными нарушениями ярким клиническим проявлением СА является эпилепсия. Она отмечается часто — 90% всех случаев, наиболее часто в группе детей с делецией, затрагивающей ген *UBE3A*. В группе детей с мутацией гена *UBE3A* и отцовской однородительской дисомией эпилепсия встречается в 75% случаев, а при нарушении центра импринтинга — в 50% [7–9]. A. Moncla и соавт. сравнили 20 пациентов с делецией и 20 пациентов без таковой и отметили, что все пациенты без делеции имели редкие приступы, а 7 из 20 пациентов (возрастной диапазон 4–30 лет) вовсе не имели приступов, и нескольким пациентам была отменена противосудорожная терапия без последующего рецидива приступов [10]. В когорте пациентов без делеции не отмечались тонико-клонические приступы, эпилептические спазмы и статусное течение миоклонических приступов.

Клинические особенности эпилепсии

Пик дебюта эпилепсии приходится на возраст от 1 года до 3 лет. По данным N. Khan с соавт., средний возраст начала эпилепсии — 1 г 7 мес (диапазон от 3 мес до 5 лет). У 25% детей дебют происходит в возрасте до 1 года, что часто ассоциировано с чертами аутизма [11]. У 1/3 детей первый приступ провоцируется гипертермией, в части случаев — субфебрильной температурой [12]. Фебрильные приступы у некоторых больных с СА могут быть единственным типом приступа, но чаще всего возникают и афебрильные приступы. Как правило, после 14 лет частота приступов уменьшается, и они полностью прекращаются после 16–20 лет [13, 14]. Приступы при СА обычно генерализованные, но почти в 30% случаев встречаются фокальные приступы, которые не бывают единственным типом приступа [12, 13, 15].

Обычно у пациентов с СА одновременно возникают несколько типов приступов. В младенческом возрасте самый распространённый тип приступов — миоклонический. Позже, к 2 годам присоединяются атипичные абсансы и атонические приступы. Есть сообщения о случаях инфантильных спазмов, но этот тип приступов, как правило, редко встречается при СА. Более 95% пациентов с эпилепсией могут иметь ежедневные приступы в течение ограниченного периода времени в раннем возрасте. Эпилептический статус встречается в 35–85% случаев и наиболее часто — при крупных делециях региона 15q11.2-q13. В основном наблюдается миоклонический статус в виде продолжительных фрагментарных миоклоний с атипичными абсансами или без них, с нарушением осознанности и слюнотечением. Клинически в этот период у больных с СА может отмечаться регресс двигательных навыков в виде ухудшения походки вплоть до невозможности ходьбы.

Бессудорожный статус является распространённым явлением у детей с СА. Он может длиться от не-

скольких часов до нескольких дней, обычно проявляется слабостью, сонливостью, часто с потерей ранее приобретённых навыков, снижением коммуникации и активацией эпилептиформных разрядов на ЭЭГ. Бессудорожный статус обычно клинически не сопровождается эпилептическими приступами, или они крайне редкие с минимальными проявлениями (подведение глаз вверх, лёгкие редкие кивки головой, миоклонии), поэтому могут быть нераспознанными родителями [16–18]. Следовательно, если родители жалуются на регресс навыков, избыточную сонливость у ребенка с СА, необходимо проведение ЭЭГ для исключения бессудорожного эпилептического статуса.

Кроме того, у детей с СА часто отмечается неэпилептический миоклонус, который максимально представлен и усиливается при вертикализации ребёнка и приводит к выраженным двигательным расстройствам. Известно, что миоклонические судороги возникают в младших возрастных группах, тогда как неэпилептический миоклонус — в подростковом и взрослом возрасте [19]. Оба состояния могут быть инвалидизирующими, усугубляя двигательные нарушения. Миоклонические эпилептические приступы имеют чёткие корреляции с разрядом на ЭЭГ и, как правило, контролируются с помощью противосудорожных препаратов, в отличие от неэпилептического миоклонуса, который не коррелирует с разрядом на ЭЭГ, не сопровождается никакими изменениями сознания [18, 19] и с трудом контролируется медикаментозной терапией.

Видео-ЭЭГ-мониторинг может помочь определить, является ли поведенческий эпизод приступом или неэпилептическим событием. Следовательно, детям, особенно раннего возраста (до 3 лет) с СА, предпочтительно проведение видео-ЭЭГ-мониторинга с записью сна и желательно с установкой дополнительных миографических электродов (если это позволяют возможности кабинета ЭЭГ) с целью дифференциальной диагностики эпилептических приступов и неэпилептических пароксизмальных состояний.

Электроэнцефалограмма

Как известно, ЭЭГ у пациентов с СА характеризуется высокой амплитудой медленных волн с отсутствием нормальных фоновых ритмов. Высокоамплитудные медленные волны (> 300 мкВ) с зазубренным дельта (notched delta) паттерном (1–3 Гц) присутствует более чем у 90% пациентов, что помогает в ранней постановке диагноза (**рис. 1**) [20–23]. Картина бодрствования и сна по ЭЭГ у больных СА, особенно в раннем возрасте, не дифференцируется, зональные различия сглажены или вовсе отсутствуют. У пациентов от 3 мес до 2 лет картина ЭЭГ схожа с гипсаритмией и многими нейрофизиологами неверно описывается как модифицированный вариант гипсаритмии (чаще как «медленноволновой вариант»), что может привести к ошибочной диагностике эпилептических спазмов и, как

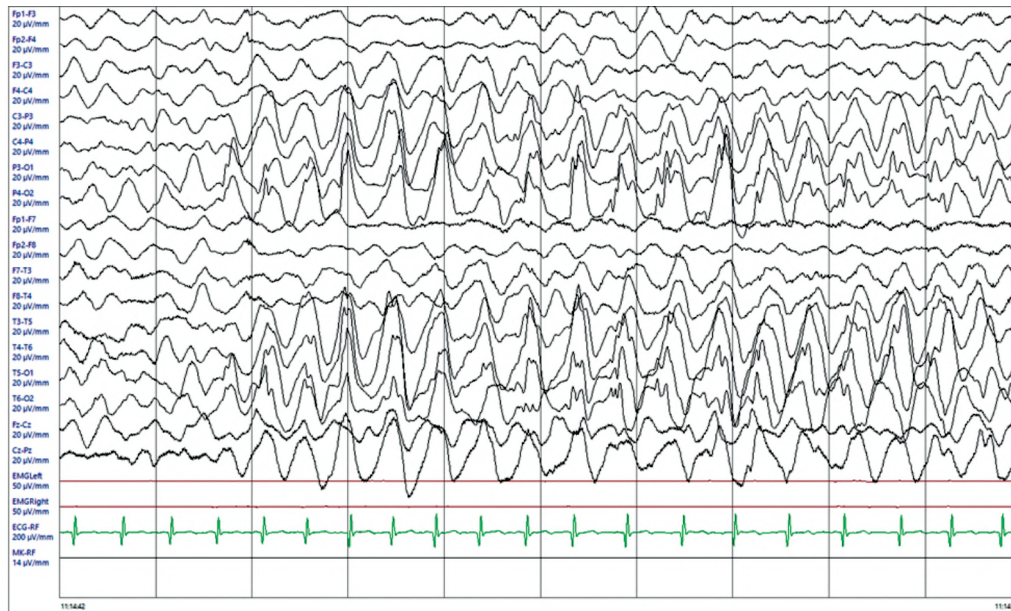
следствие, к назначению гормональной терапии или вигабатрина.

В публикации S. Darteyre с соавт. приводится интересное сообщение о девочке в возрасте 7 мес с задержкой развития, тяжёлой гипотонией, миоклоническими подергиваниями, подозрением на спазмы и картиной ЭЭГ, похожей на гипсаритмию. Девочке был назначен вигабатрин в дозе 100 мг/кг в сутки, что привело к усилению миоклонических приступов и проблемам с кормлением. При проведении генетического исследования была выявлена делеция в области 15q11–13. Авторы данной статьи отмечают, что ошибочная диагностика инфантильных спазмов возможна из-за наличия уникального паттерна «псевдогипсаритмии» на ЭЭГ, который особенно выражен у пациентов с СА в возрасте от 3 мес до 2 лет. В дифференциальной диагностике могут помочь следующие отличия «псевдогипсаритмии» у больных с СА от паттерна гипсаритмии: преобладание медленных волн над эпилептиформными разрядами; отсутствие различий между картиной ЭЭГ в состоянии бодрствования и сна; отсутствие фрагментации во сне [24]. Хотя прошло уже около 12 лет с момента публикации статьи S. Darteyre и соавт., аналогичные случаи нередки в практике невролога и педиатра, очень сложно, особенно в раннем возрасте, из-за продолженной высокоамплитудной диффузной дельта-активности разглядеть notched-delta-паттерн.

На **рис. 2** представлен фрагмент ЭЭГ в состоянии бодрствования пациента в возрасте 10 мес, который был направлен на исследование в связи с задержкой психомоторного развития и тремором. На ЭЭГ регистрировалась диффузная высокоамплитудная дельта-волновая активность с включением спайков, зазубренных дельта-волн. Нейрофизиологом картина ЭЭГ расценена как вариант модифицированной гипсаритмии, и ребёнку был назначен вигабатрин. В конце статьи мы представляем подробное описание аналогичного клинического наблюдения, когда ребёнку в возрасте 8 мес была назначена гормональная терапия.

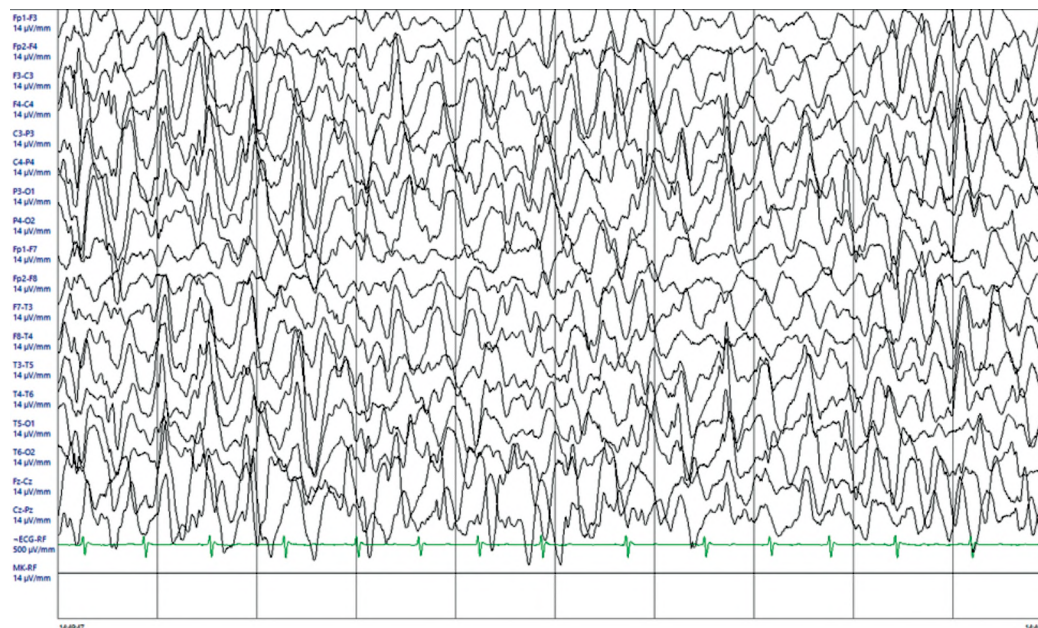
В ряде случаев характерные для СА патологические изменения ЭЭГ в виде высокой представленности высокоамплитудных дельта-волн могут встречаться и при некоторых других генетических заболеваниях, эпилептических энцефалопатиях. К примеру, при синдроме Ретта ЭЭГ имеет стадийность изменений, дельта-замедление становится более выраженным и принимает продолженный характер в старшем возрасте (**рис. 3**), в отличие от СА, когда дельта-замедление более выражено в раннем возрасте [25]. При синдроме Вольфа–Хиршхорна (синдром делеции 4p) также в фоновой записи доминирует дельта-замедление (**рис. 4**), но в дифференциальной диагностике нам помогает специфический фенотип пациента с множественными врождёнными пороками [26, 27]. При эпилептических энцефалопатиях с инфантильными спазмами, которые обычно дебютируют в возрасте до 1 года, на

паттерны в виде коротких пробегов генерализованной быстроволновой активности в сочетании с диффузными/бифронтальными дельта-волнами, с медленными комплексами острая волна—медленная волна (рис. 6) [28].



Чувствительность 20 мкВ/мм. Дельта-волны в задних отделах, формирующие зазубренные медленные волны, — Notched delta-паттерн.

Sensitivity — 20 μ V/mm. Delta waves in the posterior areas forming notched slow waves — Notched delta pattern.



Чувствительность 14 мкВ/мм. Продолженные высокоамплитудные диффузные дельта-волны с акцентом в задних отделах с включением спайков, формирующие зазубренные дельта-волны. Картина ЭЭГ, схожая с гипсаритмией, — псевдогипсаритмия.

Sensitivity 14 $\mu\text{V/mm}$. Continued high-amplitude diffuse delta waves with an accent in the posterior regions with the inclusion of spikes, forming notched slow waves delta waves. The EEG pattern is similar to hypsarrhythmia — pseudo-hypsarrhythmia.

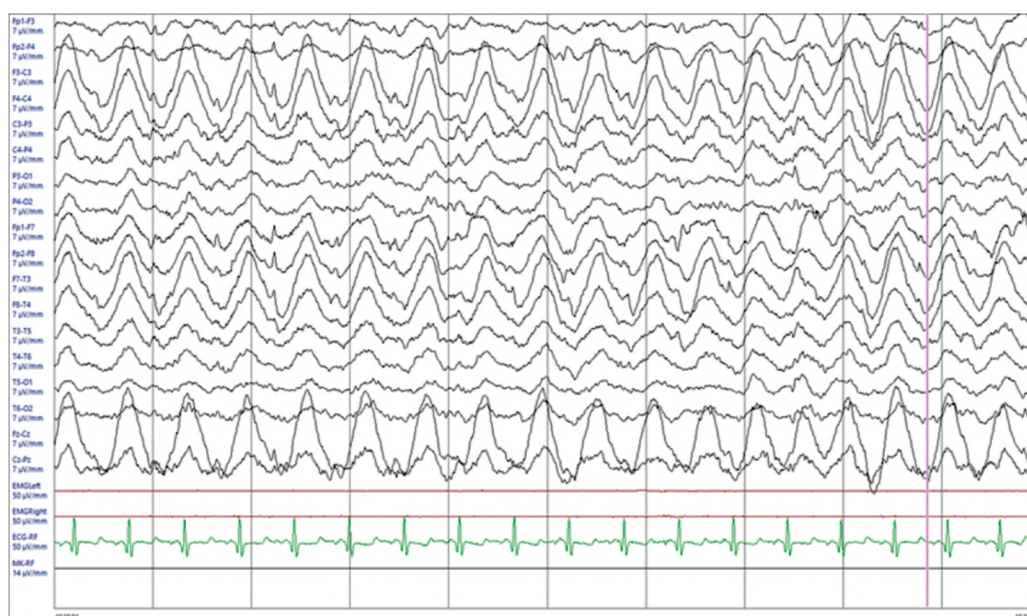


Рис. 3. Девочка, 14 лет, с синдромом Ретта. ЭЭГ в состоянии бодрствования.

Чувствительность 7 мкВ/мм. Продолженная дельта-волновая активность с амплитудным акцентом в лобно-центрально-вертексных областях.

Fig. 3. 14 years-old girl with Rett syndrome. EEG while awake.

Sensitivity of 7 μ V/mm. Continuous diffuse delta wave activity with an amplitude accent in the frontal-central-vertex regions.

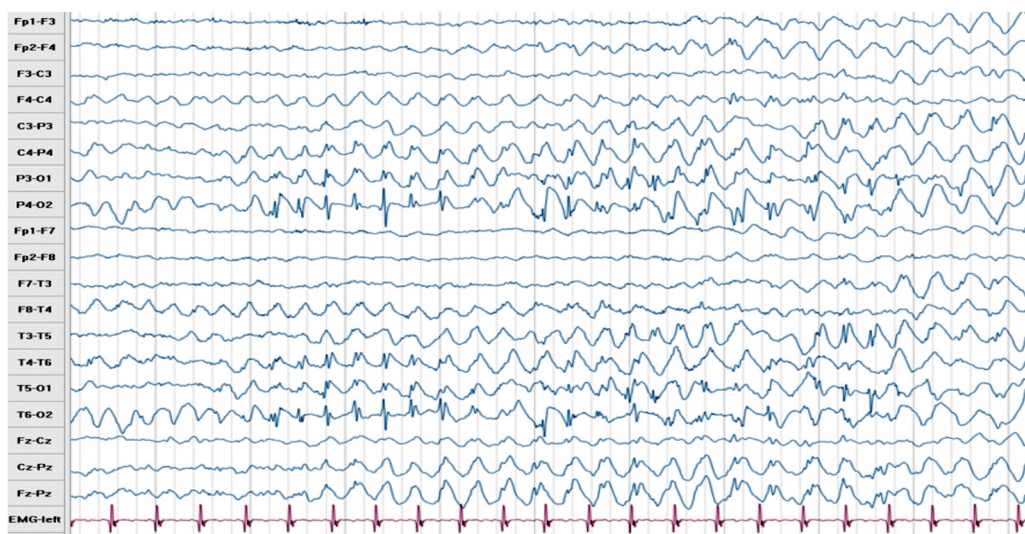


Рис. 4. Мальчик, 1,5 года, с синдромом Вольфа–Хиршхорна. ЭЭГ в состоянии бодрствования.

Чувствительность 300 мкВ/см. Диффузное дельта-замедление, notched delta-паттерн, биокипитальная ЭА.

Fig. 4. 1.5 years-old boy with Wolf–Hirschhorn syndrome. EEG while awake.

Sensitivity of 300 μ V/cm. Diffuse delta wave activity, notched delta pattern, bioccipital epileptiform activity.

Терапия

В настоящее время в лечении больных с СА применяется только симптоматическая терапия, и контроль над эпилептическими приступами является наиболее актуальной проблемой. На сегодняшний день нет сравнительных исследований по оценке эффективности при СА различных противоэпилептических препаратов (ПЭП). Клиническая практика основывается на сериях случаев

[29–31]. Исследования показали, что наиболее эффективны такие препараты, как клобазам и леветирacetам, которые могут принести пользу с минимальным побочным действием и позволяют контролировать до 80% приступов. Данные ПЭП рекомендуются в качестве первой линии лечения эпилепсии у пациентов с СА. Предпочтение при выборе препарата бензодиазепинового ряда должно отдаваться именно клобазаму, а не клоназепаму, в связи с частым развитием при назначении последнего

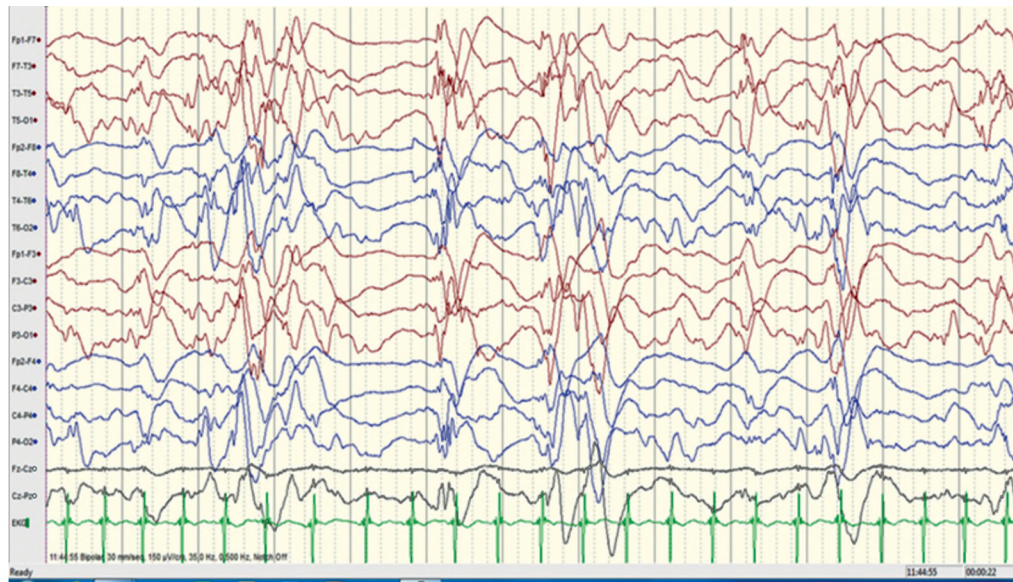


Рис. 5. Девочка, 10 мес, с синдромом Веста. ЭЭГ-сон.

Чувствительность 150 мкВ/см. Гипсаритмия. Периоды супрессии биоэлектрической активности во сне.

Fig. 5. 10 months-old girl with West's syndrome. EEG during sleep.

Sensitivity of 150 μ V/cm. Hypsarrhythmia. Periods of suppression of bioelectric activity over sleep.

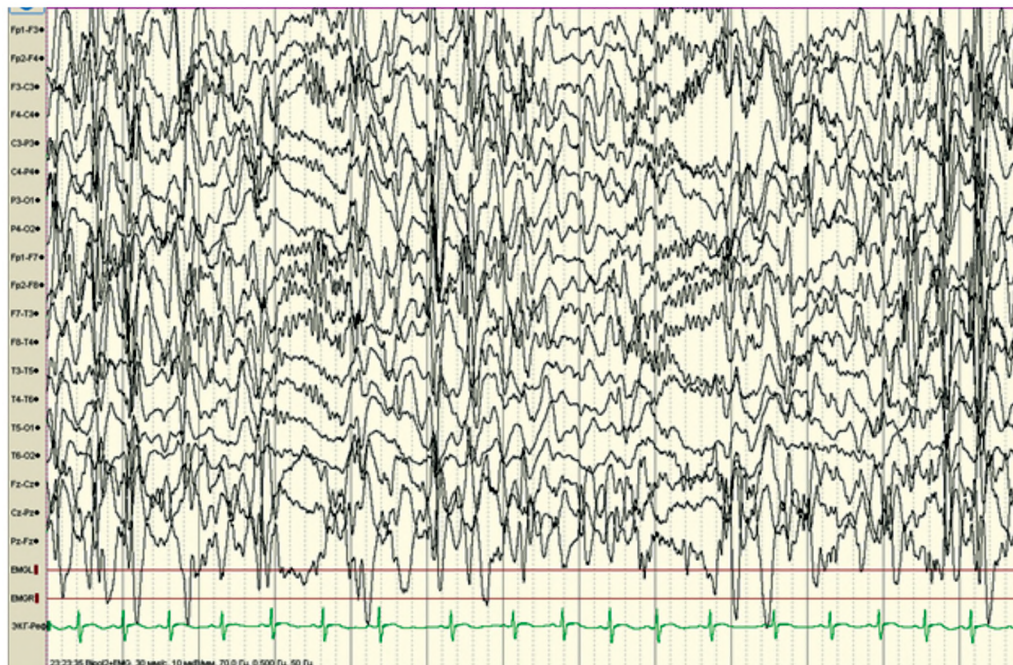


Рис. 6. Мальчик, 9 лет, с синдромом Леннокса–Гасто. ЭЭГ-сон.

Чувствительность 100 мкВ/см. Генерализованная пароксизмальная быстрая активность, диффузные дельта-волны и медленные комплексы спайк-волна.

Fig. 6. 9 years boy with Lennox–Gastaut syndrome. EEG over sleep.

Sensitivity of 100 μ V/cm. Generalized paroxysmal fast activity (GPFA), diffuse delta- waves and slow-spike-wave (SSW) patterns.

побочных эффектов (седативного эффекта, снижения мышечного тонуса и повышенного слюноотечения), что неблагоприятно для пациентов с СА.

По данным литературы, с препаратами 1-й линии в лечении эпилепсии у пациентов с СА рекомендует-

ся параллельно рассмотреть диетотерапию, которая включает кетогенную диету (КД) [32, 33] или терапию с низким гликемическим индексом (ЛГИТ) [34, 35]. КД рекомендуется для младенцев и детей, получающих питание через зонд, тогда как для других детей

ЛГИТ рекомендуется в качестве диетотерапии 1-й линии. Если ЛГИТ не полностью эффективна, её преобразуют в КД. При резистентности приступов возможна комбинация препаратов 1-й линии с ламотриджином, этосуксимидом, зонисамидом или топираматом. Согласно ретроспективному анализу М.Н. Dion и соавт. дополнительной терапии ($n = 5$), ламотриджин оказался эффективным при сочетании разных типов приступов и хорошо переносился больными с СА [36]. По данным исследования на основе опросника, проведенного R.L.Thibert и соавт., топирамат был вторым наиболее часто используемым после вальпроата ПЭП [37]. Однако побочные действия топирамата в виде ухудшения когнитивных функций и подавления аппетита нежелательны для больных с СА, особенно в детском возрасте. С. Sugiura и соавт. продемонстрировали использование высоких доз этосуксимида в комбинации с вальпроатом для лечения атипичных абсансов у 2 пациентов с СА [38]; было отмечено заметное клиническое улучшение в сочетании с подавлением комплексов спайк–волна на ЭЭГ. Предпочтительно использование комбинации вальпроата с этосуксимидом у больных с рефрактерными абсансами. В исследовании М. Бобыловой и соавт. максимально эффективными ПЭП в монотерапии оказались вальпроевая кислота, леветирацетам, этосуксимид, в дуотерапии — вальпроевая кислота в сочетании с леветирацетамом или этосуксимидом, реже комбинация леветирацетама с этосуксимидом [39]. По данным литературы, высокая частота побочных эффектов (усиление тремора, неэпилептического миоклонуса, нарушение равновесия, регресс моторных навыков), вызванных вальпроевой кислотой, является причиной её частой отмены в старшем возрасте, следовательно, этот препарат желательно назначать только в исключительных случаях [31].

Данных по эффективности новейших ПЭП на сегодняшний день нет. Руфинамид и перампанел использовались в небольших сериях случаев для лечения неэпилептического миоклонуса, но в настоящее время существуют ограниченные данные об их эффективности [40]. Даже если их эффективность пока не доказана в двойных слепых исследованиях, они могут быть назначены эпилептологом. При резистентном течении эпилепсии описаны случаи хирургического лечения (имплантация стимулятора блуждающего нерва, каллозотомия) [41, 42].

Такие ПЭП, как фенobarбитал, примидон, карбамазепин, фенитоин и вигабатрин противопоказаны, особенно при наличии миоклонических приступов при СА [43]. В настоящее время существует препарат каннабидиол (не зарегистрирован в России), который может использоваться при резистентном течении эпилепсии при синдромах Драве, Леннокса–Гасто, Дузе, Айкарди, туберозном склерозе, ранней эпилептической энцефалопатии 2-го типа (CDKL5-энцефалопатия), при дупликации 15q [44, 45]. Существуют отдельные сооб-

щения об эффективности каннабидиола у пациентов с СА, но необходимо тщательное рандомизированное клиническое исследование. Каннабидиол — многообещающее лекарство от эпилептических приступов, и оно может помочь при неэпилептическом миоклонусе.

Для купирования пролонгированного (более 3–5 мин) эпилептического приступа с тонико-клоническими судорогами рекомендуется защечный мидазолам или диазепам, раствор ректальный в микроклизмах (в России — ректальный сибазон). Данные лекарства желательно иметь в аптечке родителям детей с СА для возможности оказания экстренной помощи. По данным L.Worden и соавт., для купирования бессудорожного эпилептического статуса рекомендуется использовать перорально диазепам в суточной дозе 0,32 мг/кг, 2–3 раза в день в течении 4–12 дней [46]. При неэффективности диазепам необходима госпитализация для проведения гормональной терапии (преднизолоном) и подключения к терапии бензодиазепинов (клобазам, клоназепам, лоразепам), а также диетотерапии (ограничение углеводов) [47].

Представляем описание ребёнка с генетически подтверждённым СА (делеция региона 15q11.2q13), с ранним дебютом эпилепсии, картиной ЭЭГ, похожей на гипсаритмию, что явилось причиной назначения гормональной терапии, хотя наличие спазмов не было доказано. Нужно отметить, что в данном случае купирование приступов было достигнута после подключения бензодиазефина.

Клинический случай

Мальчик М., 4 года, наблюдается в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с возраста 1 года 4 мес.

Жалобы на эпилептические приступы, тремор рук при пробуждении, задержку психомоторного развития.

Анамнез: мальчик от 2-й беременности (девочка 5 лет от 1-й беременности здорова), протекавшей без особенностей, на 37-й неделе беременности — экстренное кесарево сечение, по данным УЗИ — задержка внутриутробного развития. Масса тела при рождении 2300 см, рост 47 см, окружность головы 35 см. Оценка по Апгар 7/8 баллов. Диагноз в родильном доме: задержка внутриутробного развития 2 степени. Психомоторное развитие с грубой задержкой, голову начал удерживать в 7 мес, не сидит, не стоит, не ползает. В 3-месячном возрасте появился выраженный тремор рук. Впервые на ЭЭГ с записью сна (в возрасте 4 мес) зарегистрировано выраженное замедление фоновой ритмики, вспышки дельта-волн с формированием зазубренного дельта-паттерна (notched delta), мультирегиональная ЭА во сне. МРТ головного мозга в возрасте 3 мес (08.10.2018) — структурных изменений нет. Консультирован неврологом в 3,5-месячном воз-

расте, заподозрен СА, который был подтверждён генетическим исследованием (метод метилспецифической ПЦР) — выявлены молекулярно-генетические изменения, характерные для СА (отсутствие метилированного аллеля промоторной области гена *SNRPN*). Позже проведён хромосомный микроматричный анализ и выявлена делеция хромосомы 15, размер 9642653 п.н.

В возрасте 8 мес проведён видео-ЭЭГ-мониторинг (рис. 7), по заключению — картина модифицированной гипсаритмии с акцентом в заднем регионе. Клинически отмечались тремор и хаотичные миоклонические толчки туловища и конечностей, которые очень беспокоили маму. Несмотря на отсутствие клинических и субклинических паттернов приступов, в связи с подозрением на эпилептические спазмы неврологом по месту жительства была назначена гормональная терапия гидрокортизоном в таблетированной форме (кортеф) по схеме (максимальная начальная доза 8 мг/кг с постепенным снижением), курс 5,5 мес. Клинических и энцефалографических изменений на фоне терапии не было. В возрасте 1 года 4 мес при пробуждении появились билатеральные миоклонии конечностей продолжительностью до 2 с, до 10 эпизодов подряд, которые купировались после подключения леветирацетама (40 мг/кг). В возрасте 1 год 9 мес присоединились атипичные абсансы в виде остановки двигательной активности с постепенным наклоном головы вперёд до 3–5 с и с миоклониями рук, по типу миоклонических абсансов. К терапии подключён этосуксимид (35 мг/кг) с положительным результатом. Приступы купирова-

ны, но сохранялась мультирегиональная ЭА с акцентом в заднем регионе, с высокой представленностью во сне (65–70%) в структуре диффузных дельта-вспышек, зубчатой дельта. Через 5 мес произошёл рецидив приступов с последующим статусным течением атипичных абсансов, миоклонических абсансов, миоклонических приступов. Отмечались выраженная вялость, отсутствие аппетита, регресс навыков (перестал удерживать голову). На видео-ЭЭГ-мониторинге (рис. 8, 9) — продолженное диффузное высокоамплитудное дельта-замедление, ЭА в виде генерализованных и мультирегиональных разрядов, занимающих до 100% записи. Циклы сон–бодрствование не дифференцируются. Повышение дозы этосуксимида до 40 мг/кг и введение препарата вальпроевой кислоты оказалось неэффективным, появились нежелательные явления в виде возбуждения. Препарат вальпроевой кислоты заменён на клобазам (1,5 мг/кг), отмечалось значительное снижение частоты приступов до единичных в день. Леветирацетам постепенно отменён. По видео-ЭЭГ-мониторингу в 2022 г. (рис. 10, 11) отмечена положительная динамика в виде значительного снижения представленности диффузных высокоамплитудных дельта-волн и индекса ЭА до низких значений (25–30%).

В статусе: ребёнок доброжелательный, улыбается, речь представлена единичными звуками. Грубое нарушение развития с выраженными аутистическими проявлениями. Подкожно-жировой слой истончён, масса 10 кг (< 3 центили). Микроцефалия (окружность головы 47 см, 3 центиль), скошенный затылок с «ка-

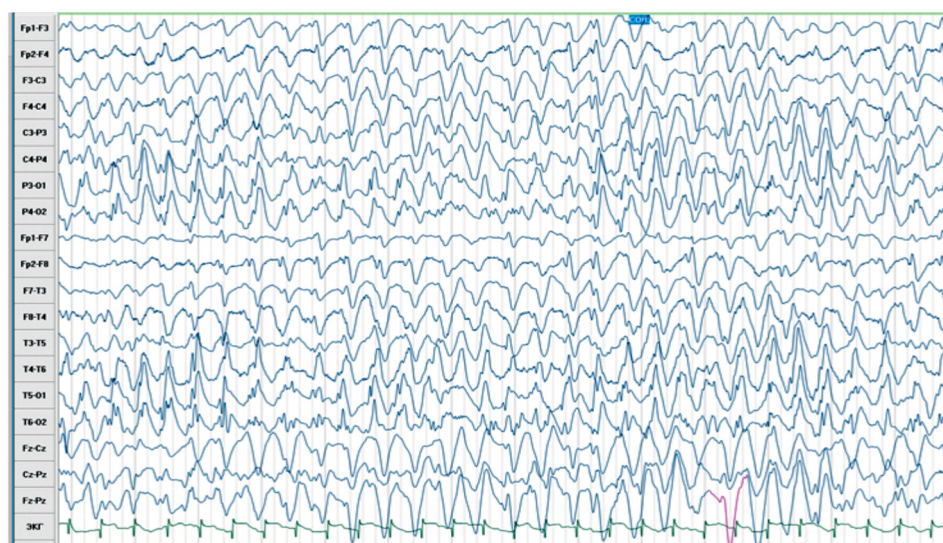


Рис. 7. Мальчик М., 8 мес. ЭЭГ-сон.

Чувствительность 300 мкВ/см. Продолженная диффузная высокоамплитудная дельта-волновая активность, notched delta-паттерн. Биоципитальная и генерализованная ЭА. Паттерн «псевдогипсаритмия».

Fig. 7. 8 months-old boy. EEG over sleep.

Sensitivity of 300 μ V/cm. Continuous diffuse high amplitude delta wave activity, notched delta pattern. Bioccipital and generalized epileptiform activity. The “pseudo-hypsarrhythmia” pattern.

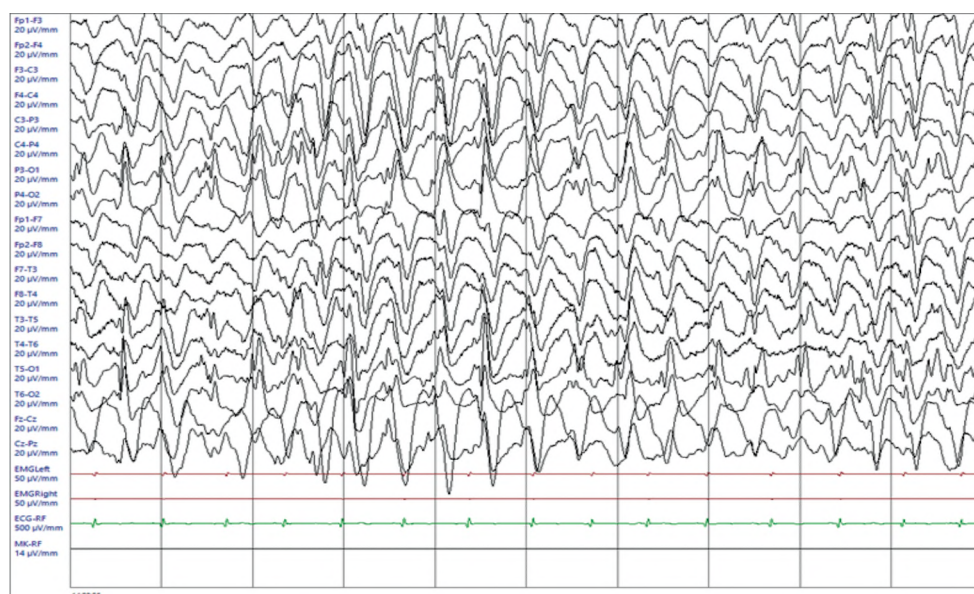


Рис. 8. Мальчик М., 2 года 2 мес, с СА. ЭЭГ в состоянии бодрствования.

Чувствительность 20 мкВ/мм. Продолженная высокоамплитудная дельта-волновая активность, генерализованная и мультирегиональная ЭА.

Fig. 8. M. 2 years 2 months old boy. EEG while awake.

Sensitivity of 20 μ V/mm. Continuous delta wave activity, generalized and multi-regional epileptiform activity.

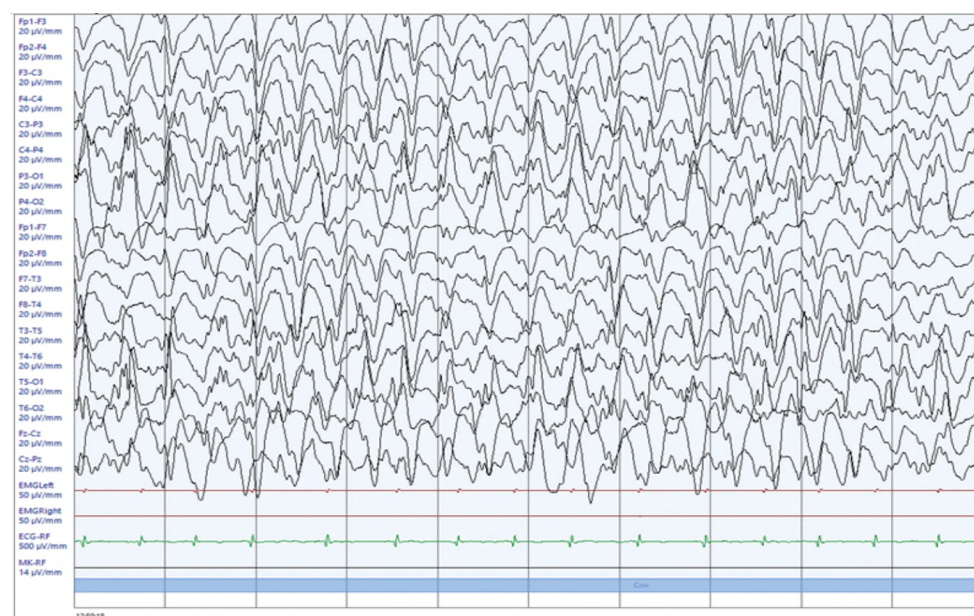


Рис. 9. Мальчик М., 2 года 2 мес. ЭЭГ-сон.

Чувствительность 20 мкВ/мм. Картина ЭЭГ во сне не меняется. Продолженная диффузная дельта-волновая активность, генерализованная и мультирегиональная ЭА.

Fig. 9. M. 2 years 2 months old boy. EEG over sleep.

Sensitivity of 20 μ V/mm. The picture of the EEG in a dream does not change. Continuous diffuse delta wave activity, generalized and multi-regional epileptiform activity.

навкой». Светлорусые волосы, голубые глаза. Выступающий подбородок. Руки часто держит во рту. Избыточные движения и высывывания языка. При вертикации толчкообразные, резкие движения. Не ползает, не сидит, не стоит. Умеренная гиперсаливация. Мышечный тонус гипотоничный, особенно в ту-

ловище, в ногах дистонический. Сухожильные рефлекс физиологические, D = S.

Текущая антиэпилептическая терапия: этосуксимид 33 мг/кг + клобазам 1,5 мг/кг. В настоящее время изредка (1 раз в 3–5 дней) мама отмечает эпизоды кратковременной остановки зрения (до 2–3 с). Отмеча-

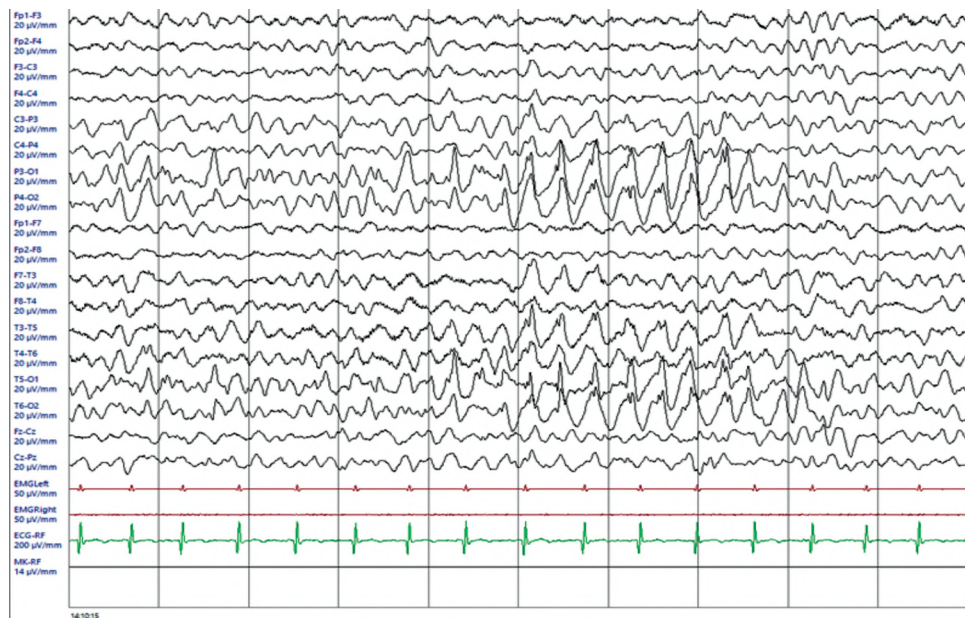


Рис. 10. Мальчик М., 4 года. ЭЭГ в состоянии бодрствования.

Чувствительность 20 мкВ/мм. Зазубренная дельта-волновая активность — notched delta-паттерн.

Fig. 10. M. 4 years-old boy. EEG while awake.

The sensitivity is 20 µV/mm. Notched delta waves activity — notched delta pattern.

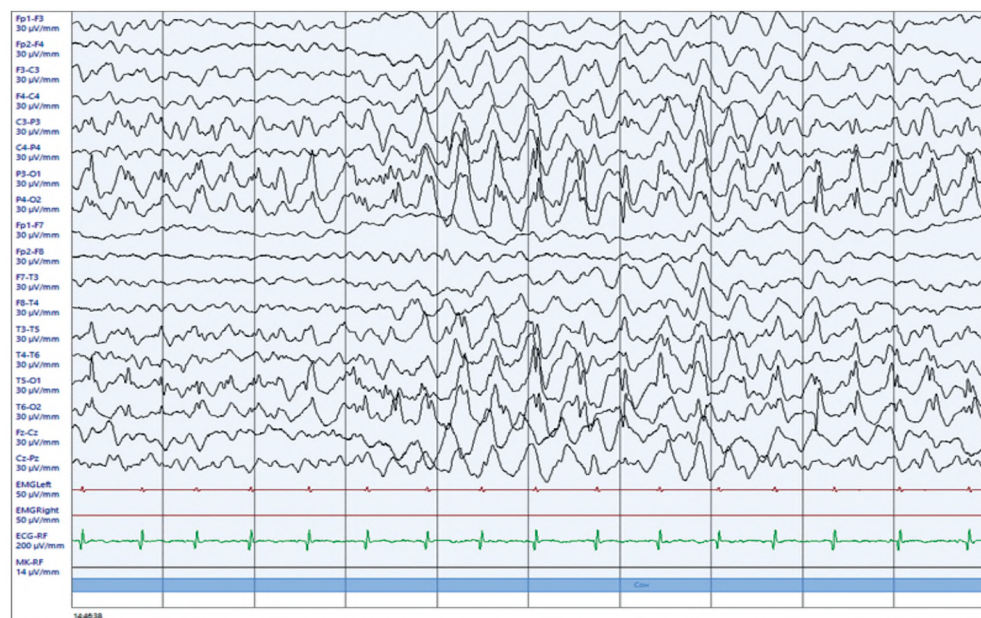


Рис. 11. Мальчик М., 4 года. ЭЭГ-сон.

Чувствительность 30 мкВ/мм. Notched delta-паттерн. Биокципитальная ЭА.

Fig. 11. M. 4 years-old boy. EEG over sleep.

Sensitivity is 30 µV/mm. Notched delta pattern. Bioccipital epileptiform activity.

ется положительная динамика в развитии: начал удерживать игрушку в руке, переворачиваться с живота на спину и обратно, появилась опора на ноги.

Приведённый клинический случай демонстрирует необходимость клинико-электроэнцефалографического подтверждения спазмов у детей раннего возраста с СА с картиной ЭЭГ, напоминающей гипсаритмию.

Заключение

Установление диагноза эпилепсии, определение типа приступа и дифференциальная диагностика с неэпилептическими пароксизмальными состояниями у больных СА затруднены. Эпилептические приступы могут быть замаскированы поведенческими особенностями и двигательными расстройствами,

равно так же, как и двигательные или поведенческие расстройства могут быть ошибочно расценены как эпилептические приступы. Наиболее подвержены ошибочной диагностике дети 1-го года жизни с грубой задержкой психомоторного развития с картиной ЭЭГ, похожей на «гипсаритмию». Неверно установленный диагноз может привести к назначению ПЭП, в том числе вигабатрина, который нежелателен пациентам с СА, а в ряде случаев и к необоснованной гормональной терапии. Следовательно, учитывая наличие грубых аномалий на ЭЭГ, в том числе notched delta-паттерна у больных с СА, при подозрении на эпилепсию требуется проведение видео-ЭЭГ-мониторинга с записью сна и регистрацией клинических событий, являющихся предметом жалоб.

Следует помнить о высокой частоте встречаемости эпилепсии при СА, о трудностях дифференциального диагноза эпилептических и неэпилептических пароксизмов, а также об определённых алгоритмах выбора ПЭП в лечении эпилепсии, обусловленной СА.

ЛИТЕРАТУРА

1. DeBopam S. Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain Dev.* 2020; 43(1): 32–44. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.08.014>
2. Carson R.P., Bird L., Childers A.K., Wheeler F., Duis J. Preserved expressive language as a phenotypic determinant of Mosaic Angelman Syndrome. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7(9): e837. <https://doi.org/10.1002/mgg3.837>
3. Aypar U., Hoppman N.L., Thorland E.C., Dawson D.B. Patients with mosaic methylation patterns of the Prader-Willi/Angelman Syndrome critical region exhibit AS-like phenotypes with some PWS features. *Mol. Cytogenet.* 2016; 9: 26. <https://doi.org/10.1186/s13039-016-0233-0>
4. Fairbrother L.C., Cytrynbaum C., Boutis P., Buiting K., Weksberg R., Williams C. Mild Angelman syndrome phenotype due to a mosaic methylation imprinting defect. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015; 167(7): 1565–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37058>
5. Bindels-de Heus K., Mous S.E., Ten Hooven-Radstaake M., van Iperen-Kolk B.M., Navis C., Rietman A.B., et al. An overview of health issues and development in a large clinical cohort of children with Angelman syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2020; 182(1): 53–63. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61382>
6. Sahoo T., Bacino C.A., German J.R., Shaw C.A., Bird L.M., Kimonis V., et al. Identification of novel deletions of 15q11q13 in Angelman syndrome by array-CGH: molecular characterization and genotype-phenotype correlations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007; 15(9): 943–9. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201859>
7. Han J., Bichell T.J., Golden S., Anselm I., Waisbren S., Bacino C.A., et al. A placebo-controlled trial of folic acid and betaine in identical twins with Angelman syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14(1): 232. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1216-0>
8. Pelc K., Boyd S.G., Cheron G., Dan B. Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure.* 2008; 17(3): 211–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.08.004>
9. Williams C.A., Beaudet A.L., Clayton-Smith J., Knoll J.H., Kylvlerman M., Laan L.A., et al. Angelman syndrome 2005: Updated consensus for diagnostic criteria. *Am. J. Med. Genet. A.* 2006; 140(5): 413–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31074>
10. Moncla A., Malzac P., Voelckel M., Auquier P., Girardot L., Mattei M., et al. Phenotype–genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur. J. Hum. Genet.* 1999; 7(2): 131–9. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200258>
11. Khan N., Cabo R., Tan W.H., Tayag R., Bird L.M. Healthcare burden among individuals with Angelman syndrome: Findings from the Angelman Syndrome Natural History Study. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7(7): e00734. <https://doi.org/10.1002/mgg3.734>
12. Thibert R.L., Larson A.M., Hsieh D.T., Raby A.R., Thiele E.A. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr. Neurol.* 2013; 48(4): 271–9. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.015>
13. Prasad A., Grocott O., Parkin K., Larson A., Thibert R.L. Angelman syndrome in adolescence and adulthood: A retrospective chart review of 53 cases. *Am. J. Med. Genet. A.* 2018; 176(6): 1327–34. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38694>
14. Bakke K.A., Howlin P., Retterstøl L., Kanavin Ø.J., Heiberg A., Nærlund T. Effect of epilepsy on autism symptoms in Angelman syndrome. *Mol. Autism.* 2018; 9: 2. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0185-1>
15. Горчханова З.К., Николаева Е.А., Боченков С.В., Белоусова Е.Д. Анализ клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021; 66(6): 63–70. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-63-70> <https://elibrary.ru/hywuxb>
16. Fujikawa Y., Sugai K., Hanaoka S., Fukumizu M., Sasaki M., Kaga M. Three cases with severe motor and intellectual disabilities presenting the severest condition caused by prolonged non-convulsive status epilepticus. *No To Hattatsu.* 2003; 35(1): 43–8. (in Japanese)
17. Ohtsuka Y., Kobayashi K., Yoshinaga H., Ogino T., Ohmori I., Ogawa K., et al. Relationship between severity of epilepsy and developmental outcome in Angelman syndrome. *Brain Dev.* 2005; 27(2): 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.09.015>
18. Yang X.Y., Zou L.P., Song F., Zhang L.P., Zheng H., Wu H.S., et al. Clinical manifestation and EEG characteristics of Angelman syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2010; 48(10): 783–6. (in Chinese)
19. Pollack S.F., Grocott O.R., Parkin K.A., Larson A.M., Thibert R.L. Myoclonus in Angelman syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018; 82: 170–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.006>
20. Casara G.L., Vecchi M., Boniver C., Drigo P., Baccichetti C., Artifoni L., et al. Electroclinical diagnosis of Angelman syndrome: a study of 7 cases. *Brain Dev.* 1995; 17(1): 64–8. [https://doi.org/10.1016/0387-7604\(94\)00104-6](https://doi.org/10.1016/0387-7604(94)00104-6)
21. Korff C.M., Kelley K.R., Nordli D.R. Jr. Notched delta, phenotype, and Angelman syndrome. *J. Clin. Neurophysiol.* 2005; 22(4): 238–43. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000167930.90824.0f>
22. Sidorov M.S., Deck G.M., Dolatshahi M., Thibert R.L., Bird L.M., Chu C.J., et al. Delta rhythmicity is a reliable EEG biomarker in Angelman syndrome: a parallel mouse and human analysis. *J. Neurodev. Disord.* 2017; 9: 17. <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9195-8>
23. Vendrame M., Loddenkemper T., Zarowski M., Gregas M., Shuhai-ber H., Sarco D.P., et al. Analysis of EEG patterns and genotypes in patients with Angelman syndrome. *Epilepsy Behav.* 2012; 23(3): 261–5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.11.027>
24. Darteyre S., Mazzola L., Convers P., Lebrun M., Ville D. Angelman syndrome and pseudo-hypsarrhythmia: a diagnostic pitfall. *Epileptic Disord.* 2011; 13(3): 331–5. <https://doi.org/10.1684/epd.2011.0446>
25. Горчханова З.К., Николаева Е.А., Пивоварова А.М., Боченков С.В., Белоусова Е.Д. Сложности дифференциальной диагностики синдрома Ангельмана. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022; 67(6): 113–22. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-113-122> <https://elibrary.ru/jzquzk>
26. Laan L.A., Vein A.A. A Rett patient with a typical Angelman EEG. *Epilepsia.* 2002; 43(12): 1590–2. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.30802.x>
27. Sgrò V., Riva E., Canevini M.P., Colamaria V., Rottoli A., Minotoli L., et al. 4p(-) syndrome: a chromosomal disorder associated with a particular EEG pattern. *Epilepsia.* 1995; 36(12): 1206–14. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01064.x>
28. Valente K.D., Andrade J.Q., Grossmann R.M., Kok F., Fridman C., Koiffmann C.P., et al. Angelman syndrome: Difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. *Epilepsia.* 2003; 44(8): 1051–63. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.66502.x>
29. Dan B., Boyd S.G., Pelc K., Cheron G. Lamotrigine effect on GABA transmission in Angelman syndrome? *Epilepsia.* 2007; 48(8): 1634. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01178_5.x

REFERENCES

- Ostergaard J.R., Balslev T. Efficacy of different antiepileptic drugs in children with Angelman syndrome associated with 15q11-13 deletion: the Danish experience. *Dev. Med. Child Neurol.* 2001; 43(10): 718–9. <https://doi.org/10.1017/s0012162201001293>
- Shaaya E.A., Grocott O.R., Laing O., Thibert R.L. Seizure treatment in Angelman syndrome: a case series from the Angelman syndrome clinic at Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav.* 2016; 60: 138–41. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.030>
- Evangelou A., Doulioglou V., Haidopoulou K., Aptouramani M., Spilioti M., Varlamis G. Ketogenic diet in a patient with Angelman syndrome. *Pediatr. Int.* 2010; 52(5): 831–4. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03118.x>
- Groesbeck D.K., Bluml R.M., Kossoff E.H. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006; 48(12): 978–81. <https://doi.org/10.1017/s0012162206002143>
- Grocott O.R., Herrington K.S., Pfeifer H.H., Thiele E.A., Thibert R.L. Low glycemic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav.* 2017; 68: 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.018>
- Thibert R.L., Pfeifer H.H., Larson A.M., Raby A.R., Reynolds A.A., Morgan A.K., et al. Low glycemic index treatment for seizures in Angelman syndrome. *Epilepsia.* 2012; 53(9): 1498–502. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03537.x>
- Dion M.H., Novotny E.J. Jr., Carmant L., Cossette P., Nguyen D.K. Lamotrigine therapy of epilepsy with Angelman's syndrome. *Epilepsy.* 2007; 48(3): 593–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00969.x>
- Thibert R.L., Conant K.D., Braun E.K., Bruno P., Said R.R., Nespeca M.P., et al. Epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire-based assessment of the natural history and current treatment options. *Epilepsia.* 2009; 50(11): 2369–76. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02108.x>
- Sugiura C., Ogura K., Ueno M., Toyoshima M., Oka A. High-dose ethosuximide for epilepsy in Angelman syndrome: implication of GABA(A) receptor subunit. *Neurology.* 2001; 57(8): 1518–9. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.8.1518>
- Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В., Глухова Л.Ю., Пылаева О.А. Эпилепсия при синдроме Ангельмана. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122(7): 100–5. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122071100> <https://elibrary.ru/akndjx>
- Kawano O., Egawa K., Shiraishi H. Perampanel for nonepileptic myoclonus in Angelman syndrome. *Brain Dev.* 2020; 42(5): 389–92. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.02.007>
- Tomei K.L., Mau C.Y., Ghali M., Pak J., Goldstein I.M. Vagal nerve stimulation for medically refractory epilepsy in Angelman syndrome: a series of three cases. *Childs Nerv. Syst.* 2018; 34(3): 395–400. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3723-z>
- Forrest K.M., Young H., Dale R.C., Gill D.S. Benefit of corticosteroid therapy in Angelman syndrome. *J. Child Neurol.* 2009; 24(8): 952–8. <https://doi.org/10.1177/0883073808331344>
- Nolt D.H., Mott J.M., Lopez W.L. Assessment of anticonvulsant effectiveness and safety in patients with Angelman's syndrome using an Internet questionnaire. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2003; 60(24): 2583–7. <https://doi.org/10.1093/ajhp/60.24.2583>
- Samanta D. Cannabidiol: A review of clinical efficacy and safety in epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 2019; 96: 24–9. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.014>
- Samanta D. Changing landscape of Dravet syndrome management: an overview. *Neuropediatrics.* 2020; 51(2): 135–45. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701694>
- Worden L., Grocott O., Tourjee A., Chan F., Thibert R. Diazepam for outpatient treatment of nonconvulsive status epilepticus in pediatric patients with Angelman syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018; 82: 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.027>
- Duis J., Nespeca M., Summers J., Bird L., Bindels-de Heus K.G.C.B., Valstar M.J., et al. A multidisciplinary approach and consensus statement to establish standards of care for Angelman syndrome. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2022; 10(3): e1843. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1843>
- Debopam S. Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain Dev.* 2020; 43(1): 32–44. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.08.014>
- Carson R.P., Bird L., Childers A.K., Wheeler F., Duis J. Preserved expressive language as a phenotypic determinant of Mosaic Angelman Syndrome. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7(9): e837. <https://doi.org/10.1002/mgg3.837>
- Aypar U., Hoppman N.L., Thorland E.C., Dawson D.B. Patients with mosaic methylation patterns of the Prader-Willi/Angelman Syndrome critical region exhibit AS-like phenotypes with some PWS features. *Mol. Cytogenet.* 2016; 9: 26. <https://doi.org/10.1186/s13039-016-0233-0>
- Fairbrother L.C., Cytrynbaum C., Boutis P., Buiting K., Weksberg R., Williams C. Mild Angelman syndrome phenotype due to a mosaic methylation imprinting defect. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015; 167(7): 1565–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37058>
- Bindels-de Heus K., Mous S.E., Ten Hooften-Radstaake M., van Iperen-Kolk B.M., Navis C., Rietman A.B., et al. An overview of health issues and development in a large clinical cohort of children with Angelman syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2020; 182(1): 53–63. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61382>
- Sahoo T., Bacino C.A., German J.R., Shaw C.A., Bird L.M., Kimonis V., et al. Identification of novel deletions of 15q11q13 in Angelman syndrome by array-CGH: molecular characterization and genotype-phenotype correlations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007; 15(9): 943–9. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201859>
- Han J., Bichell T.J., Golden S., Anselm I., Waisbren S., Bacino C.A., et al. A placebo-controlled trial of folic acid and betaine in identical twins with Angelman syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14(1): 232. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1216-0>
- Pelc K., Boyd S.G., Cheron G., Dan B. Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure.* 2008; 17(3): 211–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.08.004>
- Williams C.A., Beaudet A.L., Clayton-Smith J., Knoll J.H., Kyllerman M., Laan L.A., et al. Angelman syndrome 2005: Updated consensus for diagnostic criteria. *Am. J. Med. Genet. A.* 2006; 140(5): 413–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31074>
- Moncla A., Malzac P., Voelckel M., Auquier P., Girardot L., Mattei M., et al. Phenotype–genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur. J. Hum. Genet.* 1999; 7(2): 131–9. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200258>
- Khan N., Cabo R., Tan W.H., Tayag R., Bird L.M. Healthcare burden among individuals with Angelman syndrome: Findings from the Angelman Syndrome Natural History Study. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7(7): e00734. <https://doi.org/10.1002/mgg3.734>
- Thibert R.L., Larson A.M., Hsieh D.T., Raby A.R., Thiele E.A. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr. Neurol.* 2013; 48(4): 271–9. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.015>
- Prasad A., Grocott O., Parkin K., Larson A., Thibert R.L. Angelman syndrome in adolescence and adulthood: A retrospective chart review of 53 cases. *Am. J. Med. Genet. A.* 2018; 176(6): 1327–34. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38694>
- Bakke K.A., Howlin P., Retterstøl L., Kanavin Ø.J., Heiberg A., Nærlund T. Effect of epilepsy on autism symptoms in Angelman syndrome. *Mol. Autism.* 2018; 9: 2. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0185-1>
- Gorchkhanova Z.K., Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Belousova E.D. Clinical manifestations of Angelman syndrome in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2021; 66(6): 63–70. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-63-70> <https://elibrary.ru/hywuxb> (in Russian)
- Fujikawa Y., Sugai K., Hanaoka S., Fukumizu M., Sasaki M., Kaga M. Three cases with severe motor and intellectual disabilities presenting the severest condition caused by prolonged non-convulsive status epilepticus. *No To Hattatsu.* 2003; 35(1): 43–8. (in Japanese)
- Ohtsuka Y., Kobayashi K., Yoshinaga H., Ogino T., Ohmori I., Ogawa K., et al. Relationship between severity of epilepsy and developmental outcome in Angelman syndrome. *Brain Dev.* 2005; 27(2): 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.09.015>

18. Yang X.Y., Zou L.P., Song F., Zhang L.P., Zheng H., Wu H.S., et al. Clinical manifestation and EEG characteristics of Angelman syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2010; 48(10): 783–6. (in Chinese)
19. Pollack S.F., Grocott O.R., Parkin K.A., Larson A.M., Thibert R.L. Myoclonus in Angelman syndrome. *Epilepsy Behav*. 2018; 82: 170–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.006>
20. Casara G.L., Vecchi M., Boniver C., Drigo P., Baccichetti C., Artifoni L., et al. Electroclinical diagnosis of Angelman syndrome: a study of 7 cases. *Brain Dev*. 1995; 17(1): 64–8. [https://doi.org/10.1016/0387-7604\(94\)00104-6](https://doi.org/10.1016/0387-7604(94)00104-6)
21. Korff C.M., Kelley K.R., Nordli D.R. Jr. Notched delta, phenotype, and Angelman syndrome. *J. Clin. Neurophysiol*. 2005; 22(4): 238–43. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000167930.90824.0f>
22. Sidorov M.S., Deck G.M., Dolatshahi M., Thibert R.L., Bird L.M., Chu C.J., et al. Delta rhythmicity is a reliable EEG biomarker in Angelman syndrome: a parallel mouse and human analysis. *J. Neurodev. Disord*. 2017; 9: 17. <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9195-8>
23. Vendrame M., Lodenkemper T., Zarowski M., Gregas M., Shuhai-ber H., Sarco D.P., et al. Analysis of EEG patterns and genotypes in patients with Angelman syndrome. *Epilepsy Behav*. 2012; 23(3): 261–5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.11.027>
24. Darteyre S., Mazzola L., Convers P., Lebrun M., Ville D. Angelman syndrome and pseudo-hypsarrhythmia: a diagnostic pit-fall. *Epileptic Disord*. 2011; 13(3): 331–5. <https://doi.org/10.1684/epd.2011.0446>
25. Gorchkhanova Z.K., Nikolaeva E.A., Pivovarova A.M., Bochenkov S.V., Belousova E.D. Difficulties in the differential diagnosis of Angelman's syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2022; 67(6): 113–22. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-113-122> <https://elibrary.ru/jzquzk> (in Russian)
26. Laan L.A., Vein A.A. A Rett patient with a typical Angelman EEG. *Epilepsia*. 2002; 43(12): 1590–2. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.30802.x>
27. Sgrò V., Riva E., Canevini M.P., Colamaria V., Rottoli A., Minotti L., et al. 4p(-) syndrome: a chromosomal disorder associated with a particular EEG pattern. *Epilepsia*. 1995; 36(12): 1206–14. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01064.x>
28. Valente K.D., Andrade J.Q., Grossmann R.M., Kok F., Fridman C., Koiffmann C.P., et al. Angelman syndrome: Difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. *Epilepsia*. 2003; 44(8): 1051–63. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.66502.x>
29. Dan B., Boyd S.G., Pelc K., Cheron G. Lamotrigine effect on GABA transmission in Angelman syndrome? *Epilepsia*. 2007; 48(8): 1634. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01178_5.x
30. Ostergaard J.R., Balslev T. Efficacy of different antiepileptic drugs in children with Angelman syndrome associated with 15q11-13 deletion: the Danish experience. *Dev. Med. Child Neurol*. 2001; 43(10): 718–9. <https://doi.org/10.1017/s0012162201001293>
31. Shaaya E.A., Grocott O.R., Laing O., Thibert R.L. Seizure treatment in Angelman syndrome: a case series from the Angelman syndrome clinic at Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav*. 2016; 60: 138–41. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.030>
32. Evangelidou A., Doulioglou V., Haidopoulou K., Aptouramani M., Spilioti M., Varlamis G. Ketogenic diet in a patient with Angelman syndrome. *Pediatr. Int*. 2010; 52(5): 831–4. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03118.x>
33. Groesbeck D.K., Bluml R.M., Kossoff E.H. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev. Med. Child Neurol*. 2006; 48(12): 978–81. <https://doi.org/10.1017/s0012162206002143>
34. Grocott O.R., Herrington K.S., Pfeifer H.H., Thiele E.A., Thibert R.L. Low glycemic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav*. 2017; 68: 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.018>
35. Thibert R.L., Pfeifer H.H., Larson A.M., Raby A.R., Reynolds A.A., Morgan A.K., et al. Low glycemic index treatment for seizures in Angelman syndrome. *Epilepsia*. 2012; 53(9): 1498–502. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03537.x>
36. Dion M.H., Novotny E.J. Jr., Carmant L., Cossette P., Nguyen D.K. Lamotrigine therapy of epilepsy with Angelman's syndrome. *Epilepsy*. 2007; 48(3): 593–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00969.x>
37. Thibert R.L., Conant K.D., Braun E.K., Bruno P., Said R.R., Nespeca M.P., et al. Epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire-based assessment of the natural history and current treatment options. *Epilepsia*. 2009; 50(11): 2369–76. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02108.x>
38. Sugiura C., Ogura K., Ueno M., Toyoshima M., Oka A. High-dose ethosuximide for epilepsy in Angelman syndrome: implication of GABA(A) receptor subunit. *Neurology*. 2001; 57(8): 1518–9. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.8.1518>
39. Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu., Kuzmich G.V., Glukhova L.Yu., Pylaeva O.A. Epilepsy in Angelman syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022; 122(7): 100–5. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122071100> <https://elibrary.ru/akndjx> (in Russian)
40. Kawano O., Egawa K., Shiraishi H. Perampanel for nonepileptic myoclonus in Angelman syndrome. *Brain Dev*. 2020; 42(5): 389–92. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.02.007>
41. Tomei K.L., Mau C.Y., Ghali M., Pak J., Goldstein I.M. Vagal nerve stimulation for medically refractory epilepsy in Angelman syndrome: a series of three cases. *Childs Nerv. Syst*. 2018; 34(3): 395–400. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3723-z>
42. Forrest K.M., Young H., Dale R.C., Gill D.S. Benefit of corticosteroid therapy in Angelman syndrome. *J. Child Neurol*. 2009; 24(8): 952–8. <https://doi.org/10.1177/0883073808313444>
43. Nolt D.H., Mott J.M., Lopez W.L. Assessment of anticonvulsant effectiveness and safety in patients with Angelman's syndrome using an Internet questionnaire. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2003; 60(24): 2583–7. <https://doi.org/10.1093/ajhp/60.24.2583>
44. Samanta D. Cannabidiol: A review of clinical efficacy and safety in epilepsy. *Pediatr. Neurol*. 2019; 96: 24–9. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.014>
45. Samanta D. Changing landscape of Dravet syndrome management: an overview. *Neuropediatrics*. 2020; 51(2): 135–45. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701694>
46. Worden L., Grocott O., Tourjee A., Chan F., Thibert R. Diazepam for outpatient treatment of nonconvulsive status epilepticus in pediatric patients with Angelman syndrome. *Epilepsy Behav*. 2018; 82: 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.027>
47. Duis J., Nespeca M., Summers J., Bird L., Bindels-de Heus K.G.C.B., Valstar M.J., et al. A multidisciplinary approach and consensus statement to establish standards of care for Angelman syndrome. *Mol. Genet. Genomic Med*. 2022; 10(3): e1843. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1843>