

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2020 Том 12 №1S



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol 12 №1S

Специальный выпуск
при поддержке Eisai

Supplement Issue funded by Eisai

Данная интернет-версия статьи была размещена с сайта <http://www.epilepsia.ru>. 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: 10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S50-S56

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (GEFS+)

Шарков А.А.

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ул. Талдомская, д. 2, Москва 125412, Россия)

Для контактов: Шарков Артем Алексеевич; e-mail: a.a.sharkov@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Фебрильные судороги (ФС) встречаются примерно у 2–3% детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет. Каждый последующий фебрильный приступ увеличивает риск трансформации в эпилепсию: после третьего фебрильного приступа риск дополнительных эпизодов ФС уже приближается примерно к 50%, а риск формирования эпилепсии составляет 15,8%. Последние исследования показывают большой вклад генетических причин в развитие генетической эпилепсии с фебрильными судорогами плюс (англ. – genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+), к которым относят сочетание любых фебрильных приступов с последующими афебрильными или повторяющимися после шести лет фебрильные приступы. В основе GEFS+ лежат как моногенные причины (в частности, нарушения в генах *SCN1B*, *SCN1A*, *GABRG2*, *GABRD*, *SCN9A*, *STX1B*, *HCN1* и др.), так и хромосомные перестройки. Близнецовые методы позволяют предположить, что при ФС, ФС+ и ФС с последующей эпилепсией играют роль разные генетические факторы. Генетическую причину удастся обнаружить примерно в 30% случаев, что влияет не только на постановку окончательного диагноза и формирование прогноза для пациента, но и на профилактику заболевания в семье. При GEFS+ приступы, как правило, генерализованные тонико-клонические, реже – миоклонические, миоклонико-атонические приступы, абсансы и эпилептический статус, но иногда описывают и фокальные приступы. Клиническая картина пациентов с GEFS+ разнообразна: от семейных фебрильных судорог (наименее тяжелых случаев) до Драве-подобного фенотипа (наиболее тяжелых случаев), хотя их всех объединяет преимущественно нормальный уровень интеллекта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами, GEFS+, *SCN1B*, *SCN1A*, *GABRG2*, *GABRD*, *SCN9A*, *STX1B*, *HCN1*.

Статья поступила: 12.11.2019 г.; **в доработанном виде:** 09.01.2020 г.; **принята к печати:** 13.05.2020.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на XVIII Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» на симпозиуме «Прогресс и проблемы детской эпилептологии в XXI веке. Особенности диагностики и ведения детей с генетическими генерализованными эпилепсиями» (23 октября 2019 г., Москва, Россия).

Конфликт интересов

Симпозиум и публикация финансировались компанией Eisai.

Для цитирования

Шарков А.А. Генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (GEFS+). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (1S): S50-S56. DOI: 10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S50-S56.

Genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)

Sharkov A.A.

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University
(2 Taldomskaya Str., Moscow 125412, Russia)**Corresponding author:** Artem A. Sharkov; e-mail: a.a.sharkov@yandex.ru**SUMMARY**

Febrile seizures (FS) occur in about 2–3% of children aged 3 months to 5 years. Atypical febrile seizures are those with a focal component. Each subsequent febrile attack increases the risk of transformation into epilepsy. After the third febrile seizure, the risk of additional episodes of febrile seizures is already approaching 50%, and the risk of formation of epilepsy is 15.8%. Recent studies show the great contribution of genetic causes to the development of genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). GEFS+ includes a combination of some febrile seizures with subsequent afebrile attack, or recurring febrile seizures after 6 years. The genetic causes of GEFS+ are both monogenic (in particular, disorders in the *SCN1B*, *SCN1A*, *GABRG2*, *GABRD*, *SCN9A*, *STX1B*, *HCN1* genes, etc.) and copy number variations. Twin methods suggest that different genetic factors play a role in the case of FS, FS+ and FS with subsequent epilepsy. Genetic cause can be found in about 30% of cases, that affects not only the final diagnosis and prognosis for the patient, but also the prevention of disease in the family. In GEFS+ seizures are usually generalized tonic-clonic, less often myoclonic, myoclonic-atonic seizures, absences and status epilepticus, but sometimes they also describe focal seizures. The clinical picture of patients with GEFS+ varies from family febrile seizures (the least severe cases) to Drave-like syndrome (the most severe cases), although all of them have a predominantly normal level of intellect.

KEY WORDSGenetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+, *SCN1B*, *SCN1A*, *GABRG2*, *GABRD*, *SCN9A*, *STX1B*, *HCN1*.**Received:** 12.11.2019; **in the revised form:** 09.01.2020; **accepted:** 13.05.2020.**Meeting Presentation**

This material was presented at the XVIII Russian Congress “Innovative Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery” in the symposium “Progress and Problems of Children’s Epileptology in the XXI Century. Features of Diagnostics and Management of Children with Genetic Generalized Epilepsy” (23 October 2019, Moscow, Russia).

Conflict of interests

The symposium and the publication funded by Eisai.

For citation

Sharkov A.A. Genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2020; 12 (1S): S50–S56 (in Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S50–S56.

Фебрильные судороги (ФС) достаточно распространены среди детской популяции: они встречаются примерно у 2–3% детей в возрасте от 3 мес. до 5 лет. ФС возникают при лихорадке, обычно являются доброкачественными и самоограничиваются к возрасту до 6 лет включительно [1].

Атипичными фебрильными приступами считаются приступы, содержащие фокальный компонент; если они повторяются в течение 24 ч один за другим или если их продолжительность превышает 10 мин. и составляет менее 30 мин. Если же продолжительность приступа превышает 30 мин., это можно расценивать как эпилептический фебрильный статус [2].

Очень интересными представляются результаты работы коллег из Дании, ведущих регистр по детским заболеваниям [3]: их данные подтверждают встречаемость фебрильных судорог в детской популяции на уровне 3,6%, а также уточняют риски возникновения эпилепсии (рис. 1).

Каждый последующий фебрильный приступ не только увеличивает риск повторения ФС, но и вероятность трансформации в эпилепсию: после третьего фебрильного приступа риск дополнительных эпизодов фебрильных судорог приближается к 50%, риск формирования эпилепсии достигает 15,8%, а вероятность появления психических расстройств в течение жизни достигает 29,1%. Поскольку есть генетическая предрасположенность к формированию ФС, также увеличивается и риск внезапной смерти при эпилепсии (англ. – Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP), который после третьего фебрильного приступа повышается до 2%.

Фебрильная провокация приступов лежит в основе эпилепсии из группы генетических эпилепсий с фебрильными судорогами плюс (GEFS+). Первое упоминание этого синдрома было сделано Aicardi J. ещё в 1994 г., когда он описал семью с часто повторяющимися фебрильными приступами [4]. Позднее синдром был выделен отдельно

и подробно описан Scheffer I. E. и Berkovic S. F., которые наблюдали большую итальянскую семью с разной семиологией эпилептических приступов, объединенных их фебрильной провокацией [5].

Среди типов приступов, встречающихся в этой семье, описывали как типичные фебрильные приступы, так и фебрильные приступы в сочетании с абсансами, миоклониями, атоническими судорогами, миоклонико-астатической эпилепсией и др. Спустя всего лишь год была найдена генетическая причина этой формы эпилепсии, а именно нарушение в гене *SCN1B* (рис. 2) [6]. Это положило начало к углублению в изучении генетической природы эпилепсии.

Особый интерес представляет тот факт, что кроме фебрильной провокации приступов группу «GEFS+» объединяет нормальный уровень интеллекта, а в некоторых случаях – даже более высокий, чем в популяции [7].

В 2011 г. некоторые авторы стали отходить от слишком жесткой градации группы «GEFS+» и описывали под этим синдромом сочетание любых фебрильных приступов с последующими афебрильными или повторяющиеся после 6 лет фебрильные приступы [8].

На крупных выборках пациентов со схожими клиническими проявлениями, а также на примере семей с GEFS+ исследователи смогли выделить фенотипические спектры для отдельных генов, так, например, ген *SCN1A* встречается как при семейных типичных фебрильных судорогах, так и при тяжелом синдроме Драве. Причем иногда такое клиническое разнообразие можно наблюдать даже внутри одной семьи при одном и том же патогенном варианте [9].

В 2017 г. Zhang Y. H. с соавт. проанализировали 60 семей, в которых встречался фенотип генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами, куда вошли более 400 пациентов [10]. В данное исследование были включены семьи, в которых два или более человека имели фенотип «GEFS+», из которых, по крайней мере, один человек был с ФС+; или при наличии трех или более человек с классическим фенотипом «GEFS+». Критериями исключения были семьи только с изолированными ФС и семьи, у которых пробанд имел синдром Драве.

- 75 593 детей (3,6%) с первыми ФС между 1977 и 2016 гг.
- Риск дополнительных ФС:
 - 3,6% от рождения;
 - 22,7% после первого фебрильного приступа;
 - 35,6% после второго фебрильного приступа;
 - 43,5% после третьего фебрильного приступа.
- Риск эпилепсии:
 - 2,2% от рождения;
 - 6,4% после первого фебрильного приступа;
 - 10,8% после второго фебрильного приступа;
 - 15,8% после третьего приступа.
- Риск психических расстройств:
 - 17,2% от рождения;
 - 29,1% после третьего фебрильного приступа.
- Смертность:
 - 1% при рождении;
 - 1,9% после третьего фебрильного приступа;
 - Выше после афебрильных приступов плюс.

Рисунок 1. Фебрильные приступы (данные Danish Civil Registration System [3]).

Figure 1. Febrile seizures (Danish Civil Registration System data [3]).

После анализа клинических данных фенотип типичных фебрильных судорог, которые завершились к пяти-шести годам, имели порядка 44% пациентов, а фебрильные судороги плюс были диагностированы в трети случаев в виде либо фебрильных судорог, повторяющихся после шести

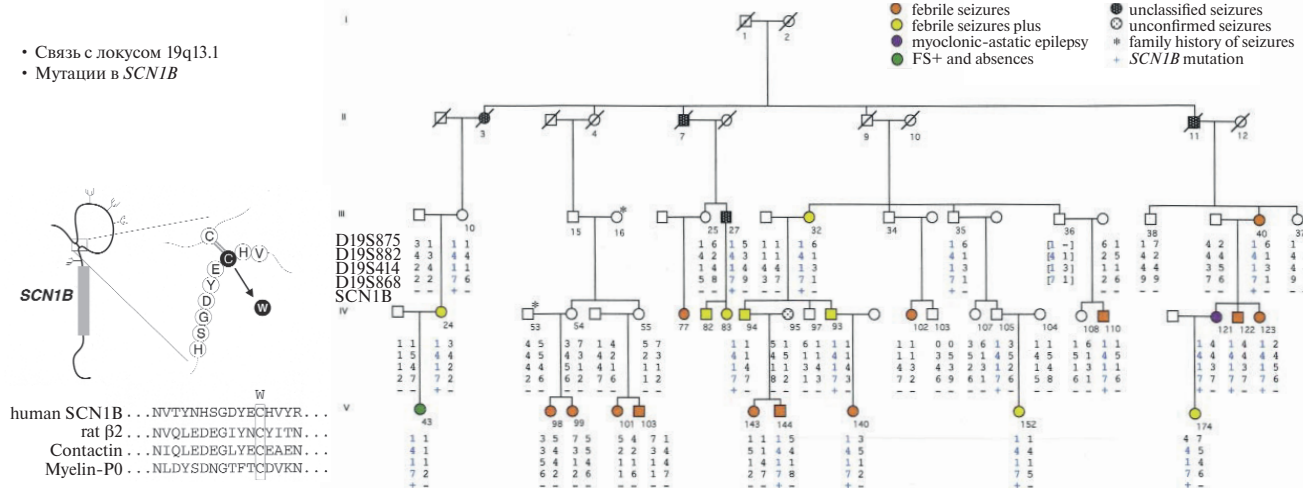


Рисунок 2. Семейный случай GEFS+, ассоциированной с геном *SCN1B* (адаптировано из [6]).

Figure 2. A family case of GEFS+ associated with *SCN1B* gene (adapted from [6]).

- ФС (178/409 [44%])
- ФС+ (111/409 [27%])
- Классическая ГГЭ (22/409 [5%])
- Афебрильные ГСП (9/409 [2%])
- Фокальные приступы без предшествующих ФС (16/409 [4%])
- 1/3 пациентов из GEFS+ семей (50/163 [31%]) имела установленную молекулярную причину

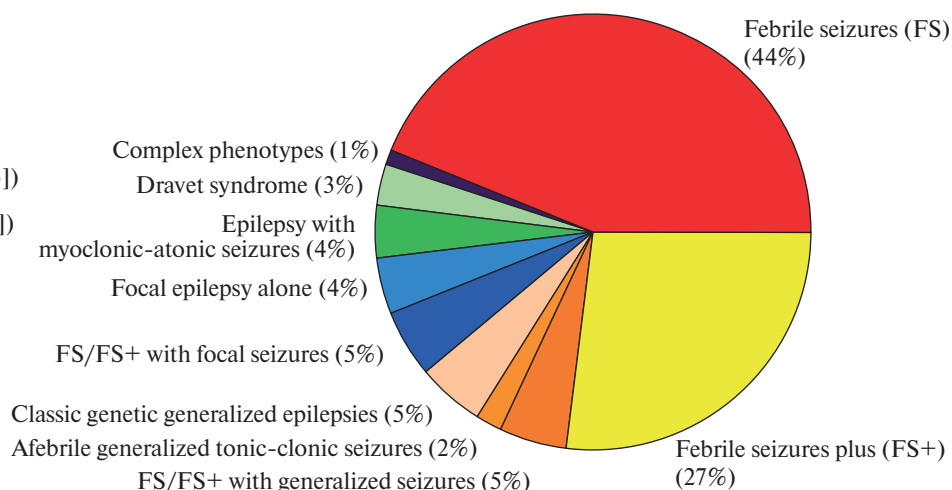


Рисунок 3. Результаты исследования Zhang Y. H. с соавт. [10].

Figure 3. Results of the study performed by Zhang et al. [10].

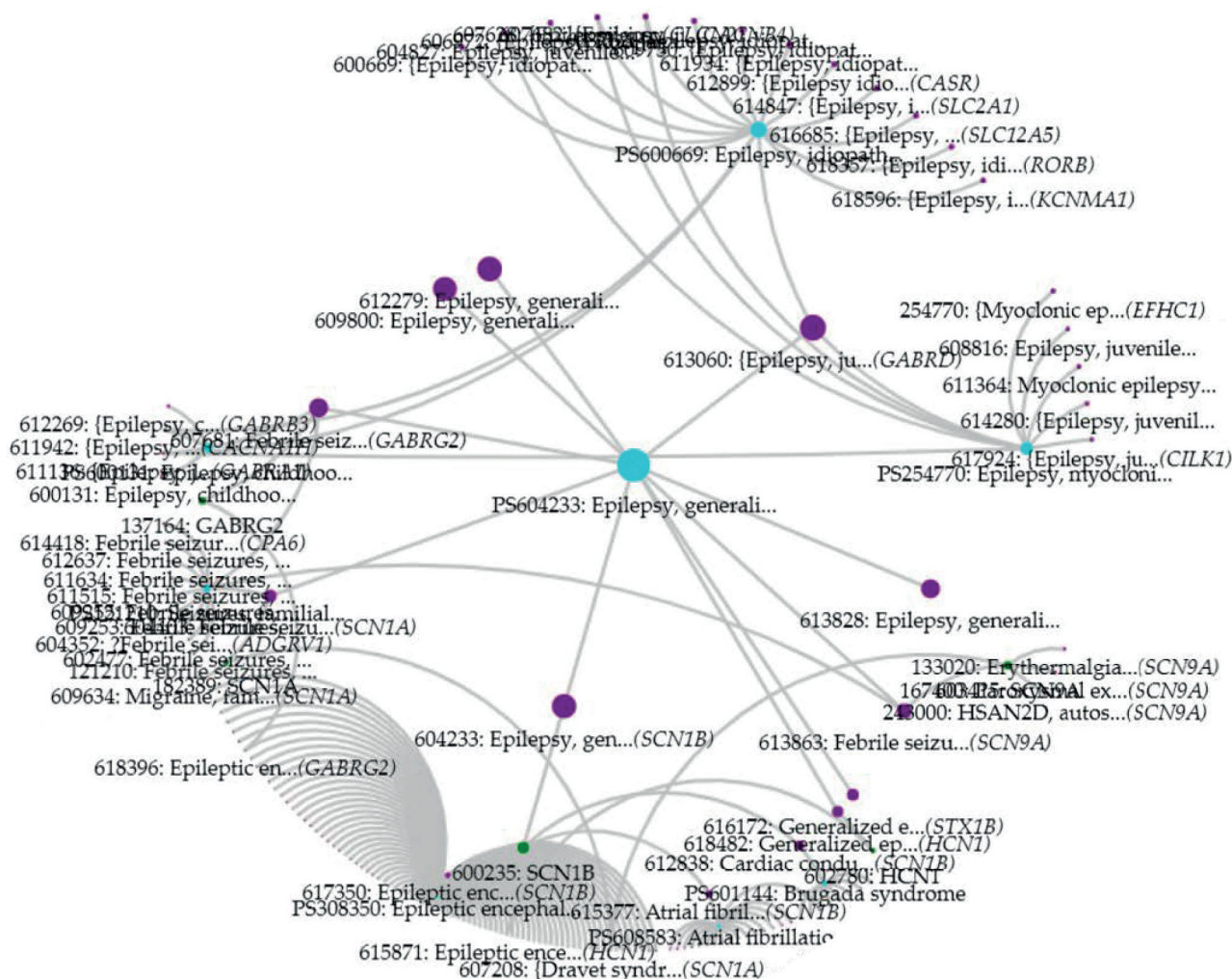


Рисунок 4. Семейства генов, определяющих развитие GEFS+ (источник: <https://omim.org>).

Примечание. Изображение приведено в качестве графической иллюстрации. Если необходимо больше информации по какому-либо семейству генов – обратитесь на сайт OMIM <https://omim.org>.

Figure 4. Gene families that determine the development of GEFS+ (source: <https://omim.org>).

Note. The image is represented as a graphic illustration. If more information on any phenotype/gene is needed, please visit the OMIM website at <https://omim.org>.

лет, либо в виде сочетания фебрильных и афебрильных приступов (рис. 3). Классическую генерализованную генетическую (идиопатическую) эпилепсию выделяли в 5% случаев. Авторы также отметили, что в клинической картине могут иметь место фокальные приступы, в т.ч. без предшествующих фебрильных судорог (примерно у 4% обследованных пациентов). Молекулярно-генетическую причину эпилепсий среди всех семейных случаев удалось установить практически у трети пациентов.

Генетический ландшафт приступов с фебрильной провокацией весьма разнообразен и неуклонно увеличивается, чему способствуют внедрение в клиническую практику и широкое использование генетической диагностики, в первую очередь посредством хромосомного микроматричного анализа, направленного на поиск хромосомных аномалий (англ. – copy number variations, CNVs), и высокопроизводительного секвенирования в виде крупных генных панелей, полноэкзомного и полногеномного секвенирования.

В недавних публикациях были показаны новые локусы и семейства генов, участвующие в формировании фенотипа «GEFS+»: подобные ассоциации позволяют не только расширить клинический спектр для конкретного гена, но и приводят к поиску новых и ранее неописанных для этого синдрома генов (рис. 4). Например, первые упоминания в литературе гена *SCN2A*, который в последних публикациях наиболее часто описывается с фенотипом ранней эпилептической энцефалопатии, первоначально были связаны с фенотипом «GEFS+».

К сожалению, даже использование полногеномного секвенирования не позволяет установить молекулярно-генетическую причину эпилепсии в 100% случаев из-за технических ограничений генетических методов диагностики и неполной изученности ассоциаций генотип-фенотип. Таргетная диагностика эпилепсий также затруднена за счет их высокой генетической гетерогенности.

Если обратиться к электронной онлайн-базе данных "Менделевское наследование у человека (англ. – Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM), можно увидеть, например, что из 10 выделенных групп семейных фебрильных судорог, лишь у семи уже идентифицированы гены, лежащие в основе фебрильной провокации приступов, а для оставшихся точная генетическая причина все еще уточняется (табл. 1).

Таблица 1. Гены, отвечающие за различные фенотипы GEFS+ (источник: <http://www.omim.org>).

Table 1. Genes responsible for different phenotypes of "GEFS+" (source: <http://www.omim.org>).

Тип	Ген
GEFS+1 (604233)	SCN1B
GEFS+2 (604403)	SCN1A
GEFS+3 (607681)	GABRG2
GEFS+5 (613060)	GABRD
GEFS+7 (613863)	SCN9A
GEFS+9 (616172)	STX1B
GEFS+10 (618482)	HCN1
GEFS+4 (609800) – 2p24 GEFS+6 (612279) – 8p23-p21 GEFS+8 (613828) – 6q16.3-q22.31	

При разборе наследственных заболеваний, сопровождающихся фебрильными судорогами, можно выделить не только классические моногенные формы «GEFS+», но и фенотипы ранней эпилептической энцефалопатии, дебют приступов которых нередко сопровождается провокацией на лихорадку. Наиболее часто это наблюдается при мутациях в гене *SCN1A*, чуть реже – в остальных генах. Стоит отметить, что фебрильными судорогами могут сопровождаться и наследственные болезни обмена, причиной чему является излишняя возбудимость нейронов вследствие нарушения синтеза белков, выполняющих функции ферментативного катализа, транспорта субстратов или иммунной защиты. Также в литературе последних лет встречается все больше описаний микроделеционных и микродупликационных синдромов, в структуре которых могут быть фебрильно-ассоциированные приступы [11].

Несмотря на выявление новых генов-кандидатов и углубления нашего понимания генетической природы эпилепсий, остается не в полной мере изученной столь широкая вариабельность клинических проявлений при патогенных вариантах в одном и том же гене, не говоря уже про разнообразие эпилептических фенотипов в одной семье. Такую «гибкость» клинических проявлений преимущественно связывают с генами-модификаторами и эпигенетическими внутрисемейными факторами. Последние крупные полногеномные поиски ассоциаций генов среди пациентов с эпилепсией (англ. – genome wide association study, GWAS – направление биомедицинских исследований, связанных с изучением ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками) нашли подтверждения этой гипотезе [12].

Генетические эпилепсии принято разделять на моногенные (когда фенотип определяет «поломка» конкретного гена) и мультифакториальные (когда фенотип определяет не только изменение в одном или сразу в нескольких генах, но и факторы окружающей среды). Раньше считалось, что такие синдромы, как «GEFS+», синдром Драве и др. являются моногенными. В последних публикациях все больше фактов указывает на то, что все эпилепсии являются в той или иной степени мультифакториальными: допустим, моногенная причина будет ведущей в формировании эпилепсии, создавая некое ядро клинических про-

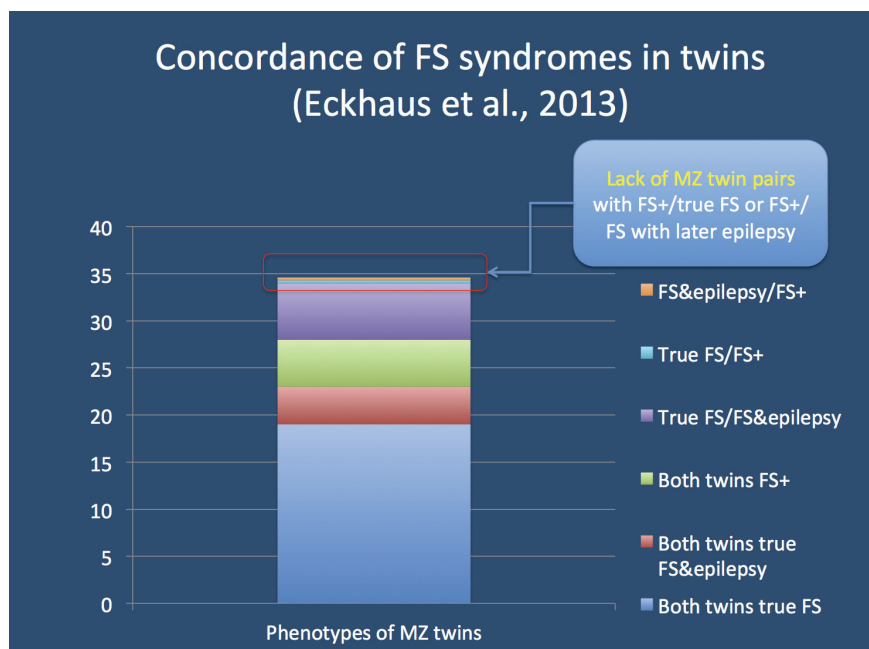


Рисунок 5. Сопоставление спектра фебрильных судорог у близнецов [14].

Figure 5. The comparison of the spectra of febrile seizures in twins [14].

явлений, «фенотипический каркас», но на тяжесть и вариабельность симптомов будут также влиять генетическое окружение, гены-модификаторы, гены из одной белковой ассоциации [9]. Например, *SCN1A*-ассоциированные эпилепсии, тяжесть клинических проявлений которых, в том числе, обусловлены вариантами в генах *SCN2A* и *SCN3A* или в гене *SCN8A* [12,13].

В завершение следует обратить внимание на близнецовые исследования фебрильных судорог: в исследовании Eckhaus J. с соавт. (2013) были изучены 76 монозиготных пар близнецов и 103 дизиготных пар близнецов, клиническую картину которых поделили на три группы: ФС с последующей эпилепсией (например, сочетание фебрильных приступов и склероза гиппокампа); фебрильные судороги плюс (фебрильная провокация приступов продолжалась после шести лет либо имело место сочетание фебрильных и афебрильных приступов) и «типичные» фебрильные судороги, которые полностью прекращались до шести лет [14].

Общая фенотипическая конкордантность для ФС у монозиготных близнецов (0,62) была выше, чем у дизиготных близнецов (0,16, $p < 0,0001$) и эта взаимосвязь наблюдалась для всех подтипов ФС, особенно у близнецов с ФС+. Стоит отдельно отметить, что в парах монозиготных близнецов не наблюдали одновременного появления ФС и ФС+.

Литература:

- Nelson K. B., Ellenberg J. H. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *New England Journal of Medicine*. 1976; 295 (19): 1029–1033.
- Arzimanoglou A., Guerrini R. Neonatal seizures: Aicardi's epilepsy in children. 2004.
- Bertelsen E. N. et al. Childhood epilepsy, febrile seizures, and subsequent risk of ADHD. *Pediatrics*. 2016; 138 (2): e20154654.
- Aicardi J. Epilepsies with generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsy in children*, 2nd edn. New York: Raven Press. 1994; 118–129.
- Scheffer I. E., Berkovic S. F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997; 120: 479–490.
- Wallace R. H., Wang D. W., Singh R., Scheffer I. E., George A. L., Jr., Phillips H. A., Saar K., Reis A., Johnson E. W., Sutherland G. R.,

Эти результаты свидетельствуют о значительном генетическом вкладе в разные подтипы ФС, а также поддерживают мнение о существовании различных генетических причин для разных подтипов ФС, особенно ФС+ и типичных ФС (рис. 5).

Учитывая широкий спектр клинических проявлений, в т.ч. сочетание фокальных и генерализованных форм эпилепсии у разных членов одной семьи, в настоящее время все больше авторов, в т.ч. и в декларациях Международной Противозлептической Лиги (МПЭЛ (англ. – International League Against Epilepsy, ILAE)), определяют синдром «GEFS+» не как «генерализованная эпилепсия», а как «генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс». В структуре приступов при GEFS+, как правило, выделяют генерализованные тонико-клонические приступы, миоклонические, миоклонико-атонические приступы, реже – абсансы и эпилептический статус. Эпилепсия при GEFS+ при этом может быть классифицирована согласно новой классификации эпилепсий как генерализованная, фокальная или комбинированная (сочетанная) генерализованная и фокальная [15–17]. Клинический спектр фебрильно-ассоциированной эпилепсии весьма разнообразен и простирается от семейных фебрильных судорог (наименее тяжелых случаев) до Драве-подобного фенотипа (наиболее тяжелых случаев). В 30% случаев возможно определить точную молекулярно-генетическую причину эпилепсии, что повлияет на тактику ведения пациента и на прогноз деторождения в семье.

- Berkovic S. F., Mulley J. C. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na(+)-channel beta-1 subunit gene SCN1B. *Nature Genet.* 1998; 19: 366–370.
7. Lopes-Cendes I. et al. A new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2. *The American Journal of Human Genetics.* 2000; 66 (2): 698–701.
 8. Depienne C. et al. Mutations and deletions in PCDH19 account for various familial or isolated epilepsies in females. *Human mutation.* 2011; 32 (1): E1959–E1975.
 9. Goldberg-Stern H., Aharoni S., Afawi Z., Bennett O., Appenzeller S., Pendziwiat M., Helbig I. Broad Phenotypic Heterogeneity due to a Novel SCN1A Mutation in a Family With Genetic Epilepsy With Febrile Seizures Plus. *Journal of Child Neurology.* 2014; 29 (2): 221–226. DOI: 10.1177/0883073813509016.
 10. Zhang Y. H. et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology.* 2017; 89 (12): 1210–1219.
 11. Дадали Е.Л., Шарков А.А., Шаркова И.В., Канивец И.В., Коновалов Ф.А., Акимова И.А. Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами: клинико-генетические характеристики и способы диагностики. *Русский Журнал Детской Неврологии.* 2016; 11 (2): 33–41. DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41.
 12. Abou-Khalil B., Auce P., Avbersek A., Bahlo M., Balding D.J., Bast T., et al. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights

- diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nature Communications.* 2018; 9 (1): 5269. DOI: 10.1038/s41467-018-07524-z.
13. Makinson C.D., Dutt K., Lin F., et al. An Scn1a epilepsy mutation in Scn8a alters seizure susceptibility and behavior. *Exp Neurol.* 2016; 275 (1): 46–58. DOI:10.1016/j.expneurol.2015.09.008.
 14. Eckhaus J. et al. Genetics of febrile seizure subtypes and syndromes: a twin study. *Epilepsy research.* 2013; 105 (1-2): 103–109.
 15. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y.-H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; DOI:10.1111/epi.13709 1-3.
 16. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной Противозепилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (1): 6–25. DOI: <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
 17. Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н., Холин А.А., Шарков А.А. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (7): 99–106. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171177199-106>.

References:

1. Nelson K. B., Ellenberg J. H. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *New England Journal of Medicine.* 1976; 295 (19): 1029–1033.
2. Arzimanoglou A., Guerrini R. Neonatal seizures: Aicardi's epilepsy in children. 2004.
3. Bertelsen E. N. et al. Childhood epilepsy, febrile seizures, and subsequent risk of ADHD. *Pediatrics.* 2016; 138 (2): e20154654.
4. Aicardi J. Epilepsies with generalized tonic-clonic seizures. Epilepsy in children, 2nd edn. New York: Raven Press. 1994; 118–129.
5. Scheffer I. E., Berkovic S. F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain.* 1997; 120: 479–490.
6. Wallace R. H., Wang D. W., Singh R., Scheffer I. E., George A. L., Jr., Phillips H. A., Saar K., Reis A., Johnson E. W., Sutherland G. R., Berkovic S. F., Mulley J. C. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na(+)-channel beta-1 subunit gene SCN1B. *Nature Genet.* 1998; 19: 366–370.
7. Lopes-Cendes I. et al. A new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2. *The American Journal of Human Genetics.* 2000; 66 (2): 698–701.
8. Depienne C. et al. Mutations and deletions in PCDH19 account for various familial or isolated epilepsies in females. *Human mutation.* 2011; 32 (1): E1959–E1975.
9. Goldberg-Stern H., Aharoni S., Afawi Z., Bennett O., Appenzeller S., Pendziwiat M., Helbig I. Broad Phenotypic Heterogeneity due to a Novel SCN1A Mutation in a Family With Genetic Epilepsy With Febrile Seizures Plus. *Journal of Child Neurology.* 2014; 29 (2): 221–226. DOI: 10.1177/0883073813509016.
10. Zhang Y. H. et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology.* 2017; 89 (12): 1210–1219.
11. Dadali E.L., Sharkov A.A., Sharkova I.V., Kanivets I.V., Kononov F.A., Akimova I.A. Hereditary diseases and syndromes accompanied by febrile convulsions: clinical and genetic characteristics and diagnostic procedures. *Russian Journal of Child Neurology.* 2016; 11 (2): 33–41. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41>.
12. Abou-Khalil B., Auce P., Avbersek A., Bahlo M., Balding D.J., Bast T., et al. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nature Communications.* 2018; 9 (1): 5269. DOI: 10.1038/s41467-018-07524-z.
13. Makinson C.D., Dutt K., Lin F., et al. An Scn1a epilepsy mutation in Scn8a alters seizure susceptibility and behavior. *Exp Neurol.* 2016; 275 (1): 46–58. DOI:10.1016/j.expneurol.2015.09.008.
14. Eckhaus J. et al. Genetics of febrile seizure subtypes and syndromes: a twin study. *Epilepsy research.* 2013; 105 (1-2): 103–109.
15. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y.-H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; DOI:10.1111/epi.13709 1-3.
16. Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., Burd S.G., Avakyan G.G. ILAE classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2017; 9 (1): 6–25. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
17. Belousova E.D., Zavadenko N.N., Kholin A.A., Sharkov A.A. New classifications of epilepsies and seizure types created by the International League against Epilepsy (2017). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry / Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017; 117 (7): 99–106 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171177199-106>.

Сведения об авторе:

Шарков Артем Алексеевич – научный сотрудник, врач-невролог, ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0980-2638>; WoS ResearcherID: AAO-7543-2020; РИНЦ SPIN-код: 8727-5997. E-mail: a.a.sharkov@yandex.ru.

About the author:

Artem A. Sharkov – MD, Research Associate, neurologist, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0980-2638>; WoS ResearcherID: AAO-7543-2020; RSCI SPIN-code: 8727-5997. E-mail: a.a.sharkov@yandex.ru.