ISSN 2224-0713 (print)
ISSN 2307-1419 (online)

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

www.mif-ua.com

ZASLAVSKY Publishing house



Том 20, № 2, 2024

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
Том 20, № 2, 2024

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у листопаді 2004 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 20, № 2, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних
Scopus,
НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI

mif-ua.com

ZASLAVSKY Publishing house

Open Journal System

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 20, № 2, 2024

p-ISSN 2224-0713
e-ISSN 2307-1419

Передплатний індекс: 91338

*Спеціалізований **рецензований** науково-практичний журнал*

*Specialized **reviewed** practical scientific journal*

Співзасновники: ***Харківська медична академія післядипломної освіти, Донецький національний медичний університет, Заславський О.Ю.***

Завідуюча редакцією ***Купріненко Н.В.***

Адреса для звернення:

З питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами й інформації про лікарські препарати:

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 26.11.2020 № 1471. Категорія Б.

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 21281-11081 ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 26.03.2015 р.

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 11,16.
Тираж 7 000 прим. Зам. 2024-inj-144.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел. +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»)
www.mif-ua.com, http://inj.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор

Марина Анатоліївна ТРІЩИНСЬКА

(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дельва М. Ю. (Полтава, Україна)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Копчак О.О. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Міщенко Т.С. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрич Т.І. (Львів, Україна)

Орос М.М. (Ужгород, Україна)

Паєнок А.В. (Львів, Україна)

Пилипенко М.М. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Смоланка В.І. (Ужгород, Україна)

Стоянов О. М. (Одеса, Україна)

Ткаченко О.В. (Київ, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Шкробот С. І. (Тернопіль, Україна)

Curatolo Paolo (Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu (Cluj Napoca, Romania)

Cregg Roman (London, UK)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних назв та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2024
© Донецький національний медичний університет, 2024
© Заславський О.Ю., 2024

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Volume 20, № 2, 2024

p-ISSN 2224-0713
e-ISSN 2307-1419

Subscription index:: 91338

Specialized reviewed practical scientific journal

*Specialized **reviewed** practical scientific journal*

Co-founders: ***Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Donetsk National Medical University, Zaslavsky O.Yu.***

Managing Editor ***Kuprinenko N.V.***

Correspondence addresses:

Subscription department:
info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department:
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the list of scientific periodicals of Ukraine, which can publish the results of dissertations on competition of the scientific degrees of doctor and candidate of sciences. Order of the MES of Ukraine dated 26.11.2020 № 1471. Category B.

In Ukrainian and English

Registration certificate КВ № 21281-11081 ПР. Issued by State Registration Service of Ukraine 26.03.2015

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 11,16.
Circulation 7 000. Order 2024-inj-144.

Editorial office address:
PO 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Tel. +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Subject: International Neurological Journal)
www.mif-ua.com, http://inj.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Publishing entity certificate ДК № 2128 від 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Maryna A. TRISHCHYNSKA

(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Delva Mykhaylo (Poltava, Ukraine)

Dzyak Lyudmila (Dnipro, Ukraine)

Dubenko Olga (Kharkiv, Ukraine)

Karaban Iryna (Kyiv, Ukraine)

Kyryllova Liudmyla (Kyiv, Ukraine)

Kozyolkin Oleksandr (Zaporizhzhia, Ukraine)

Kopchak Oksana (Kyiv, Ukraine)

Litovchenko Tetyana (Kharkiv, Ukraine)

Mishchenko Tamara (Kharkiv, Ukraine)

Moskovko Sergii (Vinnytsia, Ukraine)

Negrych Tetyana (Lviv, Ukraine)

Oros Mykhailo (Uzhhorod, Ukraine)

Payenok Angelika (Lviv, Ukraine)

Pylypenko Maksym (Kyiv, Ukraine)

Sidelkovskiy Aleksey (Kyiv, Ukraine)

Smolanka Volodymyr (Uzhhorod, Ukraine)

Stoyanov Alexander (Odessa, Ukraine)

Tkachenko Olena (Kyiv, Ukraine)

Trinus Kostiantyn (Kyiv, Ukraine)

Shkrobot Svitlana (Ternopil, Ukraine)

Curatolo Paolo (Rome, Italy)

Dafin F. Muresanu (Cluj Napoca, Romania)

Cregg Roman (London, UK)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved..

© Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 2024
© Donetsk National Medical University, 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Огляд

Бєлявський С.К., Борисов Б.М., Свиридова Н.К., Трінус К.Ф., Шипило Л.М.
Біль у попереку (Low back pain, LBP): обґрунтування стандартів лікування (огляд літератури) 6

Марценковський І., Марценковська І., Макаренко Г.
Розлад дефіциту уваги та гіперактивності: клінічні фенотипи, поліморфізм проявів протягом життя та терапевтичні стратегії 15

Стельмащук Д.Р., Копчак О.О.
Підгостра паранеопластична нейропатія як одна з форм «класичного» паранеопластичного синдрому (огляд літератури) 24

Практикуючому неврологу

Мультидисциплінарне лікування нейротравми. Панельна дискусія щодо клінічних реалій і впровадження стратегій (Вебінар EVER Pharma, 14 листопада 2023 року) 30

Johannes Thome
Психіатричні перспективи 30

Katarzyna Kotfis
Анестезіологічні перспективи 31

Peter Lackner
Неврологічні перспективи 32

Andriy Huk
Нейрохірургічні перспективи.....32

Katrin Rauen
Перспективи з точки зору реабілітолога.....32

Концепція багатофункціональних препаратів на прикладі ефектів тразодону 35

Contents

Review

S.K. Byelyavsky, B.M. Borysov, N.K. Svyrydova, K.F. Trinus, L.M. Shipilo
Low back pain: justification of treatment standards (literature review) 6

I. Martsenkovsky, I. Martsenkovska, H. Makarenko
Attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical phenotypes, polymorphism of life-course manifestations, and therapeutic strategies 15

D.R. Stelmashchuk, O.O. Kopchak
Subacute paraneoplastic neuropathy as a form of “classic” paraneoplastic syndrome (literature review) 24

To Practicing Neurologist

Multidisciplinary neurotrauma treatment. Panel discussion about clinical reality and implementation strategies (Webinar EVER Pharma, November 14, 2023) 30

Johannes Thome
A psychiatrist’s perspective 30

Katarzyna Kotfis
An anesthesiologist’s perspective 31

Peter Lackner
A neurologist’s perspective 32

Andriy Huk
A neurosurgeon’s perspective 32

Katrin Rauen
A rehabilitation specialist’s perspective 32

The concept of multifunctional drugs on the example of trazodone effects 35

Dipak Chaulagain, Смоланка В.І., Смоланка А.В., Гаврилів Т.С.

Поза межами: оцінка необхідності та часу супрамаргінальної резекції при лікуванні гліобластоми 42

Бурчинський С.Г.

Мембранопротекція: «золотий ключик» когнітивної реабілітації у відновлювальному періоді інсульту 49

Тріщинська М.А., Інгула Н., Бігун І.Ю., Шеремет А.Є.

Взаємодія мозку та серця при гострому мозковому інсульті 55

Dipak Chaulagain, V.I. Smolanka, A.V. Smolanka, T.S. Havryliv

Beyond the margins: evaluating the necessity and timing of supramarginal resection in glioblastoma management.....42

S.H. Burchynskyi

Membrane protection: the “golden key” of cognitive rehabilitation in the stroke recovery period 49

M.A. Trishchynska, N.I. Inhula, I.Yu. Bihun, A.Ye. Sheremet

Brain-heart interaction in acute stroke 55

Оригінальні дослідження

Original Researches

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Бадюк В.М., Доленко О.О., Бондаренко Ю.М.

Розвиткові та епілептиформні енцефалопатії в дітей: клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики.....61

Храмцов Д.М., Муратова Т.М., Вікаренко М.С., Ворохта Ю.М.

Інструменти оцінки когнітивної креативності 68

Ткаченко О.В., Демидас О.В., Кононець О.М., Лічман Л.Ю.

Нейропсихологічні й психометричні показники при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки залежно від наявності в пацієнтів *Helicobacter pylori* 74

Галенова Т.І., Ракша Н.Г., Вовк Т.Б., Карбовський В.Л., Шоломон С.М., Мельник В.С., Савчук О.М.

Характеристики продуктів розпаду фібрину/фібриногену при розсіяному склерозі після інфікування SARS-CoV-2 81

Тріщинська М.А., Онопрієнко О.П.

Епідеміологія інсульту в Лівобережному регіоні Київської області напередодні 38-ї річниці техногенної аварії на ЧАЕС, впровадження в практику міжнародного досвіду (сучасний погляд на проблему та власні дослідження).....87

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnykov, O.O. Yuzva, V.M. Badiuk, O.O. Dolenko, Yu.M. Bondarenko

Developmental and epileptic encephalopathies in children: clinical, neurophysiological, neuroimaging and genetic characteristics 61

D.M. Khramtsov, T.M. Muratova, M.S. Vikarenko, Yu.M. Vorokhta

The tools of cognitive creativity assessment 68

O.V. Tkachenko, O.V. Demydas, O.M. Kononets, L.Yu. Lichman

Neuropsychological and psychometric parameters in the patients with duodenal ulcer depending on *Helicobacter pylori* presence 74

T.I. Halenova, N.G. Raksha, T.B. Vovk, V.L. Karbovskyy, S.M. Sholomon, V.S. Melnyk, O.M. Savchuk

Characteristics of fibrin/fibrinogen degradation products in multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection.....81

M.A. Trishchynska, O.P. Onopriyenko

Epidemiology of stroke in the Left bank area of Kyiv region on the eve of the 38th anniversary of the man-made Chernobyl disaster: implementing international experience into practice (modern view of the problem and own research) 87

INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
ORIGINAL RESEARCHES

УДК 616.831-002-08-053.2 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1056*

Кирилова Л.Г.[1], Мірошников О.О.[1], Юзва О.О.[1], Бадюк В.М.[2], Доленко О.О.[2], Бондаренко Ю.М.[1]
[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна
[2]Лабораторія генетичного аналізу ТОВ «Ультрагеном», м. Київ, Україна

Розвиткові та епілептиформні енцефалопатії в дітей: клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики

Резюме. ***Мета:*** *проаналізувати клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики дітей раннього віку з епілептичними й розвитковими енцефалопатіями і визначити предиктори ризику розвитку розладів аутистичного спектра (РАС) у дітей даної групи з метою формування когорти дітей, які потребують динамічного спостереження і раннього втручання.* ***Матеріали та методи.*** *У дослідження було включено 38 дітей віком 0–3 роки з епілептиформними й розвитковими енцефалопатіями. Обстеження включало оцінку неврологічного статусу, збір анамнезу, оцінку семіології та визначення типу нападів, оцінку розвитку і скринінг розладів аутистичного спектра у віці 18 і 24 міс., відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію головного мозку, скринінг на патогенні варіанти шляхом повноекзомного секвенування.* ***Результати.*** *Особливістю даної групи розладів є наявність безсудомних, часто клінічно нерозпізнаних епілептичних нападів, які проявляються персистуючою фокальною (60,5 %) або генералізованою (31,6 %) активністю із середнім (55,3 %) або високим (15,8 %) індексом спайк-хвильової активності під час стадії повільного сну та амплітудним акцентом над лобними (52,6 %) або скроневими (28,9 %) ділянками мозку. Структурні зміни головного мозку за даними магнітно-резонансної томографії виявлені в 91,1 % дітей, у тому числі вогнищеві або дифузні зміни білої речовини головного мозку — у 36,8 %, гіпоплазія мозолистого тіла — у 21,1 %, атрофічні зміни кори головного мозку відзначалися в 15,8 %, уроджені вади розвитку головного мозку — у 13,2 %. В обстежених дітей з початком нападів на першому році життя було виявлено патогенні варіанти 35 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за синтез і репарацію ДНК і РНК (28,9 %) та активність внутрішньоклітинних ферментів, — 8 дітей (21,1 %). Частка дітей, які мали загальну затримку розвитку у віці 24 міс., становила 11,9 %, а тих, які мали когнітивні порушення, — 34,2 %.* ***Висновки.*** *Показано, що в дітей з наявністю в анамнезі генералізованих тоніко-клонічних нападів (RR = 2,13) виявлено високий ризик розвитку РАС у 24 міс. Встановлено позитивний зв'язок між наявністю в дітей мутацій у генах, що відповідальні за синтез і репарацію ДНК (RR = 1,88), і підвищеним ризиком розвитку РАС у віці 24 міс. (90,9 % дітей).*

Ключові слова: *діти; орфанні хвороби; епілептичні, епілептиформні й розвиткові енцефалопатії; розлади аутистичного спектра; когнітивні й поведінкові розлади; епілепсія; генетичні мутації; секвенування наступного покоління; електроенцефалографія; магнітно-резонансна томографія*

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Мірошников Олександр Олександрович, кандидат медичних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник, учений секретар, відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: a.mirosh@ukr.net; тел.: +380 (63) 898-02-24
For correspondence: Oleksandr Miroshnykov, PhD, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Learned Secretary, Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380 (63) 898-02-24
Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Термін «епілептична і розвиткова енцефалопатія» є досить новим, він упроваджений для позначення розладів, при яких негативний вплив на когнітивні функції дитини спричиняють часті епілептичні напади й міжіктальна епілептиформна активність, а також безпосередньо ті патогенетичні порушення, які призводять до розвитку нападів. Більшість епілептичних і розвиткових енцефалопатій мають генетичну етіологію та починаються в ранньому дитинстві [1, 2].

Згідно з класифікацією епілептичних синдромів новонароджених і дітей, запропонованою ILAE, усі епілептичні синдроми поділяються на дві великі групи [3]:

1) самообмежувальні епілептичні синдроми (self-limited epilepsy syndromes), для яких характерні спонтанна ремісія та відсутність негативного впливу на розвиток дитини;

2) епілептичні й розвиткові енцефалопатії (EPE; developmental and epileptic encephalopathies) — розлади, для яких характерні порушення розвитку внаслідок безпосереднього впливу етіологічного фактора незалежно від впливу епілептиформної активності й епілептичних нападів.

На відміну від самообмежувальних епілептичних синдромів епілептичні енцефалопатії характеризуються відсутністю спонтанної ремісії, наявністю частих фармакорезистентних нападів у поєднанні з руйнівною міжіктальною активністю на електроенцефалограмі (ЕЕГ) і затримкою або регресом розвитку. Більшість епілептичних синдромів зі специфічною етіологією, що виникають у немовлят або в ранньому дитячому віці, являють собою саме епілептичні й розвиткові енцефалопатії [4, 5].

Окремі дослідники вважають, що, крім епілептичних синдромів із частими нападами, критеріям епілептичних енцефалопатій також відповідають атипова доброякісна фокальна дитяча епілепсія з центрально-скроневими спайками (атипова роландична епілепсія), а також розлади аутистичного спектра (РАС) з епілептиформними змінами на ЕЕГ [5, 6]. Ці епілептичні синдроми поряд із синдромом Ландау — Клефнера та епілепсією з продовженою спайк-хвильовою активність в стадію повільного сну (CSWS) вважаються епілептформними або безсудомними енцефалопатіями [6, 7]. На сьогодні накопичено значну кількість доказів того, що міжіктальна епілептиформна активність на ЕЕГ може сприяти розвитку порушень когнітивних і мовленнєвих функцій, формуванню симптомокомплексу РАС та інших порушень нейророзвитку [9–11].

Сучасні уявлення про патогенез епілептичних і розвиткових енцефалопатій є такими: на фоні генетичних мутацій, що мають безпосередній негативний вплив на розвиток мозку (розвиткова енцефалопатія), розвиваються структурні й метаболічні порушення в мозку, що сприяють появі рефрактерних епілептичних нападів. У свою чергу, епілептичні напади чинять додатковий негативний вплив на розвиток нервової системи (епілептична енцефалопатія) у поєднанні з негативним впливом агресивної епілептиформної активності (епілептиформна енцефалопатія) [12–15].

В існуючий науковій літературі феномен безсудомних епілептиформних і розвиткових енцефалопатій залишається недостатньо висвітленим. Залишаються дискутабельними питання взаємозв'язку між епілептиформними й розвитковими енцефалопатіями та формуванням розладів нейророзвитку, зокрема РАС, практично відсутні дослідження особливостей стану нервової системи в даної когорти дітей. Вищезазначене обумовило актуальність проведеного дослідження, яке є частиною науково-дослідної роботи «Клініко-діагностичне обстеження дітей раннього віку з генетично-обумовленими формами ранніх епілептичних енцефалопатій і розладами нейророзвитку» (номер державної реєстрації 0119U000146), що виконується у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (керівник — проф. Л.Г. Кирилова). Дослідження було схвалено комісією з біоетики та деонтології при ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 4 від 15.04.2021).

Мета дослідження: проаналізувати клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики дітей раннього віку з епілептичними й розвитковими енцефалопатіями і визначити предиктори ризику розвитку розладів аутистичного спектра в дітей даної групи з метою формування когорти дітей, які потребують динамічного спостереження і раннього втручання.

Матеріали та методи

Проведено комплексне клініко-нейрофізіологічне і генетичне обстеження 38 дітей віком від 1 міс. до 3 років з EPE. Серед обстежених дітей були 21 (55,3 %) хлопчик і 17 (44,7 %) дівчаток.

У всіх дітей було ідентифіковано патогенні варіанти в генах, пов'язаних з розвитком EPE, за допомогою методу секвенування наступного покоління (next-generation sequencing).

Обстеження включало оцінку неврологічного статусу, збір анамнезу, оцінку семіології та визначення типу нападів, оцінку розвитку і скринінг РАС у віці 18 і 24 міс., відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку.

Психодіагностичне обстеження дітей проводилось шляхом застосування методики Childhood Autism Rating Scale (CARS — рейтингова шкала аутизму в дітей).

Геномну ДНК було виділено зі зразків периферичної крові дітей стандартним способом. Усім дітям було проведено скринінг на патогенні варіанти шляхом повноекзомного секвенування (лабораторія ТОВ «Ультрагеном», м. Київ).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програми Microsoft Excel 2007. Застосовувались такі статистичні методи: розрахунок

відносного ризику (RR) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ), критерію χ^2 Пірсона з поправкою Єйтса для чотирипольних таблиць з 95% ДІ ($p < 0,05$).

Результати

В обстежених дітей з епілептиформними й розвитковими енцефалопатіями було виявлено патогенні варіанти 35 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів ARID1A та NEXMIF. Усі інші виявлені патогенні варіанти генів зустрічалися лише по одному разу (рис. 1).

Гени, у яких були виявлені патогенні варіанти, були розподілені за функціям білків, які вони кодують:

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

2) гени, що впливають на сигнальну трансдукцію, взаємодію між клітинами і внутрішньоклітинні сигнальні системи — 4 дитини (NF1 — 1; NPHP1 — 1, DLL1 — 1, DYRK1A — 1);

3) гени, що впливають на іонні канали, — 1 дитина (CHRNA2 — 1);

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

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

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

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

Отже, у дітей з ЕРЕ переважали патогенні варіанти генів, які впливають на синтез і репарацію ДНК і РНК, — 11 дітей (28,9 %), активність внутрішньоклітинних ферментів — 8 дітей (21,1 %), структуру органел і внутрішньоклітинні мембрани — 6 дітей (15,8 %). Лише в 1 дитини в даній групі відзначалась мутація гена, відповідального за роботу іонних каналів, а саме гена CHRNA2.

Усього в обстежених дітей виявлено наступні патогенні варіанти генів: 27 (67,5 %) — точкові місенс-мутації, 6 (15,0 %) — делеції і 5 (12,5 %) — дуплікації.

В однієї дитини виявлено патогенну мутацію типу INDEL у гені ARID1A (NM_006015.6): c.5693del (p.Pro1898HisfsTer25) з порушенням рамки зчитування (frameshift), наявну в базі ClinVar. Дана мутація поєднувалась у тієї самої дитини з делецією гена ARID1A (NM_003482.4 (KMT2D):c.1940del (p.Pro647fs), тобто в дитини відзначалися дві делеції гена в компаунд-гетерозиготному стані, відповідальні за розвиток синдрому Коффіна — Сіріса (OMIM: 614607).

У 92,1 % обстежених дітей в анамнезі було 2 і більше епілептичних напади (середній вік дебюту нападів — 22,6 міс.). З них у 60,0 % напади вперше виникали у

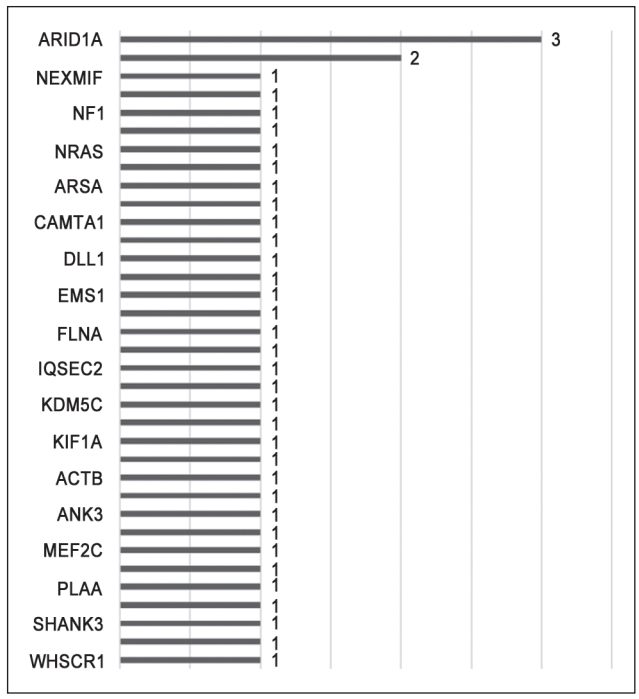


Рисунок 1. Розподіл дітей з ЕРЕ за виявленими патогенними варіантами генів (абсолютне число)

віці після 24 міс., у 22,8 % — у віці від 12 до 24 міс. і в 17,2 % — у віці до 12 міс. У 42,8 % дітей відзначалися неонатальні судоми в анамнезі. Середній вік перших проявів затримки психоемоційного розвитку становив 12,6 міс.

За типом епілептичних нападів обстежені діти були розподілені таким чином: генералізовані тоніко-клонічні (ГТКЛ) напади — 16 дітей (42,1 %), фокальні напади — 13 дітей (34,2 %), міоклонічні — 5 дітей (13,2 %), абсанси — 3 дитини (7,9 %). У 6 дітей (15,8 %) напади в анамнезі були відсутніми.

За встановленим діагнозом обстежені діти були розподілені таким чином: розвиткова енцефалопатія з інтелектуальною недостатністю — 10 дітей (26,3 %); специфічні генетичні синдроми — 10 дітей (26,3 %) (синдром Коффіна — Сіріса — 3 дитини (7,9 %), синдроми Барайтсера — Вінтера, Рубінштейна — Тейбі, Мартіна — Белла, Фелан — Мак-Дермід, Вольфа — Хіршхорна і Чжу — Такіто — Такенучі — Кім, синдром мікроделеції 2q13 — по 1 дитині); епілептиформна енцефалопатія з проявами РАС — 7 дітей (18,4 %); нейрометаболічна ЕРЕ — 5 дітей (13,2 %); ЕРЕ з атактичним синдромом — 2 дитини (5,3 %); ЕРЕ з гетеротопією сірої речовини — 2 дитини (5,3 %), факоматози — 2 дитини (5,3 %) .

За даними відео-ЕЕГ-моніторингу під час нічного сну було виявлено такі міжіктальні зміни на ЕЕГ: фокальні епілептиформні зміни — 23 дитини (60,5 %), генералізована епілептиформна активність — 12 дітей (31,6 %), мультифокальні зміни — 1 дитина (2,6 %). Приклад іктальної епілептиформної активності подано на рис. 2.

Домінуюча локалізація епілептиформних змін на ЕЕГ у дітей була такою: лобні частки мозку — 20 дітей

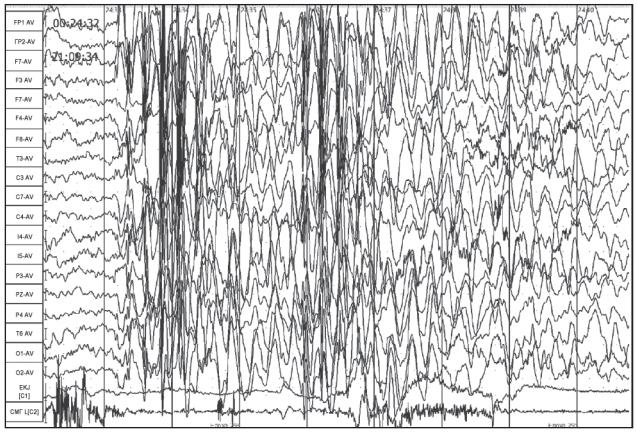


Рисунок 2. Фрагмент ЕЕГ дівчинки 2 р. з епілептиформною енцефалопатією, обумовленою патогенним варіантом гена EMC1. Епілептиформна активність: у періоді неспання — у вигляді генералізованих білатерально-синхронних розрядів комплексів «поліспайк — повільна хвиля» амплітудою до 1000 мкВ, що клінічно синхронно супроводжувались частим повторюваним посмикуванням повік у поєднанні із застиганням погляду, зупинкою діяльності (міоклонії повік з абсансами)

(52,6 %) (ліва лобна частка — 8 дітей (21,1 %), права лобна частка — 7 дітей (18,4 %), біфронтальна локалізація — 5 дітей (13,2 %)); скроневі частки — 13 дітей (28,9 %) (ліва скронева частка — 2 дитини (5,3 %), права скронева — 6 дітей (15,8 %), бітемпоральна локалізація — 2 дитини (5,3 %), центрально-скроневі ділянки — 3 дитини (7,9 %)); тім'яні частки — 4 дитини (10,5 %) (ліва тім'яна — 1 дитина (2,6 %); права тім'яна — 2 дитини (5,3 %), центрально-тім'яні ділянки — 1 дитина (2,6 %)).

За показником індексу спайк-хвильової активності (SWI) у стадії повільного сну всі обстежені діти були розподілені на три групи:

1) SWI < 50 % — 11 дітей (28,9 %);
2) SWI від 50 до 85 % — 21 дитина (55,3 %);
3) SWI > 85 % — 6 дітей (15,8 %).

В обстежених дітей були виявлені такі зміни головного мозку за даними МРТ. Дифузні зміни в білій речовині виявлено в 3 дітей (7,9 %). Вогнищеві зміни в білій речовині головного мозку відзначалися в 11 дітей (28,9 %). Атрофічні зміни кори головного мозку відзначалися в 6 (15,8 %) дітей. Гіпоплазію мозолистого тіла ідентифіковано у 8 дітей (21,1 %). Гіпоплазія мозочка відзначалася в 5 (13,2 %) дітей. Уроджені вади розвитку головного мозку виявлені в 5 дітей (13,2 %). Розширення субарахноїдальних просторів відзначалося у 2 дітей (5,3 %), а розширення бічних шлуночків — у 3 дітей (7,9 %).

Вогнищеві зміни в сірій речовині у вигляді вогнищ гліозу в лобних частках відзначалися у 2 дітей (5,3 %). У 2 дітей (5,3 %) виявлено прояви факоматозу, серед них в 1 дитини (2,6 %) відзначалися прояви меланоцитарної інфільтрації м'якої оболонки в рамках нейрошкірного меланозу і в 1 дитини (2,6 %) — ознаки ураження базальних гангліїв, характерні для нейрофіброматозу 1-го типу, так звані яскраві об'єкти (bright objects).

Загальна поширеність структурних змін головного мозку становила 92,1 % (35 дітей). У 3 дітей (7,9 %) МРТ головного мозку відхилень не виявило.

Неврологічний огляд з метою оцінки статокінетичного і психомовленнєвого розвитку і скринінг симптомів РАС проводилися двічі — у віці 18 і 24 місяці. Дані неврологічного огляду і скринінгу РАС наведені в табл. 1.

Встановлено, що частота симптомів РАС у віці 18 міс. становила 68,4 % і зменшилась до 60,5 % у віці 24 міс. ($p > 0,05$). Частота загальної затримки розвитку становила 39,5 % у віці 18 міс., однак зменшилася до 11,1 % у віці 24 міс., що можна пояснити своєчасною діагностикою ЕРЕ в обстежених дітей і раннім початком антиконвульсивної терапії та реабілітації. Також в обстежених дітей зберігалася висока частота затримки мовленнєвого розвитку (50 %) і когнітивних порушень (34,2 %) у віці 24 місяці.

Виявлено позитивний причино-наслідковий зв'язок між розвитком у дітей проявів РАС у 24 міс. і наявністю в анамнезі генералізованих тоніко-клонічних нападів (RR = 2,13) (табл. 2).

Проведено визначення відносного ризику розвитку РАС у віці 24 міс. залежно від функцій генів, мутації

Таблиця 1. Результати неврологічного огляду і скринінгу РАС в обстежених дітей з ЕРЕ у віці 18 і 24 міс.

Психоневрологічні розлади	Кількість дітей, n (%)		P Value	χ^2
	18 місяців	24 місяці		
РАС	26 (68,4)	23 (60,5)	0,63	0,23
Загальна затримка розвитку	15 (39,5)	8 (11,1)	0,12	2,24*
Когнітивний дефіцит	13 (34,2)	13 (34,2)	–	–
Затримка мовленнєвого розвитку	12 (31,6)	19 (50,0)	0,37	0,79
Гіперактивність і дефіцит уваги	14 (36,8)	8 (11,1)	0,21	1,59
Атаксія	6 (15,8)	5 (13,2)	0,51	0,431
Спастичність	2 (5,3)	2 (5,3)	–	–
Мікроцефалія	2 (5,3)	2 (5,3)	–	–

яких викликали розвиток ЕРЕ (табл. 3). Встановлено позитивний зв'язок з наявністю в дитини мутацій генів, що відповідальні за синтез і репарацію ДНК (RR = 1,88). У даній групі в 90,9 % дітей відзначалися прояви РАС у віці 24 міс.

Отже, нами встановлено взаємозв'язок між наявністю патогенних варіантів генів, що впливають на синтез і репарацію ДНК і РНК, і підвищенням ризику розвитку РАС. Уперше на ролі генів, що контролюють синтез і репарацію ДНК і РНК, у розвитку епілептичних і розвиткових енцефалопатій наголошено у 2019 р. [16].

Відомо, що підтримка цілісності ДНК має вирішальне значення для всіх типів клітин, але нейрони є особливо чутливими до мутацій у генах, відповідальних за відновлення ДНК, які призводять як до розладів нейророзвитку, так і до нейродегенеративних захворювань [17]. Зокрема, описано автосомно-рецесивне захворювання, що характеризується мікроцефалією, рефрактерними епілептичними нападами і затримкою розвитку внаслідок мутації в гені PNKP. На відміну від інших дефектів репарації ДНК мутації PNKP призводять до розвитку тяжких рефрактерних епілептичних нападів [18].

Згідно з даними досліджень, порушення функції генів, які контролюють клітинний цикл і відновлення ДНК, таких як RB, BRCA1/2 і PTEN, зустрічаються при деяких формах онкологічних захворювань, при цьому клінічні прояви мутації залежать від епігенетичних факторів, таких як гіпо- або гіперметилювання генів [19]. Зокрема, мутації гена PTEN відповідальні за розвиток розладів аутистичного спектра, а також гамартом і пухлин різної локалізації (PTEN hamartoma tumor syndrome) [20].

Генетичний ландшафт епілептичних енцефалопатій з активацією епілептиформної активності під час стадії повільного сну (синдроми CSWS та Ландау — Клефнера) є надзвичайно різноманітним і включає порушення таких генів, як GRIN2A, CNKSR2, ZEB2, KCNA2, KCNQ2, CNKSR2, FRRS1, делецію 17q21.3 і багато інших [21, 22].

Висновки

Епілептиформні й розвиткові енцефалопатії є генетично неоднорідною групою розладів, які характеризуються наявністю затримки психоемоційного розвитку задовго (середній вік перших проявів затримки — 12,6 міс.) до дебюту епілептичних нападів (середній вік дебюту — 22,6 міс.). Особливістю даної групи розладів є наявність безсудомних, часто нерозпізнаних клінічно епілептичних нападів, які проявляються персистуючою фокальною (60,5 %) або генералізованою (31,6 %) активністю із середнім (55,3 %) або високим (15,8 %) індексом спайк-хвильової активності під час стадії повільного сну і амплітудним акцентом над лобними (52,6 %) або скроневими (28,9 %) ділянками мозку.

Таблиця 2. Відносний ризик розвитку РАС у віці 24 міс. у дітей з епілептиформними й розвитковими енцефалопатіями залежно від типу епілептичних нападів

Домінуючий вид нападів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 міс.		Відносний ризик	Нижня межа 95% ДІ	Верхня межа 95% ДІ
		n	%			
Міоклонічні	5	2	40,0	0,62	0,21	1,89
Фокальні	13	6	46,2	0,67	0,35	1,29
ГТКЛ	16	14	87,5	2,13*	1,25	3,65
Абсанси	3	1	33,3	0,53	0,11	2,68

Примітка: * — відносний ризик статистично значимий (p < 0,05).

Таблиця 3. Відносний ризик розвитку РАС у дітей з епілептиформними і розвитковими енцефалопатіями залежно від функцій порушених генів

Домінуючий вид нападів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 міс.		Відносний ризик	Нижня межа 95% ДІ	Верхня межа 95% ДІ
		n	%			
Синапси, нейротрансмітери, рецептори	5	3	60,0	0,62	0,20	1,89
Внутрішньоклітинний сигналінг	4	2	50,0	0,81	0,29	2,23
Іонні канали	1	0	0	–	–	–
Синтез і репарація ДНК і РНК	11	10	90,9	1,88*	1,22	2,91
Органели і внутрішньоклітинні мембрани	6	2	33,3	0,51	0,15	1,62
Ріст і розвиток нейронів	5	3	60,0	0,62	0,20	1,89
Внутрішньоклітинні ферменти	8	3	37,5	0,56	0,22	1,43

Примітка: * — відносний ризик статистично значимий (p < 0,05).

Структурні зміни головного мозку за даними МРТ виявлені в 91,1 % дітей, у тому числі вогнищеві або дифузні зміни білої речовини головного мозку — у 36,8 %, гіпоплазія мозолистого тіла — у 21,1 %, атрофічні зміни кори головного мозку відзначалися в 15,8 %, уроджені вади розвитку головного мозку — в 13,2 %.

В обстежених дітей з початком нападів на першому році життя було виявлено патогенні варіанти 35 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за синтез і репарацію ДНК і РНК (28,9 %) та активність внутрішньоклітинних ферментів — 8 дітей (21,1 %).

Частка дітей, які мали загальну затримку розвитку у віці 24 міс., становила 11,9 %, а тих, які мали когнітивні порушення, — 34,2 %. У дітей з наявністю в анамнезі ГТКЛ нападів (RR = 2,13) виявлено високий ризик розвитку РАС у 24 міс. Встановлено позитивний зв'язок між наявністю в дітей мутацій у генах, що відповідальні за синтез і репарацію ДНК (RR = 1,88), і підвищеним ризиком розвитку РАС у віці 24 міс. (90,9 % дітей).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Етичні норми. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Інформована згода. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Список літератури

1. Raga S, Specchio N, Rheims S, Wilmshurst JM. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. Epileptic disorders: International Epilepsy Journal with Videotape. 2021;23(1):40-52. https://doi.org/10.1684/epd.2021.1244.

2. Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. Brain. 2021;144(1):32-43. https://doi.org/10.1093/brain/awaa371.

3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-21.

4. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63(6):1349-1397. https://doi.org/10.1111/epi.17239.

5. Swanson LC, Ahmed R. Epilepsy Syndromes: Current Classifications and Future Directions. Neurosurgery clinics of North America. 2022;33(1):113-134. https://doi.org/10.1016/j.nec.2021.09.009.

6. Takeoka M. Epileptic and Epileptiform encephalopathies: background, pathophysiology, etiology. https://emedicine.medscape.com/article/1179970-overview.

7. Singhal NS, Sullivan JE. Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions. ISRN Neurology. 2014. 2014. 619079. https://doi.org/10.1155/2014/619079.

8. Garcia-Ramos C, Jackson DC, Lin JJ, Dabbs K, Jones JE, Hsu DA et al. Cognition and brain development in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsia. 2015;56(10):1615-1622. https://doi.org/10.1111/epi.13125.

9. Neri ML, Guimarães CA, Oliveira EP, Duran MH, Medeiros LL, Montenegro MA et al. Neuropsychological assessment of children with rolandic epilepsy: executive functions. Epilepsy & Behavior. 2012;24(4):403-407. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.04.131.

10. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 1). Міжнародний неврологічний журнал. 2020. Т. 16. № 4. С. 37-42. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2020_16_4_9.

11. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О. Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 2). Міжнародний неврологічний журнал. 2020. 16(5). 48-53. DOI: http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.16.5.2020.209252.

12. Symonds JD, Elliot KS, Shetty J, Armstrong M, Brunklaus A, Cutcutache I et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. Brain. 2021;144:2879-91.

13. Howell KB, Freeman JL, Mackay MT, Fahey MC, Archer J,Berkovic SF et al. The severe epilepsy syndromes of infancy: a population-based study. Epilepsia. 2021;62:358-70.

14. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. Brain Dev. 2011;33:213-20.

15. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, Pinsky R, Tambunan D, Shain C et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. Ann Neurol. 2017;81:419-429.

16. Nashabat M, Al Qahtani XS, Almakdob S, Altwaijri W, Ba-Armah DM, Hundallah K. et al. The landscape of early infantile epileptic encephalopathy in a consanguineous population. Seizure. 2019;69:154-172. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.04.018.

17. McKinnon PJ. DNA repair deficiency and neurological disease. Nat Rev Neurosci. 2009;10:100-112.

18. Shen J, Gilmore EC, Marshall CA, Haddadin M, Reynolds JJ, Eyaid W et al. Mutations in PNKP cause microcephaly, seizures and defects in DNA repair. Nature Genetics. 2010;42(3):245-249. https://doi.org/10.1038/ng.526.

19. Chen T, Giri M, Xia Z, Subedi YN, Li Y. Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2017;13:1841-1859. https://doi.org/10.2147/NDT.S142032.

20. Yehia L, Keel E, Eng C. The Clinical Spectrum of PTEN Mutations. Annual review of medicine. 2020;71:103-116. https://doi.org/10.1146/annurev-med-052218-125823.

21. Mir A, Amer F, Ali M, Alotaibi W, Alotaibi M, Hedaithy A et al. Continuous Spikes and Waves During Sleep (CSWS), Severe Epileptic Encephalopathy, and Choreoathetosis due to Mutations in FRRS1L. Clinical EEG and Neuroscience. 2023;54(5):526-533. https://doi.org/10.1177/15500594221112508.

22. Freibauer AE, Ramachandran Nair R, Jain P, Jones KC, Whitney R. The genetic landscape of developmental and epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep. Seizure. 2023;110:119-125. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.06.017.

Отримано/Received 07.02.2024
Рецензовано/Revised 17.02.2024
Прийнято до друку/Accepted 27.02.2024

Information about authors

Lyudmyla Kyrylova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9879-1132

Oleksandr Miroshnykov, PhD, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Learned Secretary, Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380(63)8980224; https://orcid.org/0000-0002-7614-6335

Oleksandr Yuzva, PhD, Pediatric Neurologist, Junior Research Fellow, Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-0918-4788

Viktoria Badiuk, PhD, Associate Professor, Chief Biologist, genetic laboratory ULTRAGENOM LLC, Kyiv, Ukraine; e-mail: uultragenom@gmail.com; https://orcid.org/0009-0001-8014-3436

Oleksii Dolenko, Psychiatrist, Director of the genetic laboratory ULTRAGENOM LLC, Kyiv, Ukraine; e-mail: uultragenom@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7508-3160

Yurii Bondarenko, PhD, Pathologist, Senior Research Fellow, Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-0635-3969

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Ethical norms. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Bioethics and Deontology Commission of the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Informed consent. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

L.H. Kyrylova[1], O.O. Miroshnykov[1], O.O. Yuzva[1], V.M. Badiuk[2], O.O. Dolenko[2], Yu.M. Bondarenko[1]

[1]State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

[2]Genetic Laboratory Ultragenom LLC, Kyiv, Ukraine

Developmental and epileptic encephalopathies in children: clinical, neurophysiological, neuroimaging and genetic characteristics

Abstract. ***Background.*** The purpose of the study to analyze the clinical, neurophysiological, neuroimaging and genetic characteristics of young children with developmental and epileptic encephalopathy and to determine risk predictors for the development of autism spectrum disorders, with the aim of forming a cohort of children in need of dynamic monitoring and early intervention. ***Materials and methods.*** Thirty-eight children aged 0–3 years with developmental and epileptic encephalopathy were included in the study. The examination included assessment of neurological status, history taking, assessment of semiology and determination of seizure type, assessment of development and screening for autism spectrum disorders at the age of 18 and 24 months, video-EEG monitoring during night sleep, magnetic resonance imaging of the brain, screening for pathogenic variants by whole exome sequencing. ***Results.*** A feature of this group of disorders is the presence of subtle, often unrecognized epileptic seizures, which are manifested by persistent focal (60.5 %) or generalized (31.6 %) activity with medium (55.3 %) or high (15.8 %) index of spike-and-wave activity during the stage of slow sleep and the amplitude emphasis over the frontal (52.6 %) or temporal (28.9 %) lobes. According to magnetic resonance imaging, structural changes in the brain were found in 91.1 % of children, including focal or diffuse changes in the white matter of the brain in 36.8 %, hypoplasia of the corpus callosum in 21.1 %, atrophic changes in the cerebral cortex in 15.8 %, congenital malformations in 13.2 % of cases. Pathogenic variants of 35 different genes were found in the examined children with the onset of seizures during the first year of life. Pathogenic variants of genes responsible for the synthesis and repair of DNA and RNA (28.9 %) and the activity of intracellular enzymes were the most common — 8 cases (21.1 %). The share of children with general developmental delay at the age of 24 months was 11.9 %, and cognitive impairment — 34.2 %. ***Conclusions.*** It was shown that children with a history of generalized tonic-clonic seizures (RR = 2.13) had a high risk of developing autism spectrum disorders at 24 months. A positive relationship was found between the presence of mutations in genes responsible for DNA synthesis and repair (RR = 1.88) and an increased risk of developing ASD at the age of 24 months (90.9 % of children).

Keywords: children; orphan diseases; developmental and epileptic encephalopathy; autism spectrum disorders; cognitive and behavioral disorders; epilepsy; genetic mutations; next-generation sequencing; electroencephalography; magnetic resonance imaging