

УДК 616.831-002-08-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.2.2024.1056>Кирилова Л.Г.¹ , Мірошников О.О.¹ , Юзва О.О.¹ , Бадюк В.М.² ,
Доленко О.О.² , Бондаренко Ю.М.¹ ¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна²Лабораторія генетичного аналізу ТОВ «Ультрагеном», м. Київ, Україна

Розвиткові та епілептиформні енцефалопатії в дітей: клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2024;20(2):84-90. doi: 10.22141/2224-0713.20.2.2024.1056

Резюме. Мета: проаналізувати клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики дітей раннього віку з епілептичними й розвитковими енцефалопатіями і визначити предиктори ризику розвитку розладів аутистичного спектра (РАС) у дітей даної групи з метою формування когорти дітей, які потребують динамічного спостереження і раннього втручання. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 38 дітей віком 0–3 роки з епілептиформними й розвитковими енцефалопатіями. **Обстеження** включало оцінку неврологічного статусу, збір анамнезу, оцінку семіології та визначення типу нападів, оцінку розвитку і скринінг розладів аутистичного спектра у віці 18 і 24 міс., відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію головного мозку, скринінг на патогенні варіанти шляхом повноекзомного секвенування. **Результати.** Особливістю даної групи розладів є наявність безсудомних, часто клінічно нерозпізнаних епілептичних нападів, які проявляються персистуючою фокальною (60,5 %) або генералізованою (31,6 %) активністю із середнім (55,3 %) або високим (15,8 %) індексом спайк-хвильової активності під час стадії повільного сну та амплітудним акцентом над лобними (52,6 %) або скроневими (28,9 %) ділянками мозку. Структурні зміни головного мозку за даними магнітно-резонансної томографії виявлені в 91,1 % дітей, у тому числі вогнищеві або дифузні зміни білої речовини головного мозку — у 36,8 %, гіпоплазія мозолистого тіла — у 21,1 %, атрофічні зміни кори головного мозку відзначалися в 15,8 %, уроджені вади розвитку головного мозку — у 13,2 %. В обстежених дітей з початком нападів на першому році життя було виявлено патогенні варіанти 35 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за синтез і репарацію ДНК і РНК (28,9 %) та активність внутрішньоклітинних ферментів, — 8 дітей (21,1 %). Частка дітей, які мали загальну затримку розвитку у віці 24 міс., становила 11,9 %, а тих, які мали когнітивні порушення, — 34,2 %. **Висновки.** Показано, що в дітей з наявністю в анамнезі генералізованих тоніко-клонічних нападів (RR = 2,13) виявлено високий ризик розвитку РАС у 24 міс. Встановлено позитивний зв'язок між наявністю в дітей мутацій у генах, що відповідають за синтез і репарацію ДНК (RR = 1,88), і підвищеним ризиком розвитку РАС у віці 24 міс. (90,9 % дітей).

Ключові слова: діти; орфанні хвороби; епілептичні, епілептиформні й розвиткові енцефалопатії; розлади аутистичного спектра; когнітивні й поведінкові розлади; епілепсія; генетичні мутації; секвенування наступного покоління; електроенцефалографія; магнітно-резонансна томографія



© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Мірошников Олександр Олександрович, кандидат медичних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник, учений секретар, відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: a.mirosh@ukr.net; тел.: +380 (63) 898-02-24

For correspondence: Oleksandr Miroshnykov, PhD, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Learned Secretary, Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380 (63) 898-02-24

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Термін «епілептична і розвиткова енцефалопатія» є досить новим, він упроваджений для позначення розладів, при яких негативний вплив на когнітивні функції дитини спричиняють часті епілептичні напади й міжіктальна епілептиформна активність, а також безпосередньо ті патогенетичні порушення, які призводять до розвитку нападів. Більшість епілептичних і розвиткових енцефалопатій мають генетичну етіологію та починаються в ранньому дитинстві [1, 2].

Згідно з класифікацією епілептичних синдромів новонароджених і дітей, запропонованою ILAE, усі епілептичні синдроми поділяються на дві великі групи [3]:

1) самообмежувальні епілептичні синдроми (self-limited epilepsies syndromes), для яких характерні спонтанна ремісія та відсутність негативного впливу на розвиток дитини;

2) епілептичні й розвиткові енцефалопатії (EPE; developmental and epileptic encephalopathies) — розлади, для яких характерні порушення розвитку внаслідок безпосереднього впливу етіологічного фактора незалежно від впливу епілептиформної активності й епілептичних нападів.

На відміну від самообмежувальних епілептичних синдромів епілептичні енцефалопатії характеризуються відсутністю спонтанної ремісії, наявністю частих фармакорезистентних нападів у поєднанні з руйнівною міжіктальною активністю на електроенцефалограмі (ЕЕГ) і затримкою або регресом розвитку. Більшість епілептичних синдромів зі специфічною етіологією, що виникають у немовлят або в ранньому дитячому віці, являють собою саме епілептичні й розвиткові енцефалопатії [4, 5].

Окремі дослідники вважають, що, крім епілептичних синдромів із частими нападами, критеріям епілептичних енцефалопатій також відповідають атипова доброякісна фокальна дитяча епілепсія з центрально-скроневими спайками (атипова роландична епілепсія), а також розлади аутистичного спектра (РАС) з епілептиформними змінами на ЕЕГ [5, 6]. Ці епілептичні синдроми поряд із синдромом Ландау — Клефнера та епілепсією з продовженою спайк-хвильовою активністю в стадію повільного сну (CSWS) вважаються епілептиформними або безсудомними енцефалопатіями [6, 7]. На сьогодні накопичено значну кількість доказів того, що міжіктальна епілептиформна активність на ЕЕГ може сприяти розвитку порушень когнітивних і мовленнєвих функцій, формуванню симптомокомплексу РАС та інших порушень нейророзвитку [9–11].

Сучасні уявлення про патогенез епілептичних і розвиткових енцефалопатій є такими: на фоні генетичних мутацій, що мають безпосередній негативний вплив на розвиток мозку (розвиткова енцефалопатія), розвиваються структурні й метаболічні порушення в мозку, що сприяють появі рефрактерних епілептичних нападів. У свою чергу, епілептичні напади чинять додатковий негативний вплив на розвиток нервової системи (епілептична енцефало-

патія) у поєднанні з негативним впливом агресивної епілептиформної активності (епілептиформна енцефалопатія) [12–15].

В існуючій науковій літературі феномен безсудомних епілептиформних і розвиткових енцефалопатій залишається недостатньо висвітленим. Залишаються дискусійними питання взаємозв'язку між епілептиформними й розвитковими енцефалопатіями та формуванням розладів нейророзвитку, зокрема РАС, практично відсутні дослідження особливостей стану нервової системи в даній когорти дітей. Вищезазначене обумовило актуальність проведеного дослідження, яке є частиною науково-дослідної роботи «Клініко-діагностичне обстеження дітей раннього віку з генетично-обумовленими формами ранніх епілептичних енцефалопатій і розладами нейророзвитку» (номер державної реєстрації 0119U000146), що виконується у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (керівник — проф. Л.Г. Кирилова). Дослідження було схвалено комісією з біоетики та деонтології при ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 4 від 15.04.2021).

Мета дослідження: проаналізувати клінічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні й генетичні характеристики дітей раннього віку з епілептичними й розвитковими енцефалопатіями і визначити предиктори ризику розвитку розладів аутистичного спектра в дітей даної групи з метою формування когорти дітей, які потребують динамічного спостереження і раннього втручання.

Матеріали та методи

Проведено комплексне клініко-нейрофізіологічне і генетичне обстеження 38 дітей віком від 1 міс. до 3 років з ЕРЕ. Серед обстежених дітей були 21 (55,3 %) хлопчик і 17 (44,7 %) дівчаток.

У всіх дітей було ідентифіковано патогенні варіанти в генах, пов'язаних з розвитком ЕРЕ, за допомогою методу секвенування наступного покоління (next-generation sequencing).

Обстеження включало оцінку неврологічного статусу, збір анамнезу, оцінку сім'їології та визначення типу нападів, оцінку розвитку і скринінг РАС у віці 18 і 24 міс., відео-ЕЕГ-моніторинг під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку.

Психодіагностичне обстеження дітей проводилось шляхом застосування методики Childhood Autism Rating Scale (CARS — рейтингова шкала аутизму в дітей).

Геномну ДНК було виділено зі зразків периферичної крові дітей стандартним способом. Усім дітям було проведено скринінг на патогенні варіанти шляхом повноекзомного секвенування (лабораторія ТОВ «Ультрагеном», м. Київ).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програми Microsoft Excel 2007. Застосовувались такі статистичні методи: розрахунок

відносного ризику (RR) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ), критерію χ^2 Пірсона з поправкою Єйтса для чотирипольних таблиць з 95% ДІ ($p < 0,05$).

Результати

В обстежених дітей з епілептиформними й розвивковими енцефалопатіями було виявлено патогенні варіанти 35 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів ARID1A та NEXMIF. Усі інші виявлені патогенні варіанти генів зустрічалися лише по одному разу (рис. 1).

Гени, у яких були виявлені патогенні варіанти, були розподілені за функціям білків, які вони кодують:

1) гени, що впливають на синапси, нейротрансмітери і рецептори — 5 дітей (JMJD1C — 2 дитини, CHRNA2 — 1, IQSEC2 — 1, SHANK3 — 1);

2) гени, що впливають на сигнальну трансдукцію, взаємодію між клітинами і внутрішньоклітинні сигнальні системи — 4 дитини (NF1 — 1; NPHP1 — 1, DLL1 — 1, DYRK1A — 1);

3) гени, що впливають на іонні канали, — 1 дитина (CHRNA2 — 1);

4) гени, що впливають на синтез, транскрипцію та репарацію ДНК і РНК, — 11 дітей (ARID1A — 3 дитини; MIR548P/ST8SIA4 — 1, CREBBP — 1, CAMTA1 — 1, FMR1 — 1, KDM5C — 1, ARID1B — 1, MEF2C — 1, SON — 1);

5) гени, що впливають на органели і внутрішньоклітинні мембрани, — 6 дітей (NRAS — 1, MALL — 1, EMC1 — 1, FLNA — 1, ACTB — 1, ANK3 — 1);

6) гени, що впливають на ріст і розвиток нейронів, — 5 дітей (NEXMIF — 1, KIF1A — 1, PPP2R5D — 1, RERE — 1, WHSCR1 — 1);

7) гени, що кодують внутрішньоклітинні ферменти, — 8 дітей (PANK2, ARSA, GATM, PUS3, KAT6A, ASPA, ADSL, PLAA).

Отже, у дітей з ЕРЕ переважали патогенні варіанти генів, які впливають на синтез і репарацію ДНК і РНК, — 11 дітей (28,9 %), активність внутрішньоклітинних ферментів — 8 дітей (21,1 %), структуру органел і внутрішньоклітинні мембрани — 6 дітей (15,8 %). Лише в 1 дитини в даній групі відзначалась мутація гена, відповідального за роботу іонних каналів, а саме гена CHRNA2.

Усього в обстежених дітей виявлено наступні патогенні варіанти генів: 27 (67,5 %) — точкові місенс-мутації, 6 (15,0 %) — делеції і 5 (12,5 %) — дуплікації.

В одній дитини виявлено патогенну мутацію типу INDEL у гені ARID1A (NM_006015.6): c.5693del (p.Pro1898HisfsTer25) з порушенням рамки зчитування (frameshift), наявну в базі ClinVar. Дана мутація поєднувалась у тій самій дитини з делецією гена ARID1A (NM_003482.4 (KMT2D):c.1940del (p.Pro647fs), тобто в дитини відзначалися дві делеції гена в компаунд-гетерозиготному стані, відповідальні за розвиток синдрому Коффіна — Сіріса (OMIM: 614607).

У 92,1 % обстежених дітей в анамнезі було 2 і більше епілептичних напади (середній вік дебюту нападів — 22,6 міс.). З них у 60,0 % напади вперше виникали у

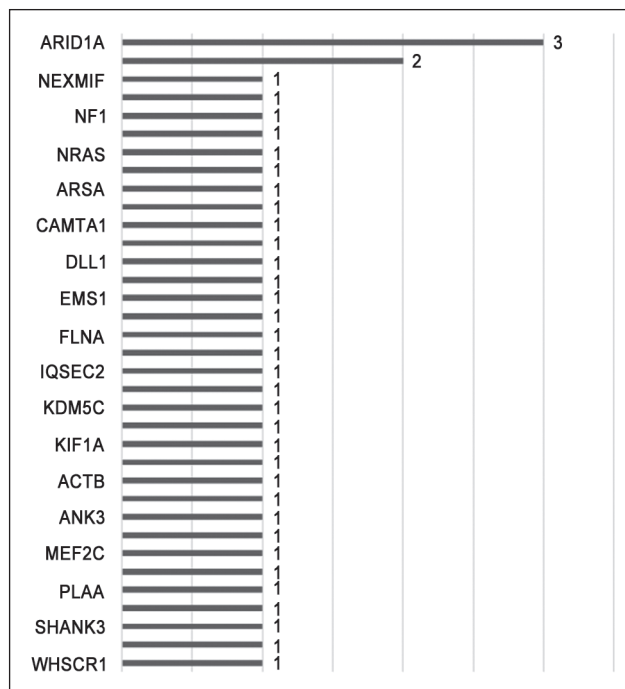


Рисунок 1. Розподіл дітей з ЕРЕ за виявленими патогенними варіантами генів (абсолютне число)

віці після 24 міс., у 22,8 % — у віці від 12 до 24 міс. і в 17,2 % — у віці до 12 міс. У 42,8 % дітей відзначалися неонатальні судоми в анамнезі. Середній вік перших проявів затримки психоемоційного розвитку становив 12,6 міс.

За типом епілептичних нападів обстежені діти були розподілені таким чином: генералізовані тоніко-клонічні (ГТКЛ) напади — 16 дітей (42,1 %), фокальні напади — 13 дітей (34,2 %), міоклонічні — 5 дітей (13,2 %), абсанси — 3 дитини (7,9 %). У 6 дітей (15,8 %) напади в анамнезі були відсутніми.

За встановленим діагнозом обстежені діти були розподілені таким чином: розвивкова енцефалопатія з інтелектуальною недостатністю — 10 дітей (26,3 %); специфічні генетичні синдроми — 10 дітей (26,3 %) (синдром Коффіна — Сіріса — 3 дитини (7,9 %), синдроми Барайтсера — Вінтера, Рубінштейна — Тейбі, Мартіна — Белла, Фелан — Мак-Дермід, Вольфа — Хіршхорна і Чжу — Такіто — Такенучі — Кім, синдром мікрodelеції 2q13 — по 1 дитині); епілептиформна енцефалопатія з проявами РАС — 7 дітей (18,4 %); нейрометаболічна ЕРЕ — 5 дітей (13,2 %); ЕРЕ з атактичним синдромом — 2 дитини (5,3 %); ЕРЕ з гетеротопією сірої речовини — 2 дитини (5,3 %), факоматози — 2 дитини (5,3 %).

За даними відео-ЕЕГ-моніторингу під час нічного сну було виявлено такі міжіктальні зміни на ЕЕГ: фокальні епілептиформні зміни — 23 дитини (60,5 %), генералізована епілептиформна активність — 12 дітей (31,6 %), мультифокальні зміни — 1 дитина (2,6 %). Приклад іктальної епілептиформної активності подано на рис. 2.

Домінуюча локалізація епілептиформних змін на ЕЕГ у дітей була такою: лобні частки мозку — 20 дітей

яких викликали розвиток ЕРЕ (табл. 3). Встановлено позитивний зв'язок з наявністю в дитини мутацій генів, що відповідають за синтез і репарацію ДНК ($RR = 1,88$). У даній групі в 90,9 % дітей відзначалися прояви РАС у віці 24 міс.

Отже, нами встановлено взаємозв'язок між наявністю патогенних варіантів генів, що впливають на синтез і репарацію ДНК і РНК, і підвищенням ризику розвитку РАС. Уперше на ролі генів, що контролюють синтез і репарацію ДНК і РНК, у розвитку епілептичних і розвиткових енцефалопатій наголошено у 2019 р. [16].

Відомо, що підтримка цілісності ДНК має вирішальне значення для всіх типів клітин, але нейрони є особливо чутливими до мутацій у генах, відповідальних за відновлення ДНК, які призводять як до розладів нейророзвитку, так і до нейродегенеративних захворювань [17]. Зокрема, описано автосомно-рецесивне захворювання, що характеризується мікроцефалією, рефрактерними епілептичними нападами і затримкою розвитку внаслідок мутації в гені PNKP. На відміну від інших дефектів репарації ДНК мутації PNKP призводять до розвитку тяжких рефрактерних епілептичних нападів [18].

Згідно з даними досліджень, порушення функції генів, які контролюють клітинний цикл і відновлення ДНК, таких як RB, BRCA1/2 і PTEN, зустрічаються при деяких формах онкологічних захворювань, при цьому

клінічні прояви мутації залежать від епігенетичних факторів, таких як гіпо- або гіперметилування генів [19]. Зокрема, мутації гена PTEN відповідальні за розвиток розладів аутистичного спектра, а також гамартом і пухлин різної локалізації (PTEN hamartoma tumor syndrome) [20].

Генетичний ландшафт епілептичних енцефалопатій з активацією епілептиформної активності під час стадії повільного сну (синдрому CSWS та Ландау — Клефнера) є надзвичайно різноманітним і включає порушення таких генів, як GRIN2A, CNKSR2, ZEB2, KCNA2, KCNQ2, CNKSR2, FRRS1, делецію 17q21.3 і багато інших [21, 22].

Висновки

Епілептиформні й розвиткові енцефалопатії є генетично неоднорідною групою розладів, які характеризуються наявністю затримки психоемоційного розвитку задовго (середній вік перших проявів затримки — 12,6 міс.) до дебюту епілептичних нападів (середній вік дебюту — 22,6 міс.). Особливістю даної групи розладів є наявність безсудомних, часто нерозпізнаних клінічно епілептичних нападів, які проявляються персистуючою фокальною (60,5 %) або генералізованою (31,6 %) активністю із середнім (55,3 %) або високим (15,8 %) індексом спайк-хвильової активності під час стадії повільного сну і амплітудним акцентом над лобними (52,6 %) або скроневидами (28,9 %) ділянками мозку.

Таблиця 2. Відносний ризик розвитку РАС у віці 24 міс. у дітей з епілептиформними й розвитковими енцефалопатіями залежно від типу епілептичних нападів

Домінуючий вид нападів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 міс.		Відносний ризик	Нижня межа 95% ДІ	Верхня межа 95% ДІ
		n	%			
Міоклонічні	5	2	40,0	0,62	0,21	1,89
Фокальні	13	6	46,2	0,67	0,35	1,29
ГТКЛ	16	14	87,5	2,13*	1,25	3,65
Абсанси	3	1	33,3	0,53	0,11	2,68

Примітка: * — відносний ризик статистично значимий ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Відносний ризик розвитку РАС у дітей з епілептиформними і розвитковими енцефалопатіями залежно від функцій порушених генів

Домінуючий вид нападів	Кількість дітей	Частота РАС у 24 міс.		Відносний ризик	Нижня межа 95% ДІ	Верхня межа 95% ДІ
		n	%			
Синапси, нейротрансмітери, рецептори	5	3	60,0	0,62	0,20	1,89
Внутрішньоклітинний сигналінг	4	2	50,0	0,81	0,29	2,23
Іонні канали	1	0	0	—	—	—
Синтез і репарація ДНК і РНК	11	10	90,9	1,88*	1,22	2,91
Органели і внутрішньоклітинні мембрани	6	2	33,3	0,51	0,15	1,62
Ріст і розвиток нейронів	5	3	60,0	0,62	0,20	1,89
Внутрішньоклітинні ферменти	8	3	37,5	0,56	0,22	1,43

Примітка: * — відносний ризик статистично значимий ($p < 0,05$).

Структурні зміни головного мозку за даними МРТ виявлені в 91,1 % дітей, у тому числі вогнищеві або дифузні зміни білої речовини головного мозку — у 36,8 %, гіпоплазія мозолистого тіла — у 21,1 %, атрофічні зміни кори головного мозку відзначалися в 15,8 %, уроджені вади розвитку головного мозку — в 13,2 %.

В обстежених дітей з початком нападів на першому році життя було виявлено патогенні варіанти 35 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів, що відповідають за синтез і репарацію ДНК і РНК (28,9 %) та активність внутрішньоклітинних ферментів — 8 дітей (21,1 %).

Частка дітей, які мали загальну затримку розвитку у віці 24 міс., становила 11,9 %, а тих, які мали когнітивні порушення, — 34,2 %. У дітей з наявністю в анамнезі ГТКЛ нападів (RR = 2,13) виявлено високий ризик розвитку РАС у 24 міс. Встановлено позитивний зв'язок між наявністю в дітей мутацій у генах, що відповідають за синтез і репарацію ДНК (RR = 1,88), і підвищеним ризиком розвитку РАС у віці 24 міс. (90,9 % дітей).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Етичні норми. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Інформована згода. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

References

- Raga S, Specchio N, Rheims S, Wilmschurst JM. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disord.* 2021 Feb 1;23(1):40-52. doi: 10.1684/epd.2021.1244.
- Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain.* 2021 Feb 12;144(1):32-43. doi: 10.1093/brain/awaa371.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022 Jun;63(6):1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239.
- Swanson LC, Ahmed R. Epilepsy Syndromes: Current Classifications and Future Directions. *Neurosurg Clin N Am.* 2022 Jan;33(1):113-134. doi: 10.1016/j.nec.2021.09.009.
- Takeoka M. Epileptic and Epileptiform encephalopathies: background, pathophysiology, etiology. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1179970-overview?form=fpf>.
- Singhal NS, Sullivan JE. Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions. *ISRN Neurol.* 2014 Jan 30;2014:619079. doi: 10.1155/2014/619079.
- Garcia-Ramos C, Jackson DC, Lin JJ, et al. Cognition and brain development in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia.* 2015 Oct;56(10):1615-1622. doi: 10.1111/epi.13125.
- Neri ML, Guimarães CA, Oliveira EP, et al. Neuropsychological assessment of children with rolandic epilepsy: executive functions. *Epilepsy Behav.* 2012 Aug;24(4):403-407. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.04.131.
- Kyrylova LG, Miroshnikov OO, Yuzva OO. Autism spectrum disorders in infants: evolution of concepts and opportunities of diagnosing (part 1). *Meždunarodnyj nevrološkički žurnal.* 2020;16(4):37-42. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.16.4.2020.207348.
- Kyrylova LG, Miroshnikov OO, Yuzva OO. Autism spectrum disorders in infants: evolution of concepts and opportunities of diagnosing (part 2). *Meždunarodnyj nevrološkički žurnal.* 2020;16(5):48-53. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209252.
- Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain.* 2021 Oct 22;144(9):2879-2891. doi: 10.1093/brain/awab162.
- Howell KB, Freeman JL, Mackay MT, et al. The severe epilepsy syndromes of infancy: A population-based study. *Epilepsia.* 2021 Feb;62(2):358-370. doi: 10.1111/epi.16810.
- Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev.* 2011 Mar;33(3):213-220. doi: 10.1016/j.braindev.2010.10.009.
- Olson HE, Kelly M, LaCourse CM, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol.* 2017 Mar;81(3):419-429. doi: 10.1002/ana.24883.
- Nashabat M, Al Qahtani XS, Almakdub S, et al. The landscape of early infantile epileptic encephalopathy in a consanguineous population. *Seizure.* 2019 Jul;69:154-172. doi: 10.1016/j.seizure.2019.04.018.
- McKinnon PJ. DNA repair deficiency and neurological disease. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Feb;10(2):100-112. doi: 10.1038/nrn2559.
- Shen J, Gilmore EC, Marshall CA, et al. Mutations in PNKP cause microcephaly, seizures and defects in DNA repair. *Nat Genet.* 2010 Mar;42(3):245-249. doi: 10.1038/ng.526.
- Chen T, Giri M, Xia Z, Subedi YN, Li Y. Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017 Jul 13;13:1841-1859. doi: 10.2147/NDT.S142032.
- Yehia L, Keel E, Eng C. The Clinical Spectrum of PTEN Mutations. *Annu Rev Med.* 2020 Jan 27;71:103-116. doi: 10.1146/annurev-med-052218-125823.
- Mir A, Amer F, Ali M, et al. Continuous Spikes and Waves During Sleep (CSWS), Severe Epileptic Encephalopathy, and Chorea due to Mutations in FRRS1L. *Clin EEG Neurosci.* 2023 Sep;54(5):526-533. doi: 10.1177/1550059422112508.
- Freibauer AE, Ramachandran Nair R, Jain P, Jones KC, Whitney R. The genetic landscape of developmental and epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep. *Seizure.* 2023 Aug;110:119-125. doi: 10.1016/j.seizure.2023.06.017.

Отримано/Received 07.02.2024

Рецензовано/Revised 17.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2024 ■

Information about authors

Lyudmyla Kyrylova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>

Oleksandr Miroshnykov, PhD, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Learned Secretary, Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380(63)8980224; <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

Oleksandr Yuzva, PhD, Pediatric Neurologist, Junior Research Fellow, Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0918-4788>

Viktoria Badiuk, PhD, Associate Professor, Chief Biologist, genetic laboratory ULTRAGENOM LLC, Kyiv, Ukraine; e-mail: uultragenom@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-8014-3436>

Oleksii Dolenko, Psychiatrist, Director of the genetic laboratory ULTRAGENOM LLC, Kyiv, Ukraine; e-mail: uultragenom@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7508-3160>

Yurii Bondarenko, PhD, Pathologist, Senior Research Fellow, Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0635-3969>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Ethical norms. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Bioethics and Deontology Commission of the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Informed consent. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

L.H. Kyrylova¹, O.O. Miroshnykov¹, O.O. Yuzva¹, V.M. Badiuk², O.O. Dolenko², Yu.M. Bondarenko¹

¹State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Genetic Laboratory Ultragenom LLC, Kyiv, Ukraine

Developmental and epileptic encephalopathies in children: clinical, neurophysiological, neuroimaging and genetic characteristics

Abstract. Background. The purpose of the study to analyze the clinical, neurophysiological, neuroimaging and genetic characteristics of young children with developmental and epileptic encephalopathy and to determine risk predictors for the development of autism spectrum disorders, with the aim of forming a cohort of children in need of dynamic monitoring and early intervention.

Materials and methods. Thirty-eight children aged 0–3 years with developmental and epileptic encephalopathy were included in the study. The examination included assessment of neurological status, history taking, assessment of semiology and determination of seizure type, assessment of development and screening for autism spectrum disorders at the age of 18 and 24 months, video-EEG monitoring during night sleep, magnetic resonance imaging of the brain, screening for pathogenic variants by whole exome sequencing. **Results.** A feature of this group of disorders is the presence of subtle, often unrecognized epileptic seizures, which are manifested by persistent focal (60.5 %) or generalized (31.6 %) activity with medium (55.3 %) or high (15.8 %) index of spike-and-wave activity during the stage of slow sleep and the amplitude emphasis over the frontal (52.6 %) or temporal (28.9 %) lobes. According to magnetic resonance imaging, structural changes in the brain were found in

91.1 % of children, including focal or diffuse changes in the white matter of the brain in 36.8 %, hypoplasia of the corpus callosum in 21.1 %, atrophic changes in the cerebral cortex in 15.8 %, congenital malformations in 13.2 % of cases. Pathogenic variants of 35 different genes were found in the examined children with the onset of seizures during the first year of life. Pathogenic variants of genes responsible for the synthesis and repair of DNA and RNA (28.9 %) and the activity of intracellular enzymes were the most common — 8 cases (21.1 %). The share of children with general developmental delay at the age of 24 months was 11.9 %, and cognitive impairment — 34.2 %. **Conclusions.** It was shown that children with a history of generalized tonic-clonic seizures (RR = 2.13) had a high risk of developing autism spectrum disorders at 24 months. A positive relationship was found between the presence of mutations in genes responsible for DNA synthesis and repair (RR = 1.88) and an increased risk of developing ASD at the age of 24 months (90.9 % of children).

Keywords: children; orphan diseases; developmental and epileptic encephalopathy; autism spectrum disorders; cognitive and behavioral disorders; epilepsy; genetic mutations; next-generation sequencing; electroencephalography; magnetic resonance imaging