

Особенности диагностики и клинико-генетические характеристики наследственных вариантов младенческой эпилепсии

Н.А. Семенова¹, Е.Л. Дадали¹, А.А. Шарков², И.А. Акимова¹

¹ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Наталия Александровна Семенова Seменова@med-gen.ru

Судороги различной этиологии являются одним из самых частых неврологических симптомов у детей первого года жизни. Результаты исследований последних лет показали, что в большинстве случаев судороги у младенцев имеют наследственную природу. В данном обзоре рассмотрены основные группы наследственных болезней и синдромов, в симптомокомплексе которых наблюдаются судороги, изложены основные особенности их клинических проявлений и способы диагностики. Правильная и своевременная диагностика наследственной патологии помогает определить характер течения болезни и эффективность использования разных противоэпилептических препаратов, а также значительно повысить эффективность медико-генетического консультированияотягощенных семей и осуществить профилактику возникновения повторных случаев заболевания.

Ключевые слова: наследственная эпилепсия, болезни обмена веществ, ранняя эпилептическая энцефалопатия, хромосомный синдром, медико-генетическое консультирование

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-36-42

Clinical and genetic characteristics and diagnosis of hereditary variants of neonatal epilepsy

N.A. Semenova¹, E.L. Dadali¹, A.A. Sharkov², I.A. Akimova¹

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

²Yu.E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

One of the most common neurological symptoms in children of the first year of life is seizures, the etiology of which is manifold. Investigations in recent years have shown that a significant number of infantile seizures are hereditary in nature. The review identifies the main groups of hereditary diseases and syndromes, in whose symptom complex convulsions are observed, outlines the main features of their clinical manifestations and methods of diagnosis. Correct and timely diagnosis of hereditary pathology helps not only to determine the nature of the course of the disease and the effectiveness of the use of various antiepileptic drugs, but also to significantly improve the effectiveness of genetic counseling of burdened families and to prevent the occurrence of recurrent cases of disease.

Key words: hereditary epilepsy, metabolic diseases, epileptic encephalopathy early infantile, chromosome syndrome, genetic counseling

Введение

Судороги — один из самых частых неврологических симптомов у детей первого года жизни, этиология которых разнообразна [1, 2]. По данным С.М. Eltze и соавт., распространенность болезней, сопровождающихся судорогами в грудном возрасте, составляет 56–88 случаев на 100 тыс. новорожденных [3]. В последние годы в связи с совершенствованием молекулярных и биохимических методов диагностики показана значимая роль генетических факторов в возникновении болезней с судорожным синдромом в грудном возрасте [4].

В зависимости от особенностей этиопатогенеза выделяют следующие группы наследственных болез-

ней и синдромов, в клинической картине которых наблюдаются судороги: 1) болезни нарушения обмена веществ; 2) ранние эпилептические энцефалопатии (РЭЭ); 3) моногенные врожденные пороки развития головного мозга; 4) моногенные синдромы, сопровождающиеся интеллектуальным дефицитом; 5) хромосомные аномалии (в том числе микроструктурные перестройки).

Установление этиологии наследственного заболевания или синдрома в большинстве случаев является сложной задачей, так как требует использования разных биохимических и молекулярно-генетических методов исследования. Однако обнаружение гена или хромосомной перестройки необходимо не только для

уточнения диагноза, определения характера течения заболевания и эффективности его терапевтической коррекции, но и для расчета риска рождения больного ребенка в отягощенной семье и планирования профилактических мероприятий.

Цель работы — рассмотрение клинико-генетических характеристик наиболее распространенных наследственных болезней и синдромов, манифестирующих на первом году жизни и сопровождающихся судорогами, а также разработка алгоритма их диагностики.

Клинико-генетические характеристики наследственных болезней обмена веществ, сопровождающихся судорожным синдромом

Наследственные болезни обмена (НБО) — обширный класс моногенных заболеваний, насчитывающий около 500 нозологических форм, суммарная распространенность которых составляет примерно 1:500 новорожденных [5, 6]. Большинство наследственных дефектов метаболизма дебютирует в детском возрасте и в 50 % случаев сопровождается поражением центральной нервной системы. Возникновение судорожного синдрома наблюдается в структуре симптомокомплексов более 200 нозологических форм, относящихся к разным классам НБО. Большинство болезней этой группы имеет аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный и митохондриальный типы наследования. Таким образом, эффективность генетического консультирования семьи, имеющей больного ребенка, полностью зависит от установления точного диагноза с верифицированным генетическим дефектом. Диагностику необходимо провести в кратчайшие сроки, до появления необратимых повреждений головного мозга, что определяется разработкой в последние годы специфической терапии, полностью купирующей клинические симптомы для отдельных нозологических форм эпилепсий из группы НБО, манифестирующих в перинатальном периоде.

К ним относятся 4 генетических варианта гипомagneмии, пиридоксинзависимые судороги и недостаточность биотинидазы. К возникновению гипомagneмии приводят мутации в 4 генах, продукты которых осуществляют абсорбцию магния в кишечнике или реабсорбцию магния в почечных канальцах, к развитию пиридоксинзависимых судорог — мутация в гене *ALDH7A1*, кодирующем фермент семейства альдегидфосфат дегидрогеназ. Недостаточность этого фермента приводит к накоплению пиперидин-6-карбомилата, инактивирующего пиридоксальфосфат. Внутривенное введение препаратов магния при наследственных гипомagneмиях или пиридоксальфосфата при пиридоксинзависимых судорогах полностью купирует симптомы и предотвращает их повторное возникновение. При отсутствии адекватного лечения формируется мышечная гипотония, возникают задержка темпов психомоторного развития и судорожный синдром.

Эффективное лечение разработано и для наследственного дефицита биотинидазы — заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ферментная диагностика этого заболевания включена в программу неонатального скрининга во многих странах мира [7], однако в нашей стране не проводится. Дефицит биотинидазы чаще всего манифестирует в младенческом возрасте или у детей раннего возраста с прогрессирующим нарастанием неврологической симптоматики (атаксия, судороги, интеллектуальная недостаточность) и иными проявлениями (экзантема, алопеция, иммунодефицит). Наличие болезни можно заподозрить при проведении тандемной масс-спектрометрии. В биохимическом профиле отмечаются повышение уровней лактата, аланина, карнитина и гипераммонемия. Однако метаболические изменения могут быть неоднозначными и даже противоречивыми. Важным диагностическим критерием является ферментная диагностика с определением активности биотинидазы. Назначение биотина в дозировке от 5 до 40 мг/сут полностью купирует симптомы заболевания.

При других НБО из группы лизосомных болезней накопления, нарушения гликозилирования дистрогликанов, митохондриальных болезнях, обусловленных мутациями как в ядерном, так и митохондриальном геноме, а также при органических ацидуриях, нарушении цикла синтеза мочевины или минерального обмена, могут возникать фармакорезистентные судороги, сопровождающиеся очаговой неврологической симптоматикой, умственной отсталостью и поражением висцеральных органов в ряде случаев. Патогенез развития эпилепсии при рассматриваемых нейрометаболических состояниях чаще всего связан с дефицитом фермента, обусловленного мутациями в кодирующем гене, что приводит к накоплениям метаболитов, предшествующих ферментативному блоку, оказывающих токсичное действие на клетки разных органов, вызывая их гибель. Поражаться может как один орган-мишень, так и несколько органов или систем, в том числе центральная и периферическая нервные системы, скелетно-мышечная система, сердце, печень, поджелудочная железа и даже кожа.

Дебют клинических проявлений может приходиться на разные месяцы первого года жизни и даже на внутриутробный период. Возраст манифестации нередко играет важную диагностическую роль. Так, при некоторых болезнях (глутаровая ацидурия 2-го типа, недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы, орнитинтранскарбамилазы и карбамилфосфат синтетазы) метаболические изменения проявляются сразу после рождения. При других состояниях (изовалериановая, метилмалоновая, пропионовая ацидемия, некетоновая гиперглицинемия, цитруллинэмия, аргининосукцинатная ацидурия) симптомы появляются спустя несколько дней после рождения. Новорожденные с метаболическими нарушениями

могут иметь дизморфичные черты, что требует дифференциальной диагностики с хромосомными или моногенными синдромами. Например, при пропионовой и метилмалоновой ацидемии, множественной недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназ, пероксисомных нарушениях особенности фенотипа отмечаются с рождения. При некоторых заболеваниях могут иметь место пороки развития мозга, например кортикальная дисплазия при синдроме Целлевегера, гипоплазия мозолистого тела при некототической гиперглицинемии.

Необычный запах кожи, волос, ушной серы или мочи часто является характерным признаком метаболического нарушения. Например, запах «потных ног» встречается при глутаровой ацидурии 2-го типа и изовалериановой ацидемии, «жженого сахара» — при болезни с запахом мочи кленового сиропа, «кошачьей мочи» — при множественной карбоксилазной недостаточности. При дифференциальной диагностике может помочь офтальмологический осмотр, например для диагностики пероксисомных заболеваний и ганглиозидозов. Так, наличие катаракты характерно для ризомелической точечной хондродисплазии, пигментная дегенерация сетчатки — для синдрома Целлевегера, наличие на глазном дне симптома «вишневой косточки» — для GM2-ганглиозидоза.

Нарушения митохондриального окисления жирных кислот обычно проявляются гепатоспленомегалией, миопатией и кардиомиопатией. Судорожный синдром при этом связан с гипогликемией [8, 9].

Необходимо иметь в виду, что для многих НБО характерны острые метаболические кризы, которые часто протекают под маской нейроинфекции (менингоэнцефалита) или провоцируются инфекционными заболеваниями, что затрудняет их дифференциальную диагностику [10].

Диагностика НБО может осуществляться на 3 уровнях. Первый — биохимический, основанный на определении количества метаболитов нарушенных реакций. Диагностика осуществляется с помощью tandemной масс-спектрометрии и высокожидкостной хроматографии органических кислот и газовой хроматографии/масс-спектрометрии мочи. С использованием этого метода диагностируют основные нозологические формы аминокислотопатий, органических ацидурий и болезней нарушения бета-окисления жирных кислот. Достоинством исследования является низкая стоимость и быстрота выполнения, но при этом необходимо помнить, что маркеры могут обладать низкой специфичностью. Второй уровень — исследование активности определенного фермента или группы ферментов. Третий — ДНК-диагностика, направленная на поиск мутаций в генах. По возможности ДНК-анализ должен проводиться во всех случаях, даже если диагноз не вызывает сомнений. Это необходимо для установления генетического дефекта с последующим проведением дородовой диагностики в случае наступления беремен-

ности в данном браке. Основными недостатками ДНК-анализов являются длительность их выполнения, высокая стоимость и достаточно часто — необходимость применения мультигенных исследований.

Существенную помощь в планировании алгоритма проведения специфических диагностических тестов при НБО могут оказать и традиционные лабораторные анализы крови, мочи, ликвора, которые выполняются в условиях обычного стационара. Изменения в стандартных биохимических анализах часто неспецифичны, но могут быть патогномоничными для определенной группы болезней. Результаты анализов позволяют предположить наследственное заболевание с НБО и оптимизировать назначение специфических биохимических и молекулярно-генетических исследований. Определение кислотно-основного состава крови (включая уровень pH), уровней глюкозы, аммония, лактата, кетонов мочи и печеночного профиля представляет собой базовую информацию для дальнейшего диагностического поиска.

Определение уровня сахара крови является одним из самых важных тестов в неонатологии [11]. Гипогликемия (уровень глюкозы крови $<2,4$ Ммоль/л) — частое нарушение в неонатальном периоде — приводит к поражению белого вещества головного мозга. Гипогликемия может встречаться в 1-е сутки жизни при гестационном сахарном диабете у матери, нарушении адаптации, особенно у недоношенных детей, гиперсинсулинизме или гипопитуитаризме, а также у детей с моногенными наследственными болезнями при органических ацидуриях, нарушении бета-окисления жирных кислот, дефектах кетолитиза, дефектах дыхательной цепи митохондрий, а также при некоторых наследственных синдромах (например, при синдроме Беквита—Видемана).

Наличие у ребенка гипогликемии требует определения уровней кетоновых тел и лактата. Лактатацидоз с гипогликемией характерны, прежде всего, для митохондриальных болезней, обусловленных мутациями в генах как митохондриального, так и ядерного генома. Кроме того, полезным тестом для диагностики недостаточности ферментов митохондрий (пируватдегидрогеназы, пируваткарбоксилазы и цитохрома с-оксидазы) может быть определение соотношения лактата к пирувату.

Еще одним важным тестом при подозрении на метаболическое нарушение является оценка уровня аммония в крови. Его повышение приводит к необратимому повреждению центральной нервной системы. Этот показатель обычно существенно повышен при нарушениях цикла мочевины и органических ацидуриях. Две последние группы заболеваний дифференцируют путем определения уровня pH: при выявлении респираторного алкалоза можно думать о нарушении цикла мочевинообразования [12], в то время как метаболический ацидоз характерен для органических ацидурий [13].

Кетоз с гипогликемией встречаются при изовалериановой, пропионовой и метилмалоновой ацидуриях. При этом нужно не забывать о том, что провоцируемая экзогенными факторами надпочечниковая недостаточность, сепсис и обезвоживание могут иметь аналогичные лабораторные показатели.

При наследственных периксисомных болезнях с манифестацией в грудном возрасте появлению судорог могут предшествовать выраженные нарушения функции печени, мышечная гипотония, трудности вскармливания. Часто дети погибают в первые месяцы жизни. В качестве первого диагностического теста болезней этой группы необходимо определять концентрации очень длинноцепочечных жирных кислот.

Среди лизосомных болезней накопления судорожный синдром чаще всего возникает при нейрональных цероидных липофусцинозах [14, 15]. Это генетически гетерогенная группа болезней, включающая 13 генетических вариантов. Заболевания часто манифестируют с развития полиморфных судорог (генерализованных тонико-клонических, миоклонических), атрофии зрительных нервов и глухоты. Прогрессирование болезни происходит достаточно быстро, судороги становятся резистентными к терапии, развиваются мозжечковые расстройства. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у подавляющего большинства пациентов обнаруживают диффузную кортикальную и субкортикальную атрофию вещества головного мозга и мозжечка, а также повышение интенсивности магнитно-резонансного (МР) сигнала в перивентрикулярном белом веществе и снижение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев и таламуса.

МРТ головного мозга может быть информативна при диагностике НБО из группы лизосомных болезней накопления, пероксисомных болезней, а также для обнаружения пороков развития мозга и гипоксически-ишемических поражений. При большинстве других НБО изменения при МР-спектроскопии оказываются неспецифичными [16].

При проведении дифференциальной диагностики НБО в грудном возрасте следует учитывать, что метаболические расстройства могут возникать в результате гипоксических и ишемических поражений мозга и у недоношенных детей вследствие незрелости структур головного мозга и минерального обмена, которые эффективно купируются при своевременном лечении.

Ранние эпилептические энцефалопатии

Моногенные варианты РЭЭ — группа тяжелых форм эпилепсий, манифестирующих с рождения до 1-го года жизни. Сегодня известно более 50 моногенных вариантов этой группы заболеваний [17, 18], большинство из которых являются каналопатиями, связанными с нарушением функции ионных (натриевых и калиевых) и лигандзависимых (гамма-аминомасляная кислота)

каналов нейронов коры головного мозга [19]. Судороги, как правило, возникают без видимой причины, но в ряде случаев провоцируются гипертермией. Прогрессирование судорог приводит к выраженной задержке психомоторного развития и появлению очаговой неврологической симптоматики в виде мышечной гипотонии, сменяющейся спастикой, атаксии, дискинезии. При МРТ головного мозга выявляют неспецифические признаки атрофических процессов в мозжечке и больших полушариях, гипоплазия мозолистого тела и увеличение размеров всех четырех желудочков. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) регистрируется паттерн «вспышка—угнетение». В 75 % случаев РЭЭ трансформируются в синдром Веста, и тогда на ЭЭГ появляется специфическая гипсаритмия. Все состояния из этой группы характеризуются тяжелым прогрессирующим течением судорог, резистентных к терапии антиконвульсантами. Считается, что самый частый тип РЭЭ, на долю которого приходится более 50 % всех случаев моногенных РЭЭ, — синдром Драве (РЭЭ 6-го типа), обусловленный мутациями в гене *SCN1A* [20]. Дифференцировать генетические варианты РЭЭ на клиническом этапе крайне сложно. Прогноз почти всегда неблагоприятный. Даже если удастся добиться краткосрочной ремиссии судорог, у ребенка сохраняется грубая задержка психоречевого развития.

Доброкачественные неонатальные судороги и фебрильные судороги

В грудном возрасте манифестируют также 3 генетических варианта доброкачественных моногенных судорог с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленных мутациями в генах двух K^{+} - и одного Na^{+} -каналов нейронов коры головного мозга. Афебрильные фокальные клонические или генерализованные тонико-клонические судороги возникают на 2–8-й день жизни и не сопровождаются появлением очаговой неврологической симптоматики. На ЭЭГ не регистрируется эпилептиформная активность, психомоторное развитие не страдает. Судороги самостоятельно проходят к 12-му месяцу.

Относительно доброкачественным течением характеризуются и наследственные фебрильные судороги [21, 22]. Они возникают в возрасте от 5 мес при повышении температуры тела и отсутствии инфекции и травм головного мозга, могут самопроизвольно исчезать к 6 годам или переходить в генерализованные тонико-клонические судороги. Психомоторное развитие ребенка, как правило, не страдает. Сегодня идентифицированы 6 генов, ответственных за возникновение фебрильных судорог и еще 6 генов только картированы [23].

Моногенные синдромы, сопровождающиеся судорогами

Известно более 50 наследственных моногенных синдромов, сопровождающихся эпилепсией. Чаще всего судороги возникают у больных с синдромами

Ретта, Айкарди—Гутьереса, Смита—Лемли—Опица, Коэна и др. [24, 25]. Большинство детей с моногенными синдромами имеют характерный фенотип, и установление диагноза в этом случае несложно. Некоторые синдромы встречаются крайне редко и представлены лишь единичными описаниями в литературе. Сложность возникает в случаях, когда фенотип ребенка соответствует одновременно нескольким клинически схожим заболеваниям, и тогда дифференциальная диагностика возможна только с помощью ДНК-исследования. К тому же клиницист может столкнуться с трудностями верификации нозологической формы на клиническом этапе у недоношенных детей в связи с неполностью сформированным фенотипом.

Появление судорог в грудном возрасте описано также при 40 генетических вариантах изолированной моногенной умственной отсталости [26, 27], которая возникает без видимой причины и не сопровождается задержкой темпов раннего моторного развития, очаговой неврологической симптоматикой и поражением внутренних органов.

Моногенные врожденные пороки развития головного мозга

Причиной эпилепсии у детей раннего возраста могут быть врожденные пороки развития головного мозга, такие как микроцефалия, голопрозэнцефалия, лиссэнцефалия, кортикальная дисплазия, гидроцефалия, порэнцефалия, часть из которых имеют моногенную природу. Идентифицированы 18 генетических вариантов микроцефалии, 11 вариантов голопрозэнцефалии, 11 вариантов лиссэнцефалии и 8 вариантов кортикальной дисплазии [28, 29].

Диагностика этих пороков развития проста и основывается на анализе результатов проведения МРТ головного мозга. Однако установление генетического варианта является сложной задачей в связи с существованием генетической гетерогенности.

Хромосомные синдромы, сопровождающиеся судорогами

Многие хромосомные нарушения, в том числе микроструктурные, ассоциированы с врожденными пороками развития головного мозга, которые могут приводить к возникновению судорог. К настоящему времени описаны более 500 хромосомных аномалий, ассоциированных с нарушением ЭЭГ-паттерна и судорогами [30]. Дети с хромосомными синдромами часто рождаются с небольшой массой тела и множественными малыми аномалиями развития и/или пороками развития 2 и более органов или систем. Задержка развития обычно отмечается с рождения и часто сопровождается мышечной гипотонией. При некоторых хромосомных перестройках можно выделить характерный фенотип, например при делеции короткого плеча хромосомы 4 (синдром Вольфа—Хиршхорна), микро-

делеции короткого плеча хромосомы 17 (синдром Миллера—Дикера), микроделеции длинного плеча хромосомы 15 (синдром Ангельмана) [31–33], но в большинстве случаев фенотип неспецифичен. Верифицировать хромосомную патологию можно цитогенетическим методом, но при малых размерах дисбаланса необходимо проведение молекулярного кариотипа (хромосомного микроматричного анализа). Лечение эпилепсии при хромосомной патологии симптоматическое.

Заключение

Таким образом, причины возникновения судорог в грудном возрасте многообразны. Однако необходимо учитывать тот факт, что значимый процент случаев заболевания имеет наследственную природу и для их диагностики требуется использовать специфические биохимические и молекулярно-генетические методы исследования. В ряде случаев дальнейшая тактика лечения может зависеть от установленного диагноза, особенно при некоторых врожденных дефектах метаболизма, для которых разработана эффективная патогенетическая терапия. В проведении генетического обследования нуждаются все дети с резистентной к терапии эпилепсией, особенно если дебюту судорожного синдрома предшествовал период нормального развития. Помимо ЭЭГ-мониторинга выполняют МРТ головного мозга для исключения врожденных пороков развития. Кроме рутинного анализа крови и мочи с определением уровня кетонов показан биохимический анализ крови с оценкой уровней глюкозы, печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, креатинкиназы, церулоплазмينا, лактата, аммиака и электролитов (кальция, магния, меди). Одновременно выполняют tandemную масс-спектрометрию крови и мочи в целях определения концентрации органических кислот. При подозрении на пероксисомные болезни анализируют уровень очень длинноцепочечных жирных кислот, а на болезни нарушения гликозилирования дисахаридов — уровни ферритинов и трансферринов. Если биохимический дефект установлен, диагноз подтверждается молекулярно-генетическими методами, направленными как на анализ мутации в отдельных генах, так и на проведение мультигенного исследования. В настоящее время разработан и активно внедряется в практику генетиков и неврологов метод секвенирования нового поколения, который позволяет выполнять одновременный анализ мутаций в нескольких сотнях или даже тысячах генов. Возможно проводить секвенирование экзонов всех известных на сегодняшний день генов, ответственных за возникновение заболеваний определенной группы (например, НБО) или тех, в симптомокомплекс которых входит конкретный синдром (например, судороги). Использование этого метода позволяет существенно снизить временные и экономические затраты

на диагностику отдельных моногенных заболеваний и тем самым повысить ее эффективность.

При подозрении на наличие у ребенка хромосомной патологии диагностический поиск можно начать с исследования кариотипа с использованием дифференциального окрашивания хромосом. Однако отсутствие патологии при проведении стандартного цитогенетического анализа не позволяет полностью исключить диагноз. Это связано с тем, что значительное число хромосомных перестроек представлены микроделециями и микродупликациями, размер кото-

рых не превышает 10 млн пар нуклеотидов. Обнаружить такую перестройку можно только при выполнении молекулярного кариотипирования (хромосомного микроматричного анализа).

Таким образом, уточнение диагноза ребенку с младенческой эпилепсией позволит прогнозировать характер течения заболевания, своевременно начать патогенетическую терапию (если таковая разработана), повысить эффективность медико-генетического консультирования, направленного на профилактику возникновения повторных случаев заболевания в отягощенной семье.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей. М., 2008. 224 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Reference guide for doctors. Moscow, 2008. 224 p. (In Russ.)].
2. Zhang D., Liu X., Deng X. Genetic basis of pediatric epilepsy syndromes (review). *Exp Ther Med* 2017;13(5):2129–33. DOI: 110.3892/etm.2017.4267. PMID: 28565819.
3. Eltze C.M., Chong W.K., Cox T. et al. A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. *Epilepsia* 2013;54(3):437–45. DOI: 110.1111/epi.12046. PMID: 23252366.
4. Pal D.K., Pong A.W., Chung W.K. Genetic evaluation and counseling for epilepsy. *Nate Rev Neurol* 2010;6(8):445–53. DOI: 110.1038/nrneurol.2010.92. PMID: 20647993.
5. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М.: Литература, 2012. 352 с. [Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neurometabolic diseases in children and adolescents: Diagnosis and treatment approaches. Moscow: Literatura, 2012. 352 p. (In Russ.)].
6. Цшоке Й., Хоффман Г. Vademecum metabolicum. Диагностика и лечение наследственных болезней обмена веществ. М.: PRINTALLOGGI, 2013. 176 с. [Tshoke Y., Hoffman G. Vademecum metabolicum. Diagnosis and treatment of hereditary metabolic diseases. Moscow: PRINTALLOGGI, 2013. 176 p. (In Russ.)].
7. Therrell B.L. Jr, Lloyd-Puryear M.A., Camp K.M., Mann M.Y. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Metab* 2014;113(1–2):14–26. DOI: 110.1016/j.ymgme.2014.07.009. PMID: 25085281.
8. Koopman W.J., Willems P.H., Smeitink J.A. Monogenic mitochondrial disorders. *N Engl J Med* 2012;366(12):1132–41. DOI: 110.1056/NEJMra1012478. PMID: 22435372.
9. Wedatilake Y., Brown R.M., McFarland R. et al. SURF1 deficiency: a multi-centre natural history study. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:96. DOI: 110.1186/1750-1172-8-96. PMID: 23829769.
10. Shapira S.K., Ledley F.D., Rosenblatt D.S., Levy H.L. Ketoacidotic crisis as a presentation of mild (“benign”) methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1991;119(1 Pt 1):80–4. DOI: 110.1016/S0022-3476(05)81045-5. PMID: 2066863.
11. Lu F.L., Wang P.J., Hwu W.L. et al. Neonatal type of non-ketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 1999;20(4):295–300. DOI: 110.1016/S0887-8994(98)00157-X. PMID: 10328279.
12. Mew N.A., Simpson K.L., Gropman A.L. et al. Urea cycle disorders overview. *Gene reviews*. Available online. Accessed: June 22, 2017. DOI: 110.1093/med/9780199937837.003.0063. PMID: 20301396.
13. Oberholzer V.G., Levin B., Burgess E.A., Young W.F. Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis. *Arch Dis Child* 1967;42(225):492–504. DOI: 110.1136/adc.42.225.492. PMID: 6061291.
14. Mole S.E., Williams R.E. Neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Gene Reviews*. Available online. Last Update: August 1, 2013. DOI: 110.1093/med/9780199590018.001.000. PMID: 20301601.
15. Schulz A., Kohlschütter A., Mink J. et al. NCL diseases — clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2013;1832(11):1801–6. DOI: 110.1016/j.bbdis.2013.04.008. PMID: 23602993.
16. Beaulieu C., D’Arceuil H., Hedehus M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: theory and potential applications to child neurology. *Semin Pediatr Neurol* 1999;6(2):87–100. DOI:10.1016/s1071-9091(99)80035-7. PMID: 10404563.
17. Noh G.J., Asher Y.J.T., Graham J.M. Jr. Clinical review of genetic epileptic encephalopathies. *Eur J Med Genet* 2012;55(5):281–98. DOI: 110.1016/j.ejmg.2011.12.010. PMID: 22342633.
18. Дадали Е.Л., Шарков А.А., Шаркова И.В. и др. Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами: клинико-генетические характеристики

- и способы диагностики. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2): 33–41. [Dadali E.L., Sharkov A.A., Sharkova I.V. et al. Hereditary diseases and syndromes accompanied by febrile convulsions: clinical and genetic characteristics and diagnostic procedures. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):33–41. (In Russ.)]. DOI: 110.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41.
19. Yu F.H., Mantegazza M., Westenbroek R.E. et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nature Neurosci* 2006;9(9):1142–9. DOI: 110.1038/nn1754. PMID: 16921370.
 20. Meisler M.H., O'Brien J.E., Sharkey L.M. Sodium channel gene family: epilepsy mutations, gene interactions and modifier effects. *J Physiol* 2010;588(Pt 11):1841–8. DOI: 110.1113/jphysiol.2010.188482. PMID: 20351042.
 21. Audenaert D., Claes L., Ceulemans B. et al. A deletion in SCN1B is associated with febrile seizures and early-onset absence epilepsy. *Neurology* 2003;61(6):854–6. DOI: 110.1212/01.wnl.0000080362.55784.1c. PMID: 14504340.
 22. Ryan S.G., Wiznitzer M., Hollman C. et al. Benign familial neonatal convulsions: evidence for clinical and genetic heterogeneity. *Ann Neurol* 1991;29(5):469–73. DOI: 110.1002/ana.410290504. PMID: 1859177.
 23. Singh N.A., Charlier C., Stauffer D. et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998;18(1):25–9. DOI: 110.1038/ng0198–25. PMID: 9425895.
 24. Archer H.L., Whatley S.D., Evans J.C. et al. Gross rearrangements of the MECP2 gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients. *J Med Genet* 2006;43(5):451–6. DOI: 10.1136/jmg.2005.033464. PMID: 16183801.
 25. Witsch-Baumgartner M., Fitzky B.U., Ogorekova M. et al. Mutational spectrum in the delta-7-sterol reductase gene and genotype-phenotype correlation in 84 patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 2000;66(2):402–12. DOI: 110.1086/302760. PMID: 10677299.
 26. Oeseburg B., Dijkstra G.J., Groothoff J.W. et al. Prevalence of chronic health conditions in children with intellectual disability: a systematic literature review. *Intellect Dev Disabil* 2011;49(2):59–85. DOI: 110.1352/1934-9556-49.2.59. PMID: 21446871.
 27. Musante L., Ropers H.H. Genetics of recessive cognitive disorders. *Trends Genet* 2014;30(1):32–9. DOI: 110.1016/j.tig.2013.09.008. PMID: 24176302.
 28. Hussain S., Bakhtiar M.S., Farooq M. et al. Genetic heterogeneity in Pakistani microcephaly families. *Clin Genet* 2013;83(5):446–51. DOI: 110.1111/j.1399-0004.2012.01932.x. PMID: 22775483.
 29. Mahmood S., Ahmad W., Hassan M.J. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:39. DOI: 110.1186/1750-1172-6-39. PMID: 21668957.
 30. Kumada T., Ito M., Miyajima T. et al. Multi-institutional study on the correlation between chromosomal abnormalities and epilepsy. *Brain Dev* 2005;27(2):127–34. DOI: 110.1016/j.braindev.2003.12.010. PMID: 15668053.
 31. Valente K.D., Freitas A., Fiore L.A., Kim C.A. A study of EEG and epilepsy profile in Wolf – Hirschhorn syndrome and considerations regarding its correlation with other chromosomal disorders. *Brain Dev* 2003;25:283–7. DOI: 110.1016/s0387-7604(02)00223-1. PMID: 12767462.
 32. Verrotti A., Carelli A., di Genova L., Striano P. Epilepsy and chromosome 18 abnormalities. A review. *Seizure* 2015;32:78–83. DOI: 110.1016/j.seizure.2015.09.013. PMID: 26552569.
 33. Sorge G., Sorge A. Epilepsy and chromosomal abnormalities. *Ital J Pediatr* 2010;36:36. DOI: 110/1186/1824-7288-36-36. PMID: 20438626.