

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2023 Том 15 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2023 Vol. 15 №3

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://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.



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.150>

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

SPTAN1-ассоциированная энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия

Т.В. Кожанова^{1,2}, С.С. Жилина^{1,2}, Т.И. Мещерякова², Е.Г. Лукьянова²,
Е.С. Большакова², С.О. Айвазян², К.В. Осипова², П.А. Власов³,
А.И. Крапивкин², Н.Н. Заваденко¹

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы (ул. Авиаторов, д. 38, Москва 119620, Россия)

³ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, Москва 125047, Россия)

Для контактов: Татьяна Викторовна Кожанова, e-mail: vkozhanov@bk.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены клинические наблюдения 6 пациентов с эпилепсией, задержкой психомоторного и речевого развития. При проведении полноэкзомного секвенирования выявлены гетерозиготные варианты нуклеотидной последовательности в гене *SPTAN1*. Мутации в гене *SPTAN1* описаны у пациентов с энцефалопатией развития и эпилептической энцефалопатией 5-го типа (англ. developmental and epileptic encephalopathy 5; OMIM: 613477). Клинический анамнез, данные электроэнцефалографии и магнитно-резонансной томографии наших пациентов схожи с данными детей с вариантами в гене *SPTAN1*, ранее описанными в научной литературе. Показано, что варианты в гене *SPTAN1*, локализованные ближе к С-терминальному региону, ассоциированы с более тяжелым фенотипом, а варианты вблизи N-региона – с более легким течением заболевания без структурных аномалий головного мозга. Однако необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания генотип-фенотипических корреляций при *SPTAN1*-ассоциированной энцефалопатии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилептическая энцефалопатия, полноэкзомное секвенирование, ген *SPTAN1*, генотип-фенотипические корреляции.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 06.03.2023. В доработанном виде: 06.06.2023. Принята к печати: 28.07.2023. Опубликовано: 20.09.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Лукьянова Е.Г., Большакова Е.С., Айвазян С.О., Осипова К.В., Власов П.А., Крапивкин А.И., Заваденко Н.Н. *SPTAN1*-ассоциированная энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2023; 15 (3): 246–259. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.150>.

SPTAN1-associated developmental and epileptic encephalopathy

T.V. Kozhanova^{1,2}, S.S. Zhilina^{1,2}, T.I. Meshcheryakova², E.G. Lukyanova², E.S. Bolshakova², S.O. Ayvazyan², K.V. Osipova², P.A. Vlasov³, A.I. Krapivkin², N.N. Zavadenko¹

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

² Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (38 Aviators Str., Moscow 119620, Russia)

³ Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (16 4th Tverskaya-Yamskaya Str., Moscow 125047, Russia)

Corresponding author: Tatyana V. Kozhanova, e-mail: vkozhanov@bk.ru

SUMMARY

The article presents the clinical cases of 6 patients with epilepsy, psychomotor and speech developmental delay. The heterozygous variants of the nucleotide sequence in *SPTAN1* gene were detected by whole exome sequencing. Mutations in *SPTAN1* gene have been described in patients with developmental and epileptic encephalopathy 5 (OMIM: 613477). The clinical history, electroencephalographic and magnetic resonance imaging data of our patients are similar in children with variants in *SPTAN1* gene described previously. It was shown that variants in *SPTAN1* gene located closer to the C-terminal region are associated with a more severe phenotype, whereas the variants near the N-region – with a milder course of the disease without structural brain anomalies. However, further research is necessary in the future to better understand genotype-phenotypic correlations in *SPTAN1*-associated encephalopathy.

KEYWORDS

Epileptic encephalopathy, whole exome sequencing, *SPTAN1* gene, genotype-phenotypic correlations.

ARTICLE INFORMATION

Received: 06.03.2023. **Revision received:** 06.06.2023. **Accepted:** 28.07.2023. **Published:** 20.09.2023.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Meshcheryakova T.I., Lukyanova E.G., Bolshakova E.S., Ayvazyan S.O., Osipova K.V., Vlasov P.A., Krapivkin A.I., Zavadenko N.N. *SPTAN1*-associated developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2023; 15 (3): 246–259 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.150>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия (ЭРиЭЭ) представляют собой группу неврологических заболеваний, которая характеризуется ранним началом фармакорезистентных приступов, тяжелыми электроэнцефалографическими нарушениями, задержкой развития и интеллектуальным дефицитом [1]. Судороги, начинающиеся на первом году жизни, в т.ч. в неонатальном периоде, могут иметь благоприятное течение, например у детей с доброкачественной семейной неонатальной эпилепсией, простыми фебрильными или острыми симптоматическими судорогами. Однако в некоторых случаях эпилепсия с началом на первом году жизни имеет прогрессирующее течение с выраженными церебральными нарушениями [2, 3].

Данная группа включает раннюю младенческую эволюционную и эпилептическую энцефалопатию, эпи-

лепсию младенчества с мигрирующими фокальными приступами, синдром инфантильных эпилептических спазмов и синдром Драве [3]. Основными причинами эпилепсии являются структурные аномалии головного мозга, врожденные нарушения метаболизма и приобретенные повреждения головного мозга. Однако в течение многих лет патогенез ряда случаев ЭРиЭЭ оставался неизвестным. В последнее десятилетие генетические исследования показали, что значительная часть ранних криптогенных ЭРиЭЭ ассоциирована с мутациями в генах, участвующих в нейроонтогенезе [4].

SPTAN1 входит в число генов, варианты нуклеотидной последовательности в которых связаны с энцефалопатией развития и эпилептической энцефалопатией 5-го типа (OMIM: 613477) [5]. Этот ген кодирует спектрин α II, один из гибких субмембранных каркасных белков, участвующих в стабилизации клеточных мембран. Две α - и пять β -субъединиц спектринина были иденти-

фицированы. Данные субъединицы собираются антипараллельно бок о бок в гетеродимеры, образуя тетрамеры, которые, в свою очередь, интегрируются в цитоскелет мембраны. Поскольку целостность гетеротетрамера необходима для развития нейронных отростков и образования тормозных синапсов [6], патогенные варианты в гене *SPTAN1* могут приводить к выраженным неврологическим нарушениям [7].

Однако клинические проявления у проанализированных 34 человек со *SPTAN1*-ассоциированными энцефалопатиями не всегда соответствовали клинике ЭРиЭЭ [8] – вероятно, разные варианты нуклеотидной последовательности в гене *SPTAN1* могут объяснять клиническую вариабельность. Попытки установить генотип-фенотипические корреляции позволили предположить, что место и тип мутации в гене могут играть роль в развитии и тяжести поражения нервной системы. Но из-за небольшого числа пациентов со *SPTAN1*-ассоциированными энцефалопатиями и относительно большого количества описанных к настоящему времени генных мутаций генотип-фенотипические корреляции до сих пор остаются неопределенными.

В статье впервые в России представлены клинические случаи наблюдения 6 пациентов со *SPTAN1*-ассоциированными энцефалопатиями.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CASE REPORTS

С 2020 г. 4 пациента с выявленными вариантами нуклеотидной последовательности в гене *SPTAN1* наблюдаются в психоневрологическом отделении ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, 1 пациент – в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России и 1 пациент – в СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий».

Этические аспекты / Ethical aspects

Ведение пациентов осуществлялось сообразно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013 г.). От родителей пациентов получено информированное согласие на проведение генетического исследования (полноэкзомное секвенирование).

Пациент 1 / Patient 1

Мальчик 2 лет 6 мес наблюдался с диагнозом: «Синдром детского церебрального паралича, атактическая форма (4-й уровень по шкале GMFCS¹). Задержка психоречевого развития. Эпилепсия – вероятно, генетическая мультифокальная, клиничко-медикаментозная ремиссия».

Анамнез

Ребенок от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 16-й и 22-й неделях гестации. Роды первые в срок, самостоятельные. Масса тела при рождении 3070 г, длина 50 см.

Дебют приступов в 5 мес, когда появились серийные вздрагивания с заведением глазных яблок вверх, в дальнейшем присоединились генерализованные тонико-клонические приступы.

ЭЭГ и МРТ

По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) в 2 года 6 мес регистрировались генерализованные и региональные разряды эпилептиформной активности, локализованные в левой и правой центрально-теменных и иных (реже) областях, независимо, сгруппированного характера, в виде комплексов «пик – волна» (рис. 1).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга структурных изменений не выявлено (рис. 2).

Терапия

Назначена противосудорожная терапия вальпроевой кислотой, проведен курс гормонотерапии (гидрокортизон) в течение 1 мес, на фоне которого отмечалось уменьшение частоты и длительности приступов. В терапию добавлен леветирацетам, приступов не было, а через 1,5 мес они возобновились в прежнем объеме.

На фоне введения в терапию вигабатрина приступы были полностью купированы, в психомоторном развитии отмечена положительная динамика. На ЭЭГ эпилептиформная активность не зарегистрирована. Леветирацетам и топирамат отменены.

Неврологический статус

В неврологическом статусе на момент наблюдения в 2 года 6 мес: альтернирующее расходящееся косоглазие. Осмысленного контакта нет. Речи нет. Указательного жеста нет. Команды не понимает. Моторное развитие: удерживает голову, переворачивается, сидит, стоит, ползает, ходит с поддержкой на широко расставленных ногах. Спонтанная двигательная активность симметричная, хаотичная. Стереотипии. Интерес к окружающему снижен.

В 2 года 6 мес ходит сам. Целенаправленная деятельность бедная. Стереотипии. Контакт с окружающими кратковременный. Речи нет. Мычащие звуки и причмокивания. Манипуляции игрушками примитивные. Жестовый диалог очень скудный. Навыков опрятности и самообслуживания нет. Волосы тонкие. Глазные щели короткие. Прямые длинные ресницы. Альтернирующий страбизм. Взгляд в глаза фиксирует кратковременно. Ушные раковины с утолщенным и диспластичным завитком. Воронкообразная деформация грудной клетки. Гипотония. Тонкие конусовидные пальцы. Клинодактилия мизинцев.

¹ GMFCS (англ. Gross Motor Function Classification System) – система классификации общих двигательных функций.

ложительный эффект достигается комбинацией препаратов леветирацетам, лакосамид, вигабатрин.

ЭЭГ, ТМС и МРТ

По данным ЭЭГ в 9 лет регистрируется региональная эпилептиформная активность в задневисочно-затылочной области слева с распространением на левую теменную область на фоне замедления. Фокальный асимметричный S>D короткий тонический приступ (staring – гипомоторный приступ, легкое тоническое напряжение левой руки длительностью 1,5 мин) (рис. 3).

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) в 9 лет: данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено.

МРТ головного мозга (3 Тл) в 9 лет: резидуальные глиозно-атрофические изменения в теменно-затылочных областях больших полушарий головного мозга (рис. 4).

Неврологический статус

В неврологическом статусе задержка психомоторного развития с рождения. В 11 лет микрокrania. Густые волосы, низкий рост волос на лбу. Диспластичные ушные раковины с утолщенным завитком. Гиперметропический астигматизм (пользуется очками). Короткий фильтр. Аномалия прикуса. Узкие плечи. Тонкие конусовидные пальцы. Вальгусная установка стоп. Дифференцировка на «свои/чужие» сохранена. Речи нет. Жесточивый диалог примитивный. Мелкая моторика не развита,

движения неловкие. Тремор конечностей. Эмоциональна. Навязчива. Понимает ситуативную бытовую инструкцию. Навыки опрятности частично сформированы. Походка дискоординированная на широко расставленных ногах с вальгусной установкой стоп.

Пациент 3 / Patient 3

Мальчик 13 лет наблюдался с диагнозом: «Эпилепсия неизвестная, комбинированная (с признаками фокальной и генерализованной), фармакорезистентное течение. Эпилептическая энцефалопатия. Расстройство вегетативной нервной системы».

Анамнез

Ребенок от третьей беременности, протекавшей без особенностей. Роды третьи в срок, самостоятельные. Масса тела при рождении 3200 г, длина 51 см. Психомоторное развитие по возрасту (со слов родителей, поскольку ребенок не говорит по-русски).

Дебют приступов в 2 года, установлен диагноз «посттравматическая фокальная эпилепсия, когнитивные нарушения». Получал противоэпилептические препараты (ПЭП) без эффекта. При первой госпитализации в психоневрологическое отделение на фоне приема сультиама – выраженное улучшение. Данный препарат не зарегистрирован в Российской Федерации, в связи с чем была проведена врачебная комиссия, на которой определена необходимость приема сультиама.



Рисунок 3. Данные электроэнцефалографии Пациентки 2 (9 лет). Стрелкой указана эпилептиформная активность в задневисочно-затылочной области слева с распространением на левую теменную область на фоне замедления

Figure 3. Patient 2 (aged 9 years). Electroencephalography data. The arrow indicates epileptiform activity in the left posterior occipital region with spread to the left parietal region during deceleration

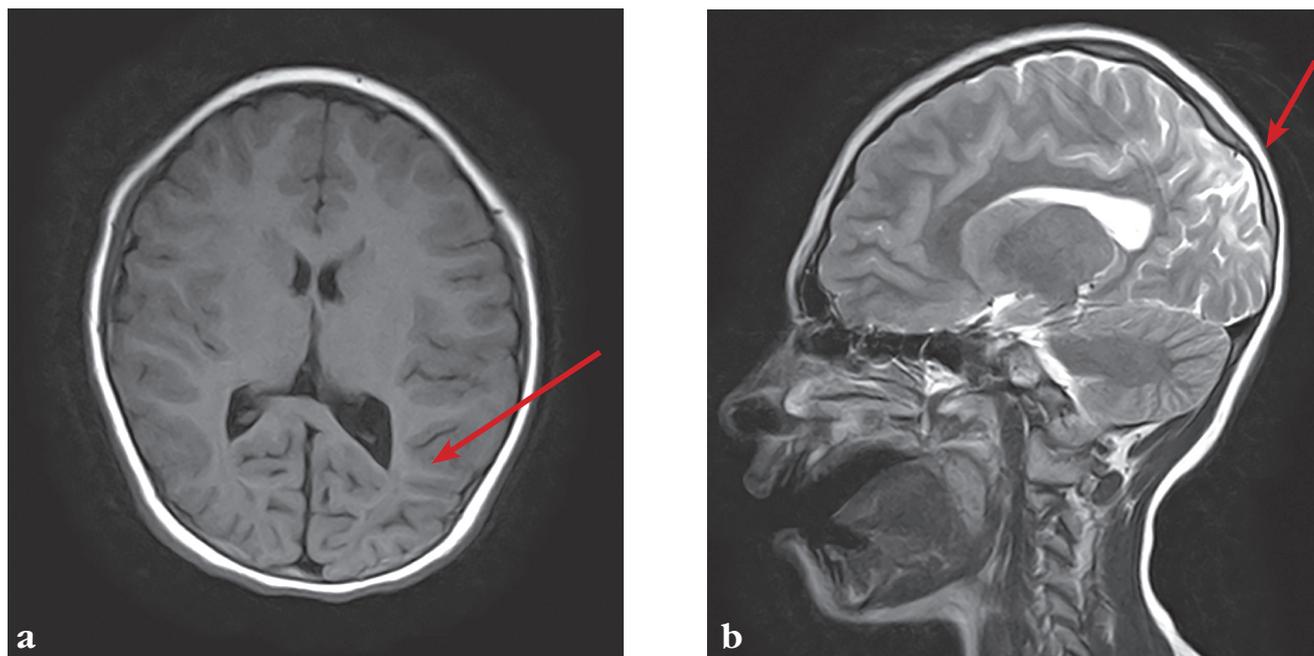


Рисунок 4. Данные магнитно-резонансной томографии Пациентки 2 (9 лет). Стрелками указаны глиозно-атрофические изменения в теменно-затылочных областях больших полушарий головного мозга (a, b)

Figure 4. Patient 2 (aged 9 years). Magnetic resonance imaging data. Arrows indicate glial-atrophic changes in the parieto-occipital regions of the cerebral hemispheres (a, b)

МРТ и ЭЭГ

По данным МРТ головного мозга в 13 лет структурных изменений не выявлено (**рис. 5**).

ЭЭГ в 13 лет: регистрируется эпилептиформная активность в левых лобных отделах с распространением

на соседние отделы, тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации, в правых центральных отделах – с распространением на вертексные в левых теменно-задневисочных отделах. Конфигурация разрядов напоминает «доброкачественные эпилептиформные

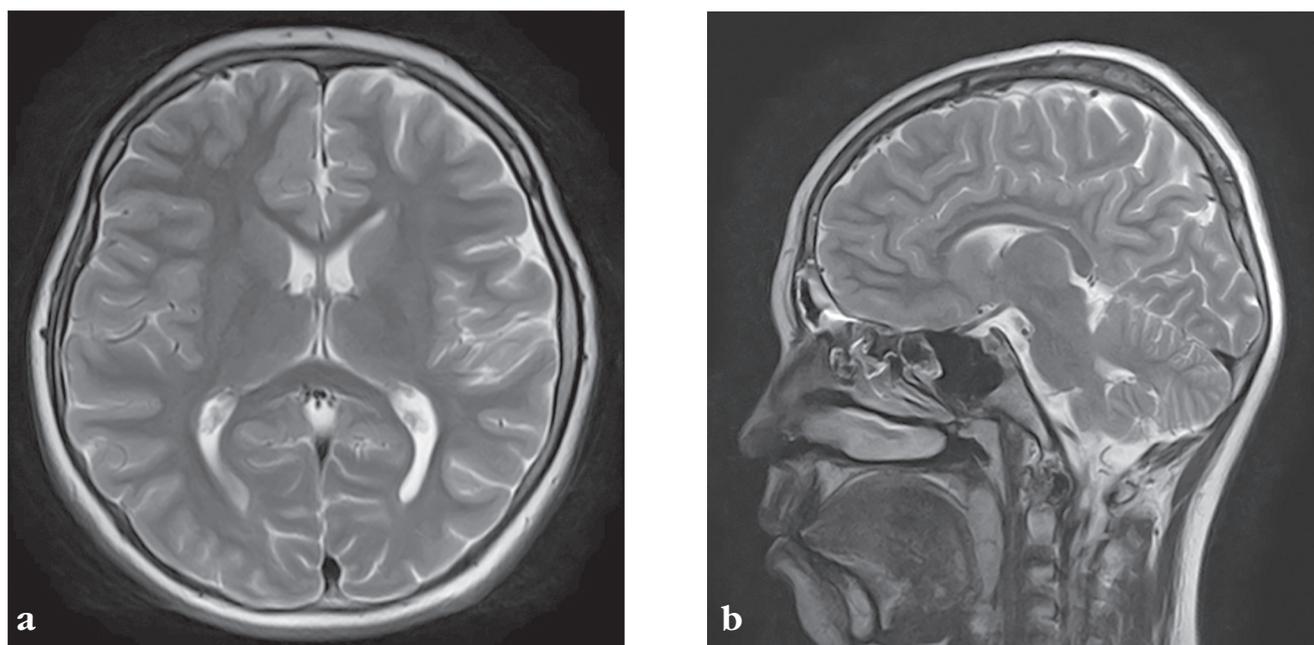


Рисунок 5. Данные магнитно-резонансной томографии Пациента 3 (13 лет). Структурные изменения в головном мозге отсутствуют (a, b)

Figure 5. Patient 3 (aged 13 years). Magnetic resonance imaging data. No brain structural changes observed (a, b)

разряды детского возраста». Индекс представленности в бодрствовании и во сне средний (30–50%) (рис. 6).

Неврологический статус

В неврологическом статусе без особенностей. Сохраняется когнитивный дефицит.

Пациент 4 / Patient 4

Мальчик 8 лет 3 мес наблюдался с диагнозом: «Эпилепсия криптогенная генерализованная, фармакорезистентное течение. Эпилептическая энцефалопатия. Нарушение психоинтеллектуального развития».

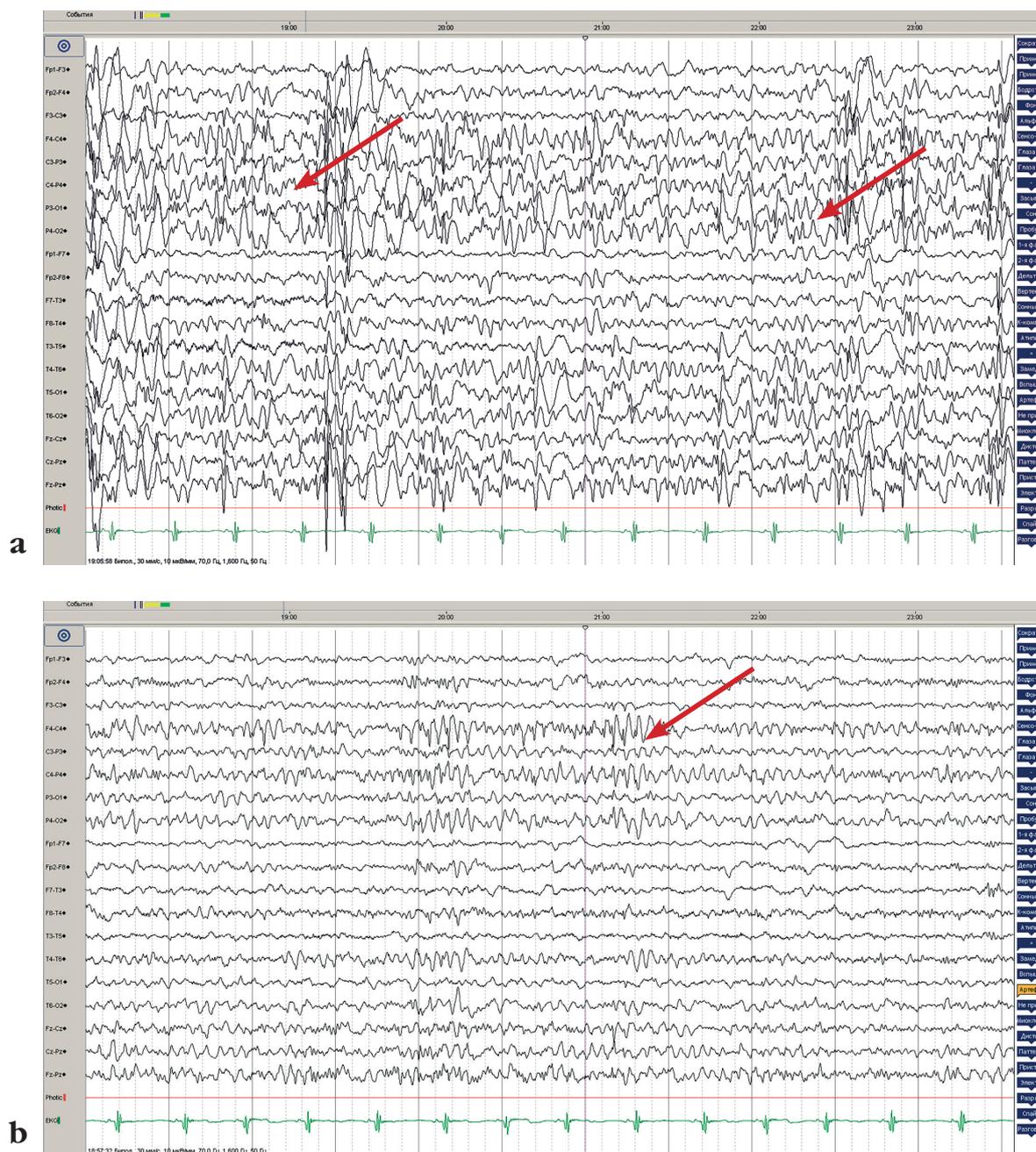


Рисунок 6. Данные электроэнцефалографии Пациента 3 (13 лет):

а – стрелками указана epileptiformная активность в левых лобных отделах с распространением на соседние отделы и тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации, в правых центральных отделах – с распространением на вертексные в левых теменно-задневисочных отделах; б – стрелкой указаны «доброкачественные epileptiformные разряды детского возраста», индекс представленности в бодрствовании и во сне средний (30–50%)

Figure 6. Patient 3 (aged 13 years). Electroencephalography data:

a – arrows indicate epileptiform activity in the left frontal regions with spread to neighboring regions tended to secondary bilateral synchronization, in the right central regions spreading to the vertex in the left parieto-posterior regions; b – the arrow indicates “benign epileptiform discharges of childhood”, with average sleep-wake representation index (30–50%)

Анамнез

Ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей. Роды первые в срок, самостоятельные. Масса тела при рождении 3360 г, длина 53 см. По шкале Апгар 7/8 баллов. Психомоторное развитие до 4 лет по возрасту.

Дебют заболевания в 4 года на фоне полного здоровья, когда при засыпании развился приступ: миоклонические подергивания левой половины лица с переходом в тонико-клонический приступ длительностью до 1 мин. Назначена вальпроевая кислота, приступов не было до 5 лет, затем они возобновились.

Терапия

Фармакологический анамнез: вальпроевая кислота – приступов не было около 1 года, леветирацетам – без эффекта, окскарбазепин – аггравация, топирамат – без эффекта.

ЭЭГ и МРТ

По данным ЭЭГ в 8 лет регистрируется эпилептиформная активность в правой лобно-височной области, периодически с миграцией акцента на теменно-центральные отделы, в левых височно-центральных отделах в виде диффузных разрядов с правосторонним акцентом. Во сне эпилептиформная активность представлена диффузными (генерализованными) разрядами как одиночного, так и сгруппированного, ритмичного характера, на некоторых эпохах занимает до 90% записи.

По данным МРТ головного мозга определены зоны дисгармоничного формирования кортекса в полюсе левой лобной доли, единичные очаговые изменения вещества головного мозга, явления перивентрикулярного глиоза боковых желудочков – вероятно, резидуального характера.

Неврологический статус

В неврологическом статусе очаговых нарушений нет. Когнитивный дефицит. Гипердинамический синдром.

Пациентка 5 / Patient 5

Девочка 5 лет 11 мес наблюдалась с диагнозом: «Эпилепсия симптоматическая, фокальные приступы с генерализацией».

Анамнез

Ребенок от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 12-й неделе. Роды вторые, самостоятельные. Масса тела при рождении 2990 г, длина 50 см. По шкале Апгар 8/8 баллов. На 1-е сутки отмечалось внутрижелудочковое кровоизлияние 2-й степени.

Дебют приступов в возрасте 1 мес в виде «тарасенья» глаз, причмокиваний, гиперсаливации с тоническим напряжением и отведением в стороны правых конечностей длительностью несколько секунд.

Терапия

Фармакоанамнез: фенobarбитал – ремиссия 14 дней, вальпроевая кислота – без эффекта, леветирацетам –

ремиссия 3 нед, зонегран – побочное явление в виде задержки мочи, вигабатрин – без эффекта, клобазам – без эффекта.

В 2,5 года девочке введен метилпреднизолон с положительной динамикой в виде сокращения приступов. Однако на фоне снижения дозы гормона стали отмечаться статусные приступы. Также предпринята попытка введения пациентке кетогенной диеты, но на 2-е сутки у ребенка отмечалась острая задержка мочи. Диета отменена, состояние нормализовалось в течение 1 сут. Затем появились фокальные приступы в виде заведения глаз с ороалиментарными автоматизмами и вегетативным компонентом (покраснение вокруг глаз). В настоящее время у ребенка наблюдаются фокальные моторные приступы в виде клоний в правой руке с отведением правого угла рта длительностью до 6 мин.

ЭЭГ и МРТ

По данным ЭЭГ в 5 лет в бодрствовании зарегистрирован основной ритм частотой 7–8 Гц. Также отмечается эпилептиформная активность на фоне продолженного замедления в левой лобно-центральной области с диффузным распространением. Во сне картина модифицированной гипсаритмии, зонально-акцентуированный вариант (лобные отделы полушарий) (рис. 7).

По данным МРТ в 5 лет выявлены признаки гипоксически-ишемического поражения ЦНС, смешанная гидроцефалия (рис. 8).

Неврологический статус

В неврологическом статусе микроцефалия (46,5 см). Периодическое сходящееся косоглазие, мышечная гипотония. Грубая задержка психомоторного развития: ребенок удерживает голову в положении сидя и в положении на животе, при тракции за руки не группируется, не ползает, не ходит. Девочка следит за предметами (фонарик, игрушка) и берет их в руки, может переложить. Активной речи нет, но есть единичные слоги.

Пациентка 6 / Patient 6

Девочка 4 лет 2 мес наблюдается с 3 мес по поводу инфантильных спазмов.

Анамнез

Беременность вторая в неродственном браке. Протекала без особенностей. Оперативные плановые роды в срок (тазовое предлежание), масса тела 3100 г, длина 51 см. По шкале Апгар 8/9 баллов.

До момента начала приступов в течение 2 мес была беспокойной. Психомоторное развитие по возрасту. Получала курс тетракозактида в дозе 0,3 мл внутримышечно 1 раз в неделю на 6 мес (с положительной динамикой). Данный препарат не зарегистрирован в Российской Федерации, в связи с чем была проведена врачебная комиссия, на которой определена необходимость приема тетракозактида.

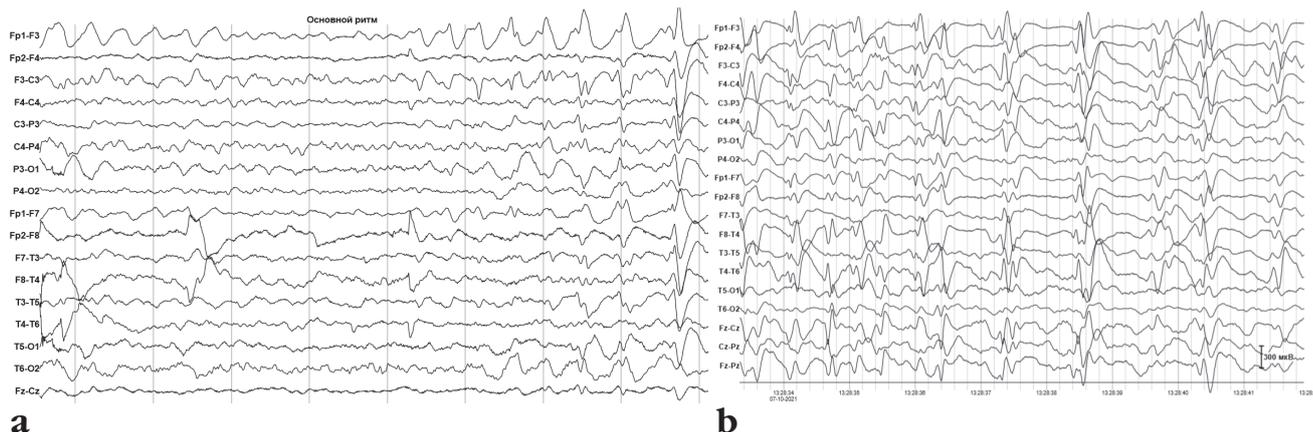


Рисунок 7. Данные электроэнцефалографии Пациентки 5 (5 лет 11 мес): а – эпилептиформная активность на фоне продолженного замедления в левой лобно-центральной области с диффузным распространением; б – картина модифицированной гипсаритмии, зонально-акцентуированный вариант (лобные отделы полушарий) во сне

Figure 7. Patient 5 (aged 5 years 11 months). Electroencephalography data: а – epileptiform activity during continued deceleration in the left fronto-central region with diffuse spread; б – a modified hypersarhythmia, sleep zonal accentuated variant (frontal parts of the hemispheres)

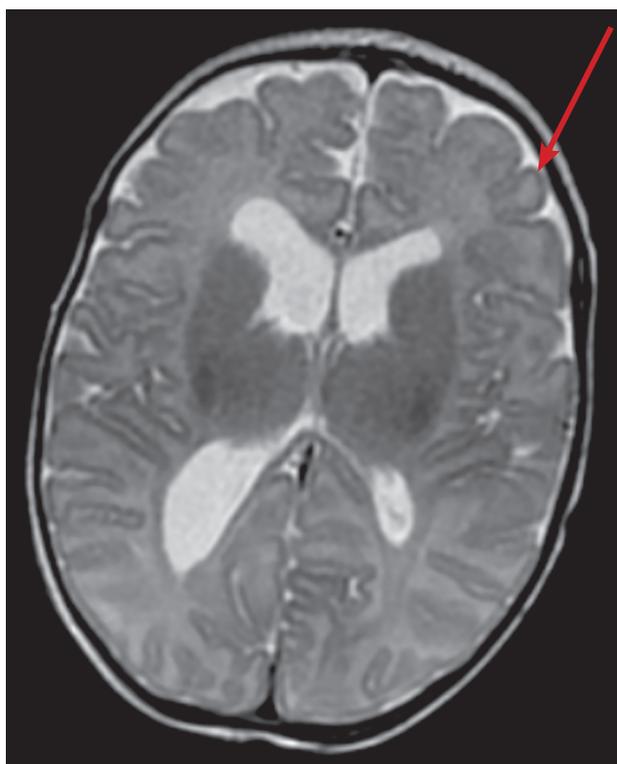


Рисунок 8. Данные магнитно-резонансной томографии Пациентки 5 (5 лет 11 мес). Стрелкой указаны признаки гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, смешанная гидроцефалия

Figure 8. Patient 5 (aged 5 years 11 months). Magnetic resonance imaging data. The arrow indicates signs of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system, mixed hydrocephalus

ТМС и ЭЭГ

Селективный метаболический скрининг методом ТМС в 2 года – норма. Рецидив приступов в возрасте 3 лет после сна с фиксацией взора, адверсией глазных яблок. По данным ЭЭГ в бодрствовании и с нарастанием во сне зарегистрирована эпилептическая активность: комплексы «острая – медленная волна» в левой височно-лобной области с последующим диффузным распространением. Психомоторное развитие по возрасту. Очаговой неврологической симптоматики нет.

ЭЭГ в 4 года: субдоминирует бета-активность с индексом до 20%, представленная диффузно, с акцентом по передним отделам. Эпиактивность не зарегистрирована. Приступы миоклонические фокальные в левой половине лица с фиксацией взора длительностью до 2 мин, «замирания».

Терапия

Назначен вигабатрин в дозе 250 мг 2 раза в день на 3 мес с последующим снижением дозы и присоединением ламотриджина до 4,5 мг/кг в 2 приема. Через 1 мес рецидив приступов до 10–12 в сутки. По данным ЭЭГ в левой височной области регистрируется регионарная эпилептиформная активность, периодически кластерного характера. В терапию введена вальпроевая кислота 30 мг/кг, увеличена доза ламотриджина до 7 мг/кг. На представленных МРТ-изображениях в 4 года – фокальная кортикальная дисплазия левой височной доли.

Учитывая сохраняющиеся приступы, начаты постепенная отмена вальпроевой кислоты и введение в терапию окскарбазепина в дозе до 600 мг/сут.

Неврологический статус

Неврологический статус в возрасте 4 лет: внешне и физически ребенок развит (ходит, бегает, прыгает и т.д.). В речи знает много отдельных слов, но только

недавно начала говорить короткими фразами. На данный момент приступы купированы, девочка принимает вигабатрин и окскарбазепин.

Полноэкзомное секвенирование / Whole exome sequencing

Принимая во внимание раннее возникновение судорог, неспецифических фенотипических проявлений заболевания, все пациенты консультированы врачом-генетиком, при информированном согласии родителей рекомендовано проведение полноэкзомного секвенирования. На основании проведенного анализа у наблюдаемых нами детей выявлены варианты нуклеотидной последовательности в гене *SPTAN1*.

Клинические и молекулярные характеристики пациентов представлены в **таблице 1**.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

То, что в основе развития эпилепсии, возможно, лежит повреждение генома, предполагалось еще до периода активного развития и внедрения технологий генетического тестирования [9]. В настоящее время уже известно, что с развитием эпилепсии ассоциировано более 1000 генов (так называемые моногенные формы, когда мутация в одном гене приводит к заболеванию, и полигенные формы – вовлеченность в патологический процесс нескольких генов) [9].

Следует отметить, что десятилетие назад врачи сталкивались с большими трудностями в отношении генетической диагностики эпилепсии. Это связано с тем, что, во-первых, значительная часть генов еще не была идентифицирована, а во-вторых, те гены, структура которых была установлена, имеют больший размер, а это, в свою очередь, обуславливает существенные экономические затраты на секвенирование их по отдельности. Спустя годы удалось добиться повышения эффективности и снижения экономических затрат благодаря развитию и внедрению в клиническую практику массового параллельного секвенирования, или секвенирования следующего поколения (англ. next generation sequencing, NGS). Ранняя генетическая диагностика не только может сократить время и общие затраты на постановку диагноза, но и на основе полученной информации позволит определять прогноз заболевания и выбор таргетной терапии.

Ген α II-спектрина, *SPTAN1* (OMIM: 182810), кодирует мембранный каркасный белок, играющий важную роль в поддержании целостности миелинизированных аксонов, развитии аксонов и синаптогенезе. Патогенные *de novo* варианты в гене спектрина α II (*SPTAN1*) ответственны за широкий спектр нарушений развития нервной системы, включая эпилептическую энцефалопатию с ранним началом и прогрессирующей атрофией головного мозга, тяжелый интеллектуальный дефицит с пороками развития мозжечка и относительно более мягкий фенотип с эпилепсией или без нее [8,10].

Большинство случаев с вариантами в гене *SPTAN1* ассоциированы с ЭРиЭЭ, однако в последние годы на

Таблица 1 (начало). Клинические и молекулярные характеристики пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *SPTAN1*

Table 1 (beginning). Clinical and molecular characteristics of patients with *SPTAN1* gene nucleotide sequence variants

Параметр / Parameter	Пациент / Patient					
	1	2	3	4	5	6
Пол / Gender	Мужской / Male	Женский / Female	Мужской / Male	Мужской / Male	Женский / Female	Женский / Female
Возраст / Age	2 года 6 мес / 2 years 6 months	11 лет / 11 years	13 лет / 13 years	8 лет 3 мес / 8 years 3 months	5 лет 11 мес / 5 years 11 months	4 года 2 мес / 4 years 2 months
Вариант нуклеотидной последовательности (GRCh37/Hg19) / Nucleotide sequence variant (GRCh37/Hg19)	c.1595A>G (Lys532Arg) гетерозигота экзон 13 (отцовское происхождение) / c.1595A>G (Lys532Arg) heterozygote exon 13 (paternal origin)	c.4027C>T (Arg1343Cys) гетерозигота экзон 31 (отцовское происхождение) / 4027C>T (Arg1343Cys) heterozygote exon 31 (paternal origin)	c.1375C>T (Arg459Cys) гетерозигота экзон 11 / c.1375C>T (Arg459Cys) heterozygote exon 11	c.6577-1G>C гетерозигота интрон 49 / p.6577-1G>C heterozygote intron 49	c.6893_6901del гетерозигота экзон 52 / c.6893_6901del heterozygote exon 52	c.1362G>C (Glu454Asp) гетерозигота экзон 11 (отцовское происхождение) / c.1362G>C (Glu454Asp) heterozygote exon 11 (paternal origin)
Возраст начала приступов / Age at seizure onset	5 мес / 5 months	2-е сутки жизни / 2 days of life	2 года / 2 years	4 года / 4 years	1 мес / 1 month	3 мес / 3 months
Тип судорог / Type of seizures	Генерализованные тонико-клонические / Generalized tonic-clonic	Тонико-клонические, миоклонические, фокальные, гипомоторные / Tonic-clonic, myoclonic, focal, hypomotor	Тонико-клонические, приступы в виде сильной головной боли / Tonic-clonic, attacks manifested as severe headache	Миоклонические подергивания, приступы по типу негативного миоклонуса (атонический) с миоклониями век, тонико-клонические приступы / Myoclonic twitches, negative myoclonus (atonic) type seizures with eyelid myoclonus, tonic-clonic seizures	Фокальные моторные с автоматизмами и вегетативным компонентом, фокальные моторные / Focal motor with automatisms and vegetative component, focal motor	Инфантильные спазмы, миоклонические фокальные левой половины лица / Infantile spasms, left face-half focal myoclonic

Таблица 1 (окончание). Клинические и молекулярные характеристики пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *SPTAN1*
Table 1 (end). Clinical and molecular characteristics of patients with *SPTAN1* gene nucleotide sequence variants

Параметр / Parameter	Пациент / Patient					
	1	2	3	4	5	6
ЭЭГ / EEG	Норма / Normal	Резидуальные глиозно-атрофические изменения в теменно-затылочных областях больших полушарий / Residual gliosis-atrophic changes in parieto-occipital regions of the cerebral hemispheres	Норма / Normal	Картина зоны дисгармоничного формирования кортекса в полюсе левой лобной доли, единичные очаговые изменения вещества головного мозга, перивентрикулярный глиоз боковых желудочков / Pattern of zonal aberrant cortical development in the pole of the left frontal lobe, single focal changes in brain substance, periventricular gliosis of the lateral ventricles	Признаки гипоксически-ишемического поражения ЦНС, смешанная гидроцефалия / Signs of hypoxic-ischemic CNS damage, mixed hydrocephalus	ФКД левой височной доли / FCD of the left temporal lobe
Моторное развитие / Motor development	Задержка моторного развития, мышечная гипотония / Delayed motor development, muscle hypotension	Задержка моторного развития, мышечная гипотония / Delayed motor development, muscle hypotension	Моторное развитие по возрасту / Age-related motor development	До 4 лет по возрасту, затем с выраженной задержкой / By age 4 years old: age-related development followed by profound retardation	Грубая задержка психомоторного развития, мышечная гипотония / Gross psychomotor retardation, muscular hypotension	Моторное развитие по возрасту / Age-related motor development
Психоречевое развитие / Psycho-speech development	Задержка психоречевого развития / Delayed psycho-speech development	Задержка психоречевого развития, речи нет / Delayed psycho-speech development, no speech	Задержка психоречевого развития / Delayed psycho-speech development	До 4 лет по возрасту, затем с выраженной задержкой / By age 4 years old: age-related development followed by profound retardation	Выраженная задержка психоречевого развития / Severe delayed psycho-speech development	Задержка психоречевого развития / Delayed psycho-speech development
Эффективность терапии / Therapeutic efficiency	Вальпроевая кислота – б/э, леветирацетам – б/э, вигабатрин – 100% эффект // Valproic acid – NE, levetiracetam – NE, vigabatrin – 100% effect	Леветирацетам, лакосамид, вигабатрин – с временным эффектом / Levetiracetam, lacosamide, vigabatrin – temporary effect	Ламиктал® – б/э, Келпра® – б/э, Топамакс® – б/э, Файкомпа® – б/э, Диакарб® – б/э, Сультиам® – с положительным эффектом // Lamictal® – NE, Kepra® – NE, Topamax® – NE, Fucampa® – NE, Diakarb® – NE, Sultiam® – positive effect	Леветирацетам – б/э, трилептал – аггравация, топиратат – б/э // Levetiracetam – NE, trileptal – aggravation, topiramate – NE	Вальпроевая кислота – б/э, леветирацетам – 3 нед ремиссия, вигабатрин – б/э, клобазам – б/э // Valproic acid – NE, levetiracetam – 3 week-remission, vigabatrin – NE, clobazam – NE	Вигабатрин и окскарбазепин – с положительным эффектом / Vigabatrin and oxcarbamazepine – positive effect

Примечание. ЭЭГ – электроэнцефалография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЦНС – центральная нервная система; ФКД – фокальная кортикальная дисплазия; б/э – без эффекта.

Note. EEG – electroencephalography; MRI – magnetic resonance imaging; CNS – central nervous system; FCD – focal cortical dysplasia; NE – no effect.

Клинические случаи / Case reports

основании наблюдения пациентов их выявление связывают также с развитием наследственной моторной невропатии и аутосомно-рецессивной наследственной спастической параплегией [11–13]. У больных с эпилептической энцефалопатией патогенные варианты в гене *SPTAN1* приводят к нарушению развития головного мозга и белого вещества, что в конечном итоге приводит к диффузной атрофии коры, мозолистого тела, ствола мозга и мозжечка посредством доминантно-негативного механизма, вызывающего агрегацию комплексов спектрина [14].

S. Syrbe et al. [8] проанализировали данные 20 пациентов с патогенными или вероятно патогенными вариантами в гене *SPTAN1* и сравнили их с вариантами в ранее опубликованных исследованиях. Авторы показали, что 62% больных детей имеют ЭРиЭЭ с ранним началом рецидивирующих фармакорезистентных судорог, тяжелую задержку развития. У нескольких пациентов был описан синдром Веста с типичными ЭЭГ-проявлениями, которые имели тенденцию развиваться в неорганизованную медленную фоновую активность с частыми мультифокальными спайками. Замедленная и неполная миелинизация, связанная с атрофией головного мозга, была основным проявлением заболевания, обнаруживаемым на МРТ, и может считаться отличительной чертой *SPTAN1*-ассоциированной энцефалопатии. Смерть в первые годы жизни часто отмечалась у данных пациентов в исследовании. Однако примерно в 30% случаев фенотип был легким, с судорогами, начавшимися после младенчества, с относительно хорошим ответом на ПЭП и отсутствием риска ранней смерти [8].

Интересно, что варианты в гене *SPTAN1*, выявленные у пациентов с легким течением заболевания, были локализованы далеко от С-терминального региона. Напротив, в большинстве тяжелых случаев обнаружены мутации с делецией/дупликацией внутри рамки считывания,

расположенные в последних двух повторах спектрина α II в С-терминальном регионе (рис. 9). Поскольку эти повторы необходимы для α/β -связи гетеродимера спектрина, считается, что образование измененного гетеродимера между спектринами вызывает нестабильность и агрегацию спектриновых каркасов [15]. У таких больных эпилепсия является важным клиническим признаком и проявляется инфантильными спазмами, фармакорезистентностью к ПЭП или поддающимися лечению генерализованными (миоклоническими, тоническими, атоническими) и фокальными приступами с нарушением сознания [8]. На ЭЭГ выявляют гипсаритмию, генерализованное замедление фона и мультифокальные эпилептиформные аномалии. Однако недавно V. Gartner et al. сообщили о 2 пациентах, несущих мутации в критических повторах спектрина для развития эпилепсии без истории приступов [10].

Исследования *in vitro*, проведенные как на трансфицированных первичных нейронах, так и на лимфоцитах пациента с мутациями в двух последних повторах спектрина α II, показали, что гетеродимеры спектрина α II/ β II, содержащие мутантный спектрин, более нестабильны, чем гетеродимеры с нормальным спектрином. Кроме того, нестабильность была связана с образованием агрегатов [8]. Это приводит к потере целостности начального сегмента аксона, который необходим для нормального развития и функционирования нервной системы, и не удивительно, что его повреждение может вызвать тяжелое течение ЭРиЭЭ [16].

Мы наблюдали 6 пациентов с ранним началом судорог (от 2 сут жизни до 4 лет), задержкой психомоторного и речевого развития. При проведении полноэкзомного секвенирования были идентифицированы варианты нуклеотидной последовательности в гене *SPTAN1*.

Анализ клинического течения заболевания подтвердил полученные ранее данные о связи вариантов в гене

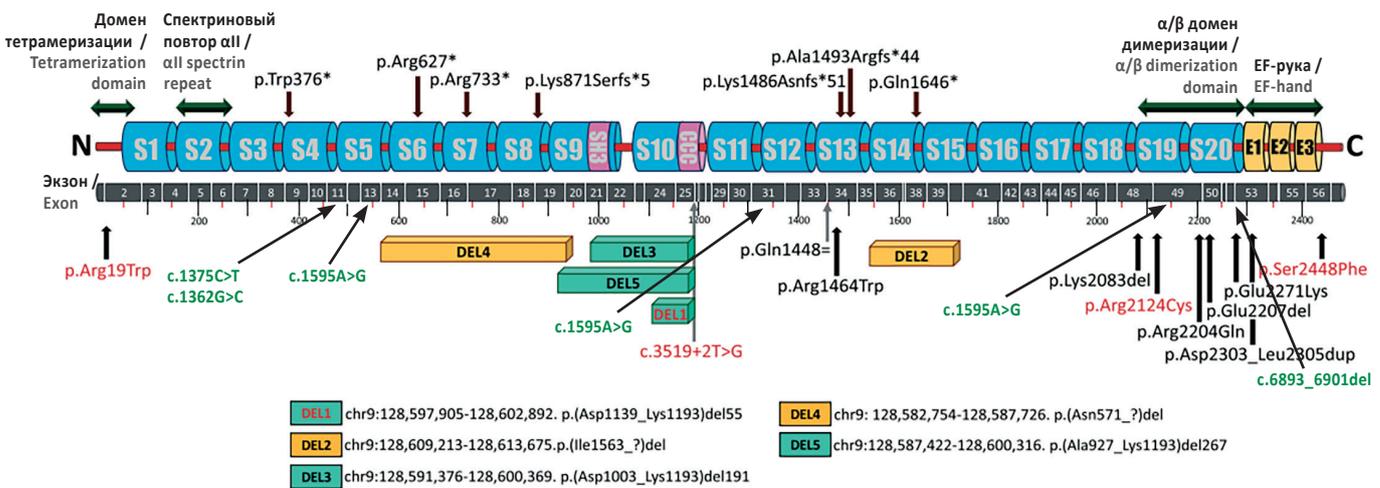


Рисунок 9. Ранее описанные варианты нуклеотидной последовательности в гене *SPTAN1* и доменная структура кодируемого α II-спектрина (адаптировано по [11]). Зеленым цветом выделены варианты нуклеотидной последовательности, выявленные у наблюдаемых нами пациентов

Figure 9. Previously described variants of *SPTAN1* gene nucleotide sequence and α II-spectrin-encoded domain structure (adapted from [11]). Variants of the nucleotide sequence identified in the patients we observed are highlighted in green

с поражением ЦНС. Кроме того, на российской когорте пациентов установлена связь между локализацией варианта и течением заболевания. Так, в трех наблюдениях (пациенты 1, 3, 6) варианты в гене локализованы в районе N-конца, они характеризуются более легким течением заболевания, отсутствием структурных изменений головного мозга (пациенты 1 и 3), мягким когнитивным дефицитом и положительным эффектом в отношении приступов при применении ПЭП. В случаях вариантов вблизи C-терминального региона (пациенты 2, 4, 5) тяжесть течения заболевания обусловлена статусным течением приступов (пациент 2), выраженной задержкой психомоторного и речевого развития, изменениями на МРТ головного мозга (глиозно-атрофические изменения – пациент 2, дисгормональное формирование кортекса, единичные очаговые изменения вещества головного мозга, явления перивентрикулярного глиоза боковых желудочков – пациент 4) и фармакорезистентностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Впервые в России представлены клинические случаи *SPTAN1*-ассоциированной энцефалопатии. Молекуляр-

ная диагностика у пациентов с нарушениями развития нервной системы часто вызывает затруднения как из-за неспецифического фенотипа, так и вследствие генетической гетерогенности. Редкие варианты нуклеотидной последовательности в генах в такой группе заболеваний удается в большинстве случаев обнаружить при направлении больных на полноэкзомное секвенирование. Нам удалось расширить фенотипический и генетический спектр вариантов нуклеотидной последовательности в гене *SPTAN1*.

Таким образом, описанные нами клинические случаи показывают, что варианты в гене, кодирующем α II спектрина, ассоциированы с фенотипом энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии. Клинический анамнез, данные ЭЭГ и МРТ пациентов схожи с ранее описанными в научной литературе. Наши наблюдения подтверждают, что варианты в гене *SPTAN1*, локализованные ближе к C-терминальному региону, ассоциированы с более тяжелым фенотипом, а варианты вблизи N-региона – с более легким течением заболевания без структурных аномалий головного мозга. Однако в будущем необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания генотип-фенотипических корреляций при *SPTAN1*-ассоциированной энцефалопатии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010; 51: 676–85. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>.
- Radaelli G., de Souza Santos F., Borelli W.V., et al. Causes of mortality in early infantile epileptic encephalopathy: a systematic review. *Epilepsy Behav.* 2018; 85: 32–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.015>.
- Pavone P., Corsello G., Ruggieri M., et al. Benign and severe early-life seizures: a round in the first year of life. *Ital J Pediatr.* 2018; 44 (1): 54. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0491-z>.
- Nieh S.E., Sherr E.H. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics*. 2014; 11 (4): 796–806. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0301-2>.
- Zhang R., Zhang C., Zhao Q., Li D. Spectrin: structure, function and disease. *Sci China Life Sci.* 2013; 56 (12): 1076–85. <https://doi.org/10.1007/s11427-013-4575-0>.
- Wang Y., Ji T., Nelson A.D., et al. Critical roles of α II spectrin in brain development and epileptic encephalopathy. *J Clin Invest.* 2018; 128 (2): 760–73. <https://doi.org/10.1172/JCI95743>.
- Begg G.E., Harper S.L., Morris M.B., Speicher D.W. Initiation of spectrin dimerization involves complementary electrostatic interactions between paired triple-helical bundles. *J Biol Chem.* 2000; 275 (5): 3279–87. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.5.3279>.
- Syrbe S., Harms F.L., Parrini E., et al. Delineating *SPTAN1* associated phenotypes: from isolated epilepsy to encephalopathy with progressive brain atrophy. *Brain.* 2017; 140 (9): 2322–36. <https://doi.org/10.1093/brain/awx195>.
- Møller R.S., Dahl H.A., Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015; 15 (12): 1531–8. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1113132>.
- Gartner V., Markello T.C., Macnamara E., et al. Novel variants in *SPTAN1* without epilepsy: an expansion of the phenotype. *Am J Med Genet A.* 2018; 176 (12): 2768–76. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40628>.
- Morsy H., Benkirane M., Cali E., et al. Expanding *SPTAN1* monoallelic variant associated disorders: from epileptic encephalopathy to pure spastic paraplegia and ataxia. *Genet Med.* 2023; 25 (1): 76–89. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.09.013>.
- Beijer D., Deconinck T., De Bleecker J.L., et al. Nonsense mutations in α -II spectrin in three families with juvenile onset hereditary motor neuropathy. *Brain.* 2019; 142 (9): 2605–16. <https://doi.org/10.1093/brain/awz216>.
- Leveille E., Estiar M.A., Krohn L., et al. *SPTAN1* variants as a potential cause for autosomal recessive hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet.* 2019; 64 (11): 1145–51. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0669-2>.
- Wang Y., Ji T., Nelson A.D., et al. Critical roles of α II spectrin in brain development and epileptic encephalopathy. *J Clin Invest.* 2018; 128 (2): 760–73. <https://doi.org/10.1172/JCI95743>.
- Bennett V., Baines A.J. Spectrin and ankyrin-based pathways: metazoan inventions for integrating cells into tissues. *Physiol Rev.* 2001; 81 (3): 1353–92. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1353>.
- Letierrier C. The axon initial segment: an updated viewpoint. *J Neurosci.* 2018; 38 (9): 2135–45. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1922-17.2018>.

Сведения об авторах

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач – лабораторный генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>; РИНЦ SPIN-код: 9909-4273. E-mail: vkozhanov@bk.ru.

Жилина Светлана Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач-генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>; РИНЦ SPIN-код: 6153-7926.

Мещерякова Татьяна Ивановна – к.м.н., ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, врач-генетик ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5970-565X>; РИНЦ SPIN-код: 9429-0318.

Лукьянова Екатерина Геннадьевна – врач-невролог ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0531-9315>; РИНЦ SPIN-код: 2408-2300.

Большакова Екатерина Сергеевна – врач-невролог ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). РИНЦ SPIN-код: 6362-0218.

Айвазян Сергей Оганесович – к.м.н., ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-8836>; Scopus Author ID: 35773251400; РИНЦ SPIN-код: 9490-9719.

Осипова Карина Вартановна – к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5503-4529>.

Власов Павел Александрович – врач-невролог ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2381-8609>.

Крапивкин Алексей Игоревич – д.м.н., директор ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-9867>.

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; РИНЦ SPIN-код: 5944-7629.

About the authors

Tatyana V. Kozhanova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; Laboratory Geneticist, Leading Researcher, Genetic Group, Scientific Department, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9101-5213>; RSCI SPIN-code: 9909-4273. E-mail: vkozhanov@bk.ru.

Svetlana S. Zhilina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; Geneticist, Leading Researcher, Genetic Group, Scientific Department, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>; RSCI SPIN-code: 6153-7926.

Tatyana I. Meshcheryakova – MD, PhD, Geneticist, Leading Researcher, Genetic Group, Scientific Department, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5970-565X>; RSCI SPIN-code: 9429-0318.

Ekaterina G. Lukyanova – Neurologist, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0531-9315>; RSCI SPIN-code: 2408-2300.

Ekaterina S. Bolshakova – Neurologist, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). RSCI SPIN-code: 6362-0218.

Sergey O. Ayvazyan – MD, PhD, Leading Researcher, Genetic Group, Scientific Department, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-8836>; Scopus Author ID: 35773251400; RSCI SPIN-code: 9490-9719.

Karina V. Osipova – MD, PhD, Head of Neuropsychiatric Department, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5503-4529>.

Pavel A. Vlasov – Neurologist, Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2381-8609>.

Alexey I. Kravivkin – Dr. Med. Sc., Director, Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-9867>.

Nikolay N. Zavadenko – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; RSCI SPIN-code: 5944-7629.