

Кожанова Т.В.<sup>1,2</sup>, Жилина С.С.<sup>1,2</sup>, Мещерякова Т.И.<sup>1</sup>, Ананьева Т.В.<sup>1</sup>, Лукьянова Е.Г.<sup>1</sup>, Сушко Л.М.<sup>1</sup>, Прокопьева Н.П.<sup>1</sup>, Карпин С.Л.<sup>1</sup>, Осипова К.В.<sup>1</sup>, Айвазян С.О.<sup>1</sup>, Брюханова Н.О.<sup>4</sup>, Канивец И.В.<sup>3</sup>, Коновалов Ф.А.<sup>3</sup>, Толмачева Е.Р.<sup>3</sup>, Притыко А.Г.<sup>1,2</sup>

## РЕДКИЕ МУТАЦИИ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ: ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

<sup>1</sup> ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> ООО «Геномед», г. Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва, Россия

Kozhanova T. V.<sup>1,2</sup>, Zhilina S. S.<sup>1,2</sup>, Mescheryakova T. I.<sup>1</sup>, Ananyeva T. V.<sup>1</sup>, Lukyanova E. G.<sup>1</sup>, Sushko L. M.<sup>1</sup>, Prokopieva N. P.<sup>1</sup>, Karpin S. L.<sup>1</sup>, Osipova K. V.<sup>1</sup>, Ayvasyan S. O.<sup>1</sup>, Bryukhanova N. O.<sup>4</sup>, Kanivets I. V.<sup>3</sup>, Konovalov F. A.<sup>3</sup>, Tolmachyova E. R.<sup>3</sup>, Prityko A. G.<sup>1,2</sup>

## RARE MUTATIONS IN EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY IN CHILDREN: GENOTYPE AND PHENOTYPE CORRELATIONS

<sup>1</sup> St.Luka's Clinical Research Center for Children, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

<sup>3</sup> Genomed LLC, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Morozov Children's Municipal Clinical Hospital of the Moscow Health Department, Moscow, Russia;

### Резюме

В психоневрологическом отделении ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» совместно с врачами-генетиками обследованы 12 пациентов с эпилепсией, задержкой психомоторного и речевого развития. Наблюдение включало фенотипический анализ: характер приступов, когнитивных и поведенческих нарушений, видео-электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография головного мозга, лицевые дизморфии, особенности перинатального периода и таргетное экзомное секвенирование панели генов, ассоциированных с эпилептической энцефалопатией (NGS). Длительное медицинское сопровождение и анализ фенотипа пациентов с эпилептической энцефалопатией не позволили диагностировать известные моногенные формы эпилепсии. В результате исследования выявлены патогенные варианты в следующих генах – *PCDH19* (n=1), *ALDH7A1* (n=1), *SCN2A* (n=2), *GRIN2B* (n=2), *DOCK7* (n=2), *HCN1* (n=1), *CNTNAP2* (n=2), *DLGAP2* (n=1). Появление в литературе данных о новых мутациях и формах эпилептических эн-

### Abstract

12 patients with epilepsy and delay in psychomotor and speech development were examined by genetic scientists at the psychoneurological department of the Clinical Research Center Providing Specialized Aid to Children of Moscow Health Department. The observation included a phenotypic test such as the type of attacks, cognitive and behavior disturbances, video-assisted electroencephalography, magnetic resonance imaging of the brain, facial dysmorphia, peculiarities of the perinatal period and targeted exomic sequencing of the panel of genes associated with epileptic encephalopathy (NGS).

Known monogenic forms of epilepsy couldn't be diagnosed using the long-term medical management and analysis of the phenotype of patients with epileptic encephalopathy. The study results in pathogenic variants of the following genes: *PCDH19* (n=1), *ALDH7A1* (n=1), *SCN2A* (n=2), *GRIN2B* (n=2), *DOCK7* (n=2), *HCN1* (n=1), *CNTNAP2* (n=2), *DLGAP2* (n=1). Data concerning new mutations and forms of epileptic encephalopathies in a similar clin-

цефалопатий при сходной клинической картине заболевания и обуславливает необходимость в проведении NGS и анализа генотип-фенотипических корреляций в каждом отдельном случае.

**Ключевые слова:** эпилептическая энцефалопатия, генетическая гетерогенность, таргетное экзомное секвенирование, генотип-фенотипические корреляции

ical picture necessitates NGS and analysis of genotype and phenotype correlations in every separate case.

**Key words:** epileptic encephalopathy, genetic heterogeneity, targeted exomic sequencing, genotype and phenotype correlations

## Введение

Эпилепсия – распространенное неврологическое расстройство, поражающее около 65 миллионов человек в мире [1]. Причина судорог более чем у 50% людей неизвестна, и эпилепсия квалифицировалась как «идиопатическая» согласно классификации 1989 года [3]. В результате интенсивного развития методов молекулярно-генетического исследования стали экспоненциально увеличиваться знания о причинах идиопатических эпилепсий. Данный факт послужил тому, что Международная лига против эпилепсии (ILAE) заменила термин «идиопатическая эпилепсия» на «генетическую эпилепсию» [4]. Кроме того, появляется все больше доказательств генетической природы эпилепсии вследствие структурных аномалий, таких как фокальная дисплазия коры, гиппокампальный склероз [1, 5].

Эпилептическая энцефалопатия (ЭЭ) – генетически гетерогенная группа тяжелых расстройств, которые характеризуются наличием судорожного синдрома и сопровождаются выраженными когнитивными и поведенческими нарушениями. К настоящему времени в базе данных OMIM зарегистрировано 56 фенотипических вариантов ранних ЭЭ у детей [6].

В клинической практике с целью поиска молекулярного дефекта все чаще используются полноэкзомное и таргетное экзомное секвенирование панелей генов [7].

Цель данного исследования: выявить генетические причины ранней ЭЭ у детей и попытаться провести генотип-фенотипическую корреляцию.

## Пациенты и методы исследования

Обследованы 12 пациентов с идиопатической эпилепсией, задержкой психомоторного и речевого развития, наблюдающихся в психоневрологическом отделении ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». Проведен фенотипический анализ: характер приступов, когнитивных и поведенческих наруше-

ний, видео-электроэнцефалография (видео-ЭЭГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и молекулярно-генетические исследования (ООО «Геномед» и лаборатория молекулярной генетики и полногеномного секвенирования ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» – руководитель к.х.н. М.С. Беленикин). На проведение исследования получено разрешение Этического комитета ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» после подписания родителями добровольного информированного согласия.

## Результаты и обсуждение

Длительное медицинское сопровождение и анализ фенотипа пациентов с резистентной к антиэпилептическим препаратам (АЭП) ЭЭ не позволило диагностировать известные моногенные формы эпилепсии. Исходя из этого, были определены показания к проведению таргетного экзомного секвенирования панели генов, ассоциированных с наследственными формами эпилепсии. В результате проведенного исследования выявлены патогенные варианты в следующих генах – *PCDH19* (n=1), *ALDH7A1* (n=1), *SCN2A* (n=2), *GRIN2B* (n=2), *DOCK7* (n=2), *HCN1* (n=1), *CNTNAP2* (n=2), *DLGAP2* (n=1).

Клинико-генетическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Так, пациенты с функционально одинаковыми мутациями в гене *GRIN2B* имели различные клинические проявления.

### **Клинические примеры с выявлением у пациентов мутаций в гене GRIN2B**

**Пациент М. (№ 5)**, мальчик, 3 года 4 мес. Клинический диагноз: Идиопатическая генерализованная эпилепсия, недифференцированный вариант. Перинатальный анамнез без особенностей.

Дебют заболевания в возрасте 1 г., когда отмечались аффективно-респираторные приступы, замирания с версией глаз вправо (до нескольких раз

в день). В 2 г. на фоне полного благополучия утром во время сна обмяк, отмечалось шумное дыхание, гиперсаливация, с утратой сознания. Приступ купировался самостоятельно. Через 2 дня пароксизмы с замиранием и закатыванием глаз, а вечером на фоне высокой температуры (до 38,9 °С) развился генерализованный судорожный приступ. Подобные приступы повторялись и без повышения температуры тела. Клиническая и ЭЭГ-ремиссия на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты через 1 год. Эффективность противосудорожной терапии: сокращение приступов на 100%.

Фенотипические особенности: Лицевых дизморфий нет. Интеллект не нарушен. Ребенок контактен, адекватен. Характер приступов – фебрильные: во сне замирание с закатыванием глаз, затем симметричные клонические судороги, афебрильные: во сне замирание, закатывание глаз, затем рвота и мочеиспускание.

По данным видео-ЭЭГ ирритативные диффузные изменения ритмики коры и подкорковых структур. Эпиактивности нет. МРТ головного мозга без патологии.

Выявлен ранее описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *GRIN2B* (chr12:13716759C>T, rs187979330) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1138 позиции белка (p.Arg1138Gln).

**Пациент 3. (№ 6)**, мальчик, 11 мес. 8 дней. Клинический диагноз: Ранняя миоклоническая энцефалопатия. Синдром двигательных нарушений (формирование спастического тетрапареза). Задержка психомоторного и предречевого развития.

Беременность протекала на фоне ОРВИ, гестоза и измененного биохимического пренатального скрининга, что явилось показанием для инвазивной пренатальной диагностики. Кариотип плода 46, XY. Роды II самостоятельные в головном предлежании на 41–42-й нед. беременности, на фоне стимуляции окситоцином. Масса при рождении 3650 г, длина 53 см, Апгар 8/9. Ранее развитие с задержкой психомоторного и предречевого развития.

Дебют заболевания в возрасте 1 месяц, когда появились миоклонические приступы и приступы по типу серийных и одиночных вздрагиваний (инфантильные спазмы). На фоне гормональной терапии положительная динамика в виде отсутствия модифицированной гипсаритмии в бодрствовании, практически полного отсутствия эпизодов «вспышка-подавление» во сне, улучшения фоновых харак-

теристик, отсутствия инфантильных спазмов, однако миоклонические приступы сохранялись.

Характер приступов: инфантильные спазмы (асимметричные одиночные и серийные эпилептические спазмы), асимметричные тонические приступы, одиночные и серийные миоклонические приступы

Фенотипические особенности: монголоидный разрез глаз, глазные щели узкие, дакриоцистит, спастический тетрапарез. Реакция сосредоточения и комплекс оживления на внешние раздражители. Гуления нет. Улыбается.

Ранее проведенное генетическое исследование: селективный скрининг на наследственные болезни обмена с началом в неонатальном периоде (ТМС) и анализ мочи на органические кислоты без изменений. По данным видео-ЭЭГ – мультирегиональная эпилептиформная активность в левой височной области, левой затылочной области, в правой центрально-височной области, зарегистрированы множественные миоклонии различной степени выраженности, в ряде случаев напоминающие эпилептические короткие спазмы, а в ряде – неэпилептический миоклонус, асимметричные одиночные и серийные эпилептические спазмы, асимметричные тонические приступы. МРТ без патологии.

Учитывая фармакорезистентное течение эпилепсии, ребенок переведен на кетогенную диету (3:1). Количество приступов сократилось. Отмечаются улучшения на ЭЭГ. Мальчик начал кратковременно фиксировать взгляд и непродолжительно следить за предметом. Прислушивается к обращенной речи, редко улыбается.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *GRIN2B* (chr12:13716451G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1241 позиции белка (p.Arg1241Trp).

Ген *GRIN2B* кодирует белок семейства N-метил-D-аспартата (NMDA) – рецепторов. NMDA-рецепторы обеспечивают медленную кальций-опосредованную синаптическую передачу в центральной нервной системе (ЦНС). Ген *GRIN2B* играет важную роль в развитии головного мозга, образовании нейронной сети, синаптической пластичности, клеточной миграции и дифференцировке. Мутации в данном гене ассоциированы с неврологическими расстройствами, включая аутизм, синдром гиперактивности и дефицита внимания, эпилепсию [10].

*De novo* мутации в гене *GRIN2B* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с аутосомно-доминантным заболеванием – ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 27 (ОМIM: #616139) [10].

Данные наблюдения иллюстрируют эффективность медикаментозной коррекции в первом случае и отсутствие эффекта от АЭП во втором наблюдении, что потребовало перевода ребенка на кетогенную диету с доведением до ремиссии по приступам. Отсюда вывод, что при функционально одинаковых мутациях, все-таки не исключается возможность получения терапевтического эффекта от АЭП, что позволяет частично развеять миф о некурабельности моногенных форм эпилепсии.

#### **Клинические примеры с выявлением у пациентов функционально разных мутаций в гене *SCN2A***

**Пациент П. (№9)**, мальчик, 16 лет. Клинический диагноз: Идиопатическая генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс клиническая ремиссия с 2008 г.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 1-м триместре, анемией. Роды срочные. В родах – обвитие пуповиной. Масса при рождении 3110 г, рост 52 см. Раннее развитие по возрасту. В периоде новорожденности ребенок был очень беспокоен, часто срыгивал.

Дебют заболевания с 7 лет – многократные (15 раз) тонические судорожные приступы с утратой сознания и последующим мышечным дрожанием, на фоне повышения температуры тела. Длительность приступов до 3 мин. Положительный эффект на фоне приема АЭП. Лицевых дизморфий нет. Интеллект не нарушен. Ребенок контактен, адекватен.

По данным видео-ЭЭГ отмечаются умеренные общемозговые диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга; эпилептиформной активности не выявлено в бодрствовании и во сне. МРТ головного мозга – признаки гипоплазии мозжечка. Врожденная киста задней черепной ямки.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *SCN2A* (chr<sup>2</sup>:166229774G>C) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1287 позиции белка (p.Val1287Leu).

**Пациент А. (№10)**, мальчик, 1 год 5 мес. Клинический диагноз: Эпилепсия симптоматическая

мультифокальная, пирамидная недостаточность слева, задержка моторного и психоречевого развития.

Ребенок от беременности, наступившей после периода бесплодия и протекавшей на фоне токсикоза. Роды срочные, оперативные, Апгар 8/9.

Дебют заболевания на 2-е сутки жизни – нарастание дыхательной недостаточности на фоне аспирационного синдрома, синдрома угнетения ЦНС, неонатальных судорог. С 15 дней жизни регистрировались частые фокальные приступы в виде версии головы вправо, миоклонии век, а также гемиконвульсивные приступы справа и асимметричные аксиальные миоклонические спазмы. Приступы купированы фенobarбиталом и препаратами вальпроевой кислоты. Ремиссия до 10 мес. В возрасте 10 мес. приступы возобновились – серийные флексорные спазмы, атонические приступы (до 4 серий по 5–7 приступов), длительные гипомоторные приступы (0–3/сут.). В терапию введен вигабатрин – частота приступов уменьшилась на 75%. Ребенок развивается с задержкой психоречевого и моторного развития.

Характер приступов: атонические, миоклонические приступы, эпилептические тонические спазмы с минимальными моторными проявлениями. Осмысленному контакту трудно доступен. Взгляд фиксирует непродолжительно, следит кратковременно. Речь – гуление, лепет, внимание рассеяно, гипердинамичен, игровых навыков нет. Легкая дистоническая установка головы вправо, полуптоз OD=OS, псевдобульбарный синдром, умеренная диффузная гипотония, патологические синкинезии. Делает несколько самостоятельных шагов.

По данным видео-ЭЭГ – региональная эпилептиформная активность в левой теменно-затылочной области с формированием мультирегиональной эпилептиформной активности с преимущественной локализацией в левом полушарии головного мозга, зарегистрированы серийные инфантильные спазмы, без четкого инициального начала в ЭЭГ. МРТ головного мозга – расширение субарахноидальных пространств в лобно-теменно-височных областях.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *SCN2A* (chr<sup>2</sup>:166237672insA) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания, начиная с 1506 кодона (p.Ser1506fs).

Потенциалзависимые натриевые каналы представляют собой трансмембранные гликопротеино-

вые комплексы (тетрамер), состоящие из четырех субъединиц, формирующих пору канала. Основная роль натриевых каналов состоит в генерации и передаче потенциалов действия в нейронах и мышцах, необходимых для возникновения нейронального возбуждения. Ген *SCN2A* кодирует альфа<sup>2</sup>-субъединицу натриевого канала. Варианты в гене описаны у пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией тип 11 (OMIM #613721) и доброкачественными семейными судорогами младенчества (OMIM #607745).

В наших наблюдениях два пациента с функционально различными мутациями в гене *SCN2A* и с совершенно разной клинической картиной: один с доброкачественным течением эпилепсии, другой с тяжелой, резистентной к АЭП ЭЭ. Этим можно объяснить необходимость таргетного секвенирования панели генов.

Другими интересными клиническими наблюдениями в нашей практике были пациенты с мутациями в генах *HCN1*, *PCDH19*, *DLGAP2* и *ALDH7A1*

**Клинический пример с выявлением у пациентов мутации в гене *HCN1***

**Пациент К. (№3)**, девочка, 9 лет. Клинический диагноз: Эпилепсия криптогенная мультифокальная.

Ребенок от 3-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания с 14-й недели гестации, 2 родов (1 здоровый ребенок 2-я беременность замершая на 9-й неделе гестации). Роды в срок с массой 3100 г. Раннее развитие с задержкой психомоторного и речевого развития.

В возрасте 3 мес. жизни отмечались состояния в виде запрокидывания головы назад. С 8 мес. появились кивки головой 2–3 раза в день с последующим присоединением атонических приступов с падениями, травматизацией, чаще сериями по 2 атонических приступа в сутки до 10–15 раз. На фоне приема АЭП (ламотриждин) отмечается снижение интенсивности приступов.

Наследственность по данному заболеванию отягощена (у прабабушки пробанда по линии матери – эпилепсия стала причиной смерти).

Фенотипические особенности: выступающая вперед челюсть, открытый рот, постоянное слюноотечение, микрокrania, гипомимия, аномальный рост зубов. Расходящееся косоглазие. Движения в конечностях ограничены. Мышечный тонус ди-

стоничен. Моторное развитие: ходит самостоятельно с 3 лет 6 мес., атактико-гипотоническая походка. Осмысленному контакту трудно доступен, обращенную речь понимает на обиходно-бытовом уровне, выполняет простые инструкции.

По данным видео-ЭЭГ – региональная эпиплептической активности в правой центрально-височно-теменной области с распространением на соседние регионы; в левых затылочно-теменно-задневисочных отделах и правой заднелобной области. МРТ головного мозга – врожденная аномалия развития головного мозга: гипоплазия лобно-теменных отделов, полимикрогирия.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *HCN1* (chr5:45396616G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 403 позиции белка (p.Ser403Leu).

Ген *HCN1* экспрессируется в коре головного мозга, гиппокампе, коре мозжечка и стволе мозга [3]. *HCN1* регулирует возбудимость нейронов, является водителем ритмической или осцилляторной активности [8]. Показано, что *HCN1* играет определенную роль в развитии эпилепсии и невропатической боли [11].

*De novo* мутации в гене *HCN1* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией, тип 24 (OMIM: #615871) [11].

**Клинический пример с выявлением у пациентов мутации в гене *PCDH19***

**Пациент Б. (№4)**, девочка, 1 год 4 мес. Клинический диагноз: Криптогенная генерализованная эпилепсия: синдром Веста. Задержка психомоторного развития.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания (кровотечение) с 7-й недели и гипоксией плода. Срочные роды с массой 3700 г, рост – 53 см, оценка по Апгар 8/9. Ранее развитие до 6 месяцев соответствовало возрасту.

Дебют приступов в 6 месяцев с аксиальных тонических спазмов с частотой до 70 раз в сутки. С момента начала заболевания отмечается регресс психомоторного развития. Терапевтический эффект от АЭП не более 25%. Характер приступов – аксиальные тонические спазмы. Лицевых дизморфий нет. Диффузная мышечная гипотония с гиперрефлексией. Двигательные навыки задержаны, самостоятельно не ходит.

По данным видео-ЭЭГ полипик-волны в теменно-височных отделах, в структуре замедления. Мультирегиональная эпилептиформная активность. МРТ – наружная региональная гидроцефалия.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *PCDH19* (chrX:99662047C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 517 позиции белка (p.Ala517Thr).

Ген *PCDH19* экспрессируется в развивающемся головном мозге, включая гиппокамп и кору, участвует в установлении связей между нейронами и процессах сигнальной трансдукции на уровне синаптической мембраны. Мутации в гене *PCDH19* описаны у пациентов женского пола с X-сцепленной доминантной ранней эпилептической энцефалопатией, тип 9 (OMIM: #300088) [12].

#### ***Клинический пример с выявлением у пациентов мутации в гене DLGAP2***

**Пациент X. (№ 11)**, 3 года. Клинический диагноз: Симптоматическая фокальная эпилепсия.

Ребенок от 1-й беременности и физиологических родов. Дебют заболевания в возрасте 5 месяцев, когда на фоне ОРВИ с гипертермией до 39–40 °С появились серийные приступы длительностью до 10 минут. Присоединение приступов при пробуждении: запрокидывание головы назад, глаза вверх, тоническое напряжение в конечностях длительностью до минуты, гипомоторные приступы с клоническим компонентом. Количество приступов 12 раз за сутки. На фоне приема АЭП достигнута медикаментозная ремиссия.

В клинической картине атактико-гиперкинетический синдром, грубая задержка развития, грубые коммуникативные нарушения и стереотипии, отсутствие целенаправленных движений.

По данным видео-ЭЭГ типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано. МРТ головного мозга: корковая атрофия, гипоплазия червя мозжечка.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *DLGAP2* (chr8:1497737C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 293 позиции белка (p.Thr293Met). *DLGAP2* кодирует PSD-95/SAP90-связывающий белок 2, который локализуется в постсинаптической мембране и участвует в молекулярной организации синапсов и в сигнале

нейронных клеток. В литературе описания клинических случаев с мутациями в данном гене на данный момент нет, но была показана значимая его роль в патогенезе аутизма [13]. Таким образом, учитывая отсутствие эпилептической активности на ЭЭГ, пароксизмальные проявления у данного ребенка могут быть перекалифицированы в стереотипии.

#### ***Клинический пример с выявлением у пациентов мутации в гене ALDH7A1***

**Пациент В. (№ 12)**, девочка, 4 мес. Клинический диагноз: Тяжелая младенческая генерализованная идиопатическая эпилепсия со статусным течением приступов. Суперрефрактерный эпилептический статус повторный (40 дней). Состояние кетоза на фоне кетогенной диеты. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Синдром мышечной дистонии. Задержка психомоторного и предречевого развития.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания (кровотечение на сроке 7 недель). Роды первые на 40–41-й нед. гестации, плановое кесарево сечение. Масса при рождении 4630 г, рост 56 см, Апгар 8/9.

Дебют заболевания в возрасте 10 часов жизни, когда отмечено ухудшение состояния в связи с нарастанием неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения с элементами возбуждения. В возрасте 20 часов жизни – тонико-клонические судороги, сохранялись до 3 дней. В возрасте 1 мес. у ребенка повторились эпизоды судорог (кратковременные клонические подергивания рук), появились приступы по типу инфантильных спазмов. Ребенок в связи с ухудшением состояния и увеличением частоты и интенсивности судорог находился в отделении реанимации (рефрактерный эпилептический статус). Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Мама самостоятельно отменила назначенный рег ос витамин В6. Через 1,5 месяца приступы возобновились, ребенок вновь в состоянии эпилептического статуса поступает в отделение реанимации. Приступы купированы внутривенным введением витамина В6. В связи с отсутствием положительного эффекта от приема АЭП пациент переведен на кетогенную диету, на фоне которой отмечено снижение частоты и интенсивности судорог.

В неврологическом статусе: мышечный тонус дистоничен, выше в верхних конечностях, D=S. При тракции за руки не группируется. Голову не держит.

По данным видео-ЭЭГ регистрируются короткие частые диффузные разряды эпилептиформных комплексов острая-медленная волна, пик-, полипик-медленная волна, с альтернативным полушарным амплитудным преобладанием, чаще слева, амплитудой до 150 мкВ, длительностью 1–2 секунды, которые перемежаются периодами диффузной низкоамплитудной кривой до 10 мкВ, длительностью 3–5 секунд, что, вероятнее всего, соответствует ЭЭГ-паттерну «вспышка-подавление». МРТ головного мозга: последствия гипоксически-ишемического поражения больших полушарий головного мозга, щелевидный дефект мозгового вещества в подкорковых структурах справа, положительная динамика. Гипогенезия червя мозжечка. Mega cisterna magna. Минимальная вентрикуломегалия левого бокового желудочка, без динамики.

Выявлены ранее не описанные у больных варианты нуклеотидной последовательности в гене *ALDH7A1* в гетерозиготном состоянии, приводящие к появлению стоп-кодона в 82 позиции белка (р.Arg82Ter) и к замене аминокислот в 399 позиции белка (р.Glu399Gln).

Ген *ALDH7A1* является членом семейства генов альдегиддегидрогеназы (ALDH), кодирует фермент дегидрогеназу  $\alpha$ -аминоадипинового полуальдегида ( $\alpha$ -AASA), также известный как антиквитин. Внутри клетки антиквитин обнаруживается во внутренней жидкости клетки (цитозоль) и в ядре. Данный фермент участвует в расщеплении лизина в головном мозге и облегчает превращение  $\alpha$ -аминоадипинового полуальдегида в  $\alpha$ -аминоадипат. Распад лизина в мозге необходим для синтеза энергии и других необходимых молекул.

Мутации в гене *ALDH7A1* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с пиридоксин-зависимой эпилепсией (OMIM: #266100) [14].

Руководствуясь полученными результатами ДНК-обследования, ребенку назначены терапевтические дозы витамина B6 пожизненно.

У пациентов с функционально разными мутациями в гене *DOCK7* были описаны разные фенотипические проявления – эпилепсия идиопатическая генерализованная с миоклонически-астатическими приступами (мутация сайта сплайсинга), фокальная симптоматическая эпилепсия на фоне порока развития левой лобно-теменной области головного мозга (миссенс-мутация).

#### *Клинические примеры с выявлением у пациентов мутаций в гене DOCK7*

**Пациент П. (№ 1)**, мальчик, 1 год 8 мес. Клинический диагноз: Эпилепсия идиопатическая генерализованная с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе?). Задержка психомоторного и речевого развития.

Ребенок от IV беременности (I – здоровый ребенок, II и III – м/аборт), протекавшей без особенностей. Роды вторые в срок в тазовом предлежании, самостоятельные. Масса при рождении 3600 г, длина 56 см. По шкале Апгар 7/8 баллов. Ранее развитие с задержкой психомоторного развития. Дебют эпилепсии в 7 мес. Терапия АЭП без эффекта.

Характер приступов: миоклонические приступы, миоклонически-атонические приступы до 8–20 раз/сутки. Диффузная мышечная гипотония, самостоятельно садится и сидит, ходит самостоятельно, неустойчиво (атактико-паретическая походка). Речи нет. Дифференцировка на «свой-чужие» отсутствует. Игрушками не интересуется. Контакт «глаза в глаза» кратковременный, быстро истощается. Гиперактивен.

На видео-ЭЭГ регистрируется эпилептиформная активность, представленная комплексами острая-медленная волна, пик-медленная волна амплитудой 200–250 (до 350 при диффузных) мкВ: в правой теменно-задневисочной области, с тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации и диффузному распространению, в структуре переходящего регионального замедления; в левой теменно-задневисочной области, с тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации и диффузному распространению, в левой полюсно-лобной области, в виде диффузных разрядов с различными региональными акцентами, в виде генерализованных разрядов. В бодрствовании и во сне зарегистрировано множество миоклонических приступов разной степени выраженности. МРТ головного мозга без патологии.

При проведении молекулярно-генетического исследования выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в 15 интроне гена *DOCK7* (chr1:63044645C>A, rs79716948) в гетерозиготном состоянии.

**Пациент М. (№ 2)**, мальчик. 1 год 4 мес. Клинический диагноз: Порок развития головного мозга (фокальная кортикальная дисплазия левой лобно-теменной области). Эпилепсия симптоматическая

фокальная. Правосторонний гемипарез. Задержка темпов психоречевого развития.

Ребенок от II беременности (I – здоровый ребенок), протекавшей с угрозой прерывания. Роды вторые на 38-й неделе гестации, экстренное кесарево сечение. Масса при рождении 3350 г, длина 54 см. По шкале Апгар 8/9 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет дыхательной недостаточности на фоне аспирационной пневмонии (ИВЛ 1 сутки). Ранее развитие с задержкой психомоторного развития.

Первый приступ развился в возрасте 3 мес.: девиация взора и головы вправо, тонико-клонические подергивания конечностей. Ребенок госпитализирован, назначен препарат вальпроевой кислоты 90 мг/сут, через 3 нед. приступ повторился. В динамике появились гипомоторные состояния и клонии в правой руке и ноге. К терапии добавили окскарбазепин. В течение 4 мес. приступов не было, затем они возобновились в виде миоклоний правой половины лица, затем клонии в правой руке и ноге и иногда развивается вторично-генерализованный приступ. На фоне приема АЭП (вальпроевая кислота до 500 мг/сут + окскарбазепин 480 мг/сут) отмечалась ремиссия более 2 мес. с последующим возобновлением приступов с волнообразным течением от 0 до 5 раз/сут (частота возникновения приступов 1 р/3–10 дней). На фоне комбинации вальпроевой кислоты 500 мг/сут + окскарбазепина 480 мг/сут + левотирацетам 700 мг/сут приступы сохранялись.

Характер приступов: фокальные правосторонние гемиконвульсивные с вторичной генерализацией, фокальные гипомоторные приступы. Снижен объем активных движений в правых конечностях. Мышечная сила снижена больше в правых конечностях до 4 баллов. Голову держит, переворачивается, стоит на четвереньках, сидит, стоит и делает несколько шагов у опоры. Дифференцировка на «свой-чужие» сохранена. Лепет, пытается повторять слова. Улыбается на обращенную речь, реагирует на интонацию голоса. Интересуется игрушками.

По данным видео-ЭЭГ регистрируется эпилептиформная активность в лобно-центрально-височной области. Во сне зарегистрирован единичный комплекс пик-медленная волна в левой лобно-височной области. МРТ головного мозга – гипоплазия мозолистого тела, фокальная кортикальная дисплазия левой лобной области.

При проведении молекулярно-генетического исследования выявлен ранее не описанный вариант

нуклеотидной последовательности в 48 экзоне гена *DOCK7* (chr1:62923335G>A, rs753509954) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 2074 позиции белка (p.Pro2074Leu).

По литературе описаны только 3 пациента с ранней эпилептической энцефалопатией, тип 23 (OMIM: #615859) с компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *DOCK7* на хромосоме 1p31.

В 2014 г. Perrault et al. описал 3 девочек (возраст от 5 до 10 лет) с ранней ЭЭ, рожденных от 2 неродственных браков. В первые месяцы жизни у всех девочек наблюдались фармакорезистентные судороги, отставание в психомоторном, речевом развитии и кортикальное нарушение зрения или слепота [8]. ЭЭГ во всех случаях показала мультифокальную эпилептическую активность. Фенотипические особенности включали: низкая линия роста волос, телекант и широкая переносица, утолщенные брови, синофриз, длинные ресницы, энофтальмия, короткий фильтр, полные губы и измененная форма ушей. МРТ головного мозга показало аномально выраженную понтобульбарную борозду с мягкой гипоплазией моста, истончение мозолистого тела и атрофию белого и серого вещества в затылочной области. Perrault et al. (2014) идентифицировал 4 различные гетерозиготные нонсенс-мутации (приводящие к потере функции белка) в гене *DOCK7* [8]. Поскольку ген *DOCK7* играет важную роль в нейрогенезе, регуляции полярности нейронов и развитии ГАМКергических нейронов, нарушение функции *DOCK7* может привести к патологии нервной системы, что наблюдается у данных пациентов, а также может объяснить клиническую картину и у наших пациентов.

Принимая во внимание, что данный тип ЭЭ наследуется аутосомно-рецессивно и в наших случаях были обнаружены только по 1 мутации в гетерозиготном состоянии в гене у каждого пациента, можно предполагать наличие второй мутации в интроне либо микроделеции в локусе на хромосоме, захватывающем ген *DOCK7*.

Оба описанных пациента требуют дальнейшего обследования: проведения хромосомного микроматричного анализа с целью поиска микроперестроек хромосомы и полногеномного секвенирования.

Клиническая картина у пациентов с функционально разными мутациями в гене *CNTNAP2* также отличалась. У пациента с нонсенс-мутацией фенотипические проявления были более выраженными (мультифокальная эпилепсия, тетрапарез, отставание

в моторном и психоречевом развитии), чем у пациента с миссенс-мутацией (фокальная эпилепсия с последующей медикаментозной ремиссией).

#### **Клинические примеры с выявлением у пациентов мутаций в гене *CNTNAP2***

**Пациент С. (№ 7)**, мальчик, 2 года. Клинический диагноз: Эпилепсия симптоматическая мультифокальная. Смешанный тетрапарез. Задержка психоречевого развития.

Ребенок от IV беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, протеинурии, гестоза. Роды вторые на 41–42-й нед. гестации, слабость родовой деятельности, крупный плод. Масса при рождении 3978 г, длина 53 см, Апгар 8/9.

Дебют заболевания в 6 мес., когда на фоне высокой температуры возникли тонические судороги. Периодически отмечались «застывания» ребенка и вздрагивания. В 8 мес. ребенок перенес ротовирусную инфекцию, после чего появились ежедневные множественные тонические судорожные приступы. В терапию введен препарат вальпроевой кислоты – б/эфекта, на фоне приема топиромата – приступы купированы. До 8 мес. жизни ребенок развивался с темповой задержкой психомоторного развития, после появления судорог отмечается регресс всех навыков (мальчик перестал переворачиваться, следить за предметом, при вертикализации давать опору на ножки).

Характер приступов: тонические судорожные приступы, гипомоторные судорожные приступы, фокальные серийные и одиночные тонические флексорные симметричные и асимметричные эпилептические спазмы.

Фенотипические особенности: микроцефалия, диффузная мышечная гипотония с патологическими дискинезиями, миоклонии мышц, отсутствие реакции на окружающих, астазия, афазия. Неэпилептический миоклонус – крайне редко. Моторное развитие: при тракции за руки не группируется, лежа на животе опоры на предплечья нет, голову не держит, не переворачивается, не сидит, не ползает, при вертикализации опоры на стопы нет. Психическая сфера: гуления и лепета нет, не улыбается, в эмоциональный контакт не вступает. Кариотип 46, XY. ТМС без патологии.

По данным видео-ЭЭГ мультифокальная эпилептиформная активность. МРТ головного мозга – субатрофия больших полушарий головного мозга.

Выявлен ранее не описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *CNTNAP2* (chr7:148112703A>TAG) в гетерозиготном состоянии, приводящий к появлению стоп-кодона в 1331 позиции белка (p.Le1331X).

**Пациент Т. (№ 8)**, мальчик, 13 лет. Клинический диагноз: Криптогенная фокальная эпилепсия, клиническая ремиссия с октября 2014 г.

Дебют заболевания в возраст 2 лет, когда впервые появились простые фокальные адверсивные приступы с поворотом головы и глаз вправо длительностью до 5 секунд. Достаточно быстро приступы стали сопровождаться потерей постурального тонуса и диффузным мышечным расслаблением. Предчувствуя наступление приступа (чувство легкости, парестезии пальцев кисти), ребенок пытался принять защитную позу или найти опору. Частота указанных приступов около 10 раз в сутки. На фоне АЭП достигнута ремиссия.

В неврологическом статусе: очаговой симптоматики нет, ребенок контактен, адекватен. Речь – фразовая, правильная. По данным видео-ЭЭГ, мультирегиональная эпиактивность правой центрально-височно-затылочной области, левой височной, левой теменной, часто по типу ДЭРД. МРТ головного мозга без структурной патологии

Выявлен ранее описанный у больных вариант нуклеотидной последовательности в гене *CNTNAP2* (chr7:146818170G>C, rs150918383) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 285 позиции белка (p.Gly285Ala).

Ген *CNTNAP2* кодирует трансмембранный контактин-ассоциированно-подобный белок-2, который чаще обнаруживается в миелинизированных аксонах совместно с калиевыми каналами. Возможная роль *CNTNAP2* – участие в локальной дифференциации аксона на отдельные функциональные субдомены.

Мутации в гене *CNTNAP2* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с кортикальной дисплазией – фокальной эпилепсией и Питт-Хопкинс-подобным синдромом (OMIM #610042) [9].

Клиническую картину заболевания мы не можем объяснить выявленной мутацией, поскольку она в гетерозиготном состоянии. Дети нуждаются также в дообследовании с целью поиска второй мутации в гене *CNTNAP2*.

При эпилепсии проведение генотип-фенотипические корреляций представляет собой достаточно

# РЕДКИЕ МУТАЦИИ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ: ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

**Таблица 1.** Клинико-генетическая характеристика пациентов с эпилепсией

Пациент	Пол	Возраст на момент осмотра	Начало судорог	Тип судорог	ЗПМР и ЗПРР	ЭЭГ	МРТ	Ген/мутация	Эффективность терапии
1	М	1 г 8 мес	7 мес	Миоклонически-атонические приступы	+	Диффузная эпилептиформная активность	Без патологии	<i>DOCK7</i> с.1872-8G>T	Б/эффекта
2	М	1 г 4 мес	3 мес	Фокальные правосторонние гемиконвульсивные с вторичной генерализацией	+	Эпилептиформная активность в лобно-центрально-височной области	Гипоплазия мозолистого тела, фокальная кортикальная дисплазия левой лобной области	<i>DOCK7</i> р.Р102074Leu	Положительный эффект АЭП
3	Ж	9 лет	3 мес	Атонические приступы	+	Региональная в правой центрально-височно-теменной области	Гипоплазия лобно-теменных отделов, полимикротрия	<i>HCN1</i> р. Ser403Leu	Положительный эффект АЭП
4	Ж	1 г 4 мес	6 мес	Аксиальные тонические спазмы	+	Мультирегиональная эпилептиформная активность	Без патологии	<i>PCDH19</i> р. Ala517Thr	Эффект АЭП не более 25%
5	М	3 г 4 мес	2 г	Фебрильные: во сне замирание с закатыванием глаз, затем симметричные клонические судороги. Афебрильные: во сне замирание, закатывание глаз, затем рвота/уринация	-	Ирритативные диффузные изменения ритмики коры и подкорковых структур. Эпиктивности нет	Без патологии	<i>GRIN2B</i> р. Arg1138Gln	100% эффект АЭП
6	М	11 мес 8 д.	1 мес	Инфантильные спазмы. Асимметричные тонические приступы. Одиночные и серийные миоклонические приступы	+	Мультирегиональная эпилептиформная активность, множественные миоклонии различной степени выраженности	Без патологии	<i>GRIN2B</i> р. Arg1241Trp	50% эффект АЭП
7	М	2 года	6 мес	Тонические судорожные приступы. Гипомоторные судорожные приступы. Фокальные серийные и одиночные тонические флексорные симметричные и асимметричные	+	Мультифокальная эпилептиформная активность	Субатрофия больших полушарий головного мозга, заместительная наружно-внутренняя сообщающаяся гидроцефалия	<i>CNTNAP2</i> р. Ile1331X	50% эффект АЭП

RARE MUTATIONS IN EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY IN CHILDREN:  
GENOTYPE AND PHENOTYPE CORRELATIONS

8	м	13 лет	2 года	Адерсивные с постуральной установкой рук сенсорные (несистемное головокружение)	-	Мультирегиональная эпилептиформная активность в правой центрально-височной затылочной области, левой височной, левой теменной	Без патологий	CNTNAP2 p.Gly285Ala	100% эффект АЭП
9	м	16 лет	6 лет	Фебрильные приступы	-	Эпилептиформной активности не выявлено	Признаки гипоплазии мозжечка. Врожденная киста ЗЧЯ	SCN2A p.Val1287Ileu	100% эффект АЭП
10	м	1 г 5 мес	15 дней жизни	Атонические приступы. Микклонические приступы. Эпилептические тонические спазмы с минимальными моторными проявлениями	+	Региональная эпилептиформная активность в левой теменно-затылочной области. Модифицированная гипсаритмия, с формированием мультирегиональной эпилептиформной активности с преимуществом локализацией в левом полушарии головного мозга	Расширение субархноидальных пространств в лобно-теменно-височных областях	SCN2A	100% эффект АЭП
11	м	3 года	5 мес	Инфантильные спазмы	+	Эпилептиформной активности нет	Корковая атрофия, гипоплазия червя мозжечка	DLGAP2 p.Trp293Met	100% эффект АЭП
12	ж	4 мес	1 сутки жизни	Тонико-клонические судороги, суперрефрактерный эпилептический статус	+	Диффузная эпилептиформная активность	Субатрофия больших полушарий головного мозга. Гипогенезия червя мозжечка. Mega cisterna magna	ALDH7A1 p.Arg82X p.Glu399Gln	АЭП без эффекта. КД с положительным эффектом

трудоемкую задачу [2, 15]. Вследствие сложных корреляций генотипа и фенотипа становится трудной классификация и категоризация этих заболеваний. Показано, что гены, ассоциированные с эпилепсией, могут нести все виды мутаций: от миссенс-мутаций до мутаций сдвига рамки считывания и хромосомных aberrаций и вариаций числа копий, которые объясняют фенотипический полиморфизм, наблюдаемый при данной патологии [16].

В настоящее время на рынке существует множество генетических тестов, которые могут идентифицировать каждую из этих мутаций. Общепризнано, что чем протяженнее мутация, тем тяжелее фенотип [17], но это не всегда верно.

Одной из важных причин нечеткой корреляции генотипа и фенотипа при эпилепсии является то, что большинство из них имеют сложную структуру наследования с вовлечением двух или более генов и влиянием факторов окружающей среды; даже один и тот же тип мутации у двух людей может вызывать болезнь с варибельной степенью тяжести [18]. Например, мутация в гене *KCNQ2* может приводить к доброкачественным семейным судорогам у некоторых новорожденных и тяжелой эпилептической энцефалопатии у других детей [19].

Однако было замечено, что многие четко определенные мутации вызывают характерный фенотип, например, пациенты с синдромом Драве с нонсенс-мутациями в гене *SCN1A* имеют более раннее появление судорог и тяжелое их проявление, чем пациенты с миссенс-мутациями в гене *SCN1A* [18, 20]. Кроме того, было отмечено, что микрохромосомные перестройки с вовлечением гена *SCN1A*

и смежных генов потенциально связаны с дополнительными дисморфическими особенностями у пораженных пациентов [20].

Есть несколько важных моментов, которые врач должен знать при проведении корреляции генотипа и фенотипа в случае эпилепсии [21]:

1. Должен быть четко описан клинический профиль (демография, клинические признаки и симптомы, результаты исследования) пациента;
2. Генетический диагноз, используемая генетическая технология и ее ограничения должны быть понятны врачу;
3. В случае проявления эпилепсии у других родственников пробанда (пациента), должна быть составлена детальная родословная и проведен клинико-генеалогический анализ (не менее трех поколений);
4. Врач должен исключить воздействия возможного фактора окружающей среды, варибельную пенетрантность и мозаицизм.

### Заключение

Выраженная генетическая гетерогенность ранних ЭЭ обуславливает целесообразность и эффективность проведения таргетного экзомного секвенирования для диагностики генетических вариантов с использованием панелей генов, ответственных за возникновение заболеваний, сопровождающихся судорожным синдромом. Описание фенотипических проявлений при выявляемых мутациях позволит клиницистам на ранних стадиях заболевания заподозрить редкие формы наследственной ЭЭ и, возможно, провести коррекцию терапевтических мероприятий.

### Литература

1. Moshé S., Perucca E., Ryvlin P., Tomson T. Epilepsy: New advances. *Lancet*. 2015;385:884–898.
2. Pal D.K., Pong A.W., Chung W.K. Genetic evaluation and counseling for epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:445–453.
3. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:389–399.
4. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., Buchhalter J., Cross J.H., van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T.A., Mathern G.W., Moshé S.L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I.E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51:676–685.
5. Mirza N., Appleton R., Burn S., Carr D., Crooks D., du Plessis D., Duncan R., Farah J.O., Josan V., Miyajima F., Mohanraj R., Shukralla A., Sills G.J., Marson A.G., Pirmohamed M. Identifying the biological pathways underlying human focal epilepsy: From complexity to coherence to centrality. *Hum Mol Genet*. 2015;24:4306–4316.

6. База данных Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM, <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS308350?sort=phenotype>.
7. *Veeramah K.R., Johnstone L., Karafet T.M., Wolf D., Sprissler R., Salogiannis J., Barth-Maron A., Greenberg M.E., Stuhlmann T., Weinert S., Jentsch T.J., Pazzi M., Restifo L.L., Talwar D., Erickson R.P., Hammer M.F.* Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013;54:1270–1278.
8. *Perrault I., Hamdan F.F., Rio M., Capo-Chichi J.-M., Boddaert N., Decarie J.-C., Maranda B., Nabbout R., Sylvain M., Lortie A., Roux P.P., Rossignol E., Gerard X., Barcia G., Berquin P., Munnich A., Rouleau G.A., Kaplan J., Rozet J.-M., Michaud J.L.* Mutations in DOCK7 in individuals with epileptic encephalopathy and cortical blindness. *Am.J. Hum. Genet.* 2014;94:891–897.
9. *Weier C., de Jong E.K., Zweier M., Orrico A., Ousager L.B., Collins A.L., Bijlsma E.K., Oortveld M.A. W., Ekici A.B., Reis A., Schenck A., Rauch A.* CNTNAP2 and NRXN1 are mutated in autosomal-recessive Pitt-Hopkins-like mental retardation and determine the level of a common synaptic protein in Drosophila. *Am.J. Hum. Genet.* 2009;85: 655–666.
10. *Lemke J.R., Hendrickx R., Geider K., Laube B., Schwake M., Harvey R.J., James V.M., Pepler A., Steiner I., Hortnagel K., Neidhardt J., Ruf S., Wolff M., Bartholdi D., Caraballo R., Platzer K., Suls A., De Jonghe P., Biskup S., Weckhuysen S.* GRIN2B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. *Ann. Neurol.* 2014;75: 147–154.
11. *Nava C., Dalle C., Rastetter A., Striano P., de Kovel C.G. F., Nabbout R., Cances C., Ville D., Brilstra E.H., Gobbi G., Raffo E., Bouteiller D. and 26 others.* De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nature Genet.* 2014;46: 640–645.
12. *Hynes K., Tarpey P., Dibbens L.M., Bayly M.A., Berkovic S.F., Smith R., Al Raisi Z., Turner S.J., Brown N.J., Desai T.D., Haan E., Turner G., Christodoulou J., Leonard H., Gill D., Stratton M.R., Gecz J., Scheffer I.E.* Epilepsy and mental retardation limited to females with PCDH19 mutations can present de novo or in single generation families. *J. Med. Genet.* 2010;47: 211–216.
13. *Chien W., Gau S., Liao H., Chiu Y., Wu Y., Huang Y., Tsai W., Tsai H., Chen C.* Deep exon resequencing of DLGAP2 as a candidate gene of autism spectrum disorders *Mol Autism.* 2013; 4: 26.
14. *Jagadeesh S., Suresh B., Murugan V., Suresh S., Salomans G., Struys E., Jacobs C.* Pyridoxine-dependent epilepsy owing to antiquitin deficiency--mutation in the ALDH7A1 gene. *Paediatr Int Child Health.* 2013;33 (2):113–115.
15. *Thomas R.H., Berkovic S.F.* The hidden genetics of epilepsy – A clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:283–292.
16. *Loeb J.A.* Identifying targets for preventing epilepsy using systems biology. *Neurosci Lett.* 2011;497:205–212.
17. *Lemke J.R., Riesch E., Scheurenbrand T., Schubach M., Wilhelm C., Steiner I., Hansen J., Courage C., Gallati S., Bürki S., Strozzi S., Simonetti B.G., Grunt S., Steinlin M., Alber M., Wolff M., Klopstock T., Prott E.C., Lorenz R., Spaich C., Rona S., Lakshminarasimhan M., Kröll J., Dorn T., Krämer G., Synofzik M., Becker F., Weber Y.G., Lerche H., Böhm D., Biskup S.* Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia.* 2012;53:1387–1398.
18. *Marini C., Scheffer I.E., Nabbout R., Mei D., Cox K., Dibbens L.M., McMahon J. M., Iona X., Carpintero R.S., Elia M., Cilio M.R., Specchio N., Giordano L., Striano P., Gennaro E., Cross J.H., Kivity S., Neufeld M.Y., Afawi Z., Andermann E., Keene D., Dulac O., Zara F., Berkovic S.F., Guerrini R., Mulley J.C.* SCN1A duplications and deletions detected in Dravet syndrome: Implications for molecular diagnosis. *Epilepsia.* 2009;50:1670–1678.
19. *Weckhuysen S., Mandelstam S., Suls A., Audenaert D., Deconinck T., Claes L.R., Deprez L., Smets K., Hristova D., Yordanova I., Jordanova A., Ceulemans B., Jansen A., Hasaerts D., Roelens F., Lagae L., Yendle S., Stanley T., Heron S.E., Mulley J.C., Berkovic S.F., Scheffer I.E., de Jonghe P.* KCNQ2 encephalopathy: Emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2012;71:15–25.
20. *Hirose S., Scheffer I.E., Marini C., De Jonghe P., Andermann E., Goldman A.M., Kauffman M., Tan N.C., Lowenstein D.H., Sisodiya S.M., Ottman R., Berkovic S.F.* Genetics Commission of the International League Against Epilepsy. SCN1A testing for epilepsy: Application in clinical practice. *Epilepsia.* 2013;54:946–952.
21. *Vikas Dhiman.* Molecular Genetics of Epilepsy: A Clinician’s Perspective. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017; 20 (2): 96–102.

**Авторы**

<i>КОЖАНОВА Татьяна Викторовна</i>	К. м. н., врач – лабораторный генетик, генетическая лаборатория, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38. E-mail: vkozhanov@bk.ru
<i>ЖИЛИНА Светлана Сергеевна</i>	К. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник группы генетических исследований, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38. E-mail: szhylina@mail.ru
<i>МЕЩЕРЯКОВА Татьяна Ивановна</i>	К. м. н., врач-генетик, заведующая генетической лабораторией, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38. E-mail: ivanovna-76@mail.ru
<i>АНАНЬЕВА Татьяна Владиславовна</i>	Детский врач-невролог, психоневрологическое отделение, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>ЛУКЪЯНОВА Екатерина Геннадьевна</i>	Детский врач-невролог, психоневрологическое отделение, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>СУШКО Лилия Марленовна</i>	Детский врач-невролог, психоневрологическое отделение, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>ПРОКОПЬЕВА Наталья Павловна</i>	Детский врач-невролог, психоневрологическое отделение, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>КАРПИН Станислав Леонидович</i>	Детский врач-невролог, психоневрологическое отделение, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>ОСИПОВА Карина Вартаповна</i>	К. м. н., детский невролог-эпилептолог, врач высшей категории, заведующая психоневрологическим отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38
<i>АЙВАЗЯН Сергей Оганесович</i>	К. м. н., детский невролог-эпилептолог, врач высшей категории, научный руководитель группы резистентных форм эпилепсии, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38

<i>БРЮХАНОВА Наталья Олеговна</i>	Врач-генетик Московского центра неонатального скрининга, ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ». 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9
<i>КАНИВЕЦ Илья Вячеславович</i>	Врач-генетик, руководитель направления «Генетика», ООО «Геномед», г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, корпус 5
<i>КОНОВАЛОВ Федор Андреевич</i>	К.б.н., заместитель директора ООО «Геномед» по науке, ООО «Геномед», г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, корпус 5
<i>ТОЛМАЧЕВА Екатерина Ричердовна</i>	Биоинформатик, ООО «Геномед», г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, корпус 5
<i>ПРИТЫКО Андрей Георгиевич</i>	Д. м. н., профессор, академик РАЕН, Заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, ул. Авиаторов, 38