

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.164-174

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа: особенности клинико-электроэнцефалографической эволюции и специфика терапии

Холин А.А., Заваденко Н.Н., Колпакчи Л.М., Федонюк И.Д.,
Папикян А.С., Заваденко А.Н., Ильина Е.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

Для контактов: Холин Алексей Александрович, e-mail: DrKholin@mail.ru.

Резюме

Цель – изучение особенностей клинико-электроэнцефалографической эволюции ранней младенческой эпилептической энцефалопатии (РМЭЭ) 4-го типа, обусловленной мутацией гена STXBP1.

Материалы и методы. За период 2016-2019 гг. осуществлялась диагностика, лечение и динамическое наблюдение девочки с РМЭЭ 4-го типа с идентифицированной мутацией в гене STXBP1. Секвенирование ДНК нового поколения (клиническое экзомное секвенирование) осуществлялось на платформе Illumina HiSeq 2500 (США). Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился посредством системы «Энцефалан-Видео» на базе РМ-ЭЭГ-19/26 «ЭНЦЕФАЛАН-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», Таганрог, Россия).

Результаты. У девочки с младенческой эпилептической энцефалопатией на момент наблюдения в возрасте 3,5 года обнаружена ранее не описанная гетерозиготная аутосомно-доминантная мутация в гене STXBP1, возникшая de novo с расположением на 9-й хромосоме с геномной координатой Chr9:130453 (C.*96T>A) в 20-м экзоне. У данного ребенка с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС и формированием детского церебрального паралича отмечался дебют эпилептических приступов в возрасте 6 месяцев в виде флексорных тонических спазмов с электроэнцефалографической картиной синдрома Марканда-Блюме-Отахара – множественных независимых спайк-волновых фокусов в сочетании с паттерном «частичная аттенуация» (вариант «супрессивно-взрывного» паттерна). Отмечена слабая эффективность монотерапии вальпроатами и временный позитивный ответ на гормональную терапию, однако стойкую клиническую ремиссию приступов удалось достичь на фоне присоединения к терапии леветиретама. Ряд мировых публикаций свидетельствует о высокой эффективности леветиретама при мутациях гена STXBP1. С возраста 2,5 лет у девочки отмечена эволюция электронцефалографического паттерна в продолженную пик-волновую активность медленноволнового сна (CSWS) с морфологией разрядов типа «ДЭРД» (доброкачественных эпилептиформных разрядов детства).

Заключение. Несмотря на отягощенный перинатальный анамнез, дети с эпилептическими энцефалопатиями также нуждаются в генетическом обследовании методами экзомного секвенирования нового поколения – такими как панель «наследственные эпилепсии», клиническое и полноэкзомное секвенирование. Выявленные результаты позволяют установить точную этиологию эпилепсии и осуществлять дифференцированный подход к назначению противосудорожных препаратов.

Ключевые слова

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа, генетика эпилепсии, ген STXBP1, ЭЭГ.

Статья поступила: 29.04.2019 г.; в доработанном виде: 27.05.2019 г.; принята к печати: 18.06.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Холин А.А., Заваденко Н.Н., Колпакчи Л.М., Федонюк И.Д., Папикян А.С., Заваденко А.Н., Ильина Е.С. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа: особенности клинико-электроэнцефалографической эволюции и специфика терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 164-174. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.164-174.

Early infantile epileptic encephalopathy type 4: clinical, neurophysiological and therapeutic aspects

Kholin A.A., Zavadenko N.N., Kolpakchi L.M., Fedonyuk I.D., Papikyan A.S., Zavadenko A.N., Ilina E.S.

Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

Corresponding author: Alexey A. Kholin, e-mail: DrKholin@mail.ru.

Summary

Objective. Study the clinical and neurophysiological evolution of early infantile epileptic encephalopathy type 4 (EIEE4) caused by a STXBP1 gene mutation.

Material and methods. During 2016-2019, we conducted dynamic observation and treatment of a girl with EIEE4 combined with a mutation in the STXBP1 gene. DNA sequencing was performed using the "Hereditary epilepsies" panel (Next Generation Sequencing on the platform of Illumina HiSeq 2500, USA). Dynamic video-EEG monitoring was performed with an "Encephalan-Video" RM-19/26 ("Medicom MTD", Russia).

Results. In this 3.5 y.o. patient with infantile epileptic encephalopathy, a heterozygous autosomal dominant de novo mutation in the STXBP1 gene was found. This mutation (not described previously) is located in chromosome 9, specifically, in the 20th exon with genome coordinates Chr9:130453 (C.*96T>A). This child suffered from severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, which led to spastic cerebral palsy. In addition, she developed seizures as early as at the age of 6 month; the seizures (flexor tonic spasms) were paralleled with EEG changes similar to the Markand-Blume-Ohtahara syndrome, namely, multiple independent spike-wave foci in combination with the partial attenuation pattern (kind of the "burst-suppression" pattern). Valproate monotherapy had little effect, and hormonal treatment caused a temporary improvement. Permanent clinical remission with no seizures was achieved by including levetiracetam in the therapeutic combination. A number of studies demonstrated a high efficacy of levetiracetam in cases of STXBP1 gene mutations. At the age of 2,5 years, the girl demonstrated changes in her EEG records toward the continuous spike-wave during sleep (CSWS) pattern with the morphology of "benign epileptiform discharges of childhood" ("BEDC").

Conclusions. In spite of the aggravated perinatal anamnesis, children with epileptic encephalopathy need genetic examination using the Next Generation Sequencing (NGS) methods (such as "Hereditary epilepsies" panel), combined with full exome sequencing. Such genetic examinations are helpful for establishing the exact etiology of epilepsy and developing a personalized approach to antiepileptic therapy.

Key words

Early infantile epileptic encephalopathy type 4, genetics of epilepsy, STXBP1 gene, EEG.

Received: 29.04.2019; **in the revised form:** 27.05.2019; **accepted:** 18.06.2019.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kholin A.A., Zavadenko N.N., Kolpakchi L.M., Fedonyuk I.D., Papikyan A.S., Zavadenko A.N., Ilina E.S. Early infantile epileptic encephalopathy type 4: clinical, neurophysiological and therapeutic aspects. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 164-174 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.164-174.

Введение / Introduction

Эпилептические энцефалопатии – группа патологических состояний различной этиологии, возникающих при разных формах эпилепсии и эпилептических синдромах, проявляющиеся нейрокогнитивным дефицитом, при кото-

рых эпилептиформная активность сама по себе приводит к прогрессирующему нарушению функции мозга [1]. Наиболее тяжелыми формами эпилептических энцефалопатий являются ранние младенческие их формы, приводящие не только к тяжелым интеллектуальным, но и, как

правило, к выраженным нарушениям двигательных функций. Еще сравнительно недавно, несколько десятилетий назад, младенческие эпилептические энцефалопатии имели исключительно клинико-электроэнцефалографическую классификацию. К 2016 г. было идентифицировано уже 35 генов, ответственных за возникновение ранних младенческих эпилептических энцефалопатий (РМЭЭ), а для ряда мутаций разработаны дифференцированные подходы к терапии [2]. На настоящее время к маю 2019 г. в Международную базу наследственных болезней человека с Менделевским типом наследования (OMIM) внесено уже 75 генетических варианта РМЭЭ с идентифицированным моногенным типом наследования и их поиск постоянно продолжается, а база OMIM постоянно пополняется. Из 75 типов РМЭЭ описано 38 вариантов с аутосомно-доминантным типом наследования, 30 вариантов – с аутосомно-рецессивным типом, четыре варианта имеют Х-сцепленный рецессивный и три варианта – Х-сцепленный доминантный тип наследования [3].

РМЭЭ 4-го типа с номером фенотипа по классификации OMIM 612164 обусловлена мутацией гена STXBP1. Ген STXBP1 расположен в локусе 9q34.11 и кодирует синтаксин-связывающий белок, регулирующий функцию синаптических везикул; по классификации OMIM гену присвоен номер 602926. Мутации гена STXBP1 имеют аутосомно-доминантный тип наследования и большинство описанных в мировой литературе клинических случаев обусловлены мутациями, возникшими *de novo*. Клинически РМЭЭ 4-го типа проявляется такими младенческими эпилептическими энцефалопатиями, как синдромы Отахара и Веста [3].

Цель – изучение особенностей клинико-электроэнцефалографической эволюции РМЭЭ 4-го типа обусловленной мутацией гена STXBP1.

Материалы и методы / Materials and Methods

За период 2016–2019 гг. на базе отделения психоневрологии № 2 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации осуществлялась диагностика, лечение и динамическое наблюдение девочки с РМЭЭ 4-го типа с идентифицированной мутацией в гене STXBP1.

Секвенирование ДНК нового поколения (клиническое экзомное секвенирование) осуществлялось на платформе Illumina HiSeq 2500 (США).

Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился в динамике производился посредством системы «Энцефалан-Видео» на базе РМ-ЭЭГ-19/26 «ЭНЦЕФАЛАН-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», Таганрог, Россия).

Магнитно-резонансная визуализация производилась на аппарате Signa Infinity 1,5 TI (General Electric, USA).

Также осуществлялся сбор анамнеза, динамическое исследование неврологического и соматического статуса, набор лабораторных (общий и биохимический анализы мочи и крови), инструментальных исследований, наблю-

дение и консультация специалистов (невролог, педиатр, нейроофтальмолог, генетик, кардиолог, ЛОР-врач).

Результаты / Results

У девочки А.А. (возраст 3,5 года на момент наблюдения) с младенческой эпилептической энцефалопатией в результате полноэкзомного секвенирования обнаружена аутосомно-доминантная мутация в гене STXBP1, характерная для «Ранней младенческой эпилептической энцефалопатии, 4-й тип» (Epileptic encephalopathy, early infantile, 4; OMIM#612164). Ранее не описанная гетерозиготная мутация возникшая *de novo* расположена на 9-й хромосоме с геномной координатой Chr9:130453 в 20-м экзоне гена STXBP1, транскрипт NM_003165.3, положение в транскрипте C.*96T>A. Так как данная замена находится в 3'-нетранслируемой области, данный вариант мутации способен нарушать синтез полнофункционального синтаксин-связывающего белка, регулирующего функцию синаптических везикул.

У ребенка отмечался дебют эпилептических приступов в возрасте 6 мес. в виде флексорных тонических спазмов с электроэнцефалографической картиной синдрома Марканда-Блюме-Отахара – множественных независимых спайк-волновых фокусов в сочетании с паттерном «частичная аттенуация» (вариант «супрессивно-взрывного» паттерна), корково-подкорковой атрофией с диффузной гипомиелинизацией на МРТ. У пациентки отмечена слабая эффективность к монотерапии вальпроатами и временный позитивный эффект на гормональную терапию, однако стойкой клинической ремиссии приступов удалось добиться на фоне присоединения к терапии леветиретама. Тем не менее с возрастом отмечена эволюция электроэнцефалографического паттерна в продолженную пик-волновую активность медленноволнового сна (CSWS) с морфологией разрядов типа «ДЭРД» (доброкачественных эпилептиформных разрядов детства).

Из анамнеза известно: ребенок от второй беременности двойней, протекавшей с выраженным токсикозом на всем сроке беременности, сопровождавшейся частой обильной рвотой. В связи с признаками антенатальной смерти второго плода на 30-й неделе гестации, были произведены экстренные оперативные роды с применением спинальной анестезии. В выписке из родильного дома – указание на гипоплазию плаценты. Оценка по шкале Апгар – 5/6 баллов, вес при рождении – 1150 г, длина – 38 см, окружность головы – 28 см, окружность груди – 22 см. Состояние при родах тяжелое за счет респираторного дистресс-синдрома, неврологической симптоматики с преобладанием явлений угнетения ЦНС у недоношенного ребенка. Осуществлялось выхаживание в отделении патологии новорожденных в течение девяти суток с применением искусственной вентиляции легких, затем девочка была переведена в неонатальное отделение. На серии нейросонограмм определялась умеренная вентрикуломегалия, субэпендимальные псевдокисты, перивентрикулярная кистозная лейкомаляция; в дальнейшем в динамике – нарастание явлений вентрикуломегалии, перивентрикулярной лейкомаляции. Наблюдалась в Научном центре сер-

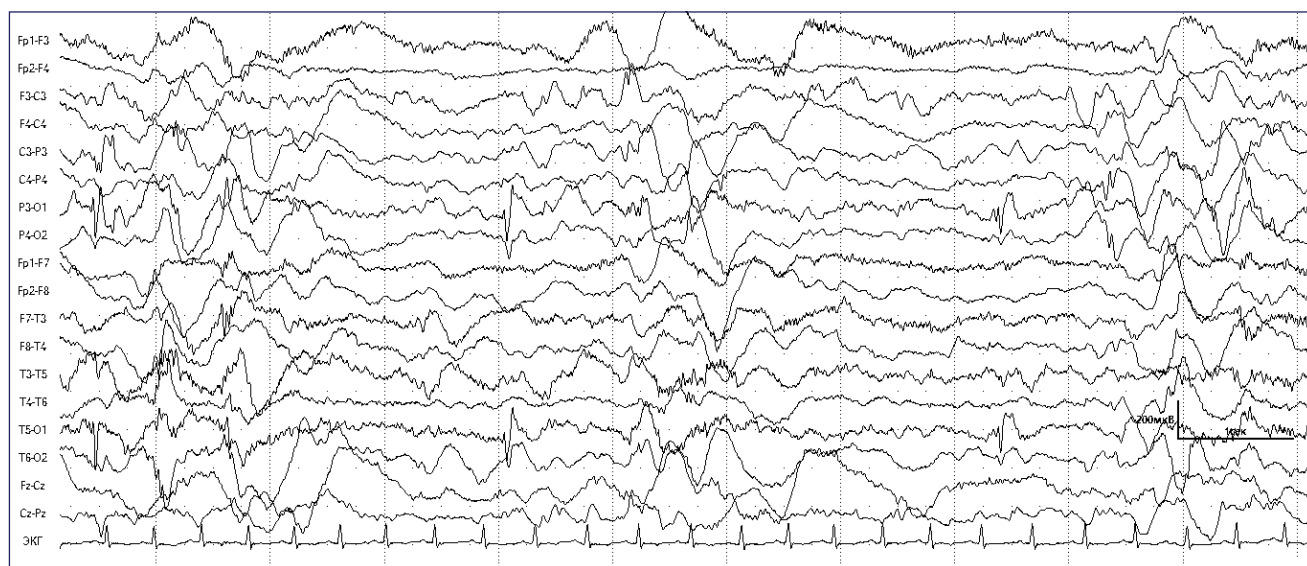


Рисунок 1. Пациентка А.А., 11 мес. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа. ЭЭГ бодрствования. Наблюдается мультирегиональная эпилептиформная активность – паттерн множественных независимых спайк-волновых фокусов с доминированием разрядов левополушарной затылочной и затылочно-теменно-височной, левополушарной лобно-центральной и правополушарной теменной локализации. Наблюдается также умеренно экспрессированный паттерн «частичная аттенуация».

Figure 1. Patient A.A., 11 mo. old, EIEE4. Awake EEG. Multiregional epileptiform activity is observed: multiple independent spike-wave foci dominated by discharges of the left hemispheric occipital and occipital-parietal-temporal, left hemispheric frontal-central and right hemispheric parietal localization. There is also a moderately expressed "partial attenuation" pattern.

дечно-сосудистой хирургии им. академика А.Н. Бакулева по поводу врожденного порока сердца: два дефекта межпредсердной перегородки (центральный и межпредсердное сообщение у нижней полой вены 8 мм), увеличение правых отделов сердца, недостаточность кровообращения 2А степени. С возраста 6 мес. мама ребенка впервые отметила пропульсивные инфантильные спазмы, группирующиеся в серии, после чего девочка стала более безучастная, стала меньше гулить, отмечалось беспокойное поведение на фоне остановки двигательного развития. Консультирована неврологом с констатацией угрозы формирования детского церебрального паралича, однако факт наличия эпилептических приступов не был зафиксирован и специфической противосудорожной терапии до госпитализации в РДКБ девочка не получала.

По данным семейного анамнеза: мать – 23 года, варикозное расширение вен нижних конечностей; отец – 29 лет, здоров. Первая беременность – мальчик, 4 года, здоров. Отягощение семейного анамнеза по неврологии: у сына родной сестры бабушки пробанда по линии матери отмечались явления детского церебрального паралича и нарушения речевого развития, а у дочери родной сестры отца пробанда – левосторонний гемипарез и врожденный порок сердца, потребовавший оперативного лечения.

Первая госпитализация в отделение ПНО-2 Российской детской клинической больницы была осуществлена в возрасте 9 мес. При этом впервые была установлена эпилептическая природа отмечавшихся у девочки приступов

и начата терапия вальпроатами. В связи с развитием аллергической реакции на депакин хроносферу была переведена на депакин сироп в дозе 50 мг 3 раза в день (150 мг в сутки – 25 мг/кг/сут.).

Ребенку был выставлен клинический диагноз: «G 80,0 – Детский церебральный паралич, спастико-паретическая форма. P96,8 – Последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения нервной системы. G 40,5 – Симптоматическая эпилепсия, синдром инфантильных спазмов. F 83,0 – Нарушение психомоторного развития». Сопутствующий диагноз: «Q 24,8 ВПС – ДМПП (2 дефекта). НК 0. J 00 – Острая респираторная вирусная инфекция. Острый ларингит».

При поступлении отмечались следующие показатели: ребенок нормостенического телосложения, температура – 36,6° С, вес тела – 6 кг, длина – 63 см, окружность головы – 41 см, большой родничок закрыт. Кожные покровы и видимые слизистые бледноватые, чистые от сыпи. Дыхание через нос не затруднено, отделяемого нет. Тургор тканей удовлетворительный, подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система без видимых повреждений и деформаций, отмечается гипермобильность в суставах. Перкуторный звук ясный легочный, дыхание аускультативно везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, частота дыханий – 32 в мин. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений – 124 уд./мин., звонкие.

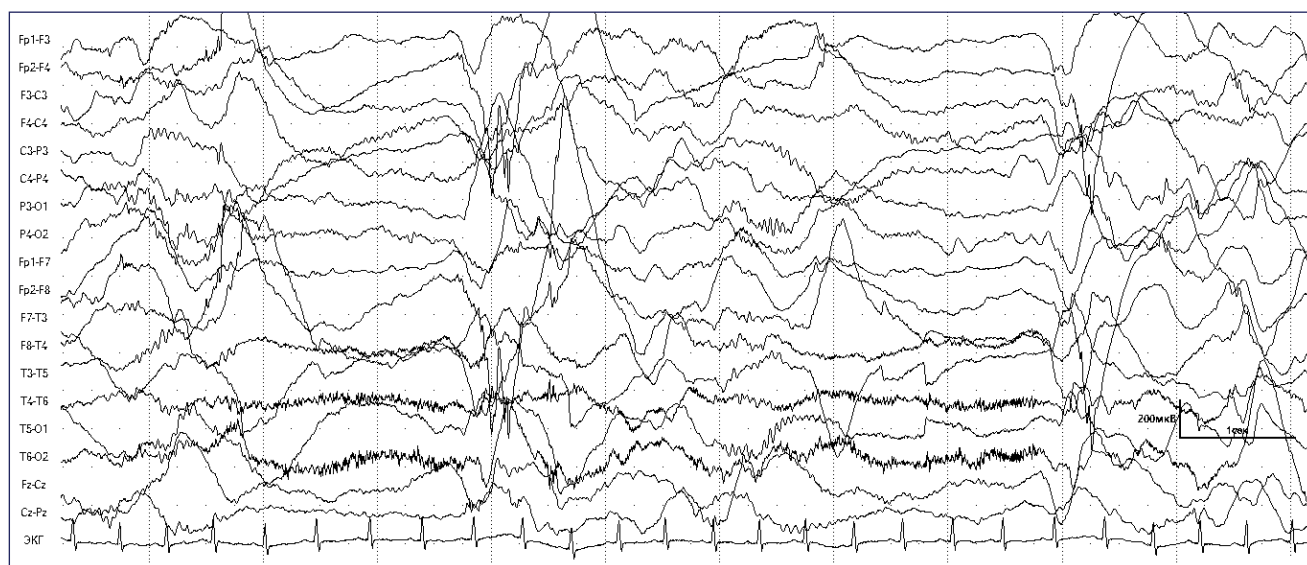


Рисунок 2. Пациентка А.А., 11 мес. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа. ЭЭГ бодрствования.

Запись во время серии из пропульсивных тонических спазмов с офталмотоническим компонентом, сопровождавшихся на ЭЭГ высокоамплитудными дельта-волновыми всплесками и полифазными потенциалами с появлением пробегов быстрой низкоамплитудной активности “lafa”, диффузных, но нередко с региональными акцентами в левой затылочно-теменно-задневисочной области, с наличием также эпизодов падения амплитуды биоэлектрической активности (“electro-decrement event”).

Figure 2. Patient A.A., 11 mo. old, EIEE4. Awake EEG.

Recorded during a series of propulsive tonic spasms with an ophthalmotonic component accompanied by high-amplitude delta-wave bursts and polyphase potentials in the EEG with the appearance of the “lafa” fast low-amplitude activity, mainly diffuse but often with regional accents in the left occipital-parietal-posterior temporal region, with episodic drops in the bioelectric activity (“Electro-decrement event”).

Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка пальпаторно и перкуторно не увеличены. Стул самостоятельный, регулярный, мочеиспускание не нарушено. Эндокринная система – без видимой патологии. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, правильно. В неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных симптомов на момент осмотра нет. Со стороны черепных нервов: Взгляд кратковременно фиксирует, следит непродолжительно, быстро утомляется. Глазные щели симметричные, зрачки обычной формы, фотореакция сохранена, периодически – явления сходящегося косоглазия, корнеальные и конъюнктивальные рефлексы вызываются, живые. Лицо симметричное. Нистагма нет. Мягкое небо: симметрично, подвижно. Глоточные и небные рефлексы оживлены, дисфагии нет, саливация умеренно усилена, язык – по средней линии. Объем движений в нижних конечностях умеренно ограничен. Наблюдается центральный спастический тетрапарез на фоне явлений мышечной дистонии. Трофика мышц не нарушена. Наблюдаются глобальные и оральные патологические синкинезии. Рефлексы ползания, автоматической походки редуцированы. Задержка формирования целных вертикализирующих рефлексов. Голову удерживает, не переворачивается, пассивный поворот блоком. При вертикализации – опора с эквино-варусной установкой стоп. Чув-

ствительность ориентировочно не нарушена. Вегетативно-трофическая сфера: грубо не нарушена. Тазовые функции: нет коркового контроля. ВКФ: относительно интересуется окружающим, но быстро утомляется, дифференцирует своих и чужих, в спокойном состоянии гулит, однако эмоции обеднены, двигательная активность хаотичная, немотивированная.

По данным видео-ЭЭГ-мониторирования (рис. 1-3), у девочки во время записи бодрствования наблюдалось отсутствие формирования физиологических корковых ритмов и зафиксирована мультирегиональная эпилептиформная активность – паттерн множественных независимых спайк-волновых фокусов с доминированием разрядов левополушарной затылочной и затылочно-теменно-височной, левополушарной лобно-центральной и правополушарной теменной локализации, а также наблюдался умеренно экспрессированный паттерн «частичная аттенуация» («стушеванный» вариант «супрессивно-взрывного» паттерна, характерный для ранних младенческих эпилептических энцефалопатий, а также длительно персистирующий на фоне задержки и нарушений процессов миелинизации). Также по ходу бодрствования была зафиксирована серия из пропульсивных тонических спазмов с офталмотоническим компонентом, сопровождавшихся на ЭЭГ высокоамплитудными дельта-

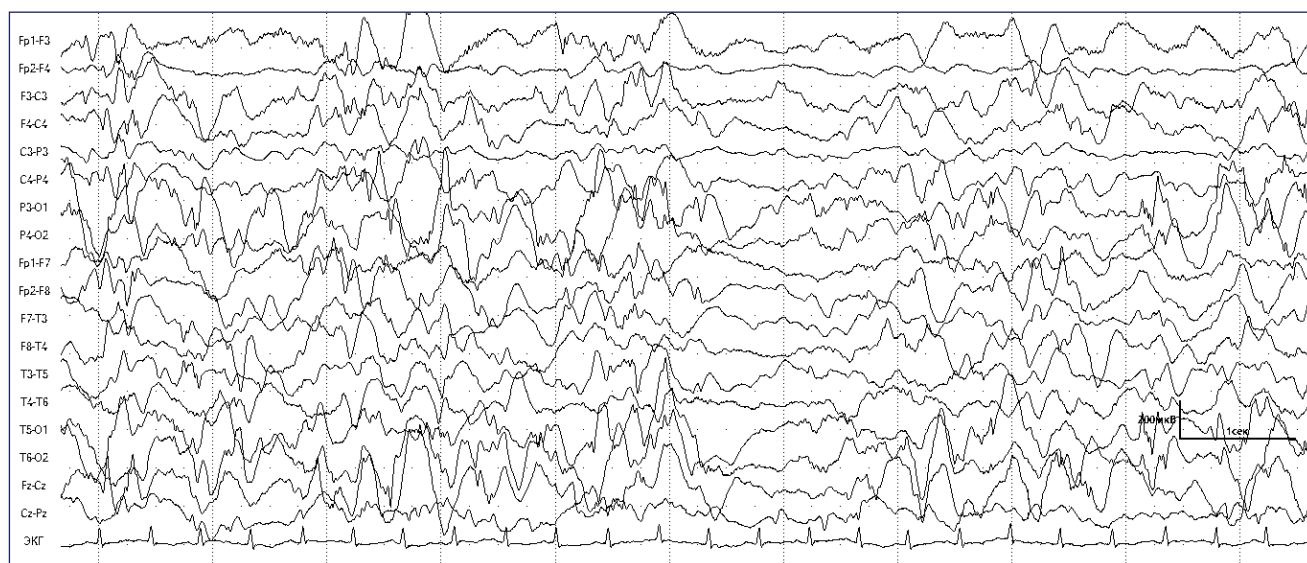


Рисунок 3. Пациентка А.А., 11 мес. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа. ЭЭГ сна.

Наблюдается паттерн модифицированной гипсаритмии с персистенцией паттерна «частичная аттенуация» (неполный вариант «супрессивно-взрывного» паттерна).

Figure 3. Patient A.A., 11 mo. old, EIEE4. Sleep EEG.

There is a pattern of modified hypsarrhythmia with the persistence of the “partial attenuation” pattern (an incomplete version of the “suppressive-explosive” pattern).

волновыми всплесками и полифазными потенциалами с появлением пробегов быстрой низкоамплитудной активности “la fa”, диффузных, но нередко с региональными акцентами в левой затылочно-теменно-задневисочной области, с наличием также эпизодов падения амплитуды б.э.а. (“electro-decrement event”), с частотой икталных паттернов 1-3 спазма за 10-секундную эпоху с длительностью серии в течение 6 мин. На фоне погружения в сон наблюдалось нарастание индекса и амплитуды эпилептиформных разрядов, их склонность к диффузному характеру на высокоамплитудным медленноволновом фоне с формированием паттерна модифицированной гипсаритмии с персистенцией явлений «частичной аттенуации» (неполный вариант «супрессивно-взрывного» паттерна).

При магнитно-резонансной визуализации головного мозга наблюдались явления корково-подкорковой атрофии с вентрикуломегалией *ex vacuo* и явлением диффузной гипомиелинизации на фоне постгипоксической лейкопатии (рис. 4). Диспластических изменений головного мозга не выявлено.

На электрокардиограмме наблюдалось явление синусовой тахикардии с ЧСС 153-162 уд./мин., нормальное положение электрической оси сердца и неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

При эхокардиографии идентифицируются два дефекта межпредсердной перегородки – центральный 9 мм и у нижней полой вены 8 мм.

Генетическое обследование: анализ крови на кариотип – 46 XX, нормальный женский. Анализ крови методом TMC

(селективный скрининг НБО) – патологии не выявлено. Также в ходе госпитализации был произведен забор крови для клинического экзомного секвенирования (лаборатория Генотек).

В отделении у ребенка отмечались эпилептические приступы, до двух-четырех серий в сут., от трех до 15 приступов в серию в виде резких флексорных тонических спазмов с кратковременным секундным застыванием с испуганным взглядом, вслед за серией приступов – длительный сильный плач и двигательное беспокойство. На фоне терапии вальпроатом (депакин сироп) частота серий снизилась до одной серии в сутки по 4-6 спазмов в серию, они стали менее интенсивными, девочка перестала плакать во время приступов.

Осуществлено наращивание дозы депакина сиропа до 75 мл 3 р в сут. (225 мг в сут. – 37,5 мг/кг/сут.). Также был проведен курс гормональной терапии синактеном-депо по схеме, начиная с 0,1 мл с повышением на 0,1 мл 1 раз в четыре дня с доведением до дозы 0,6 мл в отделении с эффектом прекращения эпилептических приступов.

На фоне терапии в неврологическом статусе отмечена положительная динамика в виде увеличения объема активных движений, функциональной двигательной активности, психо-эмоциональных реакций на фоне отсутствия клинических приступов и существенного урежения эпилептиформных разрядов и снижения их амплитудных характеристик на ЭЭГ.

Было рекомендовано продолжение курса синактена депо по месту жительства до 1,0 мг с последующим снижением по 0,1 мг с шагом 1 раз в четверо суток.

Однако вслед за непродолжительным периодом блокирования приступов в течение нескольких месяцев отмеча-



Рисунок 4. Пациентка А.А., 9 мес. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа. Магнитно-резонансная визуализация головного мозга.

Наблюдаются корково-подкорковая атрофия с вентрикуломегалией ex vacuo и явлением диффузной гипомиелинизации на фоне постгипоксической лейкопатии.

Figure 4. Patient A.A., 9 mo. old, EIEE4. Brain MRI scan.

Cortical-subcortical atrophy with ventriculomegaly ex vacuo and diffuse hypomyelination against the background of posthypoxic leukopathy.

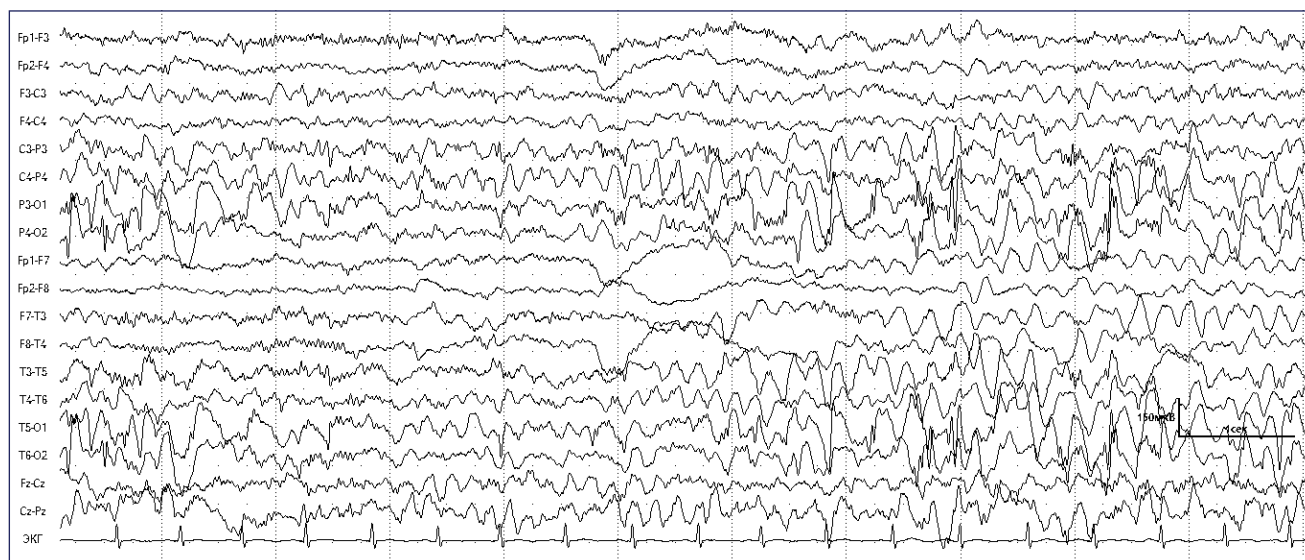


Рисунок 5. Пациентка А.А., 2 года 6 мес. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа. ЭЭГ бодрствования. Наблюдается формирование физиологических альфа- и сенсомоторного предшественников тета-диапазона. На этом фоне отмечаются региональные спайки и комплексы пик- и полипик-волна в правой и левой затылочной и затылочно-задневисочно-теменной областях независимо. Ряд разрядов по морфологии соответствует т.н. «доброкачественным эпилептиформным разрядам детства» (ДЭРД).

Figure 5. Patient A.A., 2 years 6 mo. old, EIEE4. Awake EEG.

The formation of the physiological alpha and sensorimotor precursors of the theta range is observed. Against this background, regional spikes and peak-polypeak-wave complexes in the right and left occipital and occipital-posterior parietal areas (independently) are noted. Some discharges correspond to the so-called "Benign epileptiform discharges of childhood" (BEDC) morphology.

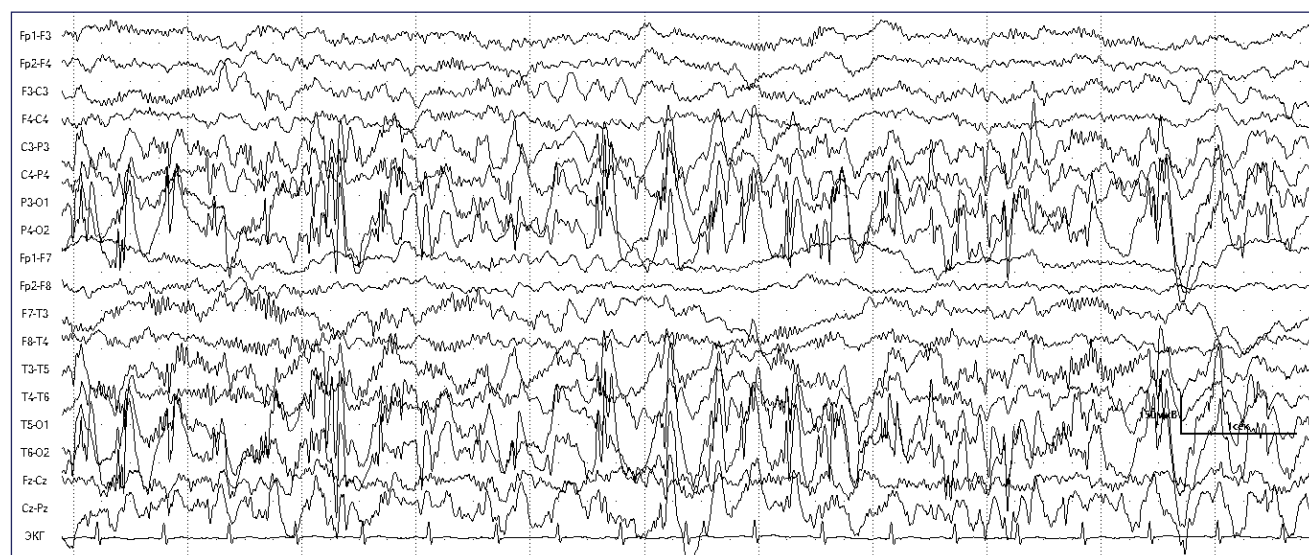


Рисунок 6. Пациентка А.А., 2 года 6 мес. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 4-го типа. ЭЭГ сна.

Регионально-акцентированные эпилептиформные разряды комплексов пик- и полипик-волна в правой и левой затылочно-теменно-затемвисочной областях независимо, а также с явлениями билатеральной синхронизации. Индекс эпилептиформных разрядов высокий – отмечается явление CSWS (продолженной пик-волновой активности медленноволнового сна).

Figure 6. Patient A.A., 2 years 6 mo. old, EIEE4. Sleep EEG.

Regionally accentuated epileptiform discharges of the peak-and polypeak-wave complexes in the right and left occipital-parietal-posterior temporal areas (independently), as well as bilateral synchronization can be seen. The epileptiform discharge index is high: the phenomenon of CSWS (continued peak-wave activity of slow-wave sleep) is observed.

лась их реактивация с постепенным нарастанием их количества, несмотря на наращивание дозы вальпроатов до 300 мг/сут.

Повторная госпитализация в ПНО-2 РДКБ осуществлена в возрасте ребенка два года шесть мес. Вес девочки на момент второй госпитализации – 8,75 кг, рост – 83 см. В неврологическом статусе: у ребенка наблюдаются серийные приступы в виде тонического напряжения аксиальной и конечностной мускулатуры с приведением рук к груди, напряжения туловища и конечностей с пропульсивным компонентом, частотой до трех-четырех серий в сутки, до 10 приступов в серию, при этом с чередованием «светлых» дней без приступов и дней с серийными спазмами (до 10-15 приступных дней в месяц). Менингеальной симптоматики нет. Окружность головы – 39 см, большой родничок закрыт, швы сомкнуты. Голова округлой формы, лоб скошенный, явления микроцефалии. Черепные нервы: за предметами следит, глазные щели симметричны, движения глазных яблок в полном объеме, зрачки OD=OS, фотореакция (прямая и содружественная) сохранена. Сходящееся косоглазие на фоне плавающих движений глазных яблок S>D. Трофика жевательных мышц не нарушена. Нистагма нет, на звуки реагирует. Лицо симметрично. Язык в полости рта – по средней линии. Явления дисфагии, поперхивается слюной и жесткой пищей, глоточные, небные рефлексы высокие, гиперсали-

вация. Крик громкий. Голова – по средней линии, но чаще с поворотом вправо, движения в шейном отделе не ограничены. В рефлекторно-двигательной сфере: объем движений в конечностях ограничен (центральный тетрапарез). Отмечается повышение мышечного тонуса по спастическому типу. Сухожильные рефлексы с рук и с ног высокие с расширением зон, анизорефлексия S>D. Патологические глобальные и оральные синкинезии, повышение стартрафлексов, спонтанные и провоцируемые вздрагивания с разведением рук в стороны. На тактильные раздражители реагирует. Нарушение двигательных навыков: голову держит неустойчиво, не поворачивается, пассивный поворот блоком, проба на тракцию положительная. Не сидит, не встает на колени, не ползает. Высшие корковые функции: прослеживает за предметами, фиксирует взгляд при осмотре. Улыбается, в т.ч. в ответ на общение, лепечет.

В ходе видео-ЭЭГ-мониторирования бодрствования и сна (рис. 5-6) у девочки отмечается трансформация электроэнцефалографического паттерна в продолженную пик-волновую активность медленноволнового сна (CSWS) с морфологией разрядов типа «ДЭРД» (доброкачественных эпилептиформных разрядов детства).

С учетом обнаружения мутации гена STXBP1 ребенку был назначен вторым противосудорожным препаратом левитирацетам в сиропе с постепенным наращиванием дозы до 125 мг (1,25 мл) два раза в сут. (250 мг в сут.) с по-

ложительной динамикой в виде редукции эпилептических приступов, снижения индекса и амплитуды эпилептиформных разрядов на ЭЭГ и улучшением когнитивных функций.

Обсуждение / Discussion

Впервые роль гена STXBP1 (также известного как MUNC18-1) в генезе младенческих эпилептических энцефалопатий была выявлена H. Saitsu с соавт. в 2008 г. при обследовании японской девочки с синдромом Отахара. В ходе сравнительной геномной гибридизации у ребенка была выявлена 2.0-Mb микроделеция в локусе 9q33.3-q34.11, содержащем ген STXBP1. В итоге мутации данного гена были обнаружены у четырех неродственных японских детей с «супрессивно-взрывным» паттерном на ЭЭГ, тоническими спазмами и спастическими двигательными нарушениями, о чем и было доложено японскими исследователями [4].

В 2009 г. F.F. Hamdan и соавт. опубликовали данные об обнаружении мутаций гена STXBP1 в популяции франкоговорящих канадцев у неродственных женщины 27 лет и девушки 15 лет, страдающих умственной отсталостью и эпилептическими приступами с ранним дебютом [5]. В 2010 г. L. Deprez и соавт. [6] обнаружили мутации гена STXBP1 у 6 (5,7%) из 106 пациентов с эпилептическими энцефалопатиями, дебютировавшими в младенчестве. При этом у трех пациентов отмечен дебют в 5-месячном возрасте, гипсаритмия на ЭЭГ и клиническая картина синдрома Веста с серийными инфантильными спазмами и хорошим ответом на терапию вигабатрином [6].

Хотя у подавляющего большинства пациентов мутации гена STXBP1 возникли *de novo*, в 2011 г. H. Saitsu с соавт. описали клинический случай девочки с синдромом Отахара, обусловленный гетерозиготной с.902+5G>A мутацией гена STXBP1, отец которой имел соматический мозаицизм по данной мутации, которая содержалась в 5,3% кровяных клеток, 8,7% клеток слюны, 11,9% щечного эпителия и 16,9% клеток ногтевых пластин [7].

Считалось, что мутации в гене STXBP1 специфичны для развития эпилептических энцефалопатий с наличием на ЭЭГ таких паттернов, как «супрессивно-взрывной» и гипсаритмии, и клиническими проявлениями в виде серийных тонических спазмов. Однако описаны также три клинических случая синдрома Драве, обусловленных мутациями гена STXBP1. Приступы дебютировали у пациентов в возрасте от 6 до 12 мес. и характеризовались выраженным полиморфизмом: билатеральные тонико-клонические, атонические, миоклонические, атипичные абсансы, фокальные дискогнитивные, с частым развитием эпилептического статуса, а также отмечалась аггравация приступов на высокую температуру [8].

Впервые о хорошем эффекте леветирацетама при эпилептической энцефалопатии, обусловленной мутацией гена STXBP1, сообщили в 2012 г. M. Vatta и соавт. [9] на основании клинического наблюдения младенца с фокальными приступами, дебютировавшими в возрасте 2 мес. У данного ребенка была обнаружена однонуклеотидная дупликация с.931dupT (p.S311FfsX3) в 11-м экзоне гена STXBP1 [9]. В следующем 2013 г. опыт успешного применения леветирацетама при эпи-

лептической энцефалопатии, обусловленной мутацией гена STXBP1, на основании собственных клинических наблюдений был подтвержден японскими эпилептологами [10].

К настоящему времени факт высокой эффективности леветирацетама при РМЭЭ 4-го типа, обусловленной мутациями гена STXBP1, не вызывает сомнений и подтвержден многочисленными международными публикациями [9-14].

Заключение / Conclusion

Все дети с эпилептической энцефалопатией нуждаются в комплексном обследовании, включающем видео-ЭЭГ-мониторирование в динамике, нейровизуализацию хорошего качества и обязательное генетическое обследование методиками экзомного секвенирования нового поколения – такими как панель «наследственные эпилепсии», клиническое и полноэкзомное секвенирование. Следует особо подчеркнуть, что наличиеотягощенного перинатального анамнеза не должно уводить клинициста от диагностического поиска генетической этиологии эпилепсии. Случаи сочетания детского церебрального паралича и эпилептической энцефалопатии могут иметь разные этиологические факторы – это так называемые случаи «dual pathology» («двойной патологии») в виде сочетания как перинатального гипоксически-ишемического поражения, так и генетических изменений. Мутации гена STXBP1 могут являться причиной таких эпилептических энцефалопатий младенчества, как синдромы Отахара, Марканда-Блюме-Отахара, Веста, сопровождающиеся тяжелыми нарушениями когнитивных и двигательных функций и требующие особого подхода к терапии.

Следует отметить, что леветирацетам относится к немногим антиэпилептическим препаратам с доказанным позитивным влиянием на когнитивные функции пациентов, а также обладающим наряду с противосудорожным еще и нейропротекторным эффектом [15]. Важное значение имеет удобная для применения в педиатрической эпилептологии жидкая питьевая форма препарата (Леветинол в сиропе), особенно с учетом частых нарушений бульбарной иннервации у данного контингента пациентов. Однако с учетом риска аггравации эпилептических приступов у детей младенческого и раннего детского возраста под влиянием леветирацетама именно генетическая идентификация эпилептогенных мутаций является залогом профилактики подобных случаев и вычленением тех пациентов, которым препарат жизненно необходим и высокоэффективен. Идентификация мутации в гене STXBP1 является показанием для назначения леветирацетама в составе рациональной комбинированной терапии, а также и в монотерапии. Накопление и последующее клиническое применение международного опыта по дифференцированному подходу к лечению эпилепсий при различных генетических мутациях позволит повысить шансы на избавление от эпилептических приступов, улучшить показатели психического и моторного развития, что в итоге даст возможность значительно улучшить качество жизни пациентов и их родителей.

Литература:

- Engel J.R. International League Against Epilepsy (ILAE). A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796-803.
- Шарков А.А., Шаркова И.В., Белоусова Е.Д., Дадали Е.Л. Генетика и дифференцированное лечение ранних эпилептических энцефалопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 9 (2): 67-73. DOI: 10.17116/jnevro20161169267-73.
- OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated February 1, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://omim.org/phenotypicSeries/PS308350?sort=phenotype>. Дата обращения: 27.04.2019.
- Saitu H., Kato M., Mizuguchi T., Hamada K., Osaka H., Tohyama J., Urano K., Kumada S., Nishiyama K., Nishimura A., Okada I., Yoshimura Y., Hirai S., Kumada T., Hayasaka K., Fukuda A., Ogata K., Matsumoto N. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2008 Jun; 40 (6): 782-8. DOI: 10.1038/ng.150.
- Hamdan F.F., Piton A., Gauthier J., Lortie A., Dubeau F., Dobrzyniecka S., Spiegelman D., Noreau A., Pellerin S., Côté M., Henrion E., Fombonne E., Mottron L., Maréchal C., Drapeau P., Lafrenière R.G., Lacaille J.C., Rouleau G.A., Michaud J.L. De novo STXBP1 mutations in mental retardation and nonsyndromic epilepsy. *Ann Neurol*. 2009 Jun; 65 (6): 748-53. DOI: 10.1002/ana.21625.
- Deprez L., Weckhuysen S., Holmgren P., Suls A., Van Dyck T., Goossens D., Del-Favero J., Jansen A., Verhaert K., Lagae L., Jordanova A., Van Coster R., Yendle S., Berkovic S.F., Scheffer I., Ceulemans B., De Jonghe P. Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology*. 2010 Sep 28; 75 (13): 1159-65. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f4d7bf.
- Saitu H., Hoshino H., Kato M., Nishiyama K., Okada I., Yoneda Y., Tsurusaki Y., Doi H., Miyake N., Kubota M., Hayasaka K., Matsumoto N. Paternal mosaicism of an STXBP1 mutation in OS. *Clin Genet*. 2011 Nov; 80 (5): 484-8. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01575.x.
- Carvill G.L., Weckhuysen S., McMahon J.M., Hartmann C., Müller R.S., Hjalgrim H., Cook J., Geraghty E., O'Roak B.J., Petrou S., Clarke A., Gill D., Sadleir L.G., Muhle H., von Spiczak S., Nikanorova M., Hodgson B.L., Gazina E.V., Suls A., Shendure J., Dibbens L.M., De Jonghe P., Helbig I., Berkovic S.F., Scheffer I.E., Mefford H.C. GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology*. 2014 Apr 8; 82 (14): 1245-53. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000291.
- Vatta M., Tennison M.B., Aylsworth A.S., Turcott C.M., Guerra M.P., Eng C.M., Yang Y. A novel STXBP1 mutation causes focal seizures with neonatal onset. *J Child Neurol*. 2012 Jun; 27 (6): 811-4. DOI: 10.1177/0883073811435246.
- Yamashita S., Chiyonobu T., Yoshida M., Moroto M., Morita T., Morioka S., Kato M., Saitu H., Morimoto M., Hosoi H. Successful treatment with levetiracetam in a case of Ohtahara syndrome caused by STXBP1 mutation. *No To Hattatsu*. 2013 Jan; 45 (1): 64-6. [Article in Japanese].
- Dilena R., Striano P., Traverso M., Viri M., Cristofori G., Tadini L., Barbieri S., Romeo A., Zara F. Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation. *Brain Dev*. 2016 Jan; 38 (1): 128-31. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.07.002.
- Kovacevic J., Maroteaux G., Schut D., Loos M., Dubey M., Pitsch J., Rummelink E., Koopmans B., Crowley J., Cornelisse L.N., Sullivan P.F., Schoch S., Toonen R.F., Stiedl O., Verhage M. Protein instability, haploinsufficiency, and cortical hyper-excitability underlie STXBP1 encephalopathy. *Brain*. 2018 May 1; 141 (5): 1350-1374. DOI: 10.1093/brain/awy046.
- Liu S., Wang L., Cai X.T., Zhou H., Yu D., Wang Z. Therapeutic benefits of ACTH and levetiracetam in STXBP1 encephalopathy with a de novo mutation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May; 97 (18): e0663. DOI: 10.1097/MD.00000000000010663.
- Li T., Cheng M., Wang J., Hong S., Li M., Liao S., Xie L., Jiang L. De novo mutations of STXBP1 in Chinese children with early onset epileptic encephalopathy. *Genes Brain Behav*. 2018 Nov; 17 (8): e12492. DOI: 10.1111/gbb.12492.
- Заваденко А.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Рогаткин С.О., Заваденко Н.Н. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 019-030. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030.

References:

- Engel J.R. International League Against Epilepsy (ILAE). A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796-803.
- Sharkov A.A., Sharkova I.V., Belousova E.D., Dadali E.L. Genetics and treatment of early infantile epileptic encephalopathies. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. (in Russ.). 2016; 9 (2): 67-73. DOI: 10.17116/jnevro20161169267-73.
- OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated February 1, 2019. [Electronic resource] URL: <https://omim.org/phenotypicSeries/PS308350?sort=phenotype>. Accessed: 27.04.2019.
- Saitu H., Kato M., Mizuguchi T., Hamada K., Osaka H., Tohyama J., Urano K., Kumada S., Nishiyama K., Nishimura A., Okada I., Yoshimura Y., Hirai S., Kumada T., Hayasaka K., Fukuda A., Ogata K., Matsumoto N. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2008 Jun; 40 (6): 782-8. DOI: 10.1038/ng.150.
- Hamdan F.F., Piton A., Gauthier J., Lortie A., Dubeau F., Dobrzyniecka S., Spiegelman D., Noreau A., Pellerin S., Côté M., Henrion E., Fombonne E., Mottron L., Maréchal C., Drapeau P., Lafrenière R.G., Lacaille J.C., Rouleau G.A., Michaud J.L. De novo STXBP1 mutations in mental retardation and nonsyndromic epilepsy. *Ann Neurol*. 2009 Jun; 65 (6): 748-53. DOI: 10.1002/ana.21625.
- Deprez L., Weckhuysen S., Holmgren P., Suls A., Van Dyck T., Goossens D., Del-Favero J., Jansen A., Verhaert K., Lagae L., Jordanova A., Van Coster R., Yendle S., Berkovic S.F., Scheffer I., Ceulemans B., De Jonghe P. Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology*. 2010 Sep 28; 75 (13): 1159-65. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f4d7bf.
- Saitu H., Hoshino H., Kato M., Nishiyama K., Okada I., Yoneda Y., Tsurusaki Y., Doi H., Miyake N., Kubota M., Hayasaka K., Matsumoto N. Paternal mosaicism of an STXBP1 mutation in OS. *Clin Genet*. 2011 Nov; 80 (5): 484-8. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01575.x.
- Carvill G.L., Weckhuysen S., McMahon J.M., Hartmann C., Müller R.S., Hjalgrim H., Cook J., Geraghty E., O'Roak B.J., Petrou S., Clarke A., Gill D., Sadleir L.G., Muhle H., von Spiczak S., Nikanorova M., Hodgson B.L., Gazina E.V., Suls A., Shendure J., Dibbens L.M., De Jonghe P., Helbig I., Berkovic S.F., Scheffer I.E., Mefford H.C. GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology*. 2014 Apr 8; 82 (14): 1245-53. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000291.
- Vatta M., Tennison M.B., Aylsworth A.S., Turcott C.M., Guerra M.P., Eng C.M., Yang Y. A novel STXBP1 mutation causes focal seizures with neonatal onset. *J Child Neurol*. 2012 Jun; 27 (6): 811-4. DOI: 10.1177/0883073811435246.
- Yamashita S., Chiyonobu T., Yoshida M., Moroto M., Morita T., Morioka S., Kato M., Saitu H., Morimoto M., Hosoi H. Successful treatment with levetiracetam in a case of Ohtahara syndrome caused by STXBP1 mutation. *No To Hattatsu*. 2013 Jan; 45 (1): 64-6. [Article in Japanese].
- Dilena R., Striano P., Traverso M., Viri M., Cristofori G., Tadini L., Barbieri S., Romeo A., Zara F. Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation. *Brain Dev*. 2016 Jan; 38 (1): 128-31. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.07.002.
- Kovacevic J., Maroteaux G., Schut D., Loos M., Dubey M., Pitsch J., Rummelink E., Koopmans B., Crowley J., Cornelisse L.N., Sullivan P.F., Schoch S., Toonen R.F., Stiedl O., Verhage M. Protein instability, haploinsufficiency, and cortical hyper-excitability underlie STXBP1 encephalopathy. *Brain*. 2018 May 1; 141 (5): 1350-1374. DOI: 10.1093/brain/awy046.

- Schoch S., Toonen R.F., Stiedl O., Verhage M. Protein instability, haploinsufficiency, and cortical hyper-excitability underlie STXBP1 encephalopathy. *Brain*. 2018 May 1; 141(5): 1350-1374. DOI: 10.1093/brain/awy046.
13. Liu S., Wang L., Cai X.T., Zhou H., Yu D., Wang Z. Therapeutic benefits of ACTH and levetiracetam in STXBP1 encephalopathy with a de novo mutation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May; 97 (18): e0663. DOI: 10.1097/MD.00000000000010663.
 14. Li T., Cheng M., Wang J., Hong S., Li M., Liao S., Xie L., Jiang L. De novo mutations of STXBP1 in Chinese children with early onset epileptic encephalopathy. *Genes Brain Behav*. 2018 Nov; 17 (8): e12492. DOI: 10.1111/gbb.12492.
 15. Zavadenko A.N., Medvedev M.I., Degtyareva M.G., Rogatkin S.O., Zavadenko N.N. Causes of neonatal seizures in infants of different gestational age. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2018; 10 (3): 019-030. (in Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030.

Сведения об авторах:

Холин Алексей Александрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2379-3739>. E-mail: DrKholin@mail.ru.

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>.

Колпакчи Лариса Михайловна – к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4244-2379>.

Федонюк Инесса Дмитриевна – врач-невролог отделения психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-6154>.

Папикян Андрей Сергеевич – врач функциональной диагностики отделения психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-226X>.

Заваденко Александра Николаевна – к.м.н., доцент кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3856-1618>.

Ильина Елена Степановна – к.м.н., заведующая отделением психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5469-605X>.

About the authors:

Alexey A. Kholin – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: DrKholin@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2379-3739>.

Nikolay N. Zavadenko – MD, PhD, Professor & Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>.

Larisa M. Kolpakchi – MD, PhD, Neurologist at the Department of Psychoneurology №2, Children's Clinical Hospital affiliated with the Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4244-2379>.

Inessa D. Fedonyuk – MD, PhD, Neurologist at the Department of Psychoneurology №2, Children's Clinical Hospital affiliated with the Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-6154>.

Andrey S. Papikyan – MD, PhD, Neurophysiologist at the Department of Psychoneurology №2, Children's Clinical Hospital affiliated with the Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-226X>.

Alexandra N. Zavadenko – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Neonatology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3856-1618>.

Elena S. Ilina – MD, PhD, Head of the Department of Psychoneurology №2, Children's Clinical Hospital affiliated with the Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5469-605X>.