Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

УДК 616.853-053.36:616-056.5

Л.Г. Кирилова[1], О.О. Мірошников[1], В.М. Бадюк[2], О.О. Доленко[2]

Клініко-генетичні характеристики дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями та їхня роль у розвитку розладів аутистичного спектра

[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
[2]ТОВ «Ультрагеном», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 34-43. doi 10.15574/SP.2023.132.34

For citation: Kyrylova LG, Miroshnikov OO, Badyuk VM, Dolenko OO. (2023). Clinical and genetic characteristics of young children with epileptic encephalopathies and their role in the development of autism spectrum disorders. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 34-43. doi 10.15574/SP.2023.132.34.

Мета — провести аналіз клінічних і генетичних характеристик дітей раннього віку з епілептичними енцефалопатіями розвитку; визначити їхню роль у формуванні розладів аутистичного спектра (РАС).
Матеріали та методи. До дослідження залучено 58 дітей віком 0–3 роки з початком епілептичних нападів на першому році життя, клінічними проявами епілептичних енцефалопатій розвитку та генетичною етіологією. Обстеження передбачало оцінювання неврологічного статусу, збір анамнезу, оцінювання семіології та визначення типу нападів, оцінювання розвитку та скринінг РАС у віці 18 та 24 місяці, відеоелектроенцефалографію (відео-ЕЕГ) під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, скринінг на патогенні варіанти шляхом повноекзомного секвенування або обстеження релевантних панелей генів.
Результати. В обстежених дітей виявлено патогенні варіанти 33 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за функцію іонних каналів (41,3%), внутрішньоклітинні сигнальні системи (17,2%), органели та внутрішньоклітинні мембрани (12,1%). Симптоми РАС у віці 18 місяці мали 44,8% дітей, а у віці 24 місяці — 68,9% дітей.
Домінуючими типами епілептичних нападів були міоклонічні (37,9%) і фокальні клонічні (34,4%). За даними відео-ЕЕГ, домінували міжікатальні фокальні (39,6%) та мультифокальні (22,4%) епілептиформні зміни. Структурні зміни головного мозку за даними МРТ виявлено у 86,2% дітей.
Висновки. Показано, що в дітей із наявністю в анамнезі міоклонічних нападів (RR=1,264) та інфантильних спазмів (RR=1,44) виявлено високий ризик розвитку РАС у 24 місяці. Встановлено позитивний зв'язок між наявністю в дитини мутацій у генах, що відповідають за функціонування іонних каналів (RR=1,32), а також за роботу синапсів, нейротрансміттерів і рецепторів (RR=1,5) та розвитком РАС у 24 місяці.
Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено комісією з біоетики та деонтології. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.
Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.
Ключові слова: діти, епілептичні енцефалопатії розвитку, розлади аутистичного спектра, когнітивні розлади, поведінкові розлади, епілептичні напади, генетичні мутації, секвенування наступного покоління, електроенцефалографія, структурні зміни головного мозку.

Clinical and genetic characteristics of young children with epileptic encephalopathies and their role in the development of autism spectrum disorders

L.G. Kyrylova[1], O.O. Miroshnikov[1], V.M. Badyuk[2], O.O. Dolenko[2]
[1]SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
[2]«Ultragenom» LLC, Kyiv, Ukraine

Purpose — to analyze the clinical and genetic characteristics of young children with developmental and epileptic encephalopathies and to determine their role in the formation of autism spectrum disorders (ASD).
Materials and methods. The study included 58 children aged 0–3 years with the onset of epileptic seizures in the first year of life, clinical manifestations of developmental and epileptic encephalopathies with genetic etiology. The examination included assessment of neurological status, collection of anamnesis, assessment of semiology and determination of seizure type, assessment of development and screening for ASD at the age of 18 and 24 months, night sleep electroencephalography (video EEG), brain magnetic resonance imaging (MRI), screening for pathogenic variants by whole-exome sequencing or examination of relevant gene panels.
Pathogenic variants of 33 different genes were found in the examined children. Pathogenic variants of genes responsible for the function of ion channels (41.3%), intracellular signaling systems (17.2%), organelles and intracellular membranes (12.1%) were most frequently found. 44.8% of children had symptoms of ASD at the age of 18 months, and 68.9% of children at the age of 24 months.
The predominant types of epileptic seizures were myoclonic (37.9%) and focal clonic (34.4%). According to video EEG monitoring, interictal focal (39.6%) and multifocal (22.4%) epileptiform changes dominated in the examined children. According to MRI, structural changes of the brain were found in 86.2% of children.
Conclusions. It is shown that children with a history of myoclonic seizures (RR=1.264) and infantile spasms (RR=1.44) have a high risk of developing ASD at 24 months. It has been established that there is a positive relationship between the presence in the child of mutations in the genes responsible for the functioning of ion channels (RR=1.32), as well as for the functioning of synapses, neurotransmitters and receptors (RR=1.5) and the development of ASD in 24 months.
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. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.
No conflict of interests was declared by the authors.
Keywords: children, developmental epileptic encephalopathies, autism spectrum disorders, cognitive disorders, behavioral disorders, epileptic seizures, genetic mutations, sequencing of the next generation, electroencephalography, structural changes of the brain.

Вступ

Епілептичні енцефалопатії (ЕЕ) — це група розладів, при яких рефрактерні епілептичні напади та міжікатальна епілептиформна активність безпосередньо призводять до розвитку серйозних когнітивних і поведінкових порушень, які виходять за межі очікуваних лише від основної етіології (наприклад, вади розвитку центральної нерво-

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

вої системи) [1]. ЕЕ характеризуються наявністю частої тривалої епілептиформної активності на електроенцефалографії (ЕЕГ), а це призводить до затримки або регресу розвитку дитини [5,17].

Етіологія епілептичних нападів у дітей раннього віку є гетерогенною та включає структурні, генетичні, метаболічні, імунні та інфекційні фактори, а також напади без встановленої етіології [18]. З впровадженням у практику методу секвенування наступного покоління (next generation sequencing — NGS), дослідниками показано, що близько 50% випадків епілептичних нападів у дітей мають генетичну етіологію [3,10].

Більшість дослідників вважають, що діти з епілептичними нападами мають високий ризик розвитку нейропсихологічних і поведінкових порушень. Зокрема, відомо, що діти з ЕЕ мають вищий ризик формування розладу аутистичного спектра (РАС) та інших розладів нейророзвитку (інтелектуальну недостатність, гіперактивний розлад із дефіцитом уваги, дисфазію та диспраксію розвитку тощо) [1,7,9,16].

Частота розладів нейророзвитку в дітей з ЕЕ та їхня тяжкість залежить від взаємодії різних факторів, таких як етіологія та вид нападів, вік початку, локалізація та інтенсивність міжіктальної епілептиформної активності, своєчасність та ефективність протиепілептичної терапії [4,8].

Однак останніми роками набула поширення запропонована Міжнародною протиепілептичною лігою концепція епілептичних енцефалопатій розвитку (ЕЕР) — захворювань, за яких спостерігаються порушення нейропсихологічного розвитку, пов'язані як з основною етіологією, яка не залежить від епілептиформної активності, так і безпосередньо з негативним впливом ЕЕ [15].

Гени, патогенні варіанти, у яких викликають ранні ЕЕ та ЕЕР, класифікуються залежно від функції білків, які вони кодують [1,12,13]:

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

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

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

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

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

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

Найпоширенішою групою ЕЕ є каналопатії, за яких відбувається генетично детерміноване порушення роботи різних груп іонних каналів (кальцієвих, натрієвих, хлорних та ін.) [6]. Унаслідок цього відбуваються порушення регуляції трансмембранного електричного потенціалу, що проявляється схильністю до нападів, які можуть виникати в будь-якому віці. Значна частка генетичних каналопатій призводить до розвитку доброякісних (самообмежувальних) форм епілепсій, проте деякі патогенні мутації генів іонних каналів (наприклад, KCNQ2, SCN1A, SCN2A) призводять до розвитку тяжких форм ЕЕР [11,14].

В Україні поширеність розладів ЕЕР і розладів нейророзвитку достовірно не відома, оскільки масштабних епідеміологічних досліджень у нашій країні не проводилося. Однак їхня

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

поширеність стрімко зростає, у т.ч. внаслідок поліпшення діагностики. Своєю чергою, аналізуючи структуру звернень до відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України»), слід відмітити суттєве збільшення кількості дітей з розладами нейророзвитку. Якщо на початку 2010-х років частка таких дітей серед загальної кількості пацієнтів відділення становила близько 25%, то протягом останніх 3 років вона стійко перевищує 50%. Ці спостереження обумовили актуальність проведеного дослідження, яке є частиною НДР «Клініко-діагностичне обстеження дітей раннього віку з генетично-обумовленими формами ранніх епілептичних енцефалопатій та розладами нейророзвитку», що виконується у відділенні психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (термін виконання — 2022–2024 рр.). Дослідження схвалено комісією з біоетики та деонтології при ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Мета дослідження — проаналізувати клінічні та генетичні характеристики дітей раннього віку з ЕЕ та ЕЕР; визначити їхню роль у формуванні РАС.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 58 дітей віком 0–3 роки з початком епілептичних нападів на першому році життя, клінічними ЕЕ та ЕЕР та встановленою генетичною етіологією. У всіх дітей ідентифіковано патогенні варіанти в генах, пов'язаних із розвитком епілептичних нападів, за допомогою методу секвенування наступного покоління (next-generation sequencing). Обстеження виконано на базі відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Критерії залучення до дослідження:

— наявність підписаної інформованої згоди батьків на проведення обстеження;

— відсутність іншої ймовірної етіології епілептичних нападів (гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, інсульт, пологова травма тощо).

Обстеження передбачало оцінювання неврологічного статусу, збір анамнезу (у т.ч. оцінювання віку початку нападів, перинатального та сімейного анамнезу, медикаментозної терапії), оцінювання семіології та визначення типу нападів, оцінювання розвитку та скринінг РАС у віці 18 та 24 місяців, відеоелектроенцефалографічний моніторинг (відео-ЕЕГ-моніторинг) під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, оцінювання ефективності лікування, яке отримувала дитина.

Зразки крові для генетичного обстеження відібрано в дітей та їхніх батьків (в окремих випадках). Геномну ДНК виділено зі зразків периферійної крові стандартним способом. Усім дітям проведено скринінг на патогенні варіанти шляхом повноекзомного секвенування методом NGS (лабораторія ТОВ «Ультрагеном», м. Київ, Україна).

Статистичну обробку отриманих даних виконано з використанням програми «Microsoft Excel 2007». Застосовано такі статистичні методи: розрахунок відносного ризику (RR) з 95% довірчим інтервалом (CI), критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йєтса для чотирипольних таблиць із CI 95% ($p<0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 58 дітей раннього віку, серед яких 31 (53,4%) хлопчик і 27 (46,6%) дівчаток. Середній вік обстежених дітей становив 20,4 місяця. Дебют нападів відбувався у віці від 2 до 11 місяців (середній вік дебюту — 6,9 місяця). У 17 (29,3%) дітей початок нападів відбувся до 6 місяців.

В обстежених дітей із початком нападів на першому році життя виявлено патогенні варіанти 33 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів TSC1 та SCN1A (по 4 дитини); KCNQ5, MECP2, SCN2A, GRIN2B, CACNA1A, CACNA1H (по 3 дитини); SYNGAP1, DEPDC5, UBE3A, KCNQ1, POLG, LMBRD1, CDKL5, SLC16A2 (по 2 дитини). Виявлено такі патогенні варіанти: 47 (75,9%) міссенс-мутацій, 6 (10,3%) делецій усередині рамки зчитування (*in-frame deletion variants*), 5 (8,6%) дуплікацій.

Гени, у яких виявлено патогенні варіанти, розподілені таким чином за функціями білків, які вони кодують:

1) гени, що впливають на синапси, нейротрансміттери та рецептори — 5 дітей (GRIN2B — 3; SYNGAP1 — 2);

2) гени, що впливають на сигнальну трансдукцію, взаємодію між клітинами та

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

внутрішньоклітинний сигналінг — 10 дітей (TSC1 — 4; DEPDC5 — 2; UBE3A — 2; NPRL3 — 1; TSC2 — 1);

3) гени, що впливають на іонні канали, у т.ч. різні типи калієвих, натрієвих та кальцієвих каналів, — 24 дитини, у т.ч.:

— калієві канали — 7 дітей (KCNQ5 — 3, KCNQ1 — 2, KCNQ2 — 1, KCNMA1 — 1);

— натрієві канали — 7 дітей (SCN1A — 4, SCN2A — 3);

— кальцієві канали — 7 дітей (CACNA1A — 3, CACNA1H — 3, CACNA1E — 1);

— натрієві та калієві канали — 2 дітей (ATP1A2 — 1, ATP1A3 — 1);

— хлорні канали — 1 дитина (CLCN4 — 1);

4) гени, що впливають на синтез і репарацію ДНК та РНК, — 3 дитини (POLG — 2, TREX1 — 1);

5) гени, що впливають на органели та внутрішньоклітинні мембрани, — 7 дітей (LMBRD1 — 2, NEDD4L — 1, NPC1 — 1, PACS2 — 1, PEX26 — 1, SPTAN1 — 1);

6) гени, що впливають на ріст і розвиток нейронів, — 6 дітей (MECP2 — 3; CDKL5 — 2; LIS1 — 1);

7) гени, що кодують внутрішньоклітинні ферменти, — 3 дитини (SLC16A2 — 2, ADSL — 1).

За типом епілептичних нападів обстежені діти розподілені таким чином: міоклонічні напади — у 22 (37,9%) дітей, фокальні клонічні — у 20 (34,4%) дітей, генералізовані тоніко-клонічні — у 17 (29,3%) дітей, інфантильні спазми — в 11 (18,9%) дітей, абсанси — у 6 (10,3%) дітей, атонічні та тонічні — по 3 (по 5,1%) дитини. При цьому в однієї дитини могли поєднуватися одночасно кілька видів нападів. Усього у 35 (60,3%) дітей відмічалося більше одного типу нападів. У 8 (13,8%) дітей спостерігалася індукція нападів гіпертермією.

За встановленим діагнозом обстежені діти розподілені таким чином: рання інфантильна ЕЕ — у 12 (20,7%) дітей, міоклонічна ЕЕ — у 9 (15,5%) дітей, синдром інфантильних спазмів — у 9 (15,5%) дітей, комплекс туберозного склерозу — у 5 (8,6%) дітей, синдром Драве — у 4 (6,9%) дітей, синдром Ретта — у 3 (5,2%) дітей, синдром Ангельмана — у 2 (3,4%) дітей, недиференційована ЕЕР — у 14 (24,1%) дітей.

Усім 58 обстеженим дітям проведено відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну. Виявлено такі міжіктальні зміни на ЕЕГ: фокальні епілептиформні зміни — у 23 (39,6%) дітей, мультифокальні зміни — у 13 (22,4%) дітей, гіпсаритмія — у 10 (17,2%) дітей, генералізована епілептиформна активність — у 8 (13,7%) дітей, патерн «спалах-пригнічення» — у 8 (13,7%) дітей. У 2 (3,4%) дітей не виявлено епілептифомних змін.

Домінуюча локалізація епілептиформних змін на ЕЕГ у дітей така: лобні ділянки — у 21 (36,2%) дитини (ліва лобна — у 16 дітей, права — у 5), скроневі — у 17 (29,3%) дітей (ліва — в 11 дітей, права — у 6 дітей), тім'яні — у 3 (5,2%) дітей, потилична — в 1 (1,7%) дитини.

В обстежених дітей виявлено такі зміни головного мозку за даними МРТ: дифузні зміни в білій речовині — у 10 (17,2%) дітей; вогнищеві зміни в білій речовині головного мозку — у 23 (39,7%) дітей, серед яких у 8 (13,7%) дітей переважали вогнищеві в лобних ділянках, у 5 (8,5%) дітей — у тім'яних ділянках, у 3 (5,2%) дітей — у скроневих ділянках, у 2 (3,4%) дітей — у потиличних ділянках, у 5 (8,5%) дітей — у перивентрикулярних відділах.

Атрофічні зміни кори головного мозку відмічено у 8 (13,7%) дітей, серед яких у 2 дітей переважали атрофічні зміни в лобних ка, по 1 дитині — у лобних і скроневих ділянках, у 4 дітей — дифузні атрофічні зміни у великих півкулях мозку. Розширення субарахноїдальних просторів виявлено у 5 (8,6%) дітей, а розширення бічних шлуночків — у 7 (12,1%) дітей. У 6 (10,3%) дітей відмічено кісти пієнальної залози, в 1 (1,7%) дитини виявлено кісту кишені Ратке та в 1 (1,7%) дитини — ретроцеребелярну кісту.

Вроджені вади головного мозку виявлено у 7 (12,1%) дітей, серед яких аномалію Арнольда Кіарі — у 2 дітей, аномалію Денді—Уокера — у 2 дітей, фокальні кортикальні дисплазії — в 1 дитини, перивентрикулярну гетеротопію — в 1 дитини, дифузну лісенцефалію — в 1 дитина. МР-ознаки комплексу туберозного склерозу у вигляді кортикальних та субкортикальних гамартом, субепендимальних вузлів виявлено в 5 (8,6%) дітей.

Гіпоплазію мозолистого тіла діагностовано у 8 (13,8%) дітей, гіпоплазію півкуль та черва мозочка — у 2 (3,4%) дітей, по 1 дитині мали гіпоплазію лівої скроневої ділянки та потиличних ділянок. Загальна поширеність структурних змін головного мозку становила 86,2% (50/58). У 8 (13,8%) дітей МРТ головного мозку відхилень не виявило.

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Таблиця 1

Генетичні варіанти та клінічні ознаки в дітей з епілептичними енцефалопатіями розвитку

Пацієнт/стать	Генетична мутація	Вік початку нападів	Тип нападів	Домінуючий фокус на ЕЕГ	МРТ	Терапія (доза)	Нейропсихологічний розвиток у 24 місяці
1 Ж	GRIN2B NM_000834.3: c.2459G>C p.(Gly820Ala)	5 міс	міоклонічні	генералізована	без відхилень	LEV (40 мг/кг), мемантин	затримка статокінетичного розвитку, когнітивний дефіцит
2 М	GRIN2B c. 1768G> A (p.Ala590Thr)	9 міс	атонічні міоклонічні	лобні ділянки білатерально, переважно зліва	вогнищеві зміни в білій речовині великих півкуль	LEV 30 мг/кг, LTG 5 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
3 Ж	SYNGAP1 c.509+1G>T (Splice donor)	9 міс	атонічні	генералізована з ацентом у лобних відведеннях зліва	норма	VPA 30 мг/кг. LEV,40 мг/кг	РАС
4 Ж	SYNGAP1 c.2864C> T (p.Ser955Phe)	7 міс	атонічні, міоклонічні, ГТКЛ	генералізована, з ацентом у лобно-скроневих відведеннях зліва	розширення САП	VPA 30 мг/кг. LEV,40 мг/кг, CBZ 5 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
5 М	TSC1 (c.733C>T (p.Arg245Ter)	5 міс	ІС	гіпсаритмія, потім скронево-тім'яні відведення зліва та білатерально	кортикальні туберси	VPA- 20 мг/кг, VGB 120 мг/кг, TPR 11,7мг/кг.	РАС
6 Ж	TSC1 (c.671T>G (p.Met224Arg)	6 міс	ІС	гіпсаритмія	кортикальні туберси, субепендимальні вузли	VGB 100 мг/кг + дексаметазон	РАС
7 М	TSC1 C.7702+ +2T>C –гет.	5 міс	ІС, абсанси	гіпсаритмія потім мультифокальна	множинні кортикальні туберси	VGB 100 мг/кг	РАС, когнітивний дефіцит
8 Ж	TSC1 c.*4631del	4 міс	ІС, фокальні	модифікована гіпсаритмія	ФКД тип 2 правої лобної ділянки, кортикальні туберси	VGB 100 мг/кг, преднізолон 2 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
9 М	DEPDC5 c.1936A> G (p.Ser646Gly),	11 міс	фокальні	права скронева	без відхилень	LEV 30 мг/кг	затримка розвитку мовлення, РАС
10 М	DEPDC5 c.1936A>G (p.Ser646Gly),	10 міс	фокальні	права лобна	вогнища гліозу в білій речовині в лобних ділянках	VPA 35 мг/кг, LEV 40 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
11 Ж	UBE3A (del15(q11q13)	10 міс	ГТКЛ, міоклонічні	генералізована	опущення мигдалин мозочка, аномалія Арнольда–Кіарі	VPA 30 мг/кг, LTG 5 мг/кг, DEX 2 мг/кг	РАС, атаксія
12 М	UBE3A c. *80_*83dup	9 міс	ГТКЛ, абсанси	генералізована трифазна дельта-активність	розширення САП, асиметрія та розширення бічних шлуночків	VPA 25 мг/кг, LEV 30 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
13 М	NPRL3 c.1610G> A (p.Arg537His)	7 міс	фокальні, ГТКЛ	мультифокальна, ліва лобна.	вогнища гліому в білій речовині в лобних ділянках	OXP 20 мг/кг, LEV 30 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
14 Ж	TSC2 (c.2101del (p.Asp731Thrts*40)	5 міс	ІС	«спалах-пригнічення», центрально-скроневі справа+білатерально	кортикальні, субкортикальні, субепендимальні туберси	VGB 100 мг/кг	затримка мовлення
15 М	KCNQ5 c.1742G> A (p.Cys581Tyr)	7 міс	міоклонічні	права лобна	вентрикулодилатація 3-го та бічних шлуночків, ділянка астрогліозу в лівій лобній ділянці 3-4 мм	CBZ 10 мг/кг, TPM 10 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
16 М	KCNQ5 c.1903A> G (p.Ile635Val),	9 міс	фокальні клонічні	ліва скронева	гіпоплазія мозочка, гіпоплазія задніх відділів мозолистого тіла, кіста кишені Ратке	CBZ 12 мг/кг, LTG 10 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
17 М	KCNQ5 c.2188A> C (p.Ser730Arg)	8 міс	міоклонічні	права скронево-тім'яна	вентрикулодилатація бічних шлуночків, ділянки астрогліозу в лобних ділянках	LEV 35 мг/кг	затримка статокінетичного розвитку, РАС
18 Ж	KCNQ1 c.2012G> A (p.Gly671Asp)	7 міс	фокальні	ліва скронева	розширення бічних шлуночків, перивентрикулярна лейкомаляція	CBZ 15 мг/кг, CLB 1 мг/кг	РАС

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Продовження таблиці 1

Пацієнт/стать	Генетична мутація	Вік початку нападів	Тип нападів	Домінуючий фокус на ЕЕГ	МРТ	Терапія (доза)	Нейропсихологічний розвиток у 24 місяці
19 Ж	KCNQ1 c.1831G>A(p.Asp611Asn)	6 міс	ІС, фокальні	гіпсаритмія, потім права лобна	вогнища дисмієлогенного походження в білій речовині правої лобної ділянки	VGB 80 мг/кг, ZNS 10 мг/кг.	РАС, інтелектуальна недостатність
20 Ж	KCNQ2. c.1111A>G(p.Met371Val),	8 міс	ІС, фокальні	гіпсаритмія, потім ліва скронева	розширення бічних шлуночків. перивентрикулярна лейкомаляція	CBZ 15 мг/кг	РАС, інтелектуальна недостатність
21 М	KCNMA1. c.48_56dup (p.Gly18_Gly20dup) – гет.	6 міс	фокальні, вторинно-генералізовані	др. скронева	без відхилень	VPA 30 мг/кг, CBZ 10 мг/кг	загальна затримка розвитку
22 Ж	GRIN2B. c.3647G>A (p.Arg1216His)	6 міс	міоклонічні	мультифокальна	вогнище гліозу в лівій лобній ділянці, ретроцеребелярна кіста, аномалія краніо-вертебрального переходу	LEV 30 мг/кг, мемантин 1 мг/кг	РАС, інтелектуальна недостатність
23 М	SCN1A c.1154A>C (p.Glu385Ala)гет.	7 міс	фебрильні, геміклонічні, ГТКЛ	уповільнення основної активності	атрофічні зміни в лобних ділянках	VPA 30 мг/кг, TPM 10 мг/кг, CLB 2 мг/кг	РАС, затримка мовлення, порушення ходи
24 Ж	SCN1A c.4224G>A (p.Trp1408*) – гет.	8 міс	фебрильні, геміклонічні, ГТКЛ	зниження амплітуди фонових ритмів	без відхилень	VPA 25 мг/кг, TPM 8 мг/кг, CLB 2 мг/кг	РАС, затримка мовлення, порушення ходи
25 М	SCN1A c.1889G>A(p.Arg630Gln)	3 міс	тонічні, фебрильні	«спалах-пригнічення»	вогнища гліозу в білій речовині потиличних ділянок	VPA 25 мг/кг, LEV 30 мг/кг, DEX	РАС, інтелектуальна недостатність
26 Ж	SCN1A c.5782C>A, (p.Arg1928Ser)	4 міс	тонічні, геміклонічні	«спалах-пригнічення», акцент у лобних відведеннях зліва	без відхилень	VPA 30 мг/кг, VGB 80 мг/кг	РАС, інтелектуальна недостатність
27 М	SCN2A c.1497del (p.Glu500Serfs*2)	8 міс	ГТКЛ, тонічні, фебрильні	ліва скронева	одиничне вогнище ішемічного ґенезу в білій речовині тім'яних ділянок	VPA 30 мг/кг LEV 40 мг/кг	РАС
28 Ж	SCN2A c.1526A>G(p.Lys509Arg)	4 міс	міоклонічні, фокальні, фебрильні	«спалах-пригнічення», ліва лобна	гіпоплазія МТ	OXC 20 мг/кг	РАС, інтелектуальна недостатність
29 М	SCN2A c.708del (p.Ile237fs)	5 міс	мікологічні, геміклонічні	«спалах-пригнічення», ліва скронева	вогнища ішемії в білій речовині лобно-скроневих ділянок	VPA 20 мг/кг, ZNS 10 мг/кг	РАС
30 М	CACNA1A (c.2137G>A (p.Ala713Thr)	6 міс	тонічні, ГТКЛ	ліва лобна	гіпоплазія МТ, ПВЛ	VPA 35 мг/кг, LEV 50 мг/кг	РАС
31 М	CACNA1A (NM_023035.3):c.6863del (p.Gly2288AlafsTer21)	11 міс	міоклонічні	ліва лобна	розширення САП	TPM 9 мг/кг, LEV 40 мг/кг	РАС, атаксія
32 М	CACNA1A c.2137G>A (p.Ala713Thr)	9 міс	фокальні, вторинно-генералізовані	права скронева	норма	TPM 10 мг/кг, VPA 40 мг/кг	РАС, атаксія
33 Ж	CACNA1H c.3995A>G (p.Asn1332Ser)	9 міс	ГТКЛ	мультифокальна	гіпоплазія лівої скроневої долі	TPM 15 мг/кг, VPA 30 мг/кг	затримка розвитку мовлення
34 Ж	CACNA1H c.6281C>T (p.Ser2094Leu)	11 міс	тонічні, міоклонічні	лобні білатерально, більше зліва	гіпоплазія МТ	TPM 12 мг/кг, LEV 30 мг/кг	затримка розвитку мовлення, атаксія
35 М	CACNA1H c.3995A>G (p.Asn1332Ser)	8 міс	ГТКЛ, фокальні	права лобна	ПВЛ, вогнища гліозу в білій речовині та корі лобно-тім'яних ділянок	TPR 12 мг/кг, ESM 20 мг/кг	затримка розвитку мовлення
36 Ж	CACNA1E c.5474G>T (p.Gly1825Val)	7 міс	абсанси	генералізована	норма	ESM 20 мг/кг	РАС, атаксія
37 Ж	ATP1A2 (c.1784C>T (p.Ala595Val)	5 міс	фокальні, фебрильні	«спалах-пригнічення», потім лобні білатерально, більше зліва	атрофічні зміни в лобно-скроневих ділянках	LEV 40 мг/кг, CLB 1 мг/кг	глобальна затримка розвитку

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Продовження таблиці 1

Пацієнт/стать	Генетична мутація	Вік початку нападів	Тип нападів	Домінуючий фокус на ЕЕГ	МРТ	Терапія (доза)	Нейропсихологічний розвиток у 24 місяці
38 Ж	ATP1A3 (c.2443G>A (p.Glu815Lys)	6 міс	фокальні	права скронева	вентрикулодилатація, гіпоплазія МТ, розширення САП	LEV 35 мг/кг, CLB 0,8 мг/кг, TPM 10 мг/кг	глобальна затримка розвитку
39 М	CLCN4 c.2003T>C (p.Ile668Thr)	9 міс	ІС, міоклонічні	гіпсаритмія, мультифокальна	ПВЛ, вогнища гліозу в потилично-тім'яних ділянкахі	VPA 30 мг/кг, LTG 5 мг/кг	РАС, затримка статокінетичного розвитку
40 М	POLG c.1760C>T (p.Pro587Leu); c.A2591T:p.N864I	11 міс	фокальні, міоклонічні	мультифокальна, гіпсаримія	множинні вогнища ішемії в корі лобно-скроневої та потиличної ділянок, гіпоплазія білої речовини	PGB 2,5 мг/кг; LEV 30 мг/кг; CLB 2 мг/кг	інсультоподібні епізоди, геміпарез, атаксія, тремор, кіркова сліпота
41 Ж	POLG c.1760C>T p.(Pro587Leu), c.752C>T p.(Thr251Ile)	11 міс	фокальні, міоклонічні, абсанси	ліва лобна	ознаки лейкодистрофії, атрофічного процесу головного мозку, вогнища гільзу в потиличній ділянці	LEV 30 мг/кг, CLB 2 мг/кг	атаксія, тікоїдний гіперкінез обличчя та кінцівок, втрата раніше здобутих навичок
42 М	TREX1 c.341G>A (p.Arg114His)	3 міс	ІС, міоклонічні	«спалах-пригнічення», потім мультифокальні	ознаки лейкодистрофії, атрофічного процесу головного мозку	LEV 40 мг/кг, DEX 1 мг/кг	РАС, атаксія
43 М	LMBRD1 c.1347A>G (p.Ile449Met)	3 міс	тонічні, міоклонічні	«спалах-пригнічення»	атрофічні зміни білої речовини, розширення САП	LEV 30 мг/кг, віт. В12	інтелектуальна недостатність, дистонічний тетрапарез, мікроцефалія
44 М	LMBRD1 c.400T>C (p.Cys134Arg) .	2 міс	міоклонічні, фокальні, фебрильні	ліва лобна	гіпоплазія МТ та мозочка, атрофічні зміни білої речовини	LEV 30 мг/кг, CLB 2 мг/кгб віт. В12	інтелектуальна недостатність, спастичний тетрапарез, мікроцефалія
45 М	NPC1 c.2196dup (p.Pro733Serfs*10) NPC1 c.3019C>G (p.Pro1007Ala)	10 міс	абсанси, міоклонічні	права лобна	атрофічні зміни білої речовини	LEV 40 мг/кг	інтелектуальна недостатність, порушення мовлення
46 Ж	NEDD4L c.58C>T (p.Arg20Cys)	7 міс	ГТКЛ, фокальні, тонічні	ліва лобна	перивентрикулярна гетеротопія	VGB 100 мг/кг, TPR 6 мг/кг	РАС, геміпарез
47 М	PACS2 , c.1925C>T (p.Thr642Met)	8 міс	ІС, ГТКЛ	гіпсаритмія, потім ліва скронева	аномалія Денді-Уокера, гіпоплазія потиличних ділянок	VGB 100 мг/кг, LEV 30 мг/кг	РАС, інтелектуальна недостатність
48 Ж	PEX26.c.292C>T (p.Arg98Trp) (homozygous),	10 міс	ГТКЛ, міоклонічні	мультфокальна	дифузне ураженнябілої речовини, вентрикуломегалія	LEV 50 мг/кг, клоназепам	затримка статокінетичного розвитку, когнітивний дефіцит
49 М	SPTAN1 c.2108C>T (p.Ser703Leu),	4 міс	ІС, тонічні	гіпсаритмія	вогнища гліозу в тім'яно-скроневих ділянках	VGB 100 мг/кг, DEX	РАС
50 М	MECP2 (дуплікація)	10 мі.	атонічні	мультифокальна	мікроангіопатія білої речовини лоб. тім. скрон.	VPA 30 мг/кг, TPM 5 мг/кг	РАС, затримка мовлення
51 Ж	MECP2 c.316C>T (p.Arg106Trp)	11 міс	абсанси, ГТКЛ	генералізована	дифузні атрофічні зміни	VPA 30 мг/кг	РАС, атаксія, тремор, порушення ходи, інтелектуальна недостатність
52 Ж	MECP2 c.316C>T (p.Arg106Trp)	9 міс	ГТКЛ, фокальні, міоклонії, абсанси	мультифокальна	атрофічні зміни	VPA 30 мг/кг, LEV 30 мг/кг	РАС, атаксія, тремор, порушення ходи
53 Ж	CDKL5 c.2680G>C (p.Ala894Pro)	4 міс	міоклонічні	мультифокальні з акцентом у потиличних відведення	атрофічні зміни півкуль мозку, лісенцефалія	VGB 100 мг/кг; ZNS 15 мг/кг/д	загальна затримка розвитку
54 Ж	CDKL5 c.3083C>T (p.Thr1028Met)	5 міс	міоклонічні ГТКЛ, фебрильні	мультифокальні	атрофічні зміни півкуль	VGB 80 мг/кг, CZP 0,5 мг/кг	загальна затримка розвитку, РАС

ISSN 2663-7553 Modern pediatrics. Ukraine 4(132)/2023

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Продовження таблиці 1

Пацієнт/стать	Генетична мутація	Вік початку нападів	Тип нападів	Домінуючий фокус на ЕЕГ	МРТ	Терапія (доза)	Нейропсихологічний розвиток у 24 місяці
55 Ж	PAFAH1B1: c.716dup (p.Met239fs)	3 міс	ІС, фокальні	гіпсаритмія, мультифокальні, лобні ділянки зліва	лісенцефалія, тип 1	LEV 30 мг/кг, VGB 100 мг/кг	спастичний тетрапарез, інтелектуальна недостатність, мікроцефалія
56 М	ADSL c.340T>C (p.Tyr114Hys) –гет.	4 міс	ГТКЛ	ліва скронева	аномалія Денді Уокера, гіпоплазія МТ	LEV 45 мг/кг, уридін, D-рибоза	РАС, гіпотонія, затримка статокінетичного розвитку
57 М	SLC16A2 c.731T>A (p.Met244Lys)	6 міс	фокальні, міоклонічні	ліва лобна	атрофічні зміни білої речовини	LEV 30 мг/кг,	спастичний тетрапарез, інтелектуальна недостатність, мікроцефалія
58 М	SLC16A2 c.731T>A (p.Met244Lys)	5 міс	фокальні, міоклонічні	ліва лобно-скронева	атрофічні зміни білої речовини	LEV 30 мг/кг, VPA 20 мг/кг	спастичний тетрапарез, інтелектуальна недостатність, мікроцефалія

Примітки: ГТКЛ — генералізовані тоніко-клонічні напади; ІС — інфантильні спазми; ПВЛ — перивентрикулярна лейкомаляція; МТ — мозолисте тіло; САП — субарахноїдальний простір; DEX — дексаметазон; ESM — етосукцимід; CBZ — карбамазепін; CLB — клобазам; CZP — клоназепам; LEV — леветірацетам; LTG — ламотріджин; TPM — топіромат; VGB — вігабатрин; ZNS — зонісамід; VPA — вальпроєва кислота).

Результати генетичного та клінічного обстеження дітей з ЕЕР наведено в таблиці 1.

Неврологічний огляд для оцінювання статокінетичного та психомовленнєвого розвитку, а також скринінг РАС із використанням тестів CARS та АТЕК проведено всім двічі у віці 18 та 24 місяці. Дані неврологічного огляду та скринінгу РАС наведено в таблиці 2.

Встановлено, що частота симптомів РАС у віці 18 місяців дорівнювала 44,8% (26/58) та зросла до 68,9% (40/58) у віці 24 місяці (різниця між показниками статистично достовірна). Натомість частота ізольованої затримки мовленнєвого розвитку без проявів РАС становила 41,3% (24/58) і зменшилася до 17,2% (10/58) у віці 24 місяці (різниця між показниками статистично достовірна). Це можна пояснити тим, що в частки дітей у віці 18 місяців симптомокомплекс РАС ще не повністю сформувався та проявлявся лише затримкою мовленнєвого розвитку. Однак до віку 24 місяці в цих дітей спостерігалося наростання симптомів, характерних для РАС, зокрема, дефіциту комунікативних і соціальних навичок, поява стереотипної поведінки. Отже, у дітей з ЕЕР ризик розвитку РАС є високим і збільшується у віці від 18 до 24 місяців.

Частота загальної затримки розвитку, що включає дефіцит моторних, координаторних, мовленнєвих і комунікативних навичок становила 58,6% (34/58) у віці 18 місяців, однак зменшилася до 42,1% (25/58). Таким чином, у частки дітей поліпшується статокінетичний розвиток до віку 24 місяці та зменшується частоти загальної затримки розвитку.

Для встановлення зв'язку між домінуючим типом епілептичних нападів та ризиком розвитку РАС у 24 місяці проведено розрахунок RR з

Таблиця 2

Результати неврологічного огляду та скринінгу розладу аутистичного спектра в обстежених дітей у віці 18 та 24 місяці

Психоневрологічні розлади	18 міс	24 міс	P Value	χ^2
РАС	26 (44,8%)	40 (68,9%)	0,0148	5,941*
Загальна затримка розвитку	34 (58,6)	25 (42,1)	0,1373	2,208
Когнітивний дефіцит	15 (25,8%)	17 (29,3)	0,8354	0,043
Затримка мовленнєвого розвитку	24 (41,3%)	10 (17,2%)	0,0080	7,032*
Атаксія	23 (39,6)	10 (17,2%)	0,0135	6,099*
Спастичність	8 (13,7%)	8 (13,7%)	0,7877	0,073
Мікроцефалія	6 (10,3)	6 (10,3)	0,7604	0,093

Примітка: * — різниця між показниками статистично достовірна.

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

Таблиця 3

Відносний ризик розвитку розладу аутистичного спектра у віці 24 місяці в дітей з різними типами епілептичних нападів

Домінуючий вид нападів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 місяці		Відносний ризик (RR)	Нижня межа 95% довірчого інтервалу (CI)	Верхня вежа 95% довірчого інтервалу (CI)
		абс.	%			
Міоклонічні	16	13	82,3	1,264*	0,912	1,751
Фокальні	14	8	57,1	0,786	0,482	1,281
ГТКЛ	13	7	53,8	0,734	0,431	1,252
Інфантильні спазми	10	9	100,0	1,44*	1,066	1,946
Абсанси	5	3	40,0	0,859	0,411	1,796

Примітки: *— різниця між показниками статистично достовірна; ГТКЛ — генералізовані тоніко-клонічні напади.

Таблиця 4

Відносний ризик розвитку розладу аутистичного спектра у віці 24 місяці залежно від функцій генів, мутації у яких викликали розвиток епілептичної енцефалопатії

Тип генів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 місяці		Відносний ризик (RR)	Нижня межа 95% довірчого інтервалу (CI)	Верхня вежа 95% довірчого інтервалу (CI)
		абс.	%			
Синапси, нейротрансмітте-ри, рецептори	5	5	100,0	1,5*	1,24	1,81
Внутрішньоклітинний сигналінг	10	6	60,0	0,847	0,49	1,45
Іонні канали	24	20	80,0	1,32*	0,94	1,85
Синтез і репарація ДНК та РНК	3	1	33,3	0,47	0,09	2,35
Органели та внутрішньоклі-тинні мембрани	7	4	57,1	0,81	0,42	1,58
Ріст і розвиток нейронів	6	4	66,7	0,96	0,53	1,74
Внутрішньоклітинні ферменти	3	1	33,3	0,47	0,09	2,35

Примітки: *— різниця між показниками статистично достовірна.

95% CI. Позитивний зв'язок між видом нападів і розвитком РАС у 24 місяці встановлено за наявності RR>1 (табл. 3). Виявлено позитивний зв'язок між розвитком РАС у 24 місяці та наявністю в дитини міоклонічних нападів (RR=1,264) та інфантильних спазмів (RR=1,44).

Також проведено визначення RR розвитку РАС у віці 24 місяці залежно від функцій генів, мутації у яких викликали розвиток ЕЕ (табл. 4). Встановлено позитивний зв'язок між наявністю в дитини мутацій генів, що відповідають за функціонування іонних каналів (RR=1,32), а також за роботу синапсів, нейротрансмітерів і рецепторів (RR=1,5), та розвитком РАС у 24 місяці. Зокрема, у підгрупі дітей із мутаціями генів, відповідальних за функціонування синапсів, нейротрансмітерів і рецепторів, було 3 (5,2%) дитини з мутаціями гена GRIN2B, який кодує NR2B-субодиницю глутаматного NMDA-рецептора, та 2 (3,4%) дитини з мутаціями гена SYNGAP1, який кодує білок-активатор синаптичної Ras GTPase, також відомий як синаптичний Ras-GAP 1. Усі діти з цієї підгрупи мали ознаки РАС у віці 24 місяці.

Серед дітей, які мали мутації генів, що впливають на функціонування іонних каналів, 83,3% (20/24) мали прояви РАС у віці 24 місяці. Отже, діти з ЕЕ, викликаними мутаціями генів іонних каналів, мають підвищений ризик розвитку РАС у віці 24 місяці.

Висновки

Епілептичні енцефалопатії розвитку з дебютом епілептичних нападів на першому році життя характеризуються значною фенотиповою і генотиповою неоднорідністю. Встановлено, що в 60,3% немовлят з ЕЕР поєднувалися одночасно кілька типів епілептичних нападів, однак домінуючими типами нападів були міоклонічні (37,9%) і фокальні клонічні (34,4%). За даними відео-ЕЕГ-моніторингу, в обстежених дітей домінували міжіктальні фокальні (39,6%) та мультифокальні (22,4%) епілептиформні зміни, переважно в лобних (36,2%) і скроневих (29,3%) ділянках. Структурні зміни головного мозку, за даними МРТ, відмічалися у 86,2% дітей, у т.ч. вогнищеві зміни в білій речовині головного мозку — у 39,7%, дифузні зміни у білій речовині — у 17,2%, атрофічні зміни кори головного мозку — у 13,7%, вроджені вади головного мозку — у 12,1%.

В обстежених дітей із початком нападів на першому році життя були виявлені патогенні

Читайте нас на сайті: http://medexpert.com.ua

варіанти 33 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за функцію іонних каналів (41,3%), внутрішньоклітинні сигнальні системи (17,2%), органели та внутрішньоклітинні мембрани (12,1%).

Симптоми РАС у віці 18 місяців відмічалися в 44,8% дітей, а у віці 24 місяців — у 68,9% дітей. Натомість частка дітей із загальною затримкою розвитку становила 58,6% у віці 18 місяців, однак зменшилася до 42,1% у 24 місяці. У дітей з наявністю в анамнезі міоклонічних нападів (RR=1,264) та інфантильних спазмів (RR=1,44) спостерігався високий ризик розвитку РАС у 24 місяці. Виявлено позитивний зв'язок між наявністю в дитини мутацій у генах, що відповідають за функціонування іонних каналів (RR=1,32), а також за роботу синапсів, нейротрансміттерів і рецепторів (RR=1,5), та розвитком РАС у 24 місяці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bartolini E. (2021). Inherited Developmental and Epileptic Encephalopathies. Neurology international. 13 (4): 555–568. https://doi.org/10.3390/neurolint13040055.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsy: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 51: 676–685.
3. Blazekovic A, Jercic KG, Meglaj S, Duranovic V, Prpic I, Lozic B et al. (2022). Genetics of Pediatric Epilepsy: Next-Generation Sequencing in Clinical Practice. Genes. 13 (8): 1466. https://doi.org/10.3390/genes13081466.
4. Chakraborty S, Parayil R, Mishra S, Nongthomba U, Clement JP. (2022). Epilepsy Characteristics in Neurodevelopmental Disorders: Research from Patient Cohorts and Animal Models Focusing on Autism Spectrum Disorder. International journal of molecular sciences. 23 (18): 10807. https://doi.org/10.3390/ijms231810807.
5. Jehi L, Wyllie E, Devinsky O. (2015). Epileptic encephalopathies: Optimizing seizure control and developmental outcome. *Epilepsia.* 56: 1486–1489.
6. Kim JB. (2014). Channelopathies. Korean journal of pediatrics. 57 (1): 1–18. https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.1.1.
7. Kyrylova LH, Myroshnykov AA, Yuzva AA. (2021). Kohnytyvnaia dezyntehratsyia kak rasstroistvo neirorazvytyia detskoho vozrasta: klassyfykatsyia, dyahnostyka y vozmozhnosty terapyy. Pedyatryia. Vostochnaia Evropa. 9 (1): 63–78. [Кирилова ЛГ, Мирошников АА, Юзва АА. (2021). Когнитивная дезинтеграция как расстройство нейроразвития детского возраста: классификация, диагностика и возможности терапии. Педиатрия. Восточная Европа. 9 (1): 63–78].
8. Kyrylova LH, Myroshnykov AA, Yuzva AA. (2021). Epyleptycheskye entsefalopatyy u detei s rasstroistvamy autystycheskoho spektra: ot molekuliarno-henetycheskoi dyahnostyky do tarhetnoi terapyy. Psykhyatryia, psykhoterapyia y klynycheskaia psykholohyia. 12 (2): 249–259.
9. Kyrylova LH, Yuzva OO, Myroshnykov OO. (2021). Klynyko-henetycheskye aspekti narushenyi razvytyia rechy, assotsyyrovannikh s epyleptycheskymy entsefalopatyiamy y rasstroistvamy autystycheskoho spektra u detei. Pedyatryia. Vostochnaia Evropa. 9 (3): 456–468. [Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Мирошников ОО. (2021). Клинико-генетические аспекты нарушений развития речи, ассоциированных с эпилептическими энцефалопатиями и расстройствами аутистического спектра у детей. Педиатрия. Восточная Европа. 9 (3): 456–468]. URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47079155.
10. McKnight D, Morales A, Hatchell KE, Bristow SL, Bonkowsky JL, Perry MS et al. (2022). Genetic Testing to Inform Epilepsy Treatment Management From an International Study of Clinical Practice. JAMA neurology. 79 (12): 1267–1276. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3651.
11. McTague A et al. (2016). The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. Lancet Neurol. 15 (3): 304–316. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1.
12. Nashabat M, Al Qahtani XS, Almakdob S, Altwaijri W, Ba-Armah DM, Hundallah K et al. (2019). The landscape of early infantile epileptic encephalopathy in a consanguineous population. Seizure. 69: 154–172. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.04.018.
13. Nieh SE, Sherr EH. (2014). Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics. 11 (4): 796–806. https://doi.org/10.1007/s13311-014-0301-2.
14. Oyrer J, Maljevic S, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. (2018). Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. Pharmacological reviews. 70 (1): 142–173. https://doi.org/10.1124/pr.117.014456.
15. Raga S, Specchio N, Rheims S, Wilmshurst JM. (2021). Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape. 23 (1): 40–52. https://doi.org/10.1684/epd.2021.1244.
16. Specchio N, Curatolo P. (2021). Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. Brain: a journal of neurology. 144 (1): 32–43. https://doi.org/10.1093/brain/awaa371.
17. Stafstrom CE, Kossoff EM. (2016). Epileptic Encephalopathy in Infants and Children. Epilepsy currents. 16 (4): 273–279. https://doi.org/10.5698/1535-7511-16.4.273.
18. Vera–González A. (2022, Apr 2). Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy. In: Czuczwar SJ, editor. Epilepsy. Brisbane (AU): Exon Publications. Chapter 1. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580618/. doi: 10.36255/exon-publications-epilepsy-pathopysiology.

Відомості про авторів:
Кирилова Людмила Григорівна — д.мед.н., професор, зав. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-9879-1132.
Мірошников Олександр Олександрович — к.мед.н., старший дослідник, учений секретар ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-7614-6335.
Бадюк Вікторія Михайлівна — к.мед.н, доц., головний біолог ТОВ «Ультрагеном». Адреса: м. Київ, пров. Куренівський, 17.
Доленко Олексій Олегович — лікар психіатр, к. мед. н., директор ТОВ «Ультрагеном». Адреса: м. Київ, пров. Куренівський, 17.
Стаття надійшла до редакції 27.01.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.