УДК 616.8-056.76
https://doi.org/10.52420/umj.23.5.104
https://elibrary.ru/SFKPPD

Независимое возникновение двух случаев синдрома Леннокса — Гасто и нейрофиброматоза в семье

Ольга Александровна Рахманина[1,3]✉, Елена Владиславовна Левитина[1], Елена Борисовна Храмова[1], Диана Магомедовна Хайретдинова[2], Джинна Ивановна Лебедева[1,3]

[1] Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

[2] Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия

[3] Областной лечебно-реабилитационный центр, Тюмень, Россия

✉ olga-rakh@yandex.ru

Аннотация

Энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ) являются наиболее сложной проблемой в эпилептологии. Синдром Леннокса — Гасто (СЛГ) является ЭРЭ с дебютом в детском возрасте, проявляющейся частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные; выраженными когнитивными нарушениями; медленной (<2,5–3,0 Гц) активностью «острая — медленная волны» в интериктальном периоде на электроэнцефалограмме, а также пробегами быстрой активности с частотой 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами; резистентностью к терапии. Предположительно генетические или формы с неизвестной причиной составляют 20–30 % случаев СЛГ, однако отягощенный семейный анамнез по эпилепсии среди больных СЛГ отмечается всего в 2,5 %.

Цель работы — детальное описание семейного случая СЛГ у двух родных братьев с отражением клинических проявлений этого эпилептического синдрома, фармакорезистентности к противоэпилептическим препаратам и вре́менной эффективности альтернативных методов лечения (гормональной терапии и хирургического лечения).

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное описание истории болезни 3 сибсов, рожденных в близкородственном браке.

Результаты и обсуждение. Отмечена схожесть течения заболевания у двух братьев, абсолютная резистентность к медикаментозной антиэпилептической терапии и временная эффективность гормональной терапии при СЛГ с уменьшением продолжительности эффекта от курса к курсу. Кроме того, показано редчайшее параллельное существование в рассматриваемой семье другого аутосомно-доминантного заболевания — нейрофиброматоза 1 типа.

Заключение. Детальное описание СЛГ в рамках одной семьи не только расширит знания врачей об этом заболевании и сложностях его лечения, но и улучшит понимание генетических механизмов развития ЭРЭ.

Ключевые слова: энцефалопатия развития и эпилептическая, синдром Леннокса — Гасто, генетика, гормональная терапия, нейрофиброматоз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. От законного представителя пациентов получено информированное согласие на медицинское вмешательство, фото- и видеосъемку, использование данных в научных целях. Материал одобрен локальным этическим комитетом Тюменского государственного медицинского университета как соответствующий этическим принципам надлежащей клинической практики (протокол № 122 от 25 июня 2024 г.).

Для цитирования: Независимое возникновение двух случаев синдрома Леннокса — Гасто и нейрофиброматоза в семье / О. А. Рахманина, Е. В. Левитина, Е. Б. Храмова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 104–113. DOI: https://doi.org/10.52420/umj.23.5.104. EDN: https://elibrary.ru/SFKPPD.

Independent Occurrence of Two Cases of Lennox — Gastaut Syndrome and Neurofibromatosis in the Family: A Clinical Observation

Olga A. Rakhmanina[1,3]✉, Elena V. Levitina[1], Elena B. Khramova[1], Diana M. Khairetdinova[2], Dzhinna I. Lebedeva[1,3]

[1] Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

[2] Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia

[3] Regional Treatment and Rehabilitation Center, Tyumen, Russia

✉ olga-rakh@yandex.ru

Abstract

Developmental and epileptic encephalopathies (DEE) are the most difficult problem in epileptology. Lennox — Gastaut syndrome (LGS) is a developmental and epileptic encephalopathy with onset in childhood, manifested by: frequent polymorphic seizures, including tonic axial ones; severe cognitive impairment; slow activity (with a frequency of <2.5–3.0 Hz) sharp-slow wave in the interictal period on the electroencephalogram, as well as runs of fast activity with a frequency of 10–20 Hz, often associated with tonic seizures; and resistance to therapy. Presumably genetic or forms with an unknown cause account for 20–30 % of cases of LGS, but a family history of epilepsy among patients with LGS is observed in only 2.5 %.

The purpose of this work was to describe a familial case of LGS in two siblings.

Materials and methods. A retrospective description of the medical history of 3 siblings born in a consanguineous marriage was performed.

Results and discussion. There was a similarity in the course of the disease in the two brothers, absolute resistance to drug antiepileptic therapy and temporary effectiveness of hormonal therapy for LGS with a decrease in the duration of the effect from course to course. In addition, the rare parallel existence in this family of another autosomal dominant disease — neurofibromatosis type 1 — is shown.

Conclusion. A detailed description of LGS within one family will not only expand doctors' knowledge of this disease and the difficulties of its treatment, but also improve understanding of the genetic mechanisms of the development of DEE.

Keywords: developmental and epileptic encephalopathy, Lennox — Gastaut syndrome, genetics, hormonal therapy, neurofibromatosis

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. Informed consent was obtained from the patients' legal representative for medical intervention, photo and video recording, and use of data for research purposes. The materials have been reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Tyumen State Medical University, which confirmed their compliance with the ethical standards of Good Clinical Practice (Protocol No. 122 dated 25 June 2024).

For citation: Rakhmanina OA, Levitina EV, Khramova EB, Khairetdinova DM, Lebedeva DI. Independent occurrence of two cases of Lennox — Gastaut syndrome and neurofibromatosis in the family: A clinical observation. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):104–113. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.52420/umj.23.5.104. EDN: https://elibrary.ru/SFKPPD.

© Рахманина О. А., Левитина Е. В., Храмова Е. Б., Хайретдинова Д. М., Лебедева Д. И., 2024
© Rakhmanina O. A., Levitina E. V., Khramova E. B., Khairetdinova D. M., Lebedeva D. I., 2024

Введение

Энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ) являются наиболее сложной проблемой в эпилептологии [1]. На современном этапе благодаря активному изучению большин-

ство ЭРЭ переквалифицировано из расстройств с неизвестной этиологией на заболевания с установленной генетической причиной. Для синдрома Леннокса — Гасто (СЛГ) характерно сочетание следующих признаков: множественные типы эпилептических приступов (с обязательным наличием тонических); резистентность к терапии; дебют до 18 лет; когнитивные (и часто) поведенческие нарушения, которые могут отсутствовать в дебюте приступов; диффузная медленная пик-волновая и генерализованная пароксизмальная быстроволновая активность (*англ.* Generalized Paroxysmal Fast Activity, GPFA) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [2, 3]. Неврологами, в т. ч. специализирующимися в вопросах эпилептологии, признаны необходимость и важность своевременной ранней диагностики заболевания. Однако это не всегда возможно. К основным причинам, вызывающим трудности в диагностике и приводящим к «размыванию» диагноза синдрома относят: полиэтиологичность синдрома; изменения клинических проявлений и картины ЭЭГ в процессе развития болезни и под влиянием терапии; существование эпилептических синдромов, сходных с СЛГ; отсутствие в медицинской среде полного согласия по поводу диагностических критериев синдрома [4, 5].

По эпидемиологическим данным, распространенность СЛГ составляет 2,8 случая на 100 000 детей [6]. СЛГ представляет собой ЭРЭ с широким спектром этиологических факторов. Это могут быть нарушения кортикального развития, перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, энцефалиты, нейрокожные синдромы, наследственные болезни метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы. Предположительно, генетические или формы с неизвестной причиной составляют 20–30 % случаев СЛГ [6–8]. Патогенные варианты во многих генах могут вызывать клиническую картину СЛГ, причем обычно это мутации, возникающие de novo (спонтанные, спорадические). Клинико-энцефалографическая картина СЛГ описана при мутациях в таких генах, как *SCN1A*, *GABRB3*, *ALG13*, *SCN8A*, *STXBP1*, *DNM1*, *FOXG1* и *CHD2* [4]. Кроме того, ряд хромосомных аномалий может быть ассоциирован с СЛГ, в связи с чем необходимо проводить хромосомный микроматричный анализ. Существуют единичные публикации сочетания СЛГ с синдромом Дауна, мозаичного варианта Эдвардса, синдром также описан при митохондриальных заболеваниях [9, 10]. По данным Ж. Эйкарди (J. Aicardi, 1994)[1], отягощенный семейный анамнез по эпилепсии среди больных СЛГ отмечался всего в 2,5 %. Нам встретилось лишь одно описание СЛГ в семье у двух сестер [11]. Таким образом, широкий спектр генетических исследований — секвенирования последнего поколения — следует выполнять у больных СЛГ, особенно если после проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и клинического исследования этиология эпилепсии остается неизвестной [12]. В дальнейшем генетическое тестирование будет необходимо и при структурной этиологии СЛГ для идентификации случаев заболевания со смешанной этиологией [1].

Цель работы — детальное описание семейного случая СЛГ у двух родных братьев с отражением клинических проявлений этого эпилептического синдрома, фармакорезистености к противоэпилептическим препаратам (ПЭП) и временной эффективности альтернативных методов лечения (гормональная терапия и хирургическое лечение).

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное описание истории болезни 3 сибсов в одной семье с клинико-генеалогическим анализом и оценкой эффективности проводимого на практике лечения, в т. ч. гормональной терапии.

[1] Aicardi J. Epilepsy in Children. 2nd ed. New York : Raven Press, 1994. XIII, 555 p.

Результаты

Клиническое наблюдение 1

Мальчик 1, 11 лет. Ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей; роды в 39 недель, оперативные (показания неизвестны); вес 2 950 г. Раннее развитие соответствовало возрасту: ходил с 11 месяцев, в 1 год в речи появились единичные слова. Наследственный анамнез по эпилепсии не отягощен, близкородственный брак (мать и отец — двоюродные сибсы). С 2 лет родители стали отмечать неустойчивость мальчика 1 при ходьбе. Дебют приступов возник в 2 года 3 месяца: 4 приступа с интервалом в 1–2 недели в виде клоний в конечностях, глаза открыты, смотрят в одну точку, слегка подведены вверх, длительность 2–3 минуты.

Пациент обследован: МРТ головного мозга — без особенностей; ЭЭГ — комплексы «острая — медленная волны» в правой центрально-лобно-височной области с феноменом вторичной билатеральной синхронизации. В результате выставлен диагноз — симптоматическая фокальная эпилепсия; назначен топирамат — 75 мг/сутки.

В течение 6 месяцев приступы сохранялись, возникали перед сном или во сне, затем стали учащаться до нескольких раз в день, нарастала статодинамическая атаксия, ребенок перестал ходить, разговаривать. При смене топирамата на вальпроат — без эффекта; вальпроата на клоназепам — приступы прекратились, мальчик снова стал ходить.

Через 3 месяца появились приступы в виде падений вниз по градиенту веса с травматизацией головы, также появились замирания с адверсией головы и глаз в сторону по 3–4 с. Частота приступов не поддается подсчету — сотни в день. Мальчик перестал ходить, с трудом удерживал голову, перестал разговаривать, понимать обращенную речь. На ЭЭГ регистрировалась эпилептиформная активность в виде медленных комплексов «острая — медленная волны» с локализацией в лобно-центральной и центрально-теменной областях справа. При углублении сна активность приобретала диффузный характер. В лечении применялись различные комбинации ПЭП: клоназепам и вальпроат — приступы сохранялись; ламотриджин и вальпроат — приступы прекратились, ребенок снова начал ходить, улучшились когнитивные функции.

Через 4 месяца у ребенка появились генерализованные тонико-клонические приступы с нарастанием частоты до ежедневных, постепенное ухудшение в двигательной сфере. Проведен короткий (14 дней) курс гормональной терапии дексаметазоном в виде инъекций, на фоне чего приступы прекратились, вернулись утраченные психомоторные навыки, мальчик снова стал ходить.

Через месяц после окончания курса вновь возникло ухудшение в виде нарастания статодинамической атаксии, возобновление приступов, модифицированная гипсаритмия по ЭЭГ. Приступы полиморфные: генерализованные тонико-клонические, атонические, тонические (аксиальные, глобальные), фокальные моторные версивные (редко) или немоторные с остановкой взора без падений и автоматизмов, атипичные абсансы. Начата терапия гидрокортизона ацетатом в дозе 10 мг/кг с постепенным снижением на 2 мг/кг 1 раз в 2 недели, длительность курса составила 3 месяца. Отмечалась положительная динамика в виде купирования приступов, восстановления походки, улучшения когнитивных функций. При отмене стероидов возобновились атонические приступы по типу резких кивков вперед с падениями.

Продолжен подбор комбинированной терапии ПЭП: руфинамид, леветирацетам, ламотриджин; леветирацетам, ламотриджин, клобазам — приступы сохранялись, улуч-

шения не было, прогрессировала атаксия. Возобновлена гормональная терапия гидрокортизона ацетатом, на фоне которой состояние ребенка снова стабилизировалось: купировались атонические приступы, отмечалось снижение частоты генерализованных судорожных приступов, мальчик 1 начал устойчиво сидеть, возобновилась ходьба, стал брать рукой предметы, жевать твердую пищу. Отмена стероидов вновь привела к ухудшению состояния.

В 5 лет проведена микрохирургическая каллозотомия, эффективность которой описана в лечении этого синдрома у детей [13]. В катамнезе мальчика 1 в первый год после операции — 2 тонико-клонических приступа, во второй год — 4 приступа. В настоящее время получает терапию: топирамат — 150 мг/сутки (7,2 мг/кг), леветирацетам — 1 000 мг/сутки (47 мг/кг), ламотриджин — 150 мг/сутки (7,14 мг/кг). Наблюдается незначительное улучшение в развитии. В неврологическом статусе у ребенка сохраняется моторно-сенсорная дисфазия развития, навыки по возрасту не сформированы, при учащении приступов возникает статодинамическая атаксия. Для поиска генетической этиологии синдрома выполнен скрининг на болезни нарушений аминокислотного обмена и митохондриальные болезни: тандемная масс-спектрометрия — нарушений уровней определяемых аминокислот не выявлено; лактат — 1,4 ммоль/л. Проведено секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), панель «Наследственные эпилепсии», обнаружена гетерозиготная миссенс-мутация в гене *PEX5* (гомозиготные мутации описаны у пациентов с нарушением биогенеза пероксисом тип 2 А — синдром Цельвегера).

Клиническое наблюдение 2

Мальчик 2, 8 лет. Перинатальный анамнез: ребенок от второй беременности, протекавшей физиологически; роды вторые, в сроке 39–40 недель, самостоятельные; вес при рождении 3 900 г. На 1 году жизни психомоторное развитие по возрасту. Дебют заболевания произошел в 2 года — неустойчивость при ходьбе, частые падения. По данным ЭЭГ-исследования в дебюте заболевания: асинхронная региональная субклиническая эпилептиформная активность за счет комплексов «острая — медленная волны» с локализацией в центрально-височно-теменной области с левосторонним преобладанием со склонностью к диффузному распространению. Причем локализация и тип эпилептической активности совпадают с таковой у старшего брата. С 2,5 лет мальчику 2 начата медикаментозная терапия: вальпроевая кислота и гидрокортизона ацетат. С 3 лет произошел дебют атонических приступов. Несмотря на лечение, течение заболевания имело волнообразный прогрессирующий характер. По аналогии со старшим братом имеется полиморфизм приступов: атонические и тонические (медленные и быстрые, по типу «нырка вперед», падения); миоклонические и миоклонически-атонические приступы (медленный наклон вперед и 2–3 вздрагивания верхней половины туловища); тонико-клонические с неизвестным началом; фокальные моторные приступы (заведение глаз в сторону, клонии в половине лица или частое моргание). В период обострения заболевания количество приступов — до десятков в день, не поддаются подсчету. Нарушения неврологического статуса: моторно-сенсорная дисфазия развития, не сформированы возрастные навыки, при учащении приступов возникновение выраженной статодинамической атаксии и ЭЭГ-картина при прогрессировании заболевания также аналогичны клинической картине и результатам обследования старшего брата (рис. 1, рис. 2).

Рис. 1. ЭЭГ мальчика 1 (старший брат) в 4 года (2016)

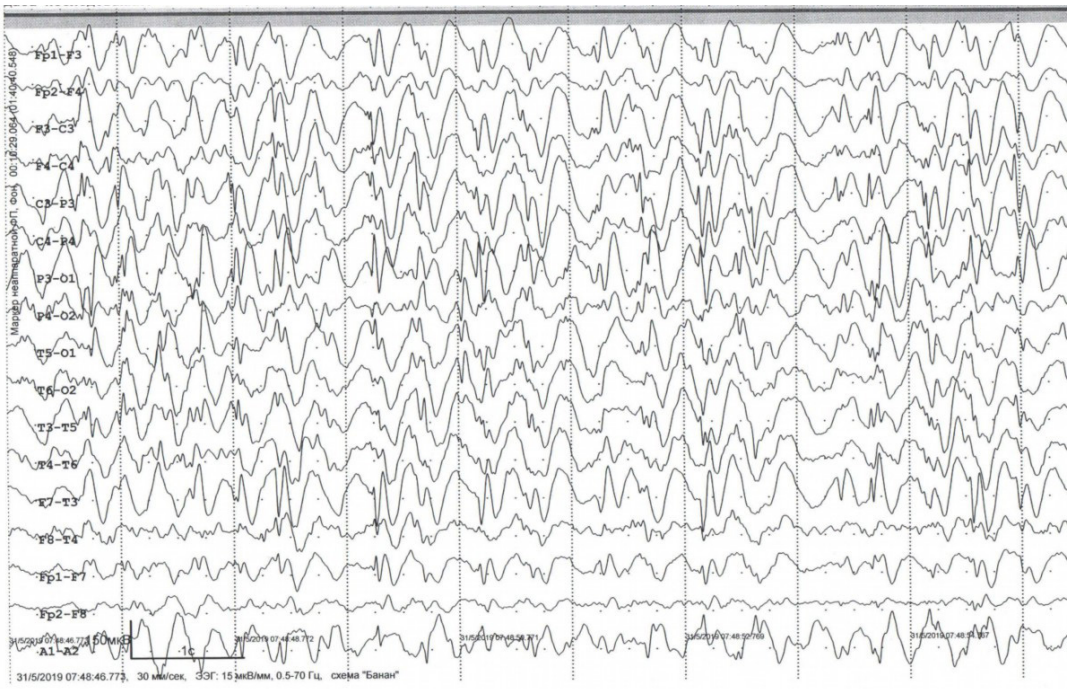

Рис. 2. ЭЭГ мальчика 2 (средний брат) в 4 года (2019)

Мальчик 2 обследован: тандемная масс-спектрометрия — нарушений уровня аминокислот не выявлено; МРТ головного мозга — признаки умеренных перинатально-гипоксических изменений в белом веществе обоих полушарий головного мозга. В лечении ребенок получал гормональную терапию и ПЭП.

В дебюте заболевания: курс гидрокортизона ацетатом — отсутствие приступов 9 месяцев (6 месяцев на гормонах, 3 — без них); преднизолон в возрасте 3,5 лет — отсутствие приступов 7 месяцев (6 месяцев на гормонах, 1 — без них), гидрокортизона ацетат в возрасте 4 лет — отсутствие приступов 9 месяцев, рецидив на снижение дозы стероидов. Наблюдались побочные эффекты стероидной терапии: синдром Кушинга, возбуждение. ПЭП в анамнезе: вальпроаты, топирамат, ламотриджин, леветирацетам, клоназепам, перампанел, руфинамид. Эффективные ПЭП: ламотриджин — отсутствие приступов 3 месяца; леветирацетам — отсутствие приступов 1 месяц; перампанел — отсутствие приступов 2 месяца. Наблюдались побочные эффекты ПЭП: топирамат — аггравация приступов; клоназепам — выраженная сонливость, вялость. В настоящее время получает терапию: ламотриджин — 150 мг/сутки (7 мг/кг), леветирацетам — 1 200 мг/сутки (57 мг/кг), руфинамид — 1 000 мг/сутки (47,6 мг/кг). В отличие от старшего брата и с учетом большей сохранности когнитивных функций произведена установка стимулятора блуждающего нерва.

Обсуждение

Известно, что случаи СЛГ, как, например, эпилептические синдромы, этиологически связанные со множественными генетическими или хромосомными аномалиями [14], среди сибсов исключительно редки [11]. Нами представлены одни из немногих клинических случаев классического СЛГ у родных сибсов. Учитывая, что пациенты рождены в близкородственном браке можно подозревать рецессивный тип наследования основного заболевания, которое не установлено. Обнаруженная у старшего ребенка мутация в гене *PEX5* находится в гетерозиготном состоянии и не совпадает с фенотипом пациента, поэтому не имеет клинической значимости. К сожалению, от дальнейшего генетического обследования детей родители отказались. Любопытным является, тот факт, что в семье имеется третий ребенок — мальчик 3, 4 лет, у которого при осмотре обнаружены множественные пятна «кофе с молоком» на коже, приступов нет. Также подобные пятна, подкожные нейрофибромы по ходу периферических нервов или рубцы после их удаления обнаружены при осмотре матери (рис. 3).

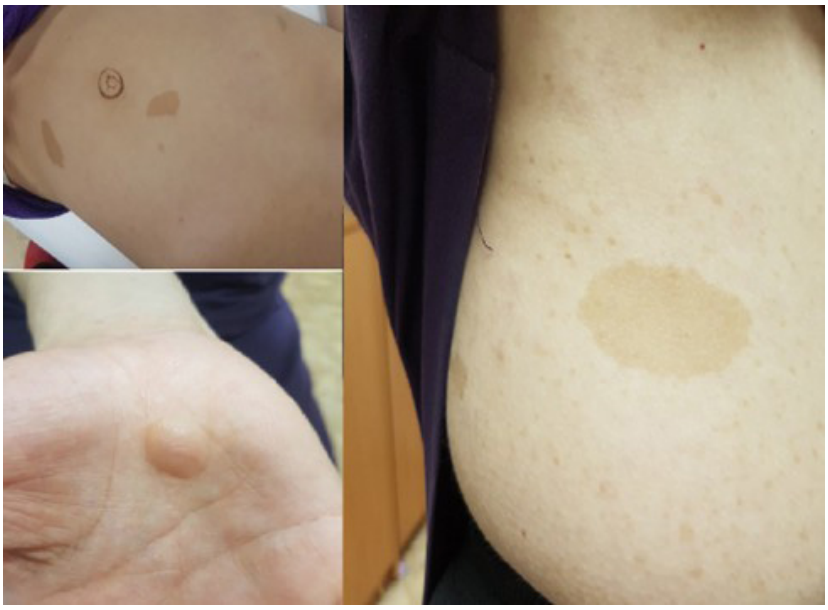

Рис. 3. Пятна гиперпигментации и нейрофибромы у членов семьи

Таким образом, в семье имеется 2 параллельных генетических заболевания. Одно (вероятно, рецессивное) является причиной СЛГ у старших детей. Второе соответствует картине нейрофиброматоза 1 типа (болезни Реклингхаузена) у младшего ребенка, матери и деда по материнской линии с аутосомно-доминантным типом наследования (рис. 4).

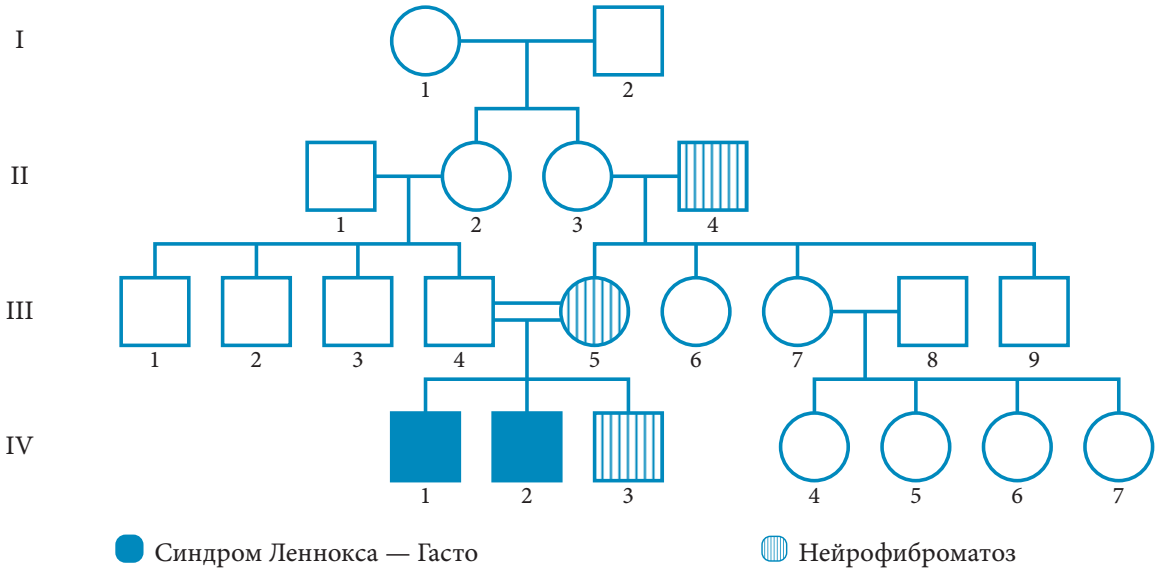

Рис. 4. Родословная семьи

Помимо генетических аспектов представленные клинические случаи демонстрируют эффективность, клиническую обоснованность и хорошую переносимость гормональной терапии у детей младшего возраста с СЛГ. В обоих случаях отмечен положительный результат от применения гормонов в виде полного прекращения приступов, частичного восстановления утраченных навыков, улучшения неврологического статуса. Клинические результаты коррелировали с улучшением по ЭЭГ. Однако полученный эффект имел транзиторный характер, его длительность уменьшалась с увеличением количества курсов (1 случай: 1 курс — 8 месяцев, 2 курс — 6 месяцев, 3 курс — 2 месяца; 2 случай: 1 курс — 5 месяцев, 2 курс — 3 месяцев, 3 курс — 1 месяц), а в дальнейшем развилась резистентность к проводимой терапии [15]. Это согласуется с данными литературы, которые указывают, что лечение СЛГ до сих пор представляет большие сложности. В связи с этим важным является создание новых ПЭП с принципиально иными механизмами действия, нацеленных специально на лечение этой тяжелой формы ЭРЭ [16, 17].

Заключение

Детальное описание СЛГ в рамках одной семьи не только расширит знания врачей об этом заболевании и сложностях его лечения, но и улучшит понимание генетических механизмов развития ЭРЭ. Особый интерес описанию заболеваний в рассматриваемой семье придает наличие другого независимого генетического синдрома — нейрофиброматоза. Для практических врачей это также является примером значимости тщательного клинико-генеалогического анализа и необходимости дифференцировать одну генетическую патологию от другой.

Список источников | References

1. Mukhin KYu, Pylaeva OA, Kakaulina VS, Bobylova MYu. Classification and definition of epilepsy. Position paper by the International League Against Epilepsy on Nosology and Definitions of Epilepsy Syndromes dated 2021. *Russian Journal of Child Neurology*. 2022;17(1):6–95. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95.
2. Mukhin KYu, Pylaeva OA. The modern approaches to the diagnostics and treatment of Lennox — Gastaut syndrome (literature review). *Russian Journal of Child Neurology*. 2023;18(4):36–43. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-36-43.
3. Mukhin KYu. Clinical and encephalographic changes at Lennox — Gastaut syndrome. *Russian Journal of Child Neurology*. 2015;10(2):19–31. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-10-2-19-31.
4. Belousova ED, Gorchanova ZK, Dorofeeva MYu. Why the diagnosis of Lennox — Gastaut syndrome is a rare one? *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(11–2):41–47. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro201911911241.
5. Belousova ED. What's hidden behind Lennox — Gastaut syndrome? *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2020;12(1S):S13–S22. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S13-S22.
6. Ostendorf AP, Ng YT. Treatment-resistant Lennox — Gastaut syndrome: Therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2017;13:1131–1140. DOI: https://doi.org/10.2147/NDT.S115996.
7. Epilepsy Phenome/Genome Project Epi4K Consortium. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy. *Annals of Neurology.* 2015;78(2):323–328. DOI: https://doi.org/10.1002/ana.24457.
8. EuroEPINOMICS-RES Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project; Epi4K Consortium. De novo mutations in synaptic transmission genes including DNM1 cause epileptic encephalopathies. *American Journal of Human Genetics*. 2014;95(4):360–370. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.08.013. Erratum in: *American Journal of Human Genetics*. 2017;100(1):179. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.12.012.
9. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert opinion on the management of Lennox — Gastaut syndrome: Treatment algorithms and practical considerations. *Frontiers in Neurology.* 2017;8:505. DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00505.
10. Lee S, Baek MS, Lee YM. Lennox — Gastaut syndrome in mitochondrial disease. *Yonsei Medical Journal.* 2019;60(1):106–114. DOI: https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.1.106.
11. Lammertse HCA, van Berkel AA, Iacomino M, Toonen RF, Striano P, Gambardella A, et al. Homozygous STXBP1 variant causes encephalopathy and gain-of-function in synaptic transmission. *Brain*. 2020;143(2):441–451. DOI: https://doi.org/10.1093/brain/awz391.
12. Rakhmanina OA, Volkov IV, Shestakova OI, Tomenko TR, Paniukova IV, Volkova OK, et al. Experience in the management of patients with genetic epilepsies and epileptic encephalopathies in the outpatient practice. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(2):99–105. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro202112102199.
13. Liang Sh, Zhang Sh, Hu X, Zhang Zh, Fu X, Jiang H, et al. Anterior corpus callosotomy in school-aged children with Lennox — Gastaut syndrome: A prospective study. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2014;18(6):670–676. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.05.004.
14. Levitina EV, Rakhmanina OA, Mokina AV, Lebedev IA. Epilepsy on the background of rare chromosomal abnormalities in childhood. *Ural Medical Journal.* 2017;(10):34–37. (In Russ.). EDN: https://www.elibrary.ru/YNJULK.
15. Rakhmanina OA, Levitina EV. Examples of hormone therapy in children with Lennox — Gastaut syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2017;62(4):196. (In Russ.). EDN: https://www.elibrary.ru/ZFDBAZ.
16. Mukhin KYu, Pylaeva OA. Rufinamide in the treatment of Lennox — Gastaut syndrome: Review of foreign literature. *Russian Journal of Child Neurology*. 2015;10(2):32–37. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-10-2-32-37.
17. Nelson JA, Knupp KJ. Lennox — Gastaut syndrome: Current treatments, novel therapeutics, and future directions. *Neurotherapeutics.* 2023;20(5):1255–1262. DOI: https://doi.org/10.1007/s13311-023-01397-x.

Информация об авторах

Ольга Александровна Рахманина — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии, Институт материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; врач-невролог, Областной лечебно-реабилитационный центр, Тюмень, Россия.

E-mail: olga-rakh@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9218-2531

Елена Владиславовна Левитина — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии, Институт материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.
E-mail: 401261@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2553-7552

Елена Борисовна Храмова — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской работе и инновационной политике, заведующий кафедрой детских болезней и поликлинической педиатрии, Институт материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.
E-mail: doctor.khramova@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8968-3925

Диана Магомедовна Хайретдинова — врач-невролог, Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия.
E-mail: davudova.diana@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-9129-7253

Джинна Ивановна Лебедева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской профилактики и реабилитации, Институт общественного здоровья и цифровой медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; главный врач, Областной лечебно-реабилитационный центр, Тюмень, Россия.
E-mail: j.lebedeva1965@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2478-9619

Information about the authors

Olga A. Rakhmanina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; Neurologist, Regional Treatment and Rehabilitation Center, Tyumen, Russia.
E-mail: olga-rakh@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9218-2531

Elena V. Levitina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.
E-mail: 401261@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2553-7552

Elena B. Khramova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Vice-Rector for Research and Innovation Policy, Head of the Department of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.
E-mail: doctor.khramova@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8968-3925

Diana M. Khairetdinova — Neurologist, Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia.
E-mail: davudova.diana@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-9129-7253

Dzhinna I. Lebedeva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Medical Prevention and Rehabilitation, Institute of Public Health and Digital Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; Chief Physician, Regional Treatment and Rehabilitation Center, Tyumen, Russia.
E-mail: j.lebedeva1965@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2478-9619

Рукопись получена: 5 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 29 июля 2024. Принята к публикации: 30 июля 2024.
Received: 5 April 2024. Revised: 29 July 2024. Accepted: 30 July 2024.