

# Эпилептические энцефалопатии при моногенных эпилепсиях у детей: современное состояние проблемы

Куликова С.Л., Лихачев С.А., Зайцев И.И., Талабаев М.В., Козырева И.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Kulikova S.L., Likhachev S.A., Zaitsev I.I., Talabayev M.V., Kozyreva I.V.  
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Epileptic encephalopathy in monogenic epilepsies in children: the current state of the problem

**Резюме.** Эпилептические энцефалопатии являются тяжелым вариантом течения эпилепсии, когда наблюдаются эпилептические приступы, нередко рефрактерные к терапии, в сочетании с когнитивными нарушениями различной степени тяжести. В последние годы генетическая природа большинства из них была идентифицирована. В настоящее время идет накопление данных о клинико-генетической характеристике эпилептических энцефалопатий, механизмах развития эпилепсии и когнитивных расстройств при данной патологии с целью разработки эффективных методов лечения.

**Ключевые слова:** эпилептическая энцефалопатия, моногенные болезни, лечение.

Медицинские новости. – 2018. – №1. – С.

**Summary.** Epileptic encephalopathy is a severe variant of epilepsy, when epileptic seizures are observed, often refractory to therapy, combined with cognitive impairment. In recent years, the genetic nature of most of them has been identified. Currently, there is an accumulation of data on the clinical and genetic characteristics of epileptic encephalopathies, the mechanisms of the development of epilepsy and cognitive disorders with the goal of creating effective methods of treatment.

**Keywords:** epileptic encephalopathy, monogenic diseases, treatment.

Meditsinskije novosti. – 2018. – N1. – P.

Эпилептические энцефалопатии (ЭЭ) относят к категории разрушительных форм эпилепсий у детей, при которых наблюдаются различные виды эпилептических приступов, выраженная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), задержка или регресс психоречевого, а в некоторых случаях и моторного развития. Дебютируют ЭЭ в раннем возрасте на фоне нормального или уже имеющегося нарушенного развития. Среди коморбидных состояний нередко встречаются расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности, нарушение речи [1, 6, 33].

ЭЭ включают целый ряд возраст-зависимых эпилептических синдромов, характеризующихся определенным типом приступов и специфическими изменениями на ЭЭГ. К ЭЭ с ранним началом относятся ранняя (неонатальная) миоклоническая энцефалопатия, синдром Отахара, эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами, синдром Веста, синдром Драве. Среди ЭЭ детского возраста выделяют синдром Леннокса – Гастро, синдром Ландау – Клеффнера, эпилепсия с миоклоническими приступами. ЭЭ с ранним началом могут эволюционировать в ЭЭ детского возраста. Например, синдром Отахара, дебютирующий в возрасте 2 месяцев, эволюционирует в синдром Веста, затем

в синдром Леннокса – Гастро. Основные клинико-электроэнцефалографические характеристики каждого из этих синдромов представлены в таблице [1, 6, 8, 19, 30, 33, 36, 38]. Не все случаи ЭЭ могут быть отнесены к описанным синдромам, однако быстрое развитие генетики, внедрение новых методов обследования позволит в будущем описать новые расстройства [1].

По данным ряда авторов, заболеваемость эпилепсией у детей в возрасте до 2 лет составляет около 70 случаев на 100 000 детей, причем на долю ЭЭ приходится порядка 39% [1, 13]. Наиболее часто встречаются синдром Веста (25–42 случая на 100 000 детей) [10] и синдром Драве (1 случай на 22 000 детей) [1, 4, 20].

Согласно определению А.Т. Berg и соавт., концепция ЭЭ состоит в том, что эпилептическая активность способствует развитию серьезных когнитивных и поведенческих нарушений у детей в большей степени, чем можно было бы ожидать только от основной структурной патологии (например, выраженные кистозно-атрофические изменения головного мозга после перенесенного инфекционного повреждения) [6]. Однако в случае генетически обусловленных ЭЭ сама по себе мутация может приводить к возникновению интеллектуальных и поведенческих нарушений. Это очевидно, когда психо-речевые расстройства

у ребенка появляются раньше, чем дебютирует эпилепсия или возникнут грубые изменения на ЭЭГ. Например, при синдроме Драве замедление или регресс в развитии происходит в возрасте от 1 до 2 лет, в то время как эпилептиформная активность на ЭЭГ обычно еще не выражена (то есть при генетических ЭЭ нарушение развития и эпилепсия являются следствием той или иной мутации). Согласно последним рекомендациям Международной противоэпилептической лиги, в некоторых случаях возможно применение термина не «эпилептические энцефалопатии», а «энцефалопатия развития» [35].

### Этиология

До 2001 года причина развития большинства ЭЭ не была известна, во многих случаях их относили к симптоматическим эпилепсиям (например, вследствие перинатального гипоксически-ишемического повреждения) [1]. Так, например, установлено, что синдром Веста в 30% случаев является следствием структурной патологии мозга (постинфекционной, постишемической и др.) [32]. В 2001 году, после установления причины возникновения синдрома Драве в виде мутации в гене SCN1A, понимание природы ЭЭ стало меняться. Бурное развитие методов генетического обследования позволило установить этиологию большинства из описанных ЭЭ.

Таблица Эпилептические энцефалопатии: клинико-электроэнцефалографические характеристики и гены, детерминирующие их развитие

Вид ЭЭ	Известные гены, мутации в которых приводят к их развитию	Пол	Возраст дебюта	Вид эпилептических приступов	ЭЭГ	Лечение	Эволюция эпилепсии, исход	Дифференциальный диагноз	Когнитивные нарушения
Ранняя младенческая ЭЭ (синдром Отахара)	STXBP1 (30%), KCNQ2 (20%), SCN2A (10%), AARS, ARX, BRAT1, CACNA2D2, GNAO1, KCNT1, NECAP1, PIGA, PIGO, SCN8A, SIK1, SLC25A22	M=Ж, кроме ARX – болеют в основном мальчики	0–3 месяца	Тонические приступы, могут быть фокальные и инфантильные спазмы, редко – миоклонус	Интериктальная активность, супрессивно-взрывные изменения. Иктальная: диффузное замедление или быстрая низковольтажная активность, фокальные спайки, гипсаритмия	Фармакорезистентность, может быть эффективна кетогенная диета	В 75% случаев трансформация в синдром Веста. Приступы продолжают длиться на протяжении жизни	Ранняя миоклоническая ЭЭ	Выраженная степень
Ранняя миоклоническая ЭЭ	ERBB4, PIGA, SETBP1, SIK1, SLC25A22	M=Ж	0–3 месяца	Фрагментарный миоклонус, реже – тонические и фокальные приступы	Интериктальная активность: супрессивно-взрывные изменения, ухудшающиеся во время сна. Иктальная: паттерн миоклонуса	Фармакорезистентность	В большинстве случаев не эволюционирует в другие виды ЭЭ, сохраняются миоклонус и фокальные приступы	Ранняя младенческая ЭЭ	Выраженная степень
ЭЭ младенчества с мигрирующими фокальными приступами	KCNT1 (50%), SCN2A (25%), PLCB1, QARS, SCN1A, SCN8A, SLC25A22, TBC1D24, SLC12A5	M=Ж	0–6 месяцев	Фокальные приступы, исходящие из различных независимых очагов в обеих гемисферах	Интериктальная: может быть нормальной в дебюте, далее мультифокальная активность. Иктальная: мигрирующие фокусы в обеих полушариях	В большинстве случаев – фармакорезистентность, может быть эффективны фенитоин, кетогенная диета, левитирацетам, руфинамид, кортикостероиды, бромиды	У 7% – инфантильные спазмы, часто сохраняются фокальные приступы после 1 года	Ранняя младенческая ЭЭ; ранняя миоклоническая ЭЭ	До начала приступов может быть нормальное развитие, после дебюта – регресс развития. Выраженная степень когнитивных нарушений
Синдром Веста	CDKL5 (10%), STXBP1 (2%), ARX, ALG13, DOCK7, DNM1, FOXG1 (duplications), GABRB1, GABRB3, GNAO1, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, MAGI2, MEF2C, NEDD1.4, NDR, NRXN1, PIGA, PLCB1, PTEN, SCA2, SCN1A, SETBP1, SIK1, SLC25A22, SPTAN1, SLC35A2, TBC1D24, TCF4, WWOX	M=Ж, при ARX страдают мальчики, при CDKL5 – чаще девочки	2–12 месяцев	Эпилептические спазмы	Интериктальная: гипсаритмия. Иктальная: электродекремент или высокоамплитудная медленноволновая активность в сочетании с быстрой активностью	Терапия первой линии: кортикостероиды, вигабатрин, кетогенная диета	Может быть трансформация в синдром Леннокса – Гасто		До начала приступов может быть нормальное развитие, после дебюта – регресс или остановка развития. 80% имеют равную степень когнитивных нарушений

Продолжение таблицы

Синдром Драве	SCN1A (90%), PCDH19, GABRA1, GABRG2, HCN1, STXBP1	M=Ж, при PCDH19 – девочки (99%)	5–16 месяцев	Фебрильные и афебрильные генерализованные тонико-клониче- ские приступы, часто – эпилепти- ческий статус	Нормальная ЭЭГ в течение 1–2 лет, позже – генера- лизованная или мультифокальная эпилептиформная активность, часто фотосенситивность	Фармакорезистент- ность, наилучший эффект – топиро- мат, стирипентол в комбинации с вальпроевой кис- лотой, клобазам, леветирацетам, кетогенная диета, противопоказаны: карбамазепин, ламотриджин	Сохраняющиеся приступы: от 1 до 5 лет – фокальные, миоклониче- ские, абсансы, неконвульсивный эпилептический статус. После 5 лет – короткие ночные приступы, легкий миоклонус	Эпилепсия с миоклонически- атоническими при- ступами, синдром Леннокса – фасто	Нормальное развитие в 1 год жизни; замед- ленное – между 1 и 2 годами, регресс после эпилептических statu- сов. Исход: от легких до тяжелых когнитивных нарушений
Эпилепсия с миоклоническими приступами	SLC2A1 (5%), SLC6A1 (4%), CHD2, GABRA1, GABRG2, SCN1A, SCN1B, KCNA2	M:Ж=2:1	7 месяцев – 6 лет	Миоклониче- ски-атониче- ские приступы, абсансы, тонико-клониче- ские приступы, неконвульсивный эпилептический статус	Иктальная: за- медление тета- и дельта-диапазона, генерализованные спайк-полиспайк- волны. В некоторых случаях – фотосен- ситивность	Фармакорезистент- ность часто, может быть эффективна кетогенная диета (50%), кортикосте- роиды	У большинства пациентов – ремиссия через 3–5 лет от начала, в тяжелых случа- ях – сохранение приступов (преиму- щественно ночных тонических)	Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младен- чества, синдром Леннокса – фасто, синдром Драве, другие миоклониче- ские эпилепсии	Раннее развитие – норма. Регресс часто наблюдается после дебюта эпилепсии. Исход от нормального интеллекта (26–67%) до тяжелого расстройства
Синдром Леннок- са – фасто	ALG13, SACSNA1A, CDKL5, CHD2, DNM1, FLNA, GABRB3, GRIN2B, HNPRNU, HNRPB1, IQSEC1, IQSEC2, KCNQ3, MTOR, SCN1A, SCN2A, SCN8A, STXBP1	M=Ж	1–8 лет	Тонические при- ступы с/без атипич- ными абсансами, атоническими, миоклоническими или генерализован- ными тонико-кло- ническими при- ступами. Эпизоды тонического или неконвульсивного эпилептического статуса	Интериктальная: замедление основной актив- ности, спайк-волны <2–5 Цз, гене- рализованная пароксизмальная быстрая активность во сне. Иктальная: электродекремент, низковольтная быстрая актив- ность, медленные спайк-волны, генерализованные спайк-полиспайк- волны	Фармакорези- стентность	У 80% присту- пы сохраняются во взрослом возрасте	Эпилепсия с миоклонически- атоническими при- ступами, синдром Драве	Нарушение интеллекта до начала приступов наблюдается у 20–60%, к 5 годам 90% имеют когнитивные нарушения
Эпилептическая афазия: синдром Ландау – Клефф- нера, ЭЭ с продолженной ак- тивностью в фазу медленного сна, атипичное течение роландической эпилепсии	GRIN2A (10–20%)	Не известно	3–7 лет	Роландические эпилептические приступы, могут быть негативный миоклонус и атони- ческие приступы	Электрический статус медленного сна (>85% по-REM сна)	Может быть фарма- корезистентность. Препараты выбора: кортикостероиды, бензодиазепины, вальпроевая кислота, сультам, эзосуксимид, леветирацетам. Противопоказано: карбамазепин	Эпилепсия является возраст- зависимым со- стоянием, приступы заканчиваются к подростковому возрасту	Синдром Леннок- са – фасто	Развитие до приступов в норме. Исход: наруше- ние речи от легкого до тяжелого

Генетические причины могут быть весьма гетерогенны: мутации в отдельных генах (моногенные эпилепсии); хромосомные аномалии; врожденные нарушения метаболизма [1]. В данной статье изложены только ЭЭ при моногенных болезнях.

#### Механизмы развития ЭЭ и тип наследования

В результате возникших мутаций в генах нарушается функция кодирующих их белков, что приводит к развитию каналопатий, синаптической дисфункции, транспортного дефекта, нарушению транскрипции, репарации ДНК, затруднению восстановления и ремоделирования хроматина, а также к нарушению обмена веществ. Во многих случаях механизмы, по которым развиваются ЭЭ, еще недостаточно понятны. Увеличивается число доказательств, показывающих, что данные мутации влияют не только на эпилептогенез, но и на aberrантную миграцию нейронов и формирование аномальных нейронных сетей, что приводит к развитию когнитивных нарушений, которые вряд ли могут быть скорректированы с помощью обычных противосудорожных методов лечения [1, 5, 39].

В большинстве случаев причиной развития моногенных ЭЭ являются доминантные мутации, возникшие de novo в гамете или в начале эмбриогенеза. При некоторых ЭЭ отмечается X-сцепленное наследование, которое может быть как рецессивное (например, мутации в гене ARX), так и доминантное (в гене DCX). В ряде случаев наблюдается и аутосомно-рецессивное наследование, когда ребенок наследует различные мутации одного и того же гена от каждого родителя. Митохондриальные болезни могут наследоваться как по материнской линии, так и по аутосомно-рецессивному пути [1].

#### Фенотипическая гетерогенность

Начиная с момента открытия семейных эпилептических синдромов, широкий спектр фенотипов всегда вызывал недоумение. Например, в семьях с «генерализованной эпилепсией с фебрильными судорогами +/-» из-за мутаций в гене SCN1A можно наблюдать широкий спектр клинических проявлений: здоровых индивидуумов, людей с простыми фебрильными судорогами и пациентов с тяжелыми ЭЭ [18]. Факторы, влияющие на фенотипическое выражение, однозначно еще не определены. Имеют значение место мутации, время мутации во время развития, локализация физиологической экспрессии гена, эпигенетические факторы, гены-модификаторы [1]. Классически генетическая вариация самого гена рассматривается как один

из основных факторов, объясняющих конкретный фенотип. Такое наблюдение было сделано для ряда генетических эпилепсий. Например, мутации в гене SCN1A, приводящие к потере функции натриевых каналов, такие как нонсенс или мутации рамки считывания, в основном наблюдаются у пациентов с синдромом Драве и редко встречаются в более легких семейных случаях [16, 18]. Аналогично, в гене ARX полиаланиновые экспансии приводят к развитию ЭЭ в виде синдрома Веста без структурных изменений мозга по данным МРТ, в отличие от генетических альтераций, приводящих к лиссэнцефалии [18, 37]. Однако в более широком масштабе разнообразный фенотипический спектр является общей чертой генетических эпилепсий, ключевые фенотипические различия могут наблюдаться даже между людьми с одинаковыми генетическими изменениями.

#### Генетическая гетерогенность

Генетическая гетерогенность описана для каждого вида ЭЭ (см. табл.). Так, на примере наиболее хорошо изученного синдрома Драве, помимо мутации в гене SCN1A, которую имеют около 80% пациентов, описаны и другие мутации, например, в генах STXBP1 и GABRA1 [1, 9]. Многие гены были идентифицированы для классических ЭЭ, таких как синдром Веста, синдром Леннокса – Гастро, синдром Отахара (см. табл.) [1, 2].

#### Лечение

Целью лечения ЭЭ является достижение контроля над приступами и улучшение когнитивных функций. Учитывая тот факт, что установление генетической этиологии ЭЭ приобрело свою значимость только в последние 10–15 лет, говорить о разработанном эффективном лечении сегодня не приходится. Традиционно применяют противосудорожные лекарственные средства и кортикостероиды. Однако мир стоит на пути создания таргетной терапии, воздействующей целенаправленно на дефект гена или аномальный белок [27]. Целью таргетной терапии является не только контроль над приступами, но и улучшение когнитивных функций и уменьшение коморбидных расстройств. Например, экспериментальный препарат ретигабин открывает калиевые каналы, состоящие из субъединиц KCNQ2 и KCNQ3, и восстанавливает нормальную функцию канала при ЭЭ, обусловленных KCNQ2 мутацией *in vitro* [1, 29, 31]. Однако имеющиеся отчеты об окраске цвета глаз и кожи у пациентов в синий цвет, принимающих ретигабин, препятствует дальнейшим клиническим испытаниям [1, 14].

Знание конкретной мутации, приводящей к развитию ЭЭ, помогает в подборе противосудорожной терапии. Например, мутации в генах натриевых каналов (SCN1A, SCN2A, SCN8A и др.) могут приводить как к усилению, так и ослаблению функции данных каналов. В случае усиления функции применение блокаторов натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин) будет способствовать уменьшению эпилептической активности, и, наоборот, при ослаблении применение данной группы лекарственных средств недопустимо [27].

Аналогично при мутациях в генах GRIN2, приводящих в некоторых случаях к чрезмерной активности NMDA-рецепторов, имеются работы, указывающие на эффективность известного блокатора глутаматных рецепторов – мемантина [24].

В последние годы активно изучается роль каннабидиола в лечении генетически обусловленных ЭЭ. С 2013 года 10 эпилептических центров в США провели исследования относительно эффективности очищенного каннабиса, состоящего на 99% из каннабидиола и менее чем на 0,1% из тетрагидроканнабидиола (GW Pharmaceuticals, Великобритания), для лечения фармакорезистентной эпилепсии [22]. Механизмы, лежащие в основе антиэпилептического эффекта каннабидиола, сегодня недостаточно изучены. В большинстве исследований использовали суточную дозу 2–5 мг/кг. Результаты одного из наиболее многочисленного по количеству включенных пациентов исследования свидетельствуют о снижении частоты приступов спустя 12 недель приема лекарственного средства на 55% при фокальной эпилепсии, на 54,3% – для атонических и на 36,5% – для тонических приступов. В исследование были включены 214 пациентов, у 32 из них наблюдали синдром Драве, в 30 случаях – синдром Леннокса – Гастро. При синдроме Драве 16 (50%) пациентов продемонстрировали снижение приступов более чем на 50%, а у одного (3%) из них не было ни одного приступа в течение всего периода лечения. Среди пациентов с синдромом Леннокса – Гастро у 11 (37%) человек наблюдалось снижение частоты приступов более чем на 50% [11, 22].

На современном этапе ведутся исследования, посвященные влиянию кетогенной диеты на течение фармакорезистентной эпилепсии у пациентов, страдающих генетическими заболеваниями. Наиболее изучены моногенные



болезни синдром Ретта (ген MECP2), синдром Ретта с атипичным течением (ген CDKL5) и синдром дефицита транспортера глюкозы 1 типа (ген SLC2A1).

Первые данные, свидетельствующие об эффективности кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у 7 девочек, страдающих синдромом Ретта, были опубликованы американскими учеными в 1986 году: у пяти из семи пациенток частота припадков снизилась на 50% и более, у шести из семи отмечались положительные изменения в психомоторном развитии и улучшение поведения [17]. В публикациях, описывающих единичные случаи назначения кетогенной диеты при синдроме Ретта, G.M. Liebhaber и соавт. зафиксировали снижение частоты припадков на 70%, а P.F. Giampietro и соавт. отметили «значительное улучшение» в плане контроля над припадками [15, 25]. В 2012 году на VII Международном конгрессе, посвященном синдрому Ретта, ведущий специалист в этой области, профессор D.G. Glaze рекомендовал кетогенную диету как эффективный немедикаментозный способ лечения эпилепсии при данном синдроме [7].

Проведенный в 2017 году анализ международных данных, посвященный изучению влияния кетогенной диеты на течение фармакорезистентной эпилепсии у детей с CDKL5 мутацией, выявил, что у 104 из 204 детей с данной мутацией применялась кетогенная диета [26]. У 69 из 104 пациентов кетогенная диета оказала влияние на эпилепсию: у 61 – позитивное (улучшение) и у 8 – негативное (агравация). Среди 61 пациента с улучшением на фоне кетогенной диеты у 80% (n=49) уменьшилась частота припадков, у 51% (n=31) снизилась продолжительность и у 61% (n=37) уменьшилась интенсивность приступов [26].

Стоит отдельно отметить синдром дефицита транспортера глюкозы 1 типа, при котором кетогенная диета выступает как этиотропное средство, то есть компенсирует хроническую нехватку энергии в нервной системе и влияет непосредственно на первопричину возникновения судорог. В двух исследованиях, изучавших кетогенную терапию фармакорезистентной эпилепсии при синдроме дефицита транспортера глюкозы 1 типа, продемонстрировано полное отсутствие припадков у 67% (41 из 61) и 62% (24 из 37) пациентов, причем у большинства из них приступы прекратились в течение первого месяца диетотерапии [23, 34]. Кроме достижения контроля над припадками у большинства пациентов

наступило улучшение когнитивных и моторных функций.

Большой интерес вызывает возможность хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии при моногенных ЭЭ. В последние годы стали появляться работы, описывающие положительный опыт применения хронической стимуляции блуждающего нерва (VNS) при данной патологии. Так, S. Baba и соавт. описывают значительное снижение частоты приступов, улучшение ЭЭГ и психомоторного развития у пациентки с мутацией CDKL5 на фоне двухлетнего применения VNS-терапии [3]. B.J. Dlouhy и соавт. в своей работе анализируют опыт применения VNS-терапии у 6 детей с синдромом Драве. Улучшение течения эпилепсии отмечено у 5 из них: в 4 наблюдениях частота приступов снизилась более чем на 50%, в 1 случае – менее 50%. Также авторы описывают результат применения коллэктомии у двух пациентов с данной патологией. В обоих случаях отмечено снижение частоты приступов более чем на 50% [12]. Имеется положительный опыт применения VNS при синдроме Ретта [40], Ангельмана и Дауна [21].

Имеются и экспериментальные исследования, посвященные таким методам лечения, как пересадка стволовых клеток и генная терапия. Применение данных методов для лечения моногенных ЭЭ, по-видимому, является терапией будущего, что требует дальнейшей работы в этом направлении [22].

#### Заключение

ЭЭ является наиболее сложной проблемой эпилептологии, которая в течение последнего десятилетия перешла из разряда расстройств с неизвестной этиологией и стала относиться к заболеваемости с установленной генетической причиной. Несмотря на значительные успехи в обнаружении генов, понимание механизмов развития ЭЭ все еще находится в зачаточном состоянии. Фенотипическая и генетическая гетерогенность требует дальнейшего глубокого изучения, что диктует необходимость создания международных реестров пациентов с мутациями в отдельных генах. Знание механизмов, по которым развиваются ЭЭ, позволит не только разработать таргетное лечение, но и корректно использовать уже существующие методы терапии, направленные на подавление судорог.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин, К.Ю. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин. – М., 2011. – 680 с.

- Allen A.S., Berkovic S.F., Cossette P., et al. // *Nature*. – 2013. – Vol.501. – P.217–221.
- Baba S., Sugawara Y., Moriyama K., et al. // *Brain Dev.* – 2017. – Vol.39, N4. – P.341–344.
- Bayat A., Hjalgrim H., Muller R.S. // *Epilepsia*. – 2015. – Vol.56, N4. – P.36–39.
- Bender A.C., Natola H., Ndong C., et al. // *Neurobiol. Dis.* – 2013. – Vol.54. – P.297–307.
- Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., et al. // *Epilepsia*. – 2010. – Vol.51, N4. – P.676–685.
- Borovikova N., Bobylova M. // *Russian journal of child neurology*. – 2015. – Vol.10, N4. – P.43–46.
- Caraballo R.H., Chamorro N., Darra F., Fortini S., Arroyo H. // *Pediatr. Neurol.* – 2013. – Vol.48, N5. – P.355–362.
- Carvill G.L., Weckhuysen S., McMahon J.M., et al. // *Neurology*. – 2014. – Vol.82, N14. – P.1245–1253.
- Cowan L.D., Hudson L.S. // *J. Child Neurol.* – 1991. – Vol.6, N4. – P.355–364.
- Devinsky O., Marsh E., Friedman D., et al. // *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol.15, N3. – P.270–278.
- Dlouhy B.J., Miller B., Jeong A., Bertrand M.E., Limbrick D.D.Jr., Smyth M.D. // *Childs Nerv. Syst.* – 2016. – Vol.32, N9. – P.1703–1708.
- Eitze C.M., Chong W.K., Cox T., et al. // *Epilepsia*. – 2013. – Vol.54. – P.437–445.
- Garin Shkolnik T., Feuerman H., Didkovsky E., et al. // *JAMA Dermatol.* – 2014. – Vol.150, N9. – P.984–989.
- Giampietro P.F., Schowalter D.B., Merchant S., Campbell L.R., Swink T., Roa B.B. // *Child's nervous system*. – 2006. – Vol. 22, N3. – P.320–324.
- Guerrini R., Cellini E., Mei D., et al. // *Epilepsia*. – 2010. – Vol.51, N12. – P.2474–2477.
- Haas R.H., Rice M.A., Trauner D.A., Merritt T.A. // *Am. J. Med. Genet Suppl.* – 1986. – Vol.1. – P.225–246.
- Helbig I., Tayoun A.A. // *Mol. Syndromol.* – 2016. – Vol.7, N4. – P.172–181.
- Hudgins L., et al. // *Oxford university press*. – 2014. – P.209–235.
- Hurst D.L. // *Epilepsia*. – 1990. – Vol.31, N4. – P.397–400.
- Kokoszka M.A., McGoldrick P.E., La Vega-Talbot M., et al. // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2017. – Vol.19, N2. – P.196–207.
- Koo C.M., Kang H.C. // *J. Epilepsy Res.* – 2017. – Vol.7, N1. – P.16–20.
- Leen W.G., et al. // *Brain*. – 2010. – Vol.133. – P.655–670.
- Li D., Yuan H., Ortiz-Gonzalez X.R., et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2016. – Vol.99, N4. – P.802–816.
- Liebhaber G.M., Riemann E., Baumeister F.A. // *Journal of Child Neurology*. – 2003. – Vol.18, N1. – P.74–75.
- Lim Z., Wong K., Olson H., Bergin A., Downs J., Leonard H. // *Epilepsia*. – 2017. – Vol.58, N8. – P.1415–1422.
- Maljevic S., Reid C.A., Petrou S. // *J. Neurochem.* – 2017. – Vol.143, N1. – P.30–48.
- McIntague A., Howell K.B., Cross J.H., Kurian M.A., Scheffer I.E. // *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol.15. – P.304–316.
- Miceli F., Soldovieri M.V., Ambrosino P., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2013. – Vol.110. – P.4386–4391.
- Nicita F., et al. // *Seizure*. – 2012. – Vol.21. – P.3–11.
- Orhan G., Bock M., Schepers D., et al. // *Ann. Neurol.* – 2014. – Vol.75, N3. – P.382–394.
- Osborne J.P., Lux A.L., Edwards S.W., et al. // *Epilepsia*. – 2010. – Vol.51, N10. – P.2168–2174.
- Parisi P., Spalice A., Nicita F., et al. // *Curr. Neuropharmacol.* – 2010. – Vol.8. – P.409–421.
- Pong A.W., Geary B.R., Engelstad K.M., et al. // *Epilepsia*. – 2012. – Vol.53, N9. – P.1503–1510.
- Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. // *Epilepsia*. – 2017. – Vol.58, N4. – P.512–521.
- Srivastava S., Sahin M. // *J. of Neurodev. Disord.* – 2017. – P.9–23.
- Strømme P., Mangelsdorf M.E., Shaw M.A., et al. // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol.30, N4. – P.441–445.
- Su-Kyeong Hwang, Soonhak Kwon // *Korean J. Pediatr.* – 2015. – Vol.58, N11. – P.407–414.
- Weiss L.A., Escayg A., Kearney J.A., et al. // *Mol. Psychiatry*. – 2003. – Vol.8, N2. – P.186–194.
- Wilfong A.A., Schultz R.J. // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2006. – Vol.48, N8. – P.683–686.

Поступила 12.09.2017 г.