

Врожденные церебральные параличи, сопровождающиеся эпилепсией: клинико-генетические сопоставления

Н.В. Чебаненко¹, П.Л. Соколов², А.Г. Притыко²

¹Кафедра неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119620 Москва, ул. Авиаторов, 38

Контакты: Павел Леонидович Соколов psok.sci@gmail.com

Введение. Проблематика врожденных церебральных параличей (ЦП) актуальна из-за ограниченных возможностей восстановительного лечения и социальной адаптации таких пациентов. Генетические аспекты патогенеза заболевания активно изучаются. Часто ЦП сопровождаются эпилепсией, которой свойственна рефрактерность.

Цель исследования – проведение анализа клинических, генетических и нейровизуализационных аспектов данной патологии у пациентов с ЦП.

Материалы и методы. В исследование включено 136 пациентов с ЦП. Генетические исследования проводились на материале венозной крови методами NGS и трио по Сэнгеру. Распределение генов производилось по группам детерминант.

Результаты. У 136 пациентов выявлен 91 случай патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах. Наибольшее число патогенных вариантов в генах было обнаружено в детерминантных группах CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета), ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны), CMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации), NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов). Распределение генов по степени моторного дефицита было специфичным: во всех группах, кроме генов каналопатий (ENM), каждой степени моторного дефицита соответствовали определенные гены. В группе ENM такая специфичность проявлялась лишь отчасти. Наибольшее число случаев аномалий строения головного мозга было выявлено в группах CMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации), CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета) и ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны). Наибольшей резистентностью эпилепсии отличалась группа RMF (регуляция функций митохондриального аппарата). В случаях из группы с генами каналопатии (ENM) эпилептический процесс был не самым рефрактерным.

Выводы. По вкладу в патогенез ЦП с эпилепсией допустимо распределение детерминант на обеспечение возбудимости и проводимости нервной ткани (ENM и NTS), регуляцию процессов нейроонтогенеза (NOG и CMTR) и предопределение ферментативных дефектов, приводящих к болезням накопления (GSD). Детерминанта ENM ответственна как за формирование моторного дефицита, так и за формирование эпилептического процесса. При этом влияние ее на моторный дефицит неспецифично, а степень рефрактерности эпилептического процесса в большей степени определяет детерминанта регуляции функции митохондриального аппарата.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, генетика, эпилепсия

Для цитирования: Чебаненко Н.В., Соколов П.Л., Притыко А.Г. Врожденные церебральные параличи, сопровождающиеся эпилепсией: клинико-генетические сопоставления. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):43–54. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-43-54

Congenital cerebral palsy with epilepsy: clinical and genetic comparisons

N.V. Chebanenko¹, P.L. Sokolov², A.G. Prityko²

¹Department of Pediatric Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 build. 1, Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky, Department of Healthcare of Moscow; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia

Contacts: Pavel Leonidovich Sokolov psok.sci@gmail.com

Background. The problem of congenital cerebral palsy (CP) is relevant due to the limited complexity of habilitation and social adaptation of such patients. The genetic aspects of the pathogenesis of the disease are being actively studied. CP is often accompanied by epilepsy, which is characterized by refractoriness.

Aim. To analyze the clinical, genetic and neuroimaging aspects of this pathology in CP patients.

Materials and methods. The study included 136 patients with CP. Genetic studies were carried out on venous blood material using NGS and Sanger trio methods. The distribution of genes into groups of determinants was carried out.

Results. In 136 patients, 91 genes with pathogenic variants were found. There were more of them in the determinant groups CS (regulation of cytoskeleton formation and functioning), ENM (regulation of neuronal membrane excitability), CMTR (control of chromatin modifications, transcription and replication processes), NTS (regulation of neurotransmitter metabolism and synapse functioning). The distribution of genes according to the degree of motor deficiency was specific: in all groups, except for canalopathy genes (ENM): certain genes corresponded to each degree of motor deficiency. This specificity was less pronounced in the ENM group. The largest number of cases of abnormalities in the structure of the brain was in the CMTR (control of chromatin modifications, transcription and replication processes), CS (regulation of the formation and functioning of the cytoskeleton) and ENM (regulation of the excitability of the neuronal membrane) groups. The RMF group (regulation of the functions of the mitochondrial apparatus) was characterized by the highest resistance to epilepsy. In cases from the group with the canalopathy genes (ENM), the epileptic process was not the most refractory.

Conclusions. According to the contribution to the pathogenesis of CP with epilepsy, the distribution of determinants for the provision of excitability and conduction of the nervous tissue (ENM and NTS), the regulation of neuroontogenesis processes (NOG and CMTR), and the predetermination of enzymatic defects leading to storage diseases (GSD) are permissible. The determinant ENM is responsible for both the formation of motor deficits and the formation of the epileptic process. At the same time, its influence on motor deficit is nonspecific, and the degree of refractoriness of the epileptic process largely determines the determinant of mitochondrial function regulation.

Keywords: congenital cerebral palsy, epilepsy, refractoriness, genes, determinations

For citation: Chebanenko N.V., Sokolov P.L., Prityko A.G. Congenital cerebral palsy with epilepsy: clinical and genetic comparisons. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):43–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-43-54

Введение

Проблема церебрального паралича (ЦП) не теряет своей актуальности. Причина состоит в выраженности двигательных и психических расстройств, а также в отсутствии (как минимум) тенденции к снижению заболеваемости. В фенотипе ЦП двигательные и когнитивные нарушения часто сочетаются с эпилепсией [1].

Традиционно причинами развития заболевания считаются гипоксия-ишемия, интоксикация матери и плода, а также родовая травма. Однако около 30 % случаев ЦП с эпилепсией нельзя объяснить влиянием этих факторов. Поэтому в последние годы интенсивно проводятся генетические исследования [27].

Число генов, связанных с развитием фенотипа ЦП, постоянно растет. Уже делались попытки классифицировать эти гены в соответствии с определяемым ферментом и процессом функционирования клетки. G. McMichael и соавт. идентифицировали такие направления действия ассоциированных генов, как навигация по аксонам, участие во внутрисинаптических взаимодействиях белков и участие в синаптической передаче [17].

У пациентов с ЦП наблюдаются практически все типы эпилептических приступов, причем наиболее часто — сложные парциальные и вторично-генерализованные. Часто встречаются синдромы Веста и Леннокса—Гасто [9, 10]. Эпилептические приступы у таких пациентов имеют тенденцию к более раннему началу и часто появляются у детей с ЦП и умственной отсталостью. Как правило, они протекают тем тяжелее, чем более выражен неврологический и ментальный дефицит [21].

Эпилепсия у больных с выраженными врожденными поражениями головного мозга часто укладывается в картину уже описанных нозологических форм, тем не менее первичность или вторичность эпилептического процесса при врожденных ЦП по настоящее время активно дискутируется [8].

В последние годы генетическая эпилепсия изучается особенно интенсивно [3, 6, 7, 11, 12, 15]. Особое внимание уделяется эпилепсии, вызванной нарушением возбудимости нейрональной мембраны вследствие каналопатий [19, 21, 30]. Для этой патологии характерны фармакорезистентность и высокая степень потребности в полипрагмазии антиконвульсантами [17, 19, 26, 27, 30].

Целью настоящей работы было изучение генетических аномалий у пациентов с врожденными ЦП, страдающих эпилепсией.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Проанализировать спектр генетических аномалий с использованием классификации по признаку детерминанты.
2. Выявить закономерности распределения детерминант (и генов) в зависимости от фенотипа заболевания.
3. Выявить закономерности распределения детерминант (и генов) в зависимости от клинических проявлений эпилептического процесса.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 373 пациента с ЦП и эпилепсией в возрасте от 1 до 17 лет. Генетические мутации были подтверждены методом NGS у 136 (36,5 %) пациентов, среди них 84 (61,8 %) мальчика и 52 (38,2 %) девочки. Обращает на себя внимание значительное преобладание мальчиков. В возрасте 1–3 года было обследовано 18 детей (мальчиков – 10, девочек – 8), 4–5 лет – 28 детей (мальчиков – 17, девочек – 11), 6–8 лет – 41 ребенок (мальчиков – 28, девочек – 13), 9–14 лет – 32 ребенка (мальчиков – 18, девочек – 14), 15–17 лет – 17 детей (мальчиков – 11, девочек – 6).

Выявлены 3 группы эпилептических синдромов: фокальная структурная эпилепсия (ФСЭ) – 37 (27,2 %) пациентов, фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефлограмме (ЭЭГ) (ФЭДСИМ-ДЭПД) – 41 (30,1 %), эпилептические энцефалопатии (ЭЭ) – 58 (42,7 %) детей. Со спастическим ЦП были 55 (40,4 %) детей, с дискинетической и гиперкинетической формами – 31 (22,8 %), с атаксией и гипотонией – 50 (36,8 %) (классификация ЦП, С.Р. Panteliadis и Р. Korinthenberg, 2005).

Пациенты проходили плановое обследование, включающее оценку неврологического статуса; степень нарушения глобальных двигательных функций оценивалась

по шкале GMFSC (Gross Motor Function Classification System). Диагностика типов эпилептических приступов, форм эпилепсии и эпилептических синдромов основывалась на классификации электроклинических синдромов и других форм эпилепсии, представленной Международной противоэпилептической лигой (ILAE), операционной классификации типов приступов 2017 г. и классификации эпилепсий 2017 г.

Всем пациентам проводились видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) (включая видеомониторинг ЭЭГ сна) и магнитно-резонансная томография головного мозга. Электроэнцефалографические исследования выполнены на ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН-131-03» 11-й модификации (ООО «Медиком МТД», Россия), «Нейроскоп 6.1.508» («Биола», Россия).

Патогенные варианты нуклеотидной последовательности подтверждены методами NGS и трио по Сэнгеру у пробанда и его биологических родителей. Источником материала была венозная кровь пациентов. Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов QIAGEN (США) в соответствии с протоколом производителя. Массовое параллельное секвенирование выполняли с использованием секвенатора Illumina NextSeq500. Обработку данных проводили по запатентованному алгоритму, который включает выравнивание по эталонной последовательности, подборку и аннотацию вариантов. Определение клинической значимости вариантов выполняли с учетом рекомендаций «Руководства по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (редакция 2018 г., версия 2)» и соответствия фенотипа пациента признакам заболевания, связанного с геном, в котором был обнаружен патогенный вариант.

Гены, патогенные варианты в которых были выявлены в процессе обследования, распределялись по группам в соответствии с детерминируемыми признаками (табл. 1).

Главным критерием отнесения к той или иной группе был основной детерминируемый признак. При наличии нескольких детерминируемых признаков

Таблица 1. Группировка генов по принципу детерминируемых функций

Table 1. Grouping of genes according to the principle of determinants

Группа генов Group of genes	Детерминанта Determinable features
GASM	Общие аспекты регуляции обмена веществ в клетке General aspects of the regulation of cell metabolism
GSD	Регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления Regulation of processes, the disorder of which leads to the formation of storage diseases
RMF	Регуляция функции митохондрий Regulation of mitochondrial function

Окончание табл. 1
End of table 1

Группа генов Group of genes	Детерминанта Determinable features
CT	Регуляция толерантности клетки к внешним воздействиям (гипоксии, ишемии, экзогенной интоксикации и т.д.) Regulation of cell tolerance to external influences (hypoxia, ischemia, exogenous intoxication, etc.)
CS	Регуляция образования и функционирования цитоскелета Regulation of the formation and functioning of the cytoskeleton
NOG	Регуляция нейроонтогенеза (нейрональной миграции, спрутинга, синаптогенеза, миелинизации и апоптоза) Regulation of neuroontogenesis (neuronal migration, sprouting, synaptogenesis, myelination and apoptosis)
GC	Регуляция внутриклеточного транспорта и секреции (функционирования комплекса Гольджи) Regulation of intracellular transport and secretion (functioning of the Golgi complex)
ECM	Регуляция транспорта через наружную мембрану клетки Regulation of transport across the external membrane of the cell
ENM	Регуляция возбудимости нейрональной мембраны (функции ионных каналов) Regulation of the excitability of the neuronal membrane (function of ion channels)
RPS	Регуляция рибосомального белкового синтеза Regulation of ribosomal protein synthesis
NTS	Регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов Regulation of the exchange of neurotransmitters and the functioning of synapses
IOG	Регуляция иммунитета и онкогенеза Regulation of immunity and oncogenesis
CMTR	Управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации Control of chromatin modifications, transcription and replication processes

(плейотропии) в качестве основного избирался тот, который оказал определяющее влияние на фенотип в конкретном случае.

1. Распределение случаев церебральных параличей, сопровождающихся эпилепсией, по группам детерминант. У 136 пациентов, страдающих ЦП с эпилепсией, выявлен 91 ген с патогенными вариантами (табл. 2).

При анализе частоты представленности основных групп генов, в которых были обнаружены мутации, наибольшее число случаев было отнесено к детерминантным группам CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета) — 18 (13,2 %), ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны) — 28 (20,5 %), CMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации) — 20 (14,7 %). Более 10 % — 14 пациентов — включено в группу NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов), 12 (8,8 %) пациентов было отнесено к группе GSD (регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления), 11 — к группе GC (регуляция внутриклеточного транспорта и секреции (функционирования комплекса Гольджи)). По 8 пациентов было отнесено

к группам RMF (регуляция функции митохондрий) и NOG (регуляция процессов нейроонтогенеза). По 6 пациентов было в группах GASM (общие аспекты регуляции обмена веществ в клетке) и ECM. Три (2,2 %) пациента были включены в группу IOG (регуляция иммунитета и онкогенеза). По 1 пациенту было отнесено в группы CT (регуляция толерантности клетки к внешним воздействиям) и RPS (регуляция белкового синтеза на рибосомах).

Таким образом, заведомо больший вклад в формирование фенотипа ЦП с эпилепсией вносили гены, детерминирующие управление модификациями хроматина, транскрипции и репликации (CMTR), гены, детерминирующие образование и функционирование цитоскелета (CS), и так называемые гены каналопатий (ENM).

В несколько меньшей степени были ассоциированы с патогенезом ЦП гены групп NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов), GSD (регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления), GC (регуляция внутриклеточного транспорта и секреции (функционирования комплекса Гольджи)),

Таблица 2. Распределение генов по группам и по уровням GMFCS
Table 2. Distribution of genes by groups of determinants and by levels of GMFCS

Группа генов Group GMFCS	GASM	GSD	RMF	CT	CS	NOG	GC	ECM	ENM	RPS	NTS	IOG	CMTR
GMFCS-1 (n = 34)		PTS, MUT, PAH, PANK2, GLDC (n = 2)	DHTKD1, DNA2	–	DYNC1H1 (n = 2)	RELN	RUFY2	ABCB11, SLC2A1 (GLUT 1)	KCNAL, KCNIT1, SCN1A (n = 2), ATPIA3, TRPM6	HCFC1	GRIN2A (n = 2), CPA6 (n = 2), SYNGAP1 (n = 4)	PRFI	MYB, TAF4B, FMRP, ATRX, CHD2, KMT2D, NIPBL
GMFCS-2 (n = 12)	ADSL	–	FASTKD2	–	PAK1	–	REEP2, PACSI	SLC2A1 (GLUT 1)	CACNA1A, (SCN1A)	–	OFD1, STX1B	–	ARID1B
GMFCS-3 (n = 19)	–	MVK	–	–	PCDH19	–	–	PIGG	KDM6A, KCNCL, KCN3A, SCN1A, SCN8A, ATPIA3, KCNO2, HCN1 (n = 2)	–	GABRG2, GABRD	VHL	PURA (n = 2), KMT2D, PPP3CA
GMFCS-4 (n = 20)	–	–	MT-CO1, NDUFS8 (n = 2)	–	TUBB4A (n = 2), LAMA2 (n = 3), CEP41	–	NPCI (n = 2), MAN1B1	–	ATPIA3, KCNO2 (n = 2), SCN1A (n = 2), ATPIA3	–	GABRB3, STXBPI	PRFI	ARID1B
GMFCS-5 (n = 51)	AMT (n = 3), PHGDH	PTI (n = 2), SGSH, ATP7B (n = 2)	RARS2	PNKP	NEB (n = 2), SPEG (n = 2), FLNA (n = 3), SPTAN1	DHCR7, USP9X (n = 3), DNMIL, CDKL5, WWOX	ST3GAL5 (n = 3), KIF1A, DENND4 (n = 2)	PIGA (n = 2)	SCN4A, SCN2A (n = 3)	–	GABRA1, SLC25A22 (n = 2)	–	IARS (n = 2), CHDI, TSEN54, TSC2, NSD1, ARX
Число генов, n Number of genes, n (n = 91)	3	9	6	1	10	6	7	4	14	1	11	2	17
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%) (n = 136)	6 (4,4)	12 (8,8)	8 (5,8)	1 (0,7)	18 (13,2)	8 (5,8)	11 (8,0)	6 (4,4)	28 (20,5)	1 (0,7)	14 (10,3)	3 (2,2)	20 (14,7)

NOG (регуляция процессов нейроонтогенеза), RMF (регуляция функции митохондрий).

Соответственно, при ЦП с эпилепсией в наибольшей степени определяют формирование фенотипа поражения мозговой ткани и изменяют функционирование нейрона такие процессы, как нарушения в обеспечении клеточного деления, адаптационной способности генома и внутреннего обмена в клетке. Влияние этих процессов на формирование тяжелого поражения мозга не является неожиданным, в отличие от такого участия генов каналопатий.

2. Ассоциации генных детерминант с выраженностью моторного дефицита. Гены в каждой группе детерминант были распределены по степени тяжести моторного дефицита в баллах по шкале GMFCS (табл. 2).

При анализе группировки генов по признаку детерминируемых функций в зависимости от тяжести моторного дефицита в группах GASM, GSD, RMF, CT, CS, NOG, GC распределение генов по степени тяжести моторного дефицита было строго специфичным, т.е. ни в одной из категорий GMFCS гены не повторялись. К примеру, при GMFCS-1 в группе CS (регуляция функции цитоскелета) отмечались аномалии в гене *DYNC1H1*, при GMFCS-2 — *PAK1*, при GMFCS-3 — *PCDH19*, при GMFCS-4 — *TUBB4A*, *LAMA2*, *LAMA2*, *CEP41*, при GMFCS-5 — *NEB*, *SPEG*, *SPEG*, *TUBB4A*, *FLNA*, *SPTAN1*. Аналогичная картина специфичности генов в ассоциации их со степенью моторного дефицита наблюдалась и в остальных упомянутых группах.

Распределение генов по степени тяжести двигательных расстройств в группе ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны) строгой специфичностью не отличалось: аномалии гена *SCN1A* встречались у больных моторным дефицитом GMFCS-1, GMFCS-2, GMFCS-3 и GMFCS-4, аномалии гена *ATP1A3* — при GMFCS-1 и GMFCS-3, аномалии гена *KCNO2* — при GMFCS-3 и GMFCS-5. Специфичными оказались гены: *KCNT1* и *TRPM6* — для GMFCS-1, *KDM6A* — для GMFCS-3, *SCN4A* и *SCN2A* — для GMFCS-5. В группе ECM (регуляция транспорта через наружную мембрану клетки) аномалии гена *SLC2A1* (GLUT1) встречались при легкой степени моторного дефицита — GMFCS-1 и -2.

Особенности распределения отмечены не только для отдельных генов, но и для их семейств. Так, в группе ECM (регуляция транспорта через наружную мембрану клетки) гены семейства PIG встречались при GMFCS-3 (*PIGG*) и GMFCS-5 (*PIGA*). В группе NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов) аномалии генов семейства GABR наблюдались при GMFCS-3 (*GABRG2* и *GABRD*), GMFCS-4 (*GABRB3*) и GMFCS-5 (*GABRA1*).

Таким образом, для большинства детерминант-групп распределение генов по степеням моторного

дефицита было специфичным, при этом правило специфичности не распространялось на детерминанту ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны) и в меньшей степени распространялось на детерминанту ECM (регуляция транспорта через наружную мембрану клетки).

3. Ассоциации генных детерминант с аномалиями строения головного мозга. Структурные изменения головного мозга наблюдались у 67 (49,3 %) пациентов с ЦП с эпилепсией, пороки мозга — у 51 (37,5 %) (табл. 3). Мы включали в анализ все структурные изменения независимо от того, трактовались они как пороки либо как последствия, к примеру, гипоксически-ишемического либо инфекционного поражения. Целью было изучение закономерностей распределения всех структурных аномалий. Кроме того, мы исходили из предположения о том, что далеко не всегда какая-то структурная аномалия, даже если она имеет признаки того или иного патогенетического воздействия, напрямую обусловлена именно им.

Из аномалий развития были представлены: микроцефалия — у 18 пациентов, гипоплазия мозжечка — у 9, фокальная корковая дисплазия — у 3, проявления перивентрикулярной лейкопатии — у 2, также у 2 пациентов были выявлены гипоплазия червя мозжечка и ретроцеребеллярная киста. Два пациента имели гипогенезию мозолистого тела. Гетеротопию серого вещества обнаружили у 2 пациентов, перивентрикулярную гетеротопию, глиоз, подкорковую атрофию в теменно-затылочных областях, полимикрогирию, макроцефалию, корковую гетеротопию — в 1 случае.

Из 67 случаев аномалий развития головного мозга они имели характер пороков развития в 51 (76,1 %) случае, и едва ли не каждый 2-й из них — 29 (43,3 %) — сопровождался пороками развития внутренних органов. Только одно это говорит о том, что тактика анализа всей совокупности структурных изменений была избрана обоснованно.

Наибольшее число случаев — 17 (25,45 %) — аномалий строения головного мозга было выявлено в группе CMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации). По 13 случаев — в группах CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета) и ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны). В группе NOG (регуляция нейроонтогенеза) было отмечено 7 случаев. Интересен тот факт, что во всех перечисленных категориях в большинстве своем имевшиеся аномалии были отнесены к числу пороков развития, что позволяет признать их природу первично-дизонтогенетической.

К похожим выводам приводит и анализ сочетания пороков развития головного мозга с пороками развития внутренних органов. Такого рода сочетание было выявлено в 11 (64,7 %) из 17 случаев в группе CMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации), чуть менее чем в половине

Таблица 3. Структурные изменения и пороки развития головного мозга у 136 пациентов с церебральным параличом и эпилепсией
Table 3. Brain structure changes, brain malformations and somatic malformations in 136 patients with cerebral palsy and epilepsy

Группа генов Group of genes	Структурные изменения головного мозга Brain structure changes		Пороки развития мозга Brain malformation		Пороки внутренних органов Somatic malformation	
	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Доля пациентов, % Proportion of patients, %	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Доля пациентов, % Proportion of patients, %	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
GASM	1	0,7	0	0	1	0,7
GSD	3	2,1	1	0,7	0	0
RMF	2	1,4	1	0,7	0	0
CN	1	0,7	0	0	0	0
CS	13	9,6	11	8	5	3,7
NOG	7	5,1	6	4,4	3	2,1
GC	4	2,9	3	2,1	2	1,4
ECM	3	2,1	2	1,4	2	1,4
ENM	13	9,6	9	6,7	2	1,4
RPS	1	0,7	0	0	1	0,7
NTS	1	0,7	0	0	1	0,7
IOG	1	0,7	1	0,7	1	0,7
CMTR	17	12,5	17	12,5	11	8
<i>Всего</i> <i>Total</i>	67	100	51	100	29	100

случаев (5 из 11, 45,5 %) в группе CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета), в половине случаев в группе NOG (регуляция нейронотогенеза), в 2 случаях в группе GC (регуляция функционирования комплекса Гольджи). Данное правило не распространялось на группу ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны), в которой пороками развития внутренних органов сопровождалась лишь 2 (22,2 %) из 9 случаев пороков мозга.

Нами вычислен коэффициент корреляции пороков в зависимости от группы генов-детерминант. Очень высокая прямая корреляционная зависимость ($r = 0,92$) была в группах «пороки развития головного мозга» и «пороки внутренних органов». Коэффициент корреляции «структурных изменений головного мозга» и «пороков внутренних органов» получился также высоким ($r = 0,84$). Таким образом, выделены группы детерминант, которые наиболее часто обуславливают одновременно как пороки головного мозга, так и внутренних органов.

4. Фенотип ЦП с эпилепсией и группы генов-детерминант. Дебют эпилептических приступов у наших пациентов наблюдался в диапазоне с первых часов жизни до 4 лет. Дебют эпилепсии до 1 года отмечен у 70 (63,3 %) детей, в возрасте от 1 года до 2 лет — у 14 (10,3 %), с 2 до 3 лет — у 6 (4,4 %), с 3 до 4 лет — у 13 (9,5 %), в 4 года — у 8 (5,9 %) детей. Семиотика и синдромология в зависимости от групп генов-детерминант представлены в табл. 4.

Анализ групп эпилептических синдромов при ЦП показал, что преобладало число пациентов с ЭЭ (58 (42,7 %) случаев). У них выявлены мутации в 43 генах. Группа ЭЭ наиболее часто была представлена группами генов каналопатий (ENM): *SCN1A*, *SCN1A*, *SCN8A*, *KCNQ2*, *KCNQ2*, *KCNT1*, *KDM6A*, *HCN1*, *KCNC1* — у 17 (12,5 %) пациентов.

Наибольшее число случаев — 28 (20,6 %) — было представлено в группе детерминант ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны); 20 (14,7 %) —

Таблица 4. Гены-детерминанты, ассоциированные с формированием фенотипов церебрального паралича в сочетании с эпилепсией

Table 4. Genes associated with the formation of phenotypes of cerebral palsy with epilepsy

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Типы приступов Types of seizures	Эпилептические синдромы Epileptic syndromes	Изменения на электроэнцефалограмме Electroencephalogram changes
GASM	6	ГСП, эпилептические спазмы, миоклонически-атонические, атипичные абсансы, ВГСП, фокальные клонические левосторонние GCS, epileptic spasms, myoclonic- atonic, atypical absences, SGCS, left-sided focal clonic	Синдром Дозе, ЭЭ, фебрильно-провоцируемые судороги Dooze syndrome, EE, febrile-induced seizures	Мультифокальная и диффузная эпилептиформная активность Multifocal and diffuse epileptiform activity
GSD	12	Тонические, эпилептические спазмы, ГСП Tonic, epileptic spasms, GCS	Метаболическая эпилепсия, ЭЭ, фебрильно-провоцируемые судороги Metabolic epilepsy, EE, febrile-induced seizures	Мультифокальная и диффузная эпилептиформная активность Multifocal and diffuse epileptiform activity
RMF	8	ГСП, эпилептические спазмы GCS, epileptic spasms	Метаболическая эпилепсия, ЭЭ Metabolic epilepsy, EE	Фокальная эпилептиформная активность с ВБС Focal epileptiform activity with SBS
CT	1	Тонические, полиморфные Tonic, polymorphic	СФЭ SFE	Фокальная эпилептиформная активность Focal epileptiform activity
CS	18	Адверсивный с поворотом головы вправо по типу АШТР, ГСП, полиморфные, тонические, эпилептические спазмы Adversive with a head turn to the right according to the ATNR type asymmetric tonic neck reflex, GCS, polymorphic, tonic, epileptic spasms	СФЭ, ЭЭ, ФЭДСИМ-ДЭПД SFE, EE, FECSC-BEDC	ДЭПД BEDC
NOG	8	Эпилептические спазмы Epileptic spasms	ЭЭ EE	ДЭПД BEDC
GC	11	ГСП, фокальные клонические GCS, focal clonic	ИФЭ, ФЭДСИМ-ДЭПД IFE, FECSC-BEDC	ДЭПД BEDC
ECM	6	ГСП, эпилептические спазмы GCS, epileptic spasms	Ранняя младенческая ЭЭ 3-го типа, синдром де Виво Early infantile EE type 3, de Vivo syndrome	Мультифокальная и диффузная эпилептиформная активность Multifocal and diffuse epileptiform activity
ENM	28	Миоклонические, атонические, тонические, ГСП, эпилептические спазмы, миоклонически-атонические, атипичные абсансы, ВГСП, фокальные клонические Myoclonic, atonic, tonic, GCS, epileptic spasms, myoclonic- atonic, atypical absences, SGCS, focal clonic	Синдромы Отахара, Драве, Веста, Леннокса-Гасто, ESES Syndromes of Ohtahara, Dravet, West, Lennox-Gastaut, ESES	ЭЭГ-паттерн «вспышка—подавление», ЭЭ с продолженной спайк-волновой активностью во сне, мультифокальная и диффузная эпилептиформная активность, гипсаритмия, медленные генерализованные разряды «пик—волна», ДЭПД EEG pattern “burst-suppression”, EE with continued spike-wave activity during sleep, multifocal and diffuse epileptiform activity, hypsarrhythmia, slow generalized spike-wave discharges, BEDC
RPS	1	Миоклонические Myoclonic	ЭЭ EE	Диффузная эпилептиформная активность Diffuse epileptiform activity

Окончание табл. 4
End of table 4

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Типы приступов Types of seizures	Эпилептические синдромы Epileptic syndromes	Изменения на электроэнцефалограмме Electroencephalogram changes
NTS	14	Эпилептические спазмы, ЭМВ, атипичные абсансы, атонические, бесприступный электрический эпилептический статус сна, миоклонии Epileptic spasms, EME, atypical absences, atonic, intractable electrical sleep status epilepticus, myoclonus	ЭЭ, ESES, СФЭ EE, ESES, SFE	ЭЭ с продолженной спайк-волновой активностью во сне EE with continued spike-wave activity during sleep
IOG	3	Полиморфные, инфантильные спазмы Polymorphic, infantile spasms	Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 28-го типа Early infantile epileptic encephalopathy type 28	Мультифокальная эпилептиформная активность Multifocal epileptiform activity
CMTR	20	ГСП, ВГСП, эпилептические спазмы GCS, SGCS, epileptic spasms	СФЭ SFE	Фокальная эпилептиформная активность, фокальная эпилептиформная активность с ВБС Focal epileptiform activity, focal epileptiform activity with SBS

Примечание. ГСП — генерализованные судорожные приступы; ВГСП — вторично-генерализованные судорожные приступы; СФЭ — структурная фокальная эпилепсия; ВБС — вторичная билатеральная синхронизация; ЭМВ — эпилептический миоклонус век; ДЭПД — доброкачественные эпилептиформные паттерны детства; ЭЭ — эпилептическая энцефалопатия; ФЭДСИМ-ДЭПД — фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства; ИФЭ — идиопатическая фокальная эпилепсия; ESES — эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна; АШТР — асимметричный шейно-тонический рефлекс.

Note. GCS — generalized convulsive seizures; SGCS — secondary generalized convulsive seizures; SFE — structural focal epilepsy; SBS — secondary bilateral synchrony; EME — epileptic myoclonus of the eyelids; BEDC — benign epileptiform discharges of childhood; EE — epileptic encephalopathy; FECS-EDC — focal epilepsy of childhood with structural changes in the brain and benign epileptiform discharges of childhood; IFE — idiopathic focal epilepsy; ESES — epilepsy with electrical status epilepticus in slow-wave sleep; ATNR — asymmetric tonic neck reflex.

в группе CMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации), 18 — в группе CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета), 14 — в группе NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов), 12 (8,8 %) — в группе GSD (регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезни накопления). Во всех остальных группах представленность случаев заболевания была ниже, но тем не менее не было ни одной группы, в которых не присутствовал хотя бы 1 случай.

Таким образом, в патогенезе врожденных ЦП, сопровождающихся эпилепсией, задействованы гены всех групп детерминант. К формированию фенотипа заболевания при этом наиболее часто приводят каналопатии, нарушения модификации хроматина, транскрипции и репликации, образования и функционирования цитоскелета, обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов, болезни накопления.

Обсуждение

В настоящее время имеется множество данных по ассоциации патогенных вариантов нуклеотидной последовательности с формированием фенотипа ЦП, и количество их нарастает лавинообразно: лишь за период с 2011 по 2021 г. число выявленных генных ассоциаций увеличилось едва ли не вдвое — с 550 до 961 [14, 16, 20, 22–24, 29]. Конечно, такой объем информации требовал классификационного подхода, и в работе, опубликованной в 2015 г., G. McMichael и соавт. выделили такие направления воздействия ассоциированных генов, как навигация аксонов при спрутинге, участие в белковых внутрисинаптических взаимодействиях и непосредственное участие в синаптической передаче [26]. Мы позволили себе подойти к выделению групп детерминант более широко, получив 11 групп различной направленности влияния на фенотип. По полученным нами данным, большинство случаев ЦП, сочетающихся с эпилепсией, распределялись между

детерминантами ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны), CMTR (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации), CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета), NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов), GSD (регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления). Во всех остальных группах представленность случаев заболевания была ниже, однако не было ни одной группы, в которой не присутствовал хотя бы 1 случай.

С нашей точки зрения, допустимо распределение этих детерминант на те, которые обеспечивают такие свойства нервной ткани, как возбудимость и проводимость (ENM и NTS), регулирующие процессы нейроонтогенеза (NOG и CMTR) и определяющие ферментативные дефекты, приводящие к болезням накопления (GSD).

В литературе, посвященной проблематике ЦП, сопровождающихся эпилепсией, существует 2 взгляда на данную патологию: реабилитологи рассматривают их как ЦП, сопровождающиеся эпилепсией [2, 4, 13, 18], а epileptологи — как эпилепсию у пациентов с грубыми двигательными нарушениями [5]. Изначально мы полагали, что это связано с «первичностью интереса»: у реабилитологов — к моторному дефициту, в работе с которым мешает эпилептический процесс; у epileptологов — естественно, к эпилепсии. Совершенно неожиданным образом мы получили свидетельства справедливости и того и другого подходов, выделив детерминанты дизонтогенетического ряда и детерминанты обеспечения возбудимости и проводимости.

При исследовании ассоциации детерминант-групп с выраженностью моторного дефицита мы обнаружили, что для их большинства распределение генов

по степеням моторного дефицита было специфичным. Конечно, в литературе имеются обособленные данные, констатирующие различную степень выраженности моторного дефицита при той или иной генной патологии [20, 25, 28, 31], но мы смогли выделить гены, ассоциация фенотипа с которыми довольно специфично сопровождалась легкими, средними либо тяжелыми двигательными нарушениями. При этом специфичность не распространялась на детерминанты каналопатий, еще более подчеркивая ее не только физиологическое, но и онтогенетическое своеобразие.

Для детерминант «дизонтогенетического» ряда был в целом более характерен тератогенез, и полученные данные позволяют трактовать большинство изменений структуры мозговой ткани в большей степени как дизонтогенетические, чем резидуальные.

Выводы

ЦП, сопровождающиеся эпилепсией, являются универсальным фенотипом, реализующимся посредством влияния различных генных нарушений во многих направлениях детерминации.

Моторный дефект в зависимости от степени выраженности детерминируется разными генами во всех детерминантах, кроме регуляции возбудимости нейрональной мембраны.

Фенотип ЦП, сформировавшийся с участием детерминант возбудимости нейрональной мембраны, отличается своеобразием. Гены этой детерминантной группы не проявляют признаков специфичности влияния на степень моторного дефицита.

Большинство структурных изменений в мозговой ткани в составе фенотипа ЦП с эпилепсией имеют дизонтогенетический характер.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Батышева Т.Т., Платонова А.Н., Чебаненко Н.В., Быкова О.В. Коррекция когнитивных нарушений у детей и подростков с церебральным параличом при лечении пантокальцином. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(9):48–53.
Batysheva T.T., Platonova A.N., Chebanenko N.V., Bykova O.V. Correction of cognitive impairment in children and adolescents with cerebral palsy treated with pantocalcin. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(9):48–53. (In Russ.)
2. Букреева Е.А., Седненкова Т.А., Сергеев Е.Ю. и др. Реабилитация детей с церебральными параличами, страдающих эпилепсией: оценка эффективности и безопасности. Лечащий врач 2020;(10):24–7.
Bukreeva E.A., Sednenkova T.A., Sergeev E.Yu. et al. Rehabilitation of children with cerebral palsy and epilepsy: evaluation of efficacy and safety. Lechashchiy vrach = Therapist 2020;(10):24–7. (In Russ.)
3. Иванова И.В., Мухин К.Ю., Пылаева О.А. и др. Мутации в гене *ARX*: клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные особенности у 3 пациентов. Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):58–67.
DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-58-67
Ivanova I.V., Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. et al. Mutations in the *ARX* gene: clinical, electroencephalographic and neuroimaging features in 3 patients. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(3):58–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-58-67
4. Кенжегулова Р.Б. Проблемы реабилитации детей с эпилепсией. Ассоциация реабилитологов и курортологов (Нур-Султан) 2020;1(30):17–24.
Kenzhegulova R.B. Rehabilitation problems for children with epilepsy. Associatsiya reabilitologov i kurortologov (Nur-Sultan) = Association of Rehabilitologists and Balneologists (Nur-Sultan) 2020;1(30):17–24. (In Russ.)

5. Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мешерякова Т.И. и др. Редкие мутации при эпилептической энцефалопатии у детей: генотип-фенотипические корреляции. *Quantum Satis* 2017;1(3–4):41–55. Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Meshcheryakova T.I. et al. Rare mutations in epileptic encephalopathy in children: genotype-phenotypic correlations. *Quantum Satis* 2017;1(3–4):41–55. (In Russ.)
6. Миронов М.Б., Андреева Н.И., Фомченкова Д.С. и др. Эпилепсия при синдроме де Виво: литературный обзор и описание клинического случая. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(3):270–7. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.270-277 Mironov M.B., Andreeva N.I., Fomchenkova D.S. et al. Epilepsy in de Vivo syndrome: a literature review and a clinical case. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2019;11(3):270–7. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.270-277
7. Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Айвазян С.О. и др. Эпилепсия в сочетании с синдромом Вольфа–Хиршхорна: обзор литературы и описание клинических случаев. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(4):39–52. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052 Mironov M.B., Chebanenko N.V., Ayvazyan S.O. et al. Epilepsy in combination with Wolff–Hirschhorn syndrome: literature review and case report. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2018;10(4):39–52. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052
8. Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Быченко В.Г. и др. Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных разрядов ЭЭГ в детстве у дизиготных близнецов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(3):52–62. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.052-062 Mironov M.B., Chebanenko N.V., Bychenko V.G. et al. Comorbidity of infantile cerebral palsy and benign epileptiform EEG discharges in childhood in dizygotic twins. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2018;10(3):52–62. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.052-062
9. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эпилептические спазмы. *Русский журнал детской неврологии* 2014;9(4):20–9. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29 Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Epileptic spasms. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2014;9(4):20–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29
10. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии* 2018;13(2):34–57. DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57 Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Modern approaches in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (a review of literature). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(2):34–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57
11. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Чадаев В.А. Генетическая эпилепсия, вызванная мутациями в гене *CDKL5*, как пример эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития: обзор литературы и собственные наблюдения. *Русский журнал детской неврологии* 2021;16(1–2):10–41. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-10-41 Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Chadaev V.A. Genetic epilepsy caused by *CDKL5* gene mutations as an example of epileptic encephalopathy and developmental encephalopathy: literature review and own observations. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2021;16(1–2):10–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-10-41
12. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Долинина А.Ф. и др. Эпилепсия, вызванная мутацией гена *PCDH19*: обзор литературы и собственные наблюдения. *Русский журнал детской неврологии* 2016;11(2):26–32. DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-26-32 Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Dolinina A.F. et al. Epilepsy caused by *PCDH19* gene mutation: a review of literature and the authors' observations. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2016;11(2):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-26-32
13. Соколов П.Л. Детский церебральный паралич – дизонтогенез и медицинская реабилитация. М., 2012. 158 с. Sokolov P.L. Cerebral palsy – dysontogenesis and medical rehabilitation. Moscow, 2012. 158 p. (In Russ.)
14. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Зыков В.П. и др. Врожденные церебральные параличи: генетическая природа и нозологическая целостность. *Русский журнал детской неврологии* 2020;15(3–4):65–77. DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77 Sokolov P.I., Chebanenko N.V., Zykov V.P. et al. Congenital cerebral palsy: genetic cause and nosological integrity. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(3–4):65–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77
15. Чебаненко Н.В., Зыков В.П., Комарова И.Б. и др. Альтернирующая гемиплегия, ассоциированная с эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021;121(3):121–6. DOI: 10.17116/jnevro2021121031121 Chebanenko N.V., Zykov V.P., Komarova I.B. et al. Alternating hemiplegia associated with epilepsy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2021;121(3):121–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2021121031121
16. Emrick L.T., DiCarlo S.M. The expanding role of genetics in cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2020;31(1):15–24. DOI: 10.1016/j.pmr.2019.09.006
17. Fahey M.C., MacLennan A.H., Kretschmar D. et al. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2017;59(5):462–9. DOI: 10.1111/dmcn.13363
18. Garfinkle J., Shevell M.I. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011;44(2):88–96.
19. Goto A., Ishii A., Shibata M. et al. Characteristics of KCNQ2 variants causing either benign neonatal epilepsy or developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2019;60(9):1870–80. DOI: 10.1111/epi.16314
20. Jin S.C., Lewis S.A., Bakhtiari S. et al. Mutations disrupting neurogenesis genes confer risk for cerebral palsy. *Nat Genet* 2020;52(10):1046–56. DOI: 10.1038/s41588-020-0695-1
21. Knezević-Pogancev M. Cerebral palsy and epilepsy. *Med Pregl* 2010;63(7–8):527–30. DOI: 10.2298/mpns1008527k
22. Lewis S.A., Shetty S., Wilson B.A. et al. Insights from genetic studies of cerebral palsy. *Front Neurol* 2021;11:625428. DOI: 10.3389/fneur.2020.625428
23. MacLennan A.H., Lewis S., Moreno-Deluc A. et al. Genetic or other causation should not change the clinical diagnosis of cerebral palsy. *J Child Neurol* 2019;34(8):472–6. DOI: 10.1177/0883073819840449
24. MacLennan A.H., Thompson S.C., Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(6):779–88. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.034
25. Matthews A.M., Blydt-Hansen I., Al-Jabri B. et al. Atypical cerebral palsy: genomics analysis enables precision medicine. *Genet Med* 2019;21(7):1621–8. DOI: 10.1038/s41436-018-0376
26. McMichael G., Bainbridge M.N., Haan E. et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry* 2015;20(2):176–82. DOI: 10.1038/mp.2014.189
27. Patino G.A., Claes L.R., Lopez-Santiago L.F. et al. A functional null mutation of *SCN1B* in a patient with Dravet syndrome. *J Neurosci* 2009;29(34):10764–78. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2475-09.2009

28. Rosello M., Caro-Llopis A., Orellana C. et al. Hidden etiology of cerebral palsy: genetic and clinical heterogeneity and efficient diagnosis by next-generation sequencing. *Pediatr Res* 2020;11. DOI: 10.1038/s41390-020-01250-3
29. Tollånes M.C., Wilcox A.J., Lie R.T., Moster D. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g4294. DOI: 10.1136/bmj.g4294
30. Zhang S., Zhang Z., Shen Y. et al. *SCN9A* epileptic encephalopathy mutations display a gain-of-function phenotype and distinct sensitivity to oxcarbazepine. *J Neurosci Bull* 2020;36(1):11–24. DOI: 10.1007/s12264-019-00413-5
31. Zouvelou V., Yubero D., Apostolakopoulou L. et al. The genetic etiology in cerebral palsy mimics: The results from a Greek tertiary care center. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23(3):427–37. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.02.001

ORCID авторов / ORCID of authors

П.Л. Соколов / P.L. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>

Н.В. Чебаненко / N.V. Chebanenko: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы» (№ 2058-5 от 30.08.2019).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasensky, Department of Healthcare of Moscow (No. 2058-5 dated 30.08.2019).