

УДК 616.831-005-07-053.31/32:616.8-009

**В.Ю. Мартинюк², Т.К. Знаменська¹, В.Б. Швейкіна¹,
В.О. Галаган³, Я.Б. Бікшаєва², Х.І. Швейкіна⁴**

До питання вивчення судом у новонароджених та дітей раннього віку (особливості діагностики та клініко-генетичні характеристики епілептичних енцефалопатій)

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової», м. Київ

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

³Медико-генетичний центр НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

⁴ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 37-50. doi 10.15574/SP.2021.115.37

For citation: Martyniuk VYu, Znamenska TK, Shveikina VB, Galagan VA et al. (2021). On the study of seizures in newborns and early age children (features of diagnosis and clinical and genetic characteristics of epileptic encephalopathies). Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 37-50. doi 10.15574/SP.2021.115.37

Стаття присвячена актуальній проблемі неонатології та дитячої неврології — судомам у новонароджених та дітей раннього віку.

Наведено короткий огляд клініко-генетичних характеристик моногенних епілепсій, зокрема, основну увагу звернено на варіанти, які розпочинаються в неонатальному та ранньому дитячому віці.

Показано, що значна кількість епілептичних енцефалопатій зумовлена мутаціями в генах, білкові продукти яких формують вольтаж-залежні (натрієві та калієві), ліганд-залежні (γ -аміномасляна кислота — ГАМК) канали, функціонування яких забезпечує проходження нервового імпульсу в нейронах головного мозку.

Наголошено на необхідності введення молекулярно-генетичних методів до алгоритму дослідження дитини з епілепсією, зокрема, епілептичною енцефалопатією.

Означено, що вроджені порушення метаболізму є однією з етіологічних причин розвитку епілептичних нападів у дітей, зокрема, у новонароджених та дітей раннього віку. Показано, що більшість епілепсій при вроджених дефектах метаболізму мають фенотипові ознаки епілептичної енцефалопатії.

Описано окремі курабельні дефекти метаболізму, які супроводжуються судомами, їх діагностику та лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджений, епілепсія, епілептична енцефалопатія, діагностика, генетичне обстеження, дефекти метаболізму, огляд.

On the study of seizures in newborns and early age children (features of diagnosis and clinical and genetic characteristics of epileptic encephalopathies)

V.Yu. Martyniuk², T.K. Znamenska¹, V.B. Shveikina¹, V.A. Galagan³, Y.B. Bikshaeva², Kh.I. Shveikina⁴

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

³Medical Genetics Center NDSL «OKHMATDYT» of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

⁴SI «Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

The article is devoted to the urgent problem of neonatology and pediatric neurology — seizures in newborns and young children.

In the work, a short review of the clinical and genetic characteristics of monogenic epilepsy is presented, in particular, the main attention is paid to the variants that begin in neonatal and early childhood.

It has been shown that a significant number of epileptic encephalopathies are caused by mutations in genes whose protein products form voltage-dependent (sodium and potassium), ligand-dependent (γ -aminobutyric acid — GABA) channels, the functioning of which ensures the passage of a nerve impulse in neurons of the cerebral cortex.

The necessity of including the molecular genetic methods into the algorithm for examining a child with epilepsy, in particular with epileptic encephalopathy, is emphasized.

It is noted that congenital metabolic disorders are one of the etiological reasons for the development of epileptic seizures in children, in particular in newborns and young children. It was shown that congenital metabolic disorders have phenotypic manifestations of epileptic encephalopathy. Some curable metabolic defects that are accompanied by seizures, their diagnosis and timely treatment are described.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: newborn, epilepsy, epileptic encephalopathy, diagnosis, genetic examination, metabolic defects, review.

К вопросу изучения судорог у новорожденных и детей раннего возраста (особенности диагностики и клинико-генетические характеристики эпилептических энцефалопатий)

В.Ю. Мартинюк², Т.К. Знаменская¹, В.Б. Швейкіна¹, В.А. Галаган³, Я.Б. Бікшаєва², К.И. Швейкіна⁴

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени академика Е.М. Лукьяновой», г. Киев

²Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

³Медико-генетический центр НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, г. Киев

⁴ГУ «Научно-исследовательский институт психиатрии МЗ Украины», г. Киев

Статья посвящена актуальной проблеме неонатологии и детской неврологии — судорогам у новорожденных и детей раннего возраста.

Представлен короткий обзор клинико-генетических характеристик моногенных эпилепсий, в частности, основное внимание обращено на варианты, которые начинаются в неонатальном и раннем детском возрасте.

Показано, что значительное количество эпилептических энцефалопатий обусловлено мутациями в генах, белковые продукты которых формируют вольтаж-зависимые (натриевые и калиевые), лиганд-зависимые (γ -аминомасляная кислота — ГАМК) каналы, функционирование которых обеспечивает проходжение нервного импульса в нейронах головного мозга.

Подчёркнута необхідність включення молекулярно-генетических методів в алгоритм обстеження ребенка с епілепсией, в частности, с епілептической энцефалопатией.

Отмечено, что врожденные нарушения метаболизма являются одной из этиологических причин развития епілептических приступов у детей, в частности, у новорожденных и детей раннего возраста. Показано, что врожденные нарушения метаболизма имеют фенотипические проявления епілептической энцефалопатии. Описаны отдельные курабельные дефекты метаболизма, которые сопровождаются судорогами, их диагностика и лечение.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденный, епілепсия, епілептическая энцефалопатия, диагностика, генетическое обследование, дефекты метаболизма, обзор.

Судоми в неонатальному періоді є найпоширенішою неврологічною проблемою та пов'язані з високим рівнем смертності й захворюваності [4,38,63].

Так, у роботі E.J. Al-Zwaini і співавт. [2] зазначено, що серед доношених дітей частота неонатальних судом коливається від 0,7 до 2,7 на 1000 живонароджених, проте в передчасно народжених — від 57,5 до 132 на 1000 немовлят.

Причини виникнення судом у неонатальному й ранньому дитячому віці різноманітні [61], проте слід враховувати, що значний відсоток випадків захворювання в цьому віці має спадкову природу. Розвиток медичної генетики останніми десятиріччями призвів до суттєвих досягнень у діагностиці й терапії спадкової патології [47].

Епілептична енцефалопатія (ЕЕ) є найскладнішою проблемою в дитячій неврології, яка протягом останнього десятиліття перейшла з розряду розладів із невідомою етіологією до захворювань зі встановленою генетичною причиною.

Термін «епілептична енцефалопатія» вживають на позначення гетерогенної групи захворювань, що характеризуються частими поліморфними нападами, резистентними до протисудомної терапії, і «агресивною» міжнападовою епілептиформною активністю, асоційованою з вираженою затримкою нейропсихічного розвитку (ЗНПР).

Незважаючи на значні успіхи у виявленні генів, розумінні патофізіологічних механізмів розвитку ЕЕ, ця проблема потребує подальшого вивчення.

За даними U. Kramer і співавт. [30] та S. Guysoy й D. Ergal [19], ЕЕ становлять близько 15% усіх форм епілепсії дитячого віку і близько 40% усіх судом, що виникають у перші 3 роки життя. Найчастіше діагностуються ранні ЕЕ, що виникають у неонатальному або ранньому дитячому віці [16].

Комісія з класифікації та термінології Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) пропонує визначати три електроклінічні епілептичні синдроми періоду новонароджених.

Ці синдроми характеризуються регламентованим віком дебюту, особливостями перебігу хвороби та прогнозу: доброякісна сімейна неонатальна епілепсія, рання міоклонічна енцефалопатія, рання неонатальна ЕЕ з супресивно-вибуховим патерном на енцефалограмі — ЕЕГ (синдром Отахара) [5]. Прогноз щодо першої форми сприятливий, а два останні синдроми належать до ЕЕ неонатального періоду та малюкового віку з несприятливим прогнозом. У зарубіжній літературі часто описуються доброякісні несімейні неонатальні судоми, також серед ЕЕ неонатального і малюкового віку дедалі більше згадується ще одна самостійна форма — злаякісна мігруючі парціальні напади малюкового віку (синдром Коппола—Дюлака) [28,51].

Клінічні прояви ЕЕ варіюють і можуть характеризуватися як ізольованими поліморфними нападами (від епілептичних спазмів і міоклоній до тонічних, атонічних, клонічних судом і абсансів у різних комбінаціях), так і їх поєднанням із вогнищевою неврологічною симптоматикою, частіше як пірамідні симптоми й атаксії [16]. Для всіх ЕЕ характерні ЗНПР із подальшим формуванням когнітивного дефіциту різного ступеня тяжкості [50]. Основні зміни на ЕЕГ представлені фокальною або мультифокальною епілептиформною активністю, дезорганізацією фонового ритму аж до формування гіпсаритмії (у тому числі модифіковані варіанти) або патерн «спалах-пригнічення» [19].

Найпоширеніша клінічна класифікація ЕЕ, представлена С. Рапаяіоторосулос у 2005 р. [49] й модифікована низкою авторів [27,35], містить

10 синдромальних форм:

1. Рання міоклонічна енцефалопатія.
2. Синдром Отахара.
3. Синдром Веста.
4. Синдром Драве.
5. Синдром Леннокса—Гасто.
6. Синдром Ландау—Клеффнера.
7. Синдроми з подовженою спайк-хвилювою активністю уві сні (крім синдрому Ландау—Клеффнера).
8. Міоклонічний статус непрогресуючих енцефалопатій.

9. Злоякісна епілепсія дитинства з мігруючими парціальними судомами.

10. Синдром Дузе.

В основу запропонованої систематики ЕЕ покладені особливості клінічних проявів та ЕЕГ-картини. Водночас до кожної із зазначених груп належать захворювання, які мають різну етіологію. Одним з етіологічних факторів у частини хворих є мутації в одному або декількох генах, що передбачає значну їхню роль у виникненні ЕЕ.

Так, в одній з робіт Y. Yamatogi та S. Ohtahaга [65] зазначено, що більшість випадків синдрому Отахара трансформується в синдром Веста. Водночас синдром Веста може еволюціонувати в мультифокальну епілепсію або синдром Леннокса—Гасто, що дає підстави думати не лише про значущість клінічних проявів, але й про відмінності в етіології цих синдромів.

У проєкті класифікації епілепсії ILAE 2017 р. при розподілі етіологічних груп зроблено акцент на ті групи, які можуть бути важливими для вибору тактики лікування. Це структурна, генетична, інфекційна, метаболічна та імунна етіологія, а також невідома етіологія. Водночас наявна в пацієнта епілепсія може бути віднесена до двох етіологічних категорій. Знання етіології має значення для вибору тактики лікувально-діагностичних заходів (вибір медикаментозної корекції, зокрема й інноваційних методів терапії, оперативного втручання, генетичного консультування членів родини) [53] (рис.).

Останніми роками значно зріс інтерес до вивчення генетичних причин ЕЕ. Передбачається, що генетичні фактори відіграють провідну роль приблизно у 70–80% пацієнтів з епілепсією [23], і не менше 40% усіх ідіопатичних епілепсій мають моногенну природу.

Клінічні прояви ЕЕ спостерігаються у хворих зі спадковими хворобами обміну (лізосомними, пероксисомними, мітохондріальними, порушенням глікозилювання тощо), нейродегенеративними захворюваннями, а також різними вадами розвитку мозку (кортикальними дисплазіями, лісенцефаліями, голопрозенцефаліями та ін.). Усього дотепер до каталогу OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) входить понад 600 генів, мутації в яких призводять до виникнення моногенних захворювань, що супроводжуються судомами. Крім того, судоми входять до симптомокомплексу значної кількості хромосомних синдромів.

Залежно від особливостей етіопатогенезу виділяють такі групи хвороб і синдромів, у клі-

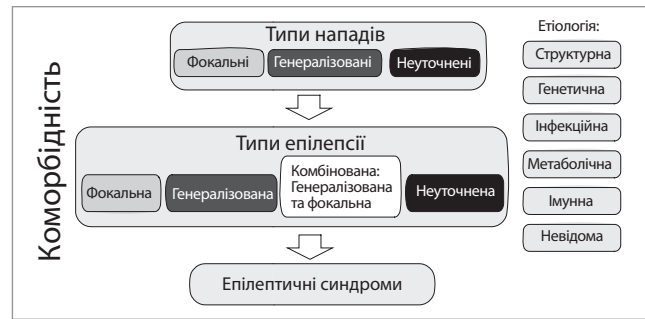


Рис. Структура класифікації епілепсії ILAE, 2017 р.

нічній картині яких спостерігаються судоми [54]:

- 1) хвороби порушення обміну речовин;
- 2) ранні епілептичні енцефалопатії (РЕЕ);
- 3) моногенні вроджені вади розвитку головного мозку;
- 4) моногенні синдроми, що супроводжуються інтелектуальним дефіцитом;
- 5) хромосомні аномалії (зокрема мікроструктурні перебудови).

Встановлення етіології спадкового захворювання або синдрому здебільшого потребує застосування різних біохімічних і молекулярно-генетичних методів дослідження. Тому виявлення мутації гена або хромосомної перебудови є необхідним не лише для уточнення діагнозу, визначення характеру перебігу захворювання та ефективності його терапевтичної корекції, але й для розрахунку генетичного ризику в сім'ї і планування профілактичних заходів.

Епілептичні синдроми з чітко визначеним фенотипом передусім мають підлягати молекулярній діагностиці.

Причиною епілепсії може бути генна патологія з різним типом успадкування: аутосомнодомінантний (АД), аутосомно-рецесивний (АР), Х-зчеплений домінуючий, Х-зчеплений рецесивний, успадкування по материнський лінії (материнський), передача нащадкам хромосомних аномалій, а також епігенетичні порушення.

На сьогодні значних успіхів досягнуто у вивченні генетики моногенних епілепсій.

Нині описано достатньо моногенних епілептичних синдромів і мутацій різних генів при одному епілептичному синдромі. Концептуально існує кілька клінічних ситуацій.

Перша клінічна ситуація: відповідно до отриманих клінічних, нейрофізіологічних і лабораторних даних можна припустити наявність певної моногенної епілепсії в дитини.

Відомо понад 50 моногенних варіантів цієї групи захворювань [41,54], більшість з яких є

Таблиця 1

Перелік епілептичних синдромів та їх генна характеристика (скорочена) [45]

Синдром	Локус	Ген	Продукт гена
Синдроми з початком на першому році життя			
Доброякісні сімейні неонатальні судоми	20q13.3	KCNQ2	Kv7.2 (калієвий канал)
	8q24	KCNQ3	Kv7.3 (калієвий канал)
Доброякісні сімейні неонатально-інфантильні судоми	2q23 — q24.3	SCN2a	Nav1.2 (натрієвий канал)
Синдром Отахара	9q34.1	STXBP1	Синтаксин-зв'язуючий протеїн 1
	Xp22.13	ARX	Aristaless-related homeobox protein (пов'язаний з Aristaless гомеобокс (ARX) білком)
Спазми з раннім початком	Xp22	STK9/CDKL5	Циклінзалежний кіназоподібний протеїн 5
X- зчеплені інфантильні спазми	Xp22.13	ARX	Aristaless-related homeobox protein (пов'язаний з Aristaless гомеобокс (ARX) білком)
Синдроми з частими фебрильними судомами			
Синдром Драве (тяжка міоклонічна епілепсія дитинства)	2q24-31	SCN1A	Nav1,1 (натрієвий канал)
Генетична (генералізована) епілепсія з фебрильними судомами плюс (GEFS+)	2q24	SCN1A	Nav1,1 (натрієвий канал)
	19q13.1	SCN1B	β 1-Субодиниця (натрієвий канал)
	5q34	GABRG2	γ 2-Субодиниця (ГАМКа-рецептор)
Дитяча абсансна епілепсія з фебрильними судомами	5q34	GABRG2	γ 2-Субодиниця (ГАМКа-рецептор)
Епілепсія й розумова відсталість, відокремлена особами жіночої статі	Xq22	PCDH19	Протокадгерин

каналопатіями, пов'язаними з порушенням функції іонних та ліганд-залежних каналів нейронів головного мозку [66].

У таблиці 1 наведено перелік генів, функції їхніх білкових продуктів і зумовлені ними захворювання.

За даними таблиці 1, більшість моногенних епілептичних синдромів зумовлені мутаціями в генах, що кодують вольтаж- і ліганд-залежні іонні канали нейронів, які відіграють основну роль у формуванні й проведенні нервового імпульсу в центральній нервовій системі (ЦНС).

Іонні канали нейронів — це спеціалізовані білки, що утворюють прохід, по якому заряджені іони можуть перетинати клітинну мембрану за електрохімічним градієнтом. Вони можуть бути у відкритому чи закритому стані і регулювати швидкість потоку іонів через мембрану. Існують окремі канали для іонів натрію, кальцію, калію і хлору, які є вольтаж-залежними. Спрямований рух іонів натрію, калію в мембрані нейрона призводить до її деполяризації і генерації електричного потенціалу.

Слід зазначити, що разом із вольтаж-залежними каналами істотна роль у формуванні генерації електричного потенціалу належить рецептор-активуючим ліганд-залежним каналам (АТФ-активований (АТФ — аденозинтрифосфат), ГАМК-залежні (ГАМК — γ -аміномасляна кислота) та ін. Ліганд-залежні канали

відкриваються, коли медіатор, зв'язуючись з їх зовнішніми рецепторами, змінює їхню конформацію. Відкриваючись, вони впускають іони, змінюючи цим мембранний потенціал. Ліганд-залежні канали майже не чутливі до змін мембранного потенціалу. Вони генерують електричний потенціал, сила якого залежить від кількості медіатора, що надходить до синаптичної щілини, і часу, впродовж якого він там перебуває [66].

Моногенні варіанти епілептичних синдромів можуть маніфестувати в різному віці, мати різну тяжкість перебігу, а також різні типи успадкування (АД, АР, Х-зчеплений рецесивний або Х-зчеплений домінуючий).

Залежно від початку й характеру перебігу захворювання О.Л. Дадалі та інші науковці виділяють 4 основні групи моногенних варіантів ідіопатичних епілепсій [14]:

I група — доброякісна неонатальна епілепсія;

II група — сімейні фебрильні судоми;

III група — сімейні генералізовані судоми з фебрильними судомами плюс;

IV група — РЕЕ.

I група містить 4 генетичні варіанти доброякісної неонатальної епілепсії (табл. 1). Захворювання проявляється на 2–8-ту добу життя як раптові множинні генералізовані поліморфні судоми, що тривають 1–2 хв і не супроводжу-

ються симптомами ураження ЦНС і значним зниженням когнітивних функцій [6,12,24, 48,57]. Етіологічним фактором захворювань цієї групи здебільшого є мутації в генах двох субодиниць калієвих каналів і однієї субодиниці натрієвого каналу. На ЕЕГ водночас із дифузною епілептиформною активністю зазвичай зберігається основний ритм.

II група включає 11 генетичних варіантів сімейних фебрильних судом. Приблизно у 3% дітей раннього віку спостерігаються фебрильні судоми. Це найчастіший тип судом раннього дитячого віку, на який припадає близько половини всіх випадків судомних пароксизмів [25].

Частота трансформації в епілепсію, за даними різних авторів, становить 2–5% [44,49]. Захворювання маніфестує у віці від 3 місяців до 4–5 років при гіпертермії. Клінічний перебіг

цих варіантів моногенних судом також доброякісний. Психомоторний розвиток дітей не страждає. Симптоми захворювання зазвичай зникають до 6 років, проте в 10% випадків можуть повторюватися і в старшому віці. Усі гени захворювань цієї групи картовані, однак ідентифіковані лише шість із них. Продуктами двох із цих генів є субодиниці натрієвих каналів, а одного – рецептор ГАМК, який виконує роль субстрат-залежного каналу. Продуктами двох інших генів є активатор шляхів сигнальної трансдукції клітини й фермент карбопептидаза, який бере участь у біосинтезі нейрональних білків [13,42].

III група включає 8 генетичних варіантів.

Захворювання цієї групи маніфестують із 6 місяців до 6 років із фебрильних судом. Потім долучаються поліморфні випадки, які

Таблиця 2

Генетичні варіанти ранньої епілептичної енцефалопатії [14]

Тип	OMIM гена OMIM типу	Ген	Продукт гена	Хромосома	Тип успадкування
I	300382 308350	ARX	Гомеодоменний білок — транскрипційний фактор у ранньому ембріогенезі та функціонуванні ЦНС	Xq21,3	X-зчеплений рецесивний
II	300203 300672	CDKL5	Циклін-залежний кіназоподібний фермент серинова протеїніназа. Експресується в нервовій системі протягом синаптогенезу та розвитку, взаємодіє з MeCP2	Xq22,13	X-зчеплений домінуючий
III	609302 609304	SLC25A22	Транспортний білок для внутрішньої мембрани мітохондрій (транспортер глутамату)	11p15,5	АР
IV	612164 602926	STXBP1	Синтаксин-зв'язуючий білок, регулює функцію синаптичних везикул	9q34,11	АД
V	613477 182810	SPTAN1	α-субодиниця нееритроїдного спектрину. Ниткоподібний білок цитоскелету (структурний білок мембрани нейронів). Бере участь у міжрецепторній взаємодії	9q31,1	АД
VI	607208 182389	SCN1A	α-субодиниця нейронального натрієвого каналу I типу	2q24,3	АД
VII	602235 613720	KCNQ2	Білок калієвого вольтаж-залежного каналу нейронів	20q13,33	АД
VIII	300607 300429	ARHGEF9	Фермент родини ГТФ-аз колібістину (collybistin), специфічний для мозку білок. Відіграє роль у формуванні кластеру рецепторів гліцину та інгібіторів ГАМК на постсинаптичній мембрані	Xq11,1-Xq12	X-зчеплений рецесивний
IX	300460 300088	PCDH19	Протокадгерин — структурний білок родини кальцій-залежних білків. Здійснює міжклітинну адгезію. Експресується в корі та гіпокампі	Xq22,1	X-зчеплений рецесивний
X	605610 613402	PNKP	Фермент полінуклеотидкіназа-3-фосфатаза. Каталізує фосфорилування нуклеїнових кислот	19q13,33	АР
XI	182390 613721	SCN2A	α-субодиниця вольтаж-залежного натрієвого каналу II типу	2q24,3	АД
XII	607120 613722	PLCB1	Фосфоліпаза C, β1-субодиниця. Каталізує ключовий етап внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції. Експресується в корі, гіпокампі та нюхових цибулинах	20p12,3	АР
XIII	600702 614558	SCN8A	α-субодиниця вольтаж-залежного натрієвого каналу VIII типу	12q.13,13	АД
XIV	608167 607596	KCNT1	Калієвий канал, який активується натрієм	9q34,3	АД
XV	606494 615006	ST3GAL3	Фермент β-галактозид-α-2,3-сіалилтрансфераза-3 на мембрані апарату Гольджі, який формує епітоп глікопротеїнів, що утворюють глікосомальні комплекси для регулювання процесів розпізнавання й комплектації клітин	1p34,1	АР
XVI	613577 615338	TBC1D24	Координує ГТФ-азні білки для ланцюгів транспортування внутрішньоклітинних везикул	16p13,3	АР
XVII	139311 615473	GNAO1	Гуанін-нуклеотид-зв'язуючий білок	16q.12,2	АД
XVIII	615463 615476	SZT2	Гомолог білка судомного порогу 2	1p34,2	АР

можуть бути як фебрильними, так і афебрильними [8,52].

Усі гени, відповідальні за виникнення захворювань цієї групи, картовані, однак ідентифіковано лише п'ять. Виявлено, що продукти цих генів є окремими субодинацями іонних і ГАМК-залежних каналів мембран нейронів [13,42].

Варіанти спадкових ЕЕ, при яких випадки протягом тривалого часу є єдиним симптомом, становлять так звані **ранні епілептичні енцефалопатії (РЕЕ)**.

IV група представлена 35 генетичними варіантами РЕЕ [13].

Ця група тяжких форм епілепсій, уперше описана S. Ohtahara та співавт. у 1976 р., становить 1% усіх епілепсій, що виникають у дитячому віці [42]. Серійні тонічні судоми або спазми, рідше міоклонії, виникають у віці від декількох днів до 6 місяців і є першими симптомами захворювання. Надалі вони призводять до вираженої затримки нейропсихічного розвитку, появи неврологічної симптоматики (дифузна м'язова гіпотонія, яка змінюється спастикою, атаксія, дискінезія, диспраксія), а також до зниження інтелекту, який в низці випадків супроводжується агресивною поведінкою і розвитком психічних розладів. Під час магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку часто виявляються атрофічні процеси в мозочку і великих півкулях, гіпоплазія мозолистого тіла і збільшення розмірів IV шлуночка. На ЕЕГ спостерігається специфічний патерн «спалах-пригнічення». У 75% випадків синдром Отахара трансформується у синдром Веста, і тоді на ЕЕГ реєструється специфічна гіпсаритмія. Усі захворювання цієї групи характеризуються тяжким прогресуючим перебігом із випадками, резистентними до терапії антиконвульсантами [52,58].

Визначена локалізація генів цієї групи захворювань та ідентифіковані їхні білкові продукти. Вісімнадцять варіантів із них наведено в таблиці 2.

За даними таблиці 2, вісім генетичних варіантів РЕЕ мають АД-тип спадкування, шість — АР, три — Х-зчеплений рецесивний тип успадкування, один — Х-зчеплений домінуючий. Білкові продукти генів, мутації в яких призводять до виникнення захворювань цієї групи, виконують різні функції. П'ять із них є ферментами, які беруть участь у забезпеченні біохімічних процесів у нейронах, шість — субодинацями натрієвих, калієвих і ГАМК-залежних

каналів, три — структурними білками нейронів кори головного мозку, два — транспортними білками, один — транскрипційним фактором [21,22].

Якщо клінічно чітко визначений фенотип РЕЕ, підтвердити її наявність можна за допомогою молекулярно-генетичних досліджень. Прикладом того, наскільки важливі генетичні дослідження при епілепсії в дітей, особливо з РЕЕ, є **тяжка міоклонічна епілепсія дитинства (синдром Драве)**. Цей варіант РЕЕ (VI тип, див. таблицю 2) уперше описаний у 1978 р. С. Dravet [15]. Захворювання має АД-тип успадкування й зумовлене мутаціями в гені **SCN1A ($\alpha 1$ -субодинаці натрієвих каналів), локалізованому на хромосомі 2q24,3**. Решта генетичних варіантів трапляються рідше (деякі з них описані в поодиноких випадках). Крім мутації в гені **SCN1A**, яку мають близько 80% пацієнтів, описані й інші мутації, наприклад, у генах **STXBP1** і **GABRA1** [11,39], їхні клінічні прояви певною мірою подібні.

Епілептичні випадки починаються в здоровій дитини віком близько 6 місяців (до 14 місяців), часто з фебрильного статусу (фокального або генералізованого). Геміклонії можуть носити альтернуючий характер. Потім з'являються інші типи випадків — міоклонії, парціальні, атонічні й абсанси. Часто випадки провокуються підвищенням температури. Психопередмовленнєвий розвиток на першому році життя нормальний, але потім темпи розвитку дитини сповільнюються, і може спостерігатися регрес психомовленнєвого розвитку. У неврологічному статусі з часом можлива поява пірамідних симптомів й атаксії. Незважаючи на часті випадки, ЕЕГ у дитини віком до 2 років може відповідати віку, потім з'являються генералізовані епілептиформні розряди. На МРТ головного мозку також не виявляються відхилення від норми або можуть відзначатися неспецифічні атрофічні зміни [17]. Генетична діагностика дає змогу уточнити фенотип захворювання. Підтвердження діагнозу на молекулярно-генетичному рівні не тільки завершує діагностичний пошук, але оптимізує терапію. Так, відома ефективність окремих протиепілептичних препаратів (ПЕП) при цьому синдромі. Наприклад, такий ПЕП, як **ламотриджин, може аграувати перебіг синдрому Драве, а стірипентол зменшує кількість нападів на 50% і більше** [17]. Крім того, відомо, що мутації $\alpha 1$ -субодинаці натрієвих каналів у **95% випадках** є мутацією *de novo*, що зменшує генетичний ризик у родині пробанда (особа, з якої починається родовід).

До другої клінічної ситуації належить верифікація кількох генетичних епілептичних синдромів зі схожим фенотипом.

Особливо актуальним є пошук генетичної етіології в дитини з ЕЕ, при якій припадки і/або епілептиформна активність викликають регрес розвитку. До цих генетичних енцефалопатій можна віднести такий епілептичний синдром, як **синдром Отахара, 30% випадків яких** викликані мутацією гена **STXBP1** (див. таблиці 1 та 2), **інфантильні спазми з раннім початком** (мутації гена **CDKL5** виявляються в 10–17% пацієнтів), **X-зчеплені інфантильні спазми** (з мутацією гена **ARX** у 5% пацієнтів). Наведені синдроми перебігають тяжко й нечутливі до ПЕП. Вони схожі між собою клінічно і на ЕЕГ. Тому на сьогодні в клінічній практиці застосовують спеціальні діагностичні панелі для визначення мутацій, що викликають ці захворювання. Підтвердження характерної мутації пояснює резистентність епілепсії до терапії й дає змогу не проводити в подальшому діагностичних тестів; зазвичай це мутації *de novo*, що також важливо для прогнозування дітонародження в родині пробанда.

До третьої клінічної ситуації належать 8% випадків ЕЕ, при яких не знаходять моногенних мутацій, а подальший діагностичний пошук зводять до аналізу варіацій числа копій ДНК (Copy Number Variacion, CNV) — вид генетичного поліморфізму, до якого уналежнюють відмінності індивідуальних геномів і який визначається *методом хромосомного мікроматричного аналізу*, що дає змогу знайти наявність різних за кількістю копій ділянок ДНК (дублікації, делеції), розміром понад тисячу до кількох мільйонів пар основ [36]. Результатом варіації числа копій ДНК може бути зміна «доз» генів, що призводить до порушення функції білка. CNV забезпечує структурну варіабельність геному і може бути як патогенним, так і нейтральним.

Крім того, використовують молекулярно-цитогенетичний метод — *порівняльної геномної гібридизації* (Comparativ Genomic Hybridization, CGH), який дає змогу діагностувати мікроперебудови хромосом у вигляді мікрodelецій та мікродублікацій як однієї з причин епілепсії [40].

Застосування цих методів дає змогу уточнити генетичну природу багатьох епілепсій, зокрема, ЕЕ. Так, у дослідженні С. Lund та співавт. [34] при **синдромі Леннокса–Гасто** у **38%** пацієнтів виявлені рідкісні варіації числа копій ДНК, які, мабуть, вплинули на їх фенотип, а у **19%** дітей варіації числа копій були причиною хвороби.

До четвертої клінічної ситуації можна віднести варіант, коли всі перераховані методи не дають змоги підтвердити генетичну природу захворювання, і пробанда проводять повногеномне секвенування. Розроблено проекти з повногеномного секвенування при резистентних епілепсіях. Під час цього дослідження в одного пацієнта визначають багато різних мутацій (зазвичай сотні), і не завжди вдається ідентифікувати генні мутації, які обумовлюють епілепсію.

Прикладом того, наскільки важливі генетичні дослідження при епілепсії в дітей, особливо в дітей з ЕЕ, є **синдром Веста**. Синдром поліетіологічний і спостерігається більш ніж при 200 різних захворюваннях. Під час встановлення діагнозу із загальної групи легко можна виділити дітей з набутою (негенетичною) етіологією хвороби. Це наслідки як внутрішньоутробних, так і постнатальних інфекцій (менінгіт, енцефаліт) і гіпоксично-ішемічного ушкодження мозку. Решта причин — генетичні [46].

Велика група — вади розвитку головного мозку. Більшість із них мають мультифакторну етіологію. Водночас лісенцефалія, яка в 100% випадків призводить до розвитку синдрому Веста, асоційована з мутаціями генів

Таблиця 3

Класифікація «метаболічної епілепсії» згідно з віком дебюту захворювання [62]

Період	Порушення метаболізму
Неонатальний період (0–4 тижні)	Гіпоглікемія, піридоксин-залежні, некетотична гіпергліцинемія, органічна ацидурія, порушення циклу сечовини, неонатальна адренолейкодистрофія, синдром Зильвегера, фолієвочутливі напади, дефіцит холікарбоксилатсинтетази, дефіцит кофактора молібдену, дефіцит сульфат-оксидази
Ранній вік (1–3 роки)	Гіпоглікемія, GLUT-1-дефіцит, дефіцит креатину, дефіцит біотинідази, аміноацидопатії, органічна ацидурія, вроджені порушення глікозування, дефіцит піридоксину, інфантильна форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ)
Дошкільний вік (3–6 років)	Пізня форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ-2), мітохондріальні порушення, лізосомальні порушення
Шкільний вік	Мітохондріальні порушення, ювенільна форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ-3), прогресуюча міоклонічна епілепсія

Класифікація «метаболічної епілепсії» залежно від типу нападів або епілептичних синдромів [62]

Тип нападу	Порушення метаболізму
Спазми новонароджених	Гіпоглікемія, піридоксин-залежні, некетотична гіпергліцинемія, органічна ацидурія, порушення циклу сечовини, неонатальна адренолейкодистрофія, синдром Зильвегера, фолієвочутливі напади, дефіцит холікарбоксилатсинтетази, дефіцит кофактора молібдену, дефіцит сульфат-оксидази
Епілепсія з міоклонічними нападами	Некетотична гіпергліцинемія, мітохондріальні порушення, ГЛУТ-1-дефіцит
Прогресуюча міоклонічна епілепсія	Хвороба Лафора, MERRF, MELAS-синдром
Епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами	ГЛУТ-1-дефіцит, пізня форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ-2), ювенільна форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ-3), мітохондріальні порушення
Епілепсія з міоклонічно-астатичними нападами	ГЛУТ-1-дефіцит, пізня форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ-2)
Епілепсія з мультифокальними нападами	Ювенільна форма нейронального цироїдного ліпофусцинозу (НЦЛ-3), ГЛУТ-1-дефіцит

РАФАНІВ/LIS1 і DCX. Ці гени регулюють нейрогенез, міграцію, а також утворення аксонів і синапсів. У пацієнтів із синдромом Веста можуть виявлятися мутації інших генів, зокрема **ARX, CDLK5, FOXG1, GRIN1, GRIN2A, MAG12, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1 і STXBPI** [46] (див. таблиці 1 та 2). Мутації генів **ARX, FOXG1, MEF2C** призводять до порушень розвитку передніх відділів головного мозку. Крім інфантильних спазмів, **пацієнти мають розлади аутистичного спектра.** Отже, при мутаціях багатьох зазначених генів виникають певні порушення розвитку головного мозку. Також існують незбалансовані хромосомні порушення, що призводять до розвитку синдрому Веста (синдром Міллера—Дикера) [46].

Етіологічна діагностика **синдрому Веста** складна і часто не можлива без молекулярно-генетичного обстеження.

Отже, уточнення генетичної природи епілепсії на різних діагностичних рівнях має як практичне, так і наукове значення, оскільки дає змогу визначити шляхи таргетної (прицільної, від англ. *target* — «ціль, мішень») діагностики, а також розробити новітні методи лікування — так звану таргетну терапію.

Ще однією з частих причин розвитку епілепсії в дитячому віці, зокрема, у новонароджених і дітей раннього віку, є вроджені порушення метаболізму.

Вроджені порушення метаболізму — великий клас моногенних захворювань, що містять близько 500 нозологічних форм [37,60]. Більшість спадкових дефектів метаболізму дебютує в дитячому віці і в 50% випадків супроводжується ураженням ЦНС. Виникнення судом при цьому спостерігається в структурі симптомокомплексів понад 200 нозологічних форм, які

належать до різних класів **вроджених порушень метаболізму.**

Більшість хвороб цієї групи має АР, Х-зчеплений рецесивний тип успадкування і успадкування по материнській лінії (материнський).

Епілепсію при вроджених порушеннях метаболізму можна по-різному класифікувати. У клінічній практиці часто використовують класифікації, де до уваги беруть вік дебюту захворювання або клінічні прояви з акцентом на семіотику випадків (таблиці 3 та 4).

Під час огляду новонароджені з метаболічними порушеннями можуть мати дисморфічні риси, що потребує диференційної діагностики з хромосомними або моногенними синдромами. При деяких захворюваннях можуть відмічатися вади розвитку мозку, наприклад, кортикальна дисплазія при синдромі Зельвегера, гіпоплазія мозолистого тіла при некетотичній гіпергліцинемії. Характерною ознакою метаболічного порушення є незвичайний запах шкіри, волосся або сечі. Наприклад, запах «спітнелих ніг» трапляється при глутаровій ацидурії 2-го типу й ізовалеріановій ацидемії, «паленого цукру» — при хворобі із запахом сечі кленового сиропу, «котячої сечі» — при множинній карбоксилазній недостатності, «мишачий запах» — при фенілкетонурії [29,64].

Слід зазначити, що для багатьох метаболічних захворювань характерні гострі метаболічні кризи, які часто перебігають як нейроінфекції (менінгіт, енцефаліт) або провокуються інфекційними захворюваннями, що ускладнює їх диференційну діагностику [55].

Істотну роль у плануванні алгоритму проведення специфічних діагностичних тестів при метаболічних захворюваннях можуть відіграти традиційні лабораторні методи: аналіз крові,

сечі, ліквору. Результати аналізів дають змогу запідозрити метаболічні захворювання й оптимізувати призначення специфічних біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень. Визначення кислотно-лужного складу крові (рівень рН), рівня глюкози, амонію, лактату, кетонів сечі й «печінкової панелі» являє собою базову інформацію для подальшого діагностичного пошуку. Визначення рівня цукру в крові є одним із найважливіших тестів у неонатології [33].

На сьогодні обстеження за допомогою тандемної мас-спектрометрії (ТМС) крові дає змогу визначити в кількісному складі амінокислоти крові та вміст карнітину, порушення яких може бути причиною епілепсії.

За допомогою цих методів діагностують основні нозологічні форми аміноацидопатій, органічних ацидурій і хвороб порушення бета-окислення жирних кислот. У разі виявлення біохімічного дефекту проводять медико-генетичну консультацію дитини з визначенням подальшої тактики лікування.

Останніми роками ведеться розробка специфічної терапії, яка купірує клінічні симптоми, зокрема й неврологічні, для окремих нозологічних форм метаболічних порушень, що маніфестують у неонатальному періоді. До них належать піридоксин- і піридоксаль-залежні судоми, недостатність біотинідази, судоми, чутливі до фолієвої кислоти, дефіцит транспортера глюкози типу I (GLUT1), фенілкетонурія.

Порушення обміну біотину виникають при генетично детермінованому зниженні активності двох ферментів — біотинідази й синтетази голокарбоксілази. Тип успадкування — **АР**. За даними зарубіжних досліджень, поширеність недостатності біотинідази оцінюється як 1: 45000–1:61000 новонароджених. Симптоми з'являються в неонатальному або дитячому віці. Типовим є симптомокомплекс «млявої дитини» в поєднанні зі шкірними проявами та епілептичними нападами. Шкірні прояви, такі як дерматит, розвиваються раніше за напади. Епілептичні напади можуть перебігати як **інфантильні спазми, але найчастіше — це міоклонії** [31]. Пізніше з'являється затримка розвитку, зниження слуху й атаксія. Існують і рідкісні атипові варіанти з розвитком у більш пізньому віці, зі слабкістю в кінцівках, парезами й скотомами. Діагноз встановлюють на підставі виявлення зниження або відсутності активності біотинідази в сироватці крові (норма — 4,4–12 нмоль/хв/мл). Захворювання зумовлене значним (менше 10% від нормально-

го рівня активності ферменту) або частковим — на 10–30% зниження рівня активності ферменту в сироватці крові. Можлива молекулярно-генетична діагностика — визначення мутацій у **гені BTB при дефіциті біотинідази і в гені HLCS при дефіциті голокарбоксілази** [43]. Напади швидко реагують на призначення біотину в добовій дозі від 10 до 30 мг. Своєчасне лікування біотином запобігає прогресуванню затримки нейропсихічного розвитку, а також сприяє купіруванню нападів. Препарат застосовують протягом усього життя: у тяжких випадках — 5–10 мг/добу, при частковому дефіциті активності ферменту — у 1–5 мг/добу [31].

Піридоксин-залежні судоми — АР захворювання, яке, мабуть, трапляється частіше за описані раніше. Вважається, що рівень його поширеності становить 1:20000 новонароджених [26]. Зазвичай напади трапляються або в перші години після народження, або в перші два місяці життя. Надалі захворювання перебігає, як ЕЕ. Дитина з піридоксин-залежними судомами — це збуджений новонароджений з порушеннями сну й аномальними рухами очей. У неї відзначаються повторні **фокальні моторні, генералізовані тонічні й міоклонічні напади**, пізніше можуть розвиватися **інфантильні спазми**. Якщо дитину не лікувати піридоксином, вона може загинути від епілептичного статусу. Раннє лікування може зменшити ступінь розвитку нейропсихічних порушень. ЕЕГ не має специфічних характеристик, лише можуть фіксуватися будь-які зміни від «спалахи-пригнічення» до нормальної міжнападової ЕЕГ. Також немає специфічних змін на МРТ головного мозку [26]. Діагностика ґрунтується на пробі з піридоксином, який застосовується упродовж кількох днів. Ефект спостерігається на 3–7-му добу. Якщо напади тяжкі й перебігають статусно, то піридоксин вводиться внутрішньовенно в добовій дозі від 20 до 100 мг на 1 кг ваги. Ефект настає швидко — у деяких пацієнтів упродовж декількох хвилин. Надалі призначається піридоксин у добовому дозуванні від 50 до 200 мг (в 1 або 2 застосування). Зі збільшенням віку дитини дозу можна не підвищувати, а поступово знижувати до 15–20 мг на 1 кг ваги. Дозу доцільно підвищувати при інфекціях [26]. Частина пацієнтів разом із піридоксином продовжують отримувати й протисудомну терапію. Для підтвердження діагнозу проводиться молекулярно-генетична діагностика для визначення мутацій у **гені ALDH7A1, що кодує білок антиквітін**.

Піридоксальфосфат-залежні судоми — це також **АР захворювання**, зумовлене **мутаціями в гені PNPO**. За перебігом захворювання схоже на піридоксин-залежну епілепсію з ранніми судомами й відсутністю ефекту від ПЕП. Разом із нападами в дитини відзначаються аномальні рухи очей і гримаси. Може реєструватися «спалах-пригнічення» на ЕЕГ, а на МРТ — атрофія сірої речовини й порушення мієлінізації білої речовини. Введення піридоксину не ефективне, але ефективним є пероральне призначення піридоксальфосфату 30–50 мг на 1 кг маси тіла на добу (у 4–6 застосувань). За відсутності специфічної терапії дитина або помирає, або в неї розвивається руховий та інтелектуальний дефіцит [18].

Судоми, чутливі до фолієвої кислоти, зумовлені **мутацією в гені FOLR1**. Їх вважають алейними щодо піридоксин-залежних судом, тому частина пацієнтів чутлива й до піридоксину. Напади розвиваються в перші п'ять днів життя, захворювання перебігає, як ЕЕ. Крім епілепсії, у пацієнтів відзначається затримка нейропсихічного розвитку, атаксія. На ЕЕГ виявляється мультифокальна епілептиформна активність, на МРТ головного мозку — затримка мієлінізації білої речовини й значна атрофія мозочка. Фолієва кислота по 2,5 мг 2 рази на добу поліпшує стан дитини [1,56].

До частково курабельних епілепсій з раннім початком відносять і **дефіцит транспортера глюкози, тип I (GLUT1)**. Частота захворювання в популяції не відома, вона зумовлена **мутаціями в гені SCL2A1, локалізованому на хромосомі 1p35-31,3**. Характерним також є ранній початок (у середньому близько 1 року) і резистентність епілепсії. Напади **в дитячому віці загалом міоклонічні, у більш старшому віці — генералізовані тоніко-клонічні, абсанси, парціальні, міоклонічні та астатичні**. У пацієнтів, які отримують тільки ПЕП, розвивається мікроцефалія й затримка розвитку, атаксія й пароксизмальні рухи (описані опсоклонус, хореоатетоз, міоклонус), спастичність або, навпаки, зниження м'язового тону. Вважається, що один із фенотипів захворювання — альтернуюча геміплегія. Картина ЕЕГ не специфічна, на МРТ спостерігається зниження мієлінізації білої речовини та невиражена атрофія кори. Захворювання діагностується на основі виявлення зниження глюкози в лікворі до 40 мг/дл при нормальних показниках глюкози в крові. Цей стан **добре лікується** за допомогою **кетогенної дієти**. При цьому захворюванні не бажа-

но застосовувати фенобарбітал, вальпроат і бензодіазепін, а ацетазоламід (діакарб), навпаки, може допомогти щодо епілептичного й не-епілептичного міоклонусу, а також щодо рухової сфери дитини [3,59].

Фенілкетонурія (ФКУ) — це генетичне захворювання, що характеризується порушенням обміну фенілаланіну. Трапляється з частотою 1 на 8000–15000 новонароджених залежно від регіону. Виділяють **чотири форми ФКУ**. Існує понад 400 різних мутацій і кілька метаболічних фенотипів ФКУ [7]. Фенілкетонурія — спадкова аміноацидопатія, пов'язана з порушенням метаболізму фенілаланіну як результат мутаційної блокади ферментів, що призводить до стійкої хронічної інтоксикації й ушкодження ЦНС із вираженим зниженням інтелекту й неврологічним дефіцитом [7,9,10]. Основне значення в патогенезі **класичної ФКУ** — це нездатність фенілаланінгідроксилази метаболізувати фенілаланін у тирозин. Як наслідок, в організмі накопичується фенілаланін і продукти його аномального обміну (фенілпірроиноградна, фенілоцетна, фенілмолочна кислоти) [7,9,10,20].

Фенілкетонурія I (класична або тяжка) — це аутосомно-рецесивне захворювання, викликане мутацією гена фенілаланінгідроксилази: R408W, R261Q, IVS10 nt 546, Y414C (довге плече хромосоми 12); 90% ФКУ асоційоване з цими чотирма гаплотипами. В основі хвороби лежить дефіцит фенілаланін-4-гідроксилази, що забезпечує конверсію фенілаланіну в тирозин, що призводить до накопичення в тканинах і фізіологічних рідинах фенілаланіну і його метаболітів [7,9,20,32].

Особливу групу становлять **атипові варіанти ФКУ**, при яких клінічна картина нагадує класичну форму хвороби, але за показниками розвитку, незважаючи на проведення дієтотерапії, позитивна динаміка не спостерігається.

Фенілкетонурія II (атипова) — аутосомно-рецесивне захворювання, при якому генний дефект локалізується в короткому плечі хромосоми 4 (ділянка 4p15,3), що характеризується недостатністю дегідроітеринредуктази, що призводить до порушення відновлення активної форми тетрагідробіоптерину (кофактор у гідроксилюванні фенілаланіну, тирозину й триптофану) разом зі зниженням у сироватці крові й спинномозковій рідині фолатів. Результатом є метаболічні блоки в механізмах перетворення фенілаланіну в тирозин, а також попередників нейромедіаторів катехоламіново-

го й серотонінового рядів (L-ДОФА, 5-окситриптофан). Хвороба описана в 1974 р. [7,9,20,32].

Фенілкетонурія III (атипова) – аутосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з недостатністю 6-пірувоїлтетрагідрооптеринсинтази, що бере участь у процесі синтезу тетрагідробіоптерину із дигідронеоптеринтрифосфату (описано в 1978 р.). Дефіцит тетрагідробіоптерину призводить до розладів, схожих на порушення при ФКУ II [7,9,20].

Прімаптеринурія – атипова ФКУ в дітей з легкою гіперфенілаланінемією, в яких у сечі в значній кількості наявний прімаптерин і деякі його похідні за нормальної концентрації в спинномозковій рідині нейромедіаторних метаболітів (гомованілінової й 5-оксііндолуксусної кислот). Ензиматичний дефект на сьогодні не виявлений [7,9,20,32].

У роботі медико-генетичних центрів із практичною метою використовується умовна класифікація ФКУ, заснована на рівнях вмісту в сироватці крові фенілаланіну: класична (тяжка або типова) – рівень фенілаланіну понад 1200 мкмоль/л; середня – 600–1200 мкмоль/л; легка (гіперфенілаланінемія, яка не потребує лікування) – рівень фенілаланіну 480 мкмоль/л [9].

При народженні діти з **ФКУ I** мають вигляд здорових, хоча відмічається специфічний фенотип (світле волосся, блакитні очі, сухувата шкіра). Якщо вчасно не виявити хворобу і не лікувати її протягом перших двох місяців життя, з'являється часте й інтенсивне блювання та підвищена дратівливість. У період 4–9 місяців спостерігається очевидне відставання в нейропсихічному розвитку. Пацієнтів вирізняє специфічний («мишачий») запах шкірних покривів. Виражені неврологічні порушення в них рідкісні, але характерні риси гіперактивності й розладів аутистичного спектра. За відсутності своєчасного лікування рівень IQ становить <50. Судоми частіше дебютують у віці до 18 місяців (можуть зникати спонтанно). **У ранньому віці** випадки часто мають форму **інфантильних спазмів, які з часом трансформуються в тоніко-клонічні випадки**. З-поміж діагностичних методів (окрім визначення вмісту в крові рівнів фенілаланіну й тирозину) проводять ТМС крові для визначення вмісту інших амінокислот. Широко застосовують ЕЕГ і МРТ. На ЕЕГ виявляють порушення загалом як патерн **гіпсаритмії** (навіть за відсутності нападів); типові поодинокі й множинні **фокуси спайк і поліспайк-**

розрядів. МРТ-дані зазвичай аномальні незалежно від проведення / відсутності лікування ФКУ: у Т2-режимі є підвищена інтенсивність сигналу в перивентрикулярній і субкортикальній білій речовині задніх відділів гемісфер. Хоча в дітей може спостерігатися кортикальна атрофія, зміни сигналу в стовбурі, мозочку або корі головного мозку не виявляються [7,9,20,32].

При ФКУ II у пацієнтів клінічна симптоматика проявляється на початку другого року життя. Незважаючи на дієтотерапію, яка призначається після виявлення підвищеного рівня в крові вмісту фенілаланіну в період новонародженості, спостерігається прогресуючий перебіг хвороби. Відмічається розумова відсталість, ознаки підвищеної збудливості, епілептичні випадки, м'язова дистонія, гіперрефлексія (сухожильна) й рухові порушення [7,9,20,32].

Клінічна картина ФКУ III нагадує ФКУ II. Вона має такі три ознаки: глибока розумова відсталість, мікроцефалія, рухові порушення [7,9,20,32].

Надалі тактика лікування дітей із захворюваннями, пов'язаними з порушенням метаболізму, залежить від встановленого діагнозу, особливо при деяких вроджених дефектах метаболізму, для яких розроблена ефективна патогенетична терапія. Для клініциста принципово важливим є не пропустити курабельних вроджених дефектів метаболізму, основним симптомом яких є судоми. Призначення специфічних препаратів (біотину, піридоксину, піридоксальфосфату, фолієвої кислоти) не завжди здатне запобігти формуванню неврологічного дефіциту, але водночас їх пробне застосування протягом 3–5 днів може сприяти купіруванню випадків і регресу неврологічної симптоматики. Одним із важливих аспектів терапії в цій групі пацієнтів є призначення ПЕП.

Висновки

Отже, проаналізувавши дані наукової літератури, слід зазначити, що причини виникнення судом у неонатальному та ранньому дитячому віці різноманітні, проте необхідно враховувати, що значний відсоток випадків захворювання має спадкову природу, і для їхньої діагностики потрібно використовувати високочутливі специфічні молекулярно-генетичні методи дослідження. Варто зауважити, що, крім вищезазначених методів дослідження, які завершують діагностичний пошук, таким дітям на початкових етапах верифікації діагнозу виконують низку діагностичних процедур.

Для цього існує алгоритм обстеження дитини з епілепсією, за допомогою якого передусім виключаються не генетичні причини судом, а саме, гіпоксично-ішемічне ушкодження головного мозку, нейроінфекції, порушення обміну електролітів (гіпоглікемія, гіпокальціємія). На цьому етапі для верифікації діагнозу виконують також інструментальні методи дослідження — ЕЕГ-моніторинг, МРТ головного мозку та інші (за показанням). На другому етапі запускають каскад лабораторних досліджень: визначення глюкози, лактату, аміаку, кислотно-лужного складу крові, «печінкову панель» та інші, що є базовою інформацією для подальшого діагностичного пошуку. Завершують діагностичний пошук молекулярно-генетичні методи дослідження. Варто зауважити, що проводити генетичне обстеження потрібно всім дітям із резистентною до терапії епілепсією, особливо якщо дебюту випадків передував період нормального розвитку дитини.

Розвиток методів генетичного обстеження дає змогу встановити етіологію значної кількості з описаних ЕЕ. Генетичні причини можуть бути гетерогенні: мутації в окремих генах (моногенні епілепсії); хромосомні аномалії;

вроджені порушення метаболізму та інші. Слід зауважити, що унаслідок мутацій у генах порушується функція кодуєчих білків, що призводить до розвитку каналопатій, синаптичної дисфункції, транспортного дефекту, порушення транскрипції, репарації ДНК, а також до порушення обміну речовин. Мутації впливають не тільки на епілептогенез, але й на абераційну міграцію нейронів і формування аномальних нейронних мереж, що призводить до розвитку нейропсихіатричного дефіциту. Зазначені вище порушення не завжди можуть бути скориговані за допомогою тільки ПЕП. Тому РЕЕ являють собою найскладнішу проблему в дитячій неврології, неонатології й дитячій психіатрії.

Незважаючи на значні успіхи в клінічній та лабораторній генетиці, розуміння механізмів розвитку цієї тяжкої групи захворювань потребує подальшого вивчення. Знання механізмів розвитку ЕЕ дасть змогу не лише коректно використовувати вже наявні методи терапії, але й розробити таргетне лікування, яке буде чітко спрямоване на тамування нападів та подальший розвиток дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Al-Baradie RS, Chaudhary MW. (2014). Diagnosis and management of cerebral folate deficiency. A form of folinic acid-responsive seizures. *Neurosciences (Riyadh)*. 19 (4): 312–316. PMID: 25274592. PMID: PMC4727671.
- Al-Zwaini EJ, Al-Ani MM, Mengal AH. (2007). The epidemiology of clinical neonatal seizures in Ramadi city. *Neurosciences (Riyadh)*. 12 (2): 170–172. PMID: 21857606.
- Anheim M, Maillart E, Vuillaumier-Barrot S et al. (2011). Excellent response to acetazolamide in a case of paroxysmal dyskinesias due to GLUT1-deficiency. *J Neurol*. 258 (2): 316–317. doi: 10.1007/s00415-010-5702-5. Epub 2010 Sep 10.
- Aykardi ZH, Baks M, Gillberg K. (2013). Diseases of the nervous system in children. *Trans from the English*. Ed. Skoromets AA. Moscow: 1036. [Айкарди Ж, Бакс М, Гиллберг К. (2013). Заболевания нервной системы у детей. Пер с англ. Ред. Скрамца АА. Москва: Изд-во Панфилова: 1036].
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 51 (4): 676–685. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x. Epub 2010 Feb 26.
- Bjerre I, Corelius E. (1968). Benign familial neonatal convulsions. *Acta Paediatr Scand*. 57 (6): 557–561. doi: 10.1111/j.1651-2227.1968.tb06980.x.
- Blau N et al. (2010). Phenylketonuria. *Lancet*. 376 (9750): 1417–1427. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60961-0.
- Bonanni P, Malcarne M, Moro F et al. (2004). Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutations. *Epilepsia*. 45 (2): 149–158. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.04303.x.
- Borovik TE, Ladodo KS. (2008). Lechebnoye pitaniye pri nasledstvennykh narusheniyakh obmena (Ye70.0-Ye74.2). *Klinicheskaya diyetologiya detskogo vozrasta*. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo: 330–383. [Боровик ТЭ, Ладодо КС. (2008). Лечебное питание при наследственных нарушениях обмена (Е70.0-Е74.2). Клиническая диетология детского возраста. Москва: Медицинское информационное агентство: 330–383].
- Bulakhova LA. (2001). *Detskaya psikhonevrologiya*. Kiyv: Zdorov'ya: 496. [Булахова ЛА. (2001). Детская психоневрология. Київ: Здоров'я: 496].
- Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM et al. (2014). *Neurology*. 82 (14): 1245–1253.
- Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ et al. (1998). A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet*. 18 (1): 53–55. doi: 10.1038/ng0198-53.
- Dadali EL, Sharkov AA, Sharkova IV et al. (2016). Hereditary diseases and syndromes accompanied by febrile convulsions: clinical and genetic cha-

- racteristics and diagnostic procedures. *Russkiy zhurnal detskoj neurologii Russian Journal of Child Neurology*. 11 (2): 33–41. doi: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41. [Дадали ЕЛ, Шарков АА, Шаркова ИВ и др. (2016). Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами: клинико-генетические характеристики и способы диагностики. *Русский журнал детской неврологии*. 11 (2): 33–41. doi: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41].
14. Dadali EL, Sharkova IV, Voskoboeva EYu. (2014). Clinical and genetic characteristics of monogenic idiopathic generalized epilepsies. *Nervnye bolezni*. 1: 15–21. [Дадали ЕЛ, Шаркова ИВ, Воскобоева ЮЮ. (2014). Клинико-генетическая характеристика моногенных идиопатических генерализованных эпилепсий. *Нервные болезни*. 1: 15–21].
 15. Dravet C. (1978). Les epilepsie grave de l'enfant. *Vie Med*. 8: 543–548.
 16. El Achkar CM, Olson HE, Poduri A, Pearl PL. (2015). The Genetics of the Epilepsies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 15 (7): 39. doi: 10.1007/s11910-015-0559-8.
 17. Gaily E, Anttonen AK, Valanne L et al. (2013). Dravet syndrome: new potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. *Epilepsia*. 54 (9): 1577–1585. doi: 10.1111/epi.12256. Epub 2013 Jun 28.
 18. Gospe SM Jr. (2012). Natural history of pyridoxine-dependent epilepsy: tools for prognostication. *Dev Med Child Neurol*. 54 (9): 781–782. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04354.x. Epub 2012 Jul 13.
 19. Gursoy S, Ercal D. (2016). Diagnostic Approach to Genetic Causes of Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *J Child Neurol*. 31 (4): 523–532. doi: 10.1177/0883073815599262. Epub 2015 Aug 13.
 20. Harding CO, Blau N. (2010). Advances and challenges in phenylketonuria. *J Inherit Metab*. 33 (6): 645–648. doi: 10.1007/s10545-010-9247-7.
 21. Harkin LA et al. (2002). Truncation of the GABAA-Receptor $\gamma 2$ Subunit in a Family with Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus. *Am J Hum Genet*. 70 (2): 530–536. doi: 10.1086/338710. Epub 2001 Dec 17.
 22. Harkin LA et al. (2007). The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*. 130 (3): 843–852. doi: 10.1093/brain/awm002.
 23. Hildebrand MS et al. (2013). Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *J Med Genet*. 50 (5): 271–279. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101448. Epub 2013 Mar 6.
 24. Hirsch E, Velez A, Shellal F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A et al. (1993). Electroclinical sign of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol*. 34 (6): 835–841. doi: 10.1002/ana.410340613.
 25. Hurst DL. (1990). Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia*. 31 (4): 397–400. doi: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05494.x.
 26. Karnebeek van CD, Jaggumantri S. (2015). Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 17 (2): 335. doi: 10.1007/s11940-014-0335-0.
 27. Khan S, Baradie R. (2012). Epileptic encephalopathies: an overview. *Epilepsy Res Treat*: 403592. doi: 10.1155/2012/403592. Epub 2012 Nov 20.
 28. Kholin AA. (2013). The syndrome of malignant partial seizures in infancy or Coppola-Dulac syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 113 (3): 21–27. ID: 189155748. [Холин АА. (2013). Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества, или синдром Коппола-Дюлака. *Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова*. 113 (3): 21–27. ID: 189155748].
 29. Koopman WJ, Willems PH, Smeitink JA. (2012). Monogenic mitochondrial disorders. *N Engl J Med*. 366 (12): 1132–1141. doi: 10.1056/NEJMra1012478. PMID: 22435372.
 30. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Fatal A, Leitner Y, Harel S. (1998). Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol*. 18 (1): 46–50. doi: 10.1016/s0887-8994(97)00154-9.
 31. Kury S, Ramaekers V, Bezieau S, Wolf B. (2015). Clinical utility gene card for: Biotinidase deficiency — update 2015. *European Journal of Human Genetics*. 24: 3–15. doi: 10.1038/ejhg.2015.246.
 32. Lord B, Ungerer J, Wastell C. (2008). Implications of resolving the diagnosis of PKU for parents and children. *J Pediatr Psychol*. 33 (8): 855–866. doi: 10.1093/jpepsy/jsn020. Epub 2008 Mar 13.
 33. Lu FL, Wang PJ, Hwu WL et al. (1999). Neonatal type of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol*. 20 (4): 295–300. doi: 10.1016/S0887-8994(98)00157-X. PMID: 10328279.
 34. Lund C, Brodtkorb E, Rosby O et al. (2013). Copy number variants in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. *Epilepsy Res*. 105 (1–2): 110–117. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.01.009. Epub 2013 Feb 13.
 35. McTague A, Cross JH. (2013). Treatment of epileptic encephalopathies. *CNS Drugs*. 27 (3): 175–184. doi: 10.1007/s40263-013-0041-6.
 36. Mefford HC, Yendle SC, Hsu C et al. (2011). Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol*. 70 (6): 974–985. doi: 10.1002/ana.22645.
 37. Mikhaylova SV, Zakharova EYu, Petrukhin AS. (2015). Neurometabolic diseases in children and adolescents: Diagnosis and treatment approaches. Moscow: Litterra: 352. [Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Петрухин АС. (2015). Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. Москва. Литтерра: 352].
 38. Mizrahi EM, Pellock JM, Bourgeois BF, Dodson WE. (2008). Neonatal seizures. *Pediatric Epilepsy diagnosis and therapy*. New York. Demos: 229–240.
 39. Mukhin KYU, Petrukhin AS, Kholin AA. (2011). Epilepticheskiye entsefalopatii i skhozhiye sindromy u detey. Moskva. ArtServis Ltd: 680. [Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. (2011). Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва. АртСервис Лтд: 680].
 40. Mulley JC, Mefford HC. (2011). Epilepsy and the new cytogenetics. *Epilepsia*. 52 (3): 423–432. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02932.x.
 41. Noh GJ, Asher YJT, Graham JMJr. (2012). Clinical review of genetic epileptic encephalopathies. *Eur J Med Genet*. 55 (5): 281–298. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.12.010. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22342633.
 42. Ohtahara S, Ishida T, Oka E et al. (1976). On the specific age dependent epileptic syndrome; the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. *No To Hattatsu*. 8: 270–280.
 43. OMIM. (2021). Biotinidase. HGNC Approved Gene Symbol **BTD**. URL: <http://omim.org/entry/609019>.
 44. Orhan G, Bock M, Schepers D et al. (2014). Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*. 75 (3): 382–394. doi: 10.1002/ana.24080.
 45. Ottman R, Shinichi Hirose, Satish Jain, Holger Lerche et al. (2010). Genetic testing in the epilepsies – Report of the ILAE Genetics Com-

- mission. *Epilepsia*. 51 (4): 655–670. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02429.x.
46. Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB. (2011). Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol*. 45 (6): 355–367. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.08.010.
 47. Pal DK, Pong AW, Chung WK. (2010). Genetic evaluation and counseling for epilepsy. *Nate Rev Neurol*. 6 (8): 445–453. doi: 10.1038/nrneurol.2010.92. PMID: 20647993.
 48. Panayiotopolous CP. (2002). A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment. Bladon Medical Publishing. Neonatal seizures and neonatal syndromes: 36–49.
 49. Panayiotopoulos CP. (2005). The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Bladon Medical Publishing: 417. PMID: 20821848.
 50. Panayiotopoulos CP. (2010). Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep. A clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Revised Second Edition. Springer Healthcare Ltd: 309–312.
 51. Petelin Gadze Z. (2011). Epilepsy in Children: Clinical and Social Aspects. InTech. Rijeka: 234. doi: 10.5772/1140.
 52. Scheffer IE, Berkovic SF. (1997). Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 120 (3): 479–490. doi: 10.1093/brain/120.3.479.
 53. Scheffer IE, Berkovic S et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 58 (4): 512–521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8.
 54. Semenova NA, Dadali EL, Sharkov AA, Akimova IA. (2017). Clinical and genetic characteristics and diagnosis of hereditary variants of neonatal epilepsy. *Neuromuscular Diseases*. 7 (3): 36–42. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-36-42. [Семенова НА, Дадали ЕЛ, Шарков АА, Акімова ІА. (2017). Особенности диагностики и клинико-генетические характеристики наследственных вариантов младенческой эпилепсии. Нервно-мышечные болезни. 7 (3): 36–42. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-36-42].
 55. Shapira SK, Ledley FD, Rosenblatt DS, Levy HL. (1991). Ketoacidotic crisis as a presentation of mild («benign») methylmalonic acidemia. *J Pediatr*. 119 (1): 80–84. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81045-5. PMID: 2066863.
 56. Sidney M Gospe Jr. (2010). Neonatal epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J*. 33 (1): 29–32.
 57. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R et al. (1998). A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*. 18 (1): 25–29. doi: 10.1038/ng0198-25. PMID: 9425895.
 58. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. (1999). Generalized Epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 45: 75–81. doi: 10.1002/1531-8249(199901)45:1<75:aid-art13>3.0.co;2-w.
 59. Trishchynskaya MA, Svystilnyk VA. (2019). The neurological symptoms clinical diagnostics role in patients with genetic diseases. Сучасні медичні технології. 2: 69–73. [Трищинська МА, Свистильник ВО. (2019). Роль клінічної діагностики неврологічних симптомів при генетичних хворобах. Сучасні медичні технології. 2: 69–73]. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Smt_2019_2\(3\)_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Smt_2019_2(3)_16).
 60. Tsshoke Y, Hoffman G. (2013). *Vademecum metabolicum*. Diagnosis and treatment of hereditary metabolic diseases. Moscow. Printalloggi: 176. [Цшокке Й, Хоффман Г. (2013). *Vademecum metabolicum*. Диагностика и лечение наследственных болезней обмена веществ. Москва. Printalloggi: 176].
 61. Vasudevan C, Levene M. (2013). Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 18 (4): 185–191. doi: 10.1016/j.siny.2013.05.008. PMID: 23746578.
 62. Volf NI, Bast T, Surtees R. (2006). Epilepsy in inborn errors of metabolism in children. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 1 (5): 23–42.
 63. Volpe J. (2008). Neonatal seizures. *Neurology of the Newborn 5th ed*. Philadelphia. Saunders: 203–204.
 64. Wedatilake Y, Brown RM, McFarland R et al. (2013). SURF1 deficiency: a multi-centre natural history study. *Orphanet J Rare Dis*. 8: 96. doi: 10.1186/1750-1172-8-96. PMID: 23829769.
 65. Yamatogi Y, Ohtahara S. (2002). Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev*. 24 (1): 13–23. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00392-8. PMID: 11751020.
 66. Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE et al. (2006). Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nature Neurosci*. 9 (9): 1142–1149. doi: 10.1038/nn1754. PMID: 16921370.

Відомості про авторів:

Мартинюк Володимир Юрійович — к.мед. н., доц., зав. кафедри дитячої неврології і медико-соціальної реабілітації НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-35-11.

Знаменська Тетяна Костянтинівна — мед.н, проф., керівник відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О. М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20.

Швейкіна Вікторія Борисівна — к.мед.н., ст.н.с. відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О. М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Галаган Віра Олексіївна — д.мед.н., зав. Медико-генетичного центру НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; тел. (044)-236-31-06.

Бікшаєва Яна Борисівна — к.мед.н., доц. каф. загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Швейкіна Христина Ігорівна — дитячий лікар-психіатр консультативно-поліклінічного відділення ДУ «Науково дослідницький інститут психіатрії МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. Кирилівська, 103.

Стаття надійшла до редакції 06.01.2021 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.