

Генетическая детерминированность рефрактерности течения эпилепсии у детей с врожденными церебральными параличами

П.Л. Соколов¹, Н.В. Чебаненко², Д.М. Медная³

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119619 Москва, ул. Авиаторов, 38;

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

³медико-биологический факультет ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

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

Введение. В фенотипе церебрального паралича двигательные и психические расстройства часто сопровождаются эпилепсией. В последние годы врожденная эпилепсия интенсивно изучается. Особое внимание уделяется эпилепсии, вызванной врожденным нарушением возбудимости нейрональной мембраны вследствие каналопатий.

Цель работы – проанализировать большое количество генов, связанных с развитием фенотипа церебрального паралича, и распределить их по определяемым признакам.

Материалы и методы. Представлены результаты клинико-генетического анализа 136 случаев церебрального паралича с эпилепсией. Пациенты были разделены на группы по клиническим формам. Эпилептические синдромы были разделены на 3 группы: фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на электроэнцефалограмме – 41 (30,1 %) случаев, структурная фокальная эпилепсия – 37 (27,2 %) случаев, эпилептические энцефалопатии – 58 (42,7 %). Патогенные варианты в генах были подтверждены методами секвенирования нового поколения по Сэнгеру образцов венозной крови трио.

Результаты. Проведенный анализ рисков показал, что при наличии нарушений в генах, отнесенных к группе регуляции формирования и функционирования цитоскелета, риск отсутствия ремиссии достоверно ниже, чем при иных доминантах, тогда как аномалии в генах, отнесенных к группе регуляции функции митохондриального аппарата, достоверно повышают риски недостижения ремиссии и потребности в политерапии антиэпилептическими препаратами.

Выводы. Вероятно, нарушение энергетического обмена в клетке нейтрализует стабилизацию нейрональной мембраны под действием противосудорожных средств. Детерминанта формирования и функционирования цитоскелета, по нашим предварительным данным, во многом связана с формированием пороков развития головного мозга. В этом случае рефрактерность эпилепсии может быть вторичной и определяться выраженностью структурных изменений головного мозга.

Ключевые слова: перинатальное поражение головного мозга, церебральный паралич, эпилепсия, генетика, фармакогенетика, противосудорожные препараты, противосудорожные препараты

Для цитирования: Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Медная Д.М. Генетическая детерминированность рефрактерности течения эпилепсии у детей с врожденными церебральными параличами. Русский журнал детской неврологии 2023;18(2):22–30. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-22-30>

Genetic determinism of epilepsy refractoriness in patients with congenital cerebral palsy

P.L. Sokolov¹, N.V. Chebanenko², D.M. Mednaya³

¹Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky, Department of Healthcare Moscow; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Faculty of Medicine and Biology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

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

Background. In the phenotype of cerebral palsy, motor and mental disorders are often accompanied by epilepsy. Congenital epilepsy has been intensively researched in recent years. Special attention is drawn to epilepsy caused by congenital disturbance of the excitability of the neuronal membrane due to canalopathies.

Aim. To analyze a large number of genes associated with the development of the cerebral palsy phenotype and distribute them according to determinable traits.

Materials and methods. The results of clinical and genetic analysis of 136 cases of cerebral palsy with epilepsy are presented. The patients were divided into groups according to the syndromes according to the classification of cerebral palsy. Epileptic syndromes were divided into three groups: focal childhood epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges in electroencephalogram – 41 (30.1 %) cases, structural focal epilepsy – 37 (27.2 %) cases, epileptic encephalopathies – 58 (42.7 %) cases. Pathogenic variants in genes were confirmed by next generation sequencing Sanger methods of venous blood.

Results. The performed risk analysis showed that in the presence of disorders in genes attributed to the group of regulation of the formation and functioning of the cytoskeleton, the risk of lack of remission is significantly lower than in other dominants, while abnormalities in genes attributed to the group of regulation of the function of the mitochondrial apparatus significantly increase the risks of failure to achieve remission and need in polytherapy.

Conclusion. Probably, the violation of energy metabolism in the cell neutralizes the stabilization of the neuronal membrane under the action of anticonvulsants. The determinant of the formation and functioning of the cytoskeleton, according to our preliminary data, is largely associated with the formation of malformations of the brain. In this case, the refractoriness of epilepsy may be secondary and determined by the severity of structural changes in the brain.

Keywords: perinatal brain lesion, cerebral palsy, epilepsy, genetics, pharmacogenetics, antiepileptic drugs, anticonvulsants

For citation: Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Mednaya D.M. Genetic determinism of epilepsy refractoriness in patients with congenital cerebral palsy. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(2):22–30. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-22-30>

Введение

Проблема врожденного церебрального паралича (ЦП) не теряет своей актуальности. Причина этого — в выраженности двигательных и психических расстройств и в отсутствии (по крайней мере в отсутствии) снижения числа случаев заболевания в последние годы.

В фенотипе ЦП двигательные и психические расстройства часто сопровождаются эпилепсией [4, 5, 8]. Наследственная эпилепсия интенсивно изучается в настоящее время [1, 3]. Особое внимание уделяется эпилепсии, вызванной врожденным нарушением возбудимости нейрональной мембраны вследствие так называемых каналопатий, которым свойственны торпидность течения и фармакорезистентность [11, 13, 17].

Традиционно причинами развития ЦП считаются гипоксия—ишемия, интоксикация матери и плода, а также прямое травмирование плода в родах. Однако около 30 % случаев ЦП нельзя объяснить влиянием этих факторов. Поэтому в последние годы проводятся интенсивные генетические исследования [6, 7, 22].

Число генов, связанных с развитием фенотипа ЦП, постоянно растет. Уже были предприняты попытки классифицировать эти гены в соответствии с определяемым ферментом и процессом функционирования клетки. Так, G. McMichael и соавт. идентифицировали такие направления действия ассоциированных генов, как навигация по аксонам, участие во внутрисинапти-

ческих взаимодействиях белков и участие в синаптической передаче [17, 20].

Целью исследования было выбрано определение влияния генотипа на степень рефрактерности эпилептического процесса у пациентов с врожденными ЦП, сопровождающимися эпилепсией, с выявленными генными аномалиями.

Материалы и методы

Представляем результаты исследования 373 случаев ЦП в сочетании с эпилепсией у детей в возрасте от 1 до 17 лет. У 136 (36,5 %) из них методом секвенирования нового поколения были выявлены аномалии генома. Пациенты были разделены на группы по синдромам согласно классификации ЦП [21]: со спастическим ЦП — 55 (40,4 %) детей, с дискинетической и гиперкинетической формами — 31 (22,8 %) ребенок, с атаксией и гипотонией — 50 (36,8 %) детей. Эпилептические синдромы подразделялись на 3 группы: фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на электроэнцефалограмме — 41 (30,1 %) случаев, структурная фокальная эпилепсия — 37 (27,2 %) случаев, эпилептические энцефалопатии — 58 (42,7 %).

Пациенты проходили плановое обследование с оценкой неврологической симптоматики. Степень нарушения глобальных двигательных функций оцени-

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

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

Все пациенты на момент начала исследования получали противэпилептические препараты как в монотерапии, так и в политерапии, постоянно, в течение >3 лет. Течение эпилептического процесса, снижение частоты эпилептических приступов, рефрактерность к антиэпилептической терапии оценивались на момент включения в исследование. За временной интервал оценки мы взяли 2 года, предшествовавшие началу исследования. При этом за полную ремиссию принималось отсутствие приступов в течение 2 лет; за умень-

шение количества приступов вдвое — снижение количества приступов на $\geq 50\%$ и удержание частоты приступов на этом уровне в течение 2 лет; за отсутствие ремиссии — сохранение приступов или снижение их менее чем в 2 раза за 2 года.

Патогенные варианты в генах были подтверждены методами секвенирования нового поколения и трио по Сэнгеру у пробанда и его биологических родителей. В качестве материала использовалась 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. Обработка данных проводилась по запатентованному алгоритму, который включает выравнивание по эталонной последовательности, подборку и аннотацию вариантов. Определение клинической значимости вариантов выполнялось с учетом рекомендаций «Руководства по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2)» и соответствия фенотипа пациента признакам заболевания, связанного с геном, в котором был обнаружен патогенный вариант. Гены, патогенные варианты которых были выявлены в процессе обследования, распределялись по группам согласно детерминируемым признакам (табл. 1).

Таблица 1. Группировка генов по принципу детерминируемых функций

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

Группа Group	Функция генов Gene group function
GACM	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 group storage diseases
RMF	Регуляция функции митохондрий Regulation of mitochondrial function
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 cell membrane
ENM	Регуляция возбудимости нейрональной мембраны (функции ионных каналов) Regulation of the excitability of the neuronal membrane (function of ion channels)

Окончание табл. 1
End of table 1

Группа Group	Функция генов Gene group function
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

В случае многофункциональности ген классифицировался по принципу наибольшего влияния на фенотип.

Проводилось статистическое однофакторное прогнозирование целевого показателя для количественных и бинарных факторов. Статистическая значимость влияния переменных на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия χ^2 Пирсона. Все факторы сортировались по убыванию значимости (статистика χ^2), и таким образом были отобраны ключевые показатели развития рисков события.

Относительный риск представляет собой риск наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к контрольной группе (группе без воздействия фактора). Относительный риск, равный 1, означает отсутствие различий в риске между 2 группами; относительный риск <1 — что в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в контрольной; относительный риск >1 — что в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в контрольной.

Результаты

Гены, патогенные варианты в которых были выявлены при обследовании пациентов, были распределены по группам детерминант. У 136 пациентов, страдающих ЦП в сочетании с эпилепсией, найдено 94 гена с патогенными вариантами. Для всех групп генов за исключением ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны) набор генов в каждой градации тяжести моторного дефицита по GMFCS был специфичным (табл. 2).

У 65 (47,8 %) из 136 пациентов в общей когорте приступы отсутствовали. Из них клиничко-нейрофизиологическая ремиссия наблюдалась у 12 (8,8 %) пациентов (табл. 3), а у 53 (38,9 %) пациентов была достигнута клиническая ремиссия, но сохранялась эпилептиформная активность на электроэнцефало-

грамме. У 21 (15,4 %) из 136 пациентов частота приступов снизилась вдвое. У 50 (36,8 %) пациентов ремиссии достичь не удалось.

Анализ групп генов показал, что наиболее устойчивыми к терапии антиконвульсантами оказались пациенты с аномалиями генов из групп RMF (регуляция митохондриальной функции), CS (регуляция образования и функции цитоскелета), ECM (регуляция транспорта через наружную мембрану клетки) и GASM (общие аспекты регуляции метаболизма в клетке).

Удалось добиться ремиссии у пациентов из групп NOG (регуляция нейроонтогенеза), RPS (регуляция синтеза белка на рибосомах) и IOG (регуляция иммунитета и онкогенеза).

Интересен тот факт, что у пациентов с фенотипом, связанным с генами каналопатий (группа ENM), был получен ответ на антиэпилептическую терапию более чем в 2/3 случаев. Иными словами, в этой группе эпилептический процесс был не самым рефрактерным и не самым агрессивным.

Проведенный анализ рисков показал, что при наличии патогенных вариантов в генах, отнесенных к группам GASM, GSD, RMF, CT, ECM, ENM, NTS и CMTR, риск отсутствия ремиссии достоверно ($p = 0,0253$) на 39,4 % выше, и риск развития потребности в политерапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) или отсутствия ремиссии достоверно ($p = 0,0243$) выше в 4,28 раза, чем в других группах.

Мы также проанализировали терапевтическую тактику, применяемую у наших пациентов. Количество противоэпилептических препаратов анализировали в зависимости от групп, к которым принадлежали гены, ассоциированные с фенотипом ЦП. В общей когорте число пациентов, принимавших 1 противосудорожный препарат, 2 противосудорожных средства и 3 и более, существенно не различались (табл. 4).

Во всех 3 случаях, связанных с генами группы IOG (регуляция иммунитета и онкогенеза), политерапии

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)	KCNA1, KCNT1, SCN1A (n = 2), ATPIA3, TRPM6	HCFC1	GRIN2A (n = 2), CPA6 (n = 2), SYNGAP1 (n = 4)	PRF1	MYB, TAF4B, FMRP, ATRX, CHD2, KMT2D, NIPBL
GMFCS-2 (n = 12)	ADSL	–	FASTKD2	–	PAK1	–	REEP2, PACS1	SLC2A1 (GLUT 1)	CACNA1A, (SCN1A)	–	OFD1, STX1B	–	ARID1B
GMFCS-3 (n = 19)	–	MYK	–	–	PCDH19	–	–	PIGG	HCN1, KDM6A, KCNC1, SCN3A, SCN1A, SCN8A, ATPIA3, KCNO2, HCN1	–	GABRG2, GABRD	VHL	PURA (n = 2), KMT2D, PPP3CA
GMFCS-4 (n = 20)	–	–	MT-CO1, NDUFS8	–	TUBB4A, LAMA2 (n = 3), CEP41	–	NPC1 (n = 2), MAN1B1	–	ATPIA3, KCNO2 (n = 2), SCN1A (n = 2), ATPIA3	–	GABRB3, STXBP1	PRF1	ARID1B
GMFCS-5 (n = 51)	AMT (n = 3), PHGDH	PTI (n = 2), SGSH, ATP7B, ATP7B	NDUFS8, RARS2	PNKP	NEB, SPEG, (n = 2), TUBB4A, FLNA, (n = 3), SPTAN1, NEB	DHCR7, USP9X (n = 3), DNM1L, CDKL5, WWOX	ST3GAL5 (n = 2), KIF1A, DENND5A (n = 2), ST3GAL5	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 = 94)	3	9	7	1	11	6	8	4	14	1	12	2	16
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)

Таблица 3. Эффект антиэпилептической терапии и показатель резистентности у 136 пациентов с врожденными церебральными параличами в сочетании с эпилепсией

Table 3. Efficacy of antiepileptic therapy and the degree of refractoriness of epilepsy in 136 patients with congenital cerebral palsy

Группа генов Group of genes	Клиническая ремиссия Clinical remission		Клинико-электроэнцефало- графическая ремиссия Clinical and neurophysiological remission		Уменьшение количества приступов вдвое Reducing seizures by 50 %		Отсутствие ремиссии Lack of remission	
	n	%	n	%	n	%	n	%
GASM	2	3,8	1	8,3	—	—	3	6,0
GSD	5	9,4	1	8,3	1	4,8	5	10,0
RMF	1	1,9	—	—	2	9,5	5	10,0
CT	—	—	—	—	—	—	1	2,0
CS	7	13,2	—	—	2	9,5	9	18,0
NOG	5	9,4	2	16,7	1	4,8	—	—
GC	5	9,4	2	16,7	—	—	4	8,0
ECM	2	3,8	—	—	1	4,8	3	6,0
ENM	10	18,9	2	16,7	7	33,3	9	18,0
RPS	1	1,9	—	—	—	—	—	—
NTS	5	9,4	2	16,7	3	14,3	4	8,0
IOG	1	1,9	1	8,3	1	4,8	—	—
CMTR	9	16,9	1	8,3	3	14,3	7	14,0
Всего Total	53	38,9	12	8,8	21	15,4	50	36,8

Таблица 4. Число одновременно применяемых противоэпилептических препаратов у 136 пациентов с врожденными церебральными параличами, сопровождавшимися эпилепсией

Table 4. The number of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy in 136 patients with congenital cerebral palsy

Группа генов Group of genes	Монотерапия Monotherapy		Два антиконвульсанта Two anticonvulsants		Три и более антиконвульсанта Three and more anticonvulsants		Всего Total
	n	%	n	%	n	%	
GASM	2	33,0	2	66,0	2	33,0	6
GSD	5	42,0	4	33,0	3	25,0	12
RMF	1	12,5	2	25,0	5	63,0	8
CT	—	—	—	—	1	100	1
CS	7	39,0	4	22,0	7	39,0	18
NOG	6	75,0	1	12,5	1	12,5	8
GC	6	55,0	2	18,0	3	27,0	11
ECM	1	17,0	3	50,0	2	33,0	6
ENM	8	29,0	9	32,0	11	39,0	28
RPS	1	100	—	—	—	—	1
NTS	8	57,0	4	29,0	2	14,0	14
IOG	2	67,0	1	33,0	—	—	3
CMTR	9	45,0	7	35,0	4	20,0	20
Всего Total	56	100	39	100	41	100	136

АЭП не потребовалась. Наибольшая доля пациентов, получавших 3 и более противосудорожных препарата, была в группах RMF (регуляция митохондриальной функции), CS (регуляция формирования и функционирования цитоскелета) и ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны) (см. табл. 4).

Проведенный анализ рисков показал, что при наличии нарушений в генах группы RMF, риск потребности в 3 и более препаратах достоверно ($p = 0,0480$) выше в 2,15 раза. Если нарушения выявлены в генах, отнесенных к группам GASM, GSD, RMF, CT, NOG, GC, ECM, ENM, RPS, NTS, IOG или CMTR, риск развития потребности в политерапии АЭП или риск отсутствия ремиссии достоверно ($p = 0,0243$) выше в 4,28 раза.

Обсуждение

По данным проведенного нами анализа выявлены группы детерминант, оказывающие достоверное влияние на характер и течение эпилептического процесса у пациентов исследованной группы, причем влияние полярное. Так, принадлежность генов с выявленными нарушениями к группе CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета) определяет достоверно существенные риски в потребности назначения 3 или более антиконвульсантов, а также существенно большие сочетанные риски потребности в политерапии АЭП и недостижения ремиссии.

Наличие достоверной взаимосвязи выделенной нами группы детерминант с особенностями течения эпилептического процесса указывает на адекватность такого методического подхода, как группировка генов по детерминантным группам, в том числе по признаку регуляции образования и функционирования цитоскелета.

Известна связь формирования кортикальных дисгенезий с аномалиями в гене *TUBA1A* [9, 12, 14, 16]. Участие аномалий в гене тубулина в тератогенезе на организменном уровне определяется тем, что тубулин формирует элементы клеточного каркаса, в частности микротрубочки, кроме того, он участвует в формировании митотического веретена (веретена деления), причем микротрубочки формируют собственно веретено. Роль кортикальных дисплазий в патогенезе эпилепсии на настоящий момент более чем очевидна.

Основой формирования эпилептического процесса в данном случае является прежде всего нарушение формирования межнейронных взаимодействий и взаимовлияний. Иными словами, эпилептический процесс при наличии данной детерминанты имеет в большей степени вторичный характер, связанный со структурными нарушениями в мозговой ткани.

Формирование эпилепсии у пациентов с аномалиями в генах, которых можно отнести к группам доминант регуляции общих аспектов клеточного метаболизма (GASM), формирования и функции цитоскелета (CS), а также транспорта через внешнюю мембрану клетки (ECM), подробно описано в литературе [10, 15, 19]. Также имеются указания на торпидность течения эпилепсии у пациентов с генетически детерминированными нарушениями функций митохондриального аппарата [2]. Нам удалось показать изолированное влияние наличия митохондриальной детерминанты (группа RMF) в патогенезе заболевания на повышение риска потребности в политерапии АЭП и недостижения ремиссии.

Мы предполагаем, что детерминанта функции митохондрий наиболее существенно влияет на эффективность антиэпилептической терапии. Вероятно, нарушение энергетического обмена в клетке нейтрализует стабилизацию нейрональной мембраны под действием противосудорожных средств [18]. Об этом также свидетельствует большая потребность пациентов этой группы в политерапии АЭП. Применение политерапии затрагивает сразу несколько механизмов возбудимости нейрональной мембраны и повышает эффективность лечения в этих сложных случаях.

Выводы

Метод анализа генных детерминант позволяет детализировать аспекты патогенеза и особенности клинических проявлений эпилепсии при врожденных ЦП. Наличие аномалий в генах, регулирующих общие аспекты клеточного метаболизма, функцию митохондриального аппарата, формирование и функции цитоскелета, транспорт через внешнюю мембрану клетки и возбудимость нейрональной мембраны, можно использовать в прогнозировании течения эпилепсии и формировании долгосрочной тактики применения антиконвульсантов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Брюханова Н.О., Жилина С.С., Беленикин М.С. и др. Возможности генетического тестирования при резистентных формах эпилепсии. *Педиатрия* 2015;94(5):77–80.
Bryukhanova N.O., Zhilina S.S., Belenikin M.S. et al. Possibilities of genetic testing in resistant forms of epilepsy. *Pediatrriya = Pediatrics* 2015;94(5):77–80. (In Russ.)
2. Заваденко Н.Н., Холин А.А. Эпилепсия у детей с митохондриальными заболеваниями: особенности диагностики и лечения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2012;4(2):21–7.
Zavadenko N.N., Choline A.A. Epilepsy in children with mitochondrial diseases: features of diagnosis and treatment. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions* 2012;4(2):21–7. (In Russ.)
3. Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И. и др. Значение секвенирования экзома для диагностики эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(4):379–87. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387
Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Meshcheryakova T.I. et al. The value of exome sequencing for the diagnosis of epilepsy in children. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions* 2019;11(4):379–87. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387
4. Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Быченко В.Г. и др. Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства на ЭЭГ на примере клинических случаев 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 patterns of childhood on EEG on the example of clinical cases of 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
5. Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В., Миронов М.Б. Эпилепсия при церебральных параличах у детей: электроклинические особенности и прогноз. Вестник РГМУ 2011;5:37.
Mukhin K.Yu., Kuzmich G.V., Mironov M.B. Epilepsy in children with cerebral palsy: electroclinical features and prognosis. *Vestnik RGMU = Bulletin of the Russian State Medical University* 2011;5:37. (In Russ.)
6. Пак Л.А., Кузенкова Л.М., Фисенко А.П. и др. Генетически детерминированные болезни у детей в структуре детского церебрального паралича. Российский педиатрический журнал 2018;21(6):324–30.
Pak L.A., Kuzenkova L.M., Fisenko A.P. et al. Genetically determined diseases in children in the structure of infantile cerebral palsy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal* 2018;21(6):324–30. (In Russ.)
7. 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.L., Chebanenko N.V., Zykov V.P. et al. Congenital cerebral palsy: genetic nature and nosological integrity. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(3–4):65–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77
8. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Есипова Е.С. Детский церебральный паралич и эпилепсия. Вопросы практической педиатрии 2016;11(4):66–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-66-72
Kholin A.A., Zavadenko N.N., Esipova E.C. Cerebral palsy and epilepsy. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Practical issues of pediatrics* 2016;11(4):66–72. (In Russ.) DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-66-72
9. Bahi-Buisson N., Poirier K., Boddaert N. et al. Refinement of cortical dysgeneses spectrum associated with *TUBA1A* mutations. *J Med Genet* 2008;45:647–53.
10. Banerjee A., Vikas B., Gunjan D. et al. ADSL deficiency – the lesser-known metabolic epilepsy in infancy. *Indian J Pediatr* 2021;88(3):263–5. DOI: 10.1007/s12098-020-03435-4
11. 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
12. Fallet-Bianco C., Loeuillet L., Poirier K. et al. Neuropathological phenotype of a distinct form of lissencephaly associated with mutations in *TUBA1A*. *Brain* 2008;131:2304–20.
13. 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
14. Keays D.A., Tian G., Poirier K. et al. Mutations in alpha-tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. *Cell* 2007;128:45–57.
15. Kolc K., Möller R., Sadleir L. et al. *PCDH19* pathogenic variants in males: expanding the phenotypic spectrum. *Adv Exp Med Biol* 2020;1298:177–87. DOI: 10.1007/978-94-007-5584-2_574
16. Kumar R.A., Pilz D.T., Babatz T.D. et al. *TUBA1A* mutations cause wide spectrum lissencephaly (smooth brain) and suggest that multiple neuronal migration pathways converge on alpha tubulins. *Hum Mol Genet* 2010;19:2817–27.
17. 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
18. Mitta N., Menon R., McTague A. et al. Genotype-phenotype correlates of infantile-onset developmental & epileptic encephalopathy syndromes in South India: A single centre experience. *Epilepsy Res* 2020;166:106398. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106398
19. Parsamanesh N., Safarpour H., Etesam S. et al. Identification and in silico characterization of a novel point mutation within the phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class G gene in an Iranian family with intellectual disability. *J Mol Neurosci* 2019;69(4):538–45. DOI: 10.1007/s12031-019-01376-y
20. 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
21. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:816–24.
22. 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

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>

Д.М. Медная / D.M. Mednaya: <https://orcid.org/0000-0002-1828-9442>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы».

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-Yasenetsky, Department of Healthcare of Moscow.