КЛИНИКО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ИХ СВЯЗЬ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Самадов Ф.Н

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент.
Национальный Детский Медицинский Центр
Узбекистан, г. Ташкент

E-mail: furkat.samadov@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9071--0190

Аннотация

Введение. Эпилепсия у детей представляет собой гетерогенное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями и сложной генетической основой. Несмотря на значительный прогресс в диагностике, остаётся актуальной проблема установления взаимосвязи между генетическими вариантами и клиническим фенотипом, включая когнитивные нарушения, которые существенно влияют на качество жизни пациентов.

Цель исследования. Оценить клинико-генетические особенности эпилепсии у детей и определить взаимосвязь между генетическими вариантами, клиническими характеристиками и когнитивными нарушениями.

Материалы и методы. В исследование включены 163 детей с эпилепсией в возрасте от 1 до 19 лет. Исследование носило ретроспективный характер. Всем пациентам выполнено полноэкзомное секвенирование (WES). Генетические варианты классифицированы как патогенные/вероятно патогенные (PLP) и варианты неопределённой значимости (VUS). Проведён анализ клинических характеристик, включая возраст дебюта, задержку развития, когнитивные и поведенческие нарушения, типы приступов, а также данные ЭЭГ и МРТ. Для статистического анализа использовались точный критерий Фишера и бинарная логистическая регрессия.

Результаты и обсуждение. Патогенные и вероятно патогенные варианты выявлены у 111 пациентов (68,1%), VUS — у 52 (31,9%). Когнитивные нарушения достоверно чаще встречались в группе PLP по сравнению с VUS (p=0,002). Многофакторный анализ показал, что генотип (PLP), задержка развития (OR≈3,4) и наличие расстройств аутистического спектра (OR≈5,4) являются независимыми факторами риска когнитивного дефицита. В то же время ранний дебют эпилепсии и изменения ЭЭГ не продемонстрировали статистически значимой связи с когнитивными нарушениями. Выявлена выраженная генетическая гетерогенность с участием широкого спектра генов, что подтверждает сложную молекулярную природу заболевания.

Заключение. Генетические факторы играют ключевую роль в формировании когнитивных нарушений при эпилепсии у детей. Комплексный подход, включающий клиническое фенотипирование и генетическое тестирование, позволяет повысить точность диагностики и оптимизировать персонализированное лечение.

Ключевые слова: эпилепсия у детей, генетика эпилепсии, фенотип, патогенные варианты, когнитивные нарушения, варианты неопределённой значимости.

EPILEPSIYA BILAN OG‘RIGAN BOLALARDA KLINIK-FENOTIPIK XUSUSIYATLAR VA ULARNING GENETIK VARIANTLAR BILAN BOG‘LIQLIGI

Samadov F.N.

O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi
Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi, Toshkent shahri
Bolalar milliy tibbiyot markazi
O‘zbekiston, Toshkent shahri

E-mail: furkat.samadov@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9071--0190

Annotatsiya

Kirish. Bolalardagi tutqanoq turli-tuman klinik ko‘rinishlarga va murakkab genetik asosga ega bo‘lgan geterogen kasallikdir. Tashxislashdagi sezilarli yutuqlarga qaramay, genetik variantlar va klinik fenotip, shu jumladan bemorlarning hayot sifatiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadigan kognitiv buzilishlar o‘rtasidagi bog‘liqlikni aniqlash muammosi dolzarb bo‘lib qolmoqda.

Tadqiqotning maqsadi. Bolalarda epilepsiyaning klinik-genetik xususiyatlarini baholash va genetik variantlar, klinik xususiyatlar hamda kognitiv buzilishlar o‘rtasidagi bog‘liqlikni aniqlash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga 1 yoshdan 19 yoshgacha bo‘lgan 163 nafar epilepsiya bilan og‘rigan bolalar kiritilgan. Tadqiqot retrospektiv xarakterga ega. Barcha bemorlarda to‘liq ekzom sekvenirlash (WES) o‘tkazildi. Genetik variantlar patogen/ehtimol patogen (PLP) va noaniq ahamiyatga ega (VUS) variantlar sifatida tasniflanadi. Klinik xususiyatlar, jumladan debyut yoshi, rivojlanishning kechikishi, kognitiv va xulq-atvor buzilishlari, xuruj turlari, shuningdek, EEG va MRT ma’lumotlari tahlil qilindi. Statistik tahlil uchun Fisherning aniq mezoni va binar logistik regressiyadan foydalanildi.

Natijalar va muhokama. Patogen va ehtimol patogen variantlar 111 nafar bemorda (68,1%), VUS - 52 nafar bemorda (31,9%) aniqlandi. Kognitiv buzilishlar VUS ga nisbatan PLP guruhida sezilarli darajada ko‘proq uchradi (p=0,002). Ko‘p omilli tahlil shuni ko‘rsatdiki, genotip (PLP), rivojlanishning kechikishi (OR≈3,4) va autizm spektri buzilishlarining mavjudligi (OR≈5,4) kognitiv tanqislikning mustaqil xavf omillari hisoblanadi. Shu bilan birga, epilepsiyaning erta boshlanishi va EEG o‘zgarishlari kognitiv buzilishlar bilan statistik jihatdan sezilarli bog‘liqlikni ko‘rsatmadi. Keng ko‘lamli genlar ishtirokida yaqqol genetik geterogenlik aniqlandi, bu kasallikning murakkab molekulyar tabiatini tasdiqlaydi.

Xulosa. Bolalarda epilepsiya kasalligida kognitiv buzilishlarning shakllanishida genetik omillar asosiy rol o‘ynaydi. Klinik fenotiplash va genetik testlashni o‘z ichiga olgan kompleks yondashuv tashxis aniqligini oshirish va shaxsiylashtirilgan davolashni optimallashtirish imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: bolalarda epilepsiya, epilepsiya genetikasi, fenotip, patogen variantlar, kognitiv buzilishlar, noaniq ahamiyatga ega bo‘lgan variantlar.

CLINICAL PHENOTYPIC FEATURES AND THEIR ASSOCIATION WITH GENETIC VARIANTS IN PEDIATRIC EPILEPSY

Samadov F.N.

Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent National Children's Medical Center
Uzbekistan, Tashkent city

E-mail: furkat.samadov@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9071--0190

Abstract

Introduction. Pediatric epilepsy is a heterogeneous disorder characterized by diverse clinical manifestations and a complex genetic background. Despite advances in diagnostics, the relationship between genetic variants and clinical phenotype, particularly cognitive impairment, remains insufficiently understood.

Objective. To evaluate the clinical and genetic characteristics of epilepsy in children and to determine the association between genetic variants, clinical features, and cognitive impairment.

Materials and Methods. The study included 163 pediatric patients aged 1–19 years with epilepsy. This retrospective study utilized whole-exome sequencing (WES) for genetic evaluation. Variants were classified as pathogenic/likely pathogenic (PLP) or variants of uncertain significance (VUS). Clinical data included age at onset, developmental delay, cognitive and behavioral characteristics, seizure types, as well as EEG and MRI findings. Statistical analysis was performed using Fisher’s exact test and multivariate logistic regression.

Results and Discussion. PLP variants were identified in 111 patients (68.1%), while VUS were detected in 52 patients (31.9%). Cognitive impairment was significantly more frequent in the PLP group compared to the VUS group (p=0.002). Multivariate analysis demonstrated that genotype (PLP), developmental delay (OR≈3.4), and autism spectrum disorder (OR≈5.4) were independent predictors of cognitive impairment. Early seizure onset and EEG abnormalities were not significantly associated with cognitive outcomes. The study also revealed high genetic heterogeneity, involving a wide range of genes, supporting the complex molecular basis of epilepsy.

Conclusion. Genetic factors play a crucial role in the development of cognitive impairment in pediatric epilepsy. A combined approach integrating clinical phenotyping and genetic testing improves diagnostic accuracy and supports personalized treatment strategies.

Keywords. pediatric epilepsy, epilepsy genetics, phenotype, pathogenic variants, cognitive impairment, variants of uncertain significance

Эпилепсия у детей представляет собой гетерогенную группу неврологических заболеваний, характеризующихся разнообразием клинических проявлений и сложной генетической архитектурой [1]. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза заболевания, у значительной части пациентов остаётся неясной причина развития эпилепсии [2]. В последние годы внедрение методов секвенирования нового поколения, в частности полноэкзомного секвенирования (WES), существенно расширило возможности выявления генетических факторов, лежащих в основе заболевания [3, 4]. По данным современных исследований, диагностическая эффективность WES при эпилепсии у детей составляет в среднем от 30% до 43%, что подтверждает его высокую клиническую значимость [5, 6]. При этом выявленные генетические варианты демонстрируют тесную связь с клиническими проявлениями заболевания, включая когнитивные нарушения. Показано, что мутации, особенно de novo, в генах, ассоциированных с эпилептическими энцефалопатиями, могут приводить к выраженным нарушениям нейроразвития и интеллектуального функционирования [7].

Важным аспектом является то, что ранняя генетическая диагностика позволяет не только уточнить этиологию заболевания, но и оптимизировать терапевтическую тактику и прогноз [3, 8]. Однако, несмотря на значительный прогресс, взаимосвязь между генетическими вариантами и клиническими исходами остаётся сложной и не до конца изученной, поскольку не все выявленные варианты имеют однозначную клиническую интерпретацию. Это подчёркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение генотип–фенотипических корреляций при эпилепсии у детей.

Цель исследования. Оценить клинико-генетические особенности эпилепсии у детей с использованием данных полноэкзомного секвенирования и определить взаимосвязь между генетическими вариантами и когнитивными нарушениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования включены результаты обследования 163 детей с диагнозом эпилепсии, находившихся под наблюдением в Детском Национальном Медицинском Центре, г. Ташкент, Узбекистан, в период 2020–2025 гг.

Исследование носило ретроспективный характер. Были проанализированы клинические данные, истории болезни пациентов, а также результаты инструментальных и генетических обследований.

Генетическое тестирование проводилось методом полноэкзомного секвенирования. Выявленные варианты интерпретировались в соответствии с международными рекомендациями и классифицировались как патогенные (pathogenic), вероятно патогенные (likely pathogenic) и варианты с неопределённой клинической значимостью (VUS). На основании этого пациенты были распределены на группы: PLP (патогенные и вероятно патогенные варианты) и VUS. Пациенты без выявленных генетических изменений были исключены из сравнительного анализа в связи с малочисленностью группы.

При клиническом анализе учитывались следующие параметры: возраст, пол, возраст дебюта эпилепсии, длительность приступов, наличие задержки развития до и после дебюта заболевания, когнитивные нарушения, а также поведенческие особенности, включая гиперактивность, агрессивное поведение и расстройства аутистического спектра (ASD).

Дополнительно проводилась оценка неврологического статуса, включая моторные нарушения (гипотония, гипертонус, атаксия, тремор, нарушения походки, гемиплегия). Анализировались типы приступов (фокальные, генерализованные, смешанные), а также клинические синдромы эпилепсии.

Инструментальные методы включали анализ данных электроэнцефалографии (ЭЭГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. ЭЭГ-картина оценивалась как нормальная или патологическая (включая эпилептиформную активность, энцефалопатические изменения и специфические паттерны, такие как hypsarrhythmia и ESES). МРТ-изменения классифицировались по наличию структурных аномалий (кортикальные дисплазии, атрофия, лейкодистрофия и др.).

Для статистического анализа использовалась выборка пациентов с полной клинико-генетической информацией (n = 163). Возраст пациентов варьировал от 1 до 19 лет. Для оценки ассоциаций между генотипом и клиническими признаками применялся точный критерий Фишера.

Для выявления независимых факторов, ассоциированных с когнитивными нарушениями, использовалась бинарная логистическая регрессия. В модель включались следующие переменные: генотип (PLP/VUS), ранний дебют эпилепсии, задержка развития, изменения ЭЭГ и наличие ASD. Результаты представлены в виде отношения шансов (Odds Ratio, OR) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование проводилось с соблюдением этических принципов. Персональные данные пациентов были обезличены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В анализ были включены 163 пациента с эпилепсией и доступными клинико-генетическими данными. Основные демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1. В исследуемой группе преобладали пациенты мужского пола. Возрастная структура характеризовалась широким диапазоном с наибольшей представленностью детей школьного возраста. Средний возраст составил 8,1 ± 4,3 года, медиана — 7 лет (IQR: 5–11), диапазон — от 1 до 19 лет.

Таблица 1.
Демографическая характеристика пациентов (n = 163)

Показатель	Значение
Возраст, годы (M ± SD)	8,1 ± 4,3
Медиана возраста (IQR)	7 (5–11)
Диапазон возраста	1–19
Пол, n (%)	
Мальчики	95 (58,3%)
Девочки	68 (41,7%)

Клиническая характеристика

Когнитивные нарушения были выявлены у 145 пациентов (88,9%). Задержка развития наблюдалась у 108 пациентов (66,3%). Когнитивные нарушения, задержка развития, ранний дебют эпилепсии и расстройства аутистического спектра были широко представлены в исследуемой группе (табл. 2).

Ранний дебют эпилепсии наблюдался у меньшей части пациентов, тогда как расстройства аутистического спектра выявлялись примерно у трети обследованных.

Патологические изменения на ЭЭГ регистрировались относительно редко, что может отражать гетерогенность клинических проявлений заболевания.

Таблица 2.
Клинические характеристики пациентов

Показатель	n (%)
Когнитивные нарушения	145 (88,9%)
Задержка развития	108 (66,3%)
Ранний дебют (<12 мес.)	36 (22,1%)
ASD	50 (30,7%)
Патологическое ЭЭГ	23 (14,1%)

Распределение генетических вариантов представлено в рисунке 1. У большинства пациентов были выявлены патогенные или вероятно патогенные варианты, что свидетельствует о высокой диагностической значимости проведённого генетического тестирования.

Варианты с неопределённой клинической значимостью также составили значительную долю, что подчёркивает сложность интерпретации генетических данных при эпилепсии.



Рисунок 1. Распределение генетических вариантов:
PLP - патогенные и вероятно патогенные варианты;
VUS - варианты с неопределённой клинической значимостью.

Генотип–фенотипические ассоциации

Анализ клинико-генетических ассоциаций показал статистически значимую связь между генетическим статусом и наличием когнитивных нарушений (рис. 2). Когнитивные нарушения значительно чаще наблюдались у пациентов с PLP вариантами по сравнению с группой VUS (94,6% против 76,9%; p = 0,002).

Пациенты с патогенными и вероятно патогенными вариантами характеризовались более тяжёлым когнитивным профилем по сравнению с группой VUS. Полученные данные указывают на возможную роль генетических факторов в формировании нейрокогнитивных нарушений.

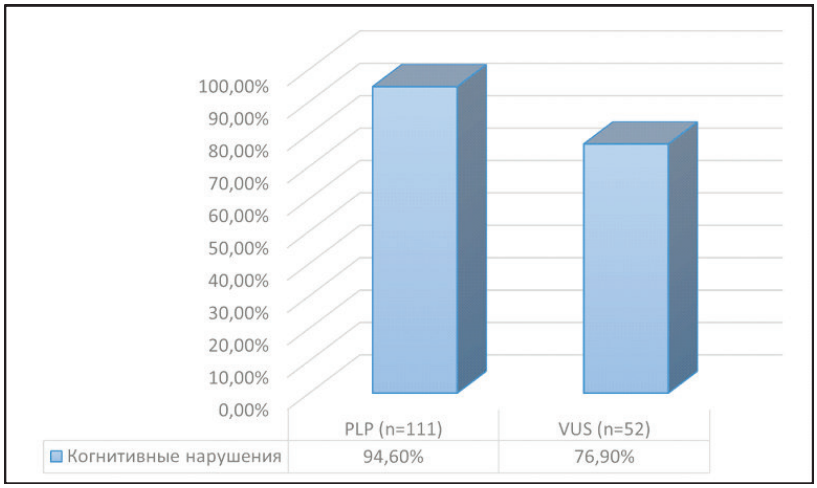


Рисунок 2. Частота когнитивных нарушений в зависимости от генетического статуса.

Типы эпилептических приступов

Наличие фокальных приступов не продемонстрировало статистически значимой связи с генетическим статусом, что может свидетельствовать о меньшей специфичности данного признака. Результаты анализа типов эпилептических приступов представлены в таблице 3.

В то же время генерализованные формы эпилепсии достоверно чаще встречались у пациентов с вариантами неопределённой клинической значимости. Это наблюдение может отражать различия в патогенезе различных форм эпилепсии.

Таблица 3.
Типы эпилептических приступов и генетический статус

Показатель	PLP (n= 111)	VUS (n=52)	OR (95% ДИ)	p-value
Фокальные приступы	81 (73,0%)	43 (82,7%)	1,76 (0,73–4,62)	0,237
Генерализованные приступы	50 (45,0%)	36 (69,2%)	2,73 (1,30–5,92)	0,004

Анализ взаимосвязи типов эпилептических приступов с когнитивными нарушениями не выявил статистически значимой ассоциации. Наличие фокальных приступов не было связано с когнитивным дефицитом (OR = 0,61; 95% ДИ: 0,11–2,33; p = 0,567).

Аналогично, генерализованные приступы также не продемонстрировали статистически значимой связи с когнитивными нарушениями (OR = 1,45; 95% ДИ: 0,48–4,50; p = 0,467) (табл. 4). Это указывает на то, что сочетание различных типов приступов не является определяющим фактором формирования когнитивного дефицита.

Таблица 4.
Типы эпилептических приступов и когнитивные нарушения.

Показатель	Без нарушений	С нарушениями	OR (95% ДИ)	p-value
Фокальные приступы	15	109	0,61 (0,11–2,33)	0,567
Отсутствие фокальных	3	36		
Генерализованные приступы	8	78	1,45 (0,48–4,50)	0,467
Отсутствие генерализованных	10	67		

Многофакторный анализ

Генетический статус, задержка развития и наличие расстройств аутистического спектра продемонстрировали статистически значимую связь с когнитивными нарушениями (Таб. 5). При этом генетические варианты с неопределённой клинической значимостью были ассоциированы с меньшей вероятностью когнитивного дефицита по сравнению с патогенными вариантами.

Задержка развития и ASD, напротив, увеличивали риск неблагоприятного когнитивного исхода. Тип эпилепсии (смешанный фенотип) не показал статистически значимой связи с когнитивными нарушениями (p = 0,887).

Таблица 5.
Многофакторный логистический анализ

Показатель	OR	95% ДИ	p-value
VUS vs PLP	0,14	0,04–0,42	<0,001
Задержка развития	3,44	1,13–11,07	0,031
ASD	5,42	1,27–38,41	0,042
Смешанный фенотип	1,09	—	0,887



ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют значимую связь между генетическим статусом и когнитивными нарушениями у детей с эпилепсией. В частности, наличие патогенных и вероятно патогенных вариантов ассоциировалось с более высокой частотой когнитивного дефицита по сравнению с вариантами неопределённой клинической значимости - VUS. В частности, когнитивные нарушения наблюдались у 94,6% пациентов с PLP вариантами, тогда как в группе VUS этот показатель составил 76,9% ($p = 0,002$). Данное наблюдение согласуется с современными исследованиями, в которых показано, что PLP-варианты связаны с более тяжёлыми нейрокогнитивными нарушениями, включая дефициты памяти, внимания и исполнительных функций, нередко оказывающими более выраженное влияние на качество жизни пациентов, чем сами эпилептические приступы [9, 10].

Роль патогенных вариантов подтверждается и в когортных исследованиях, где выявлено, что значительная доля пациентов с ранними эпилептическими энцефалопатиями имеет PLP-варианты, ассоциированные с неблагоприятными когнитивными исходами [10]. Кроме того, показано, что выявление патогенных мутаций обладает высокой диагностической ценностью и позволяет более точно определить прогноз заболевания и тактику лечения [11].

Результаты многофакторного анализа подтвердили независимую роль генетических факторов. Наличие VUS было ассоциировано со значимо меньшей вероятностью когнитивных нарушений ($OR = 0,14$; $p < 0,001$), что указывает на различия в клинической значимости генетических вариантов.

Варианты неопределённой клинической значимости представляют собой одну из ключевых проблем современной генетики эпилепсии. Их интерпретация затруднена из-за недостатка доказательств патогенности, что существенно осложняет клиническое принятие решений [12, 13]. Несмотря на это, VUS не следует рассматривать как полностью нейтральные варианты. Показано, что часть из них, может быть, переклассифицирована по мере накопления новых данных: до 45% VUS подвергаются пересмотру, причём около 19% из них в дальнейшем классифицируются как патогенные [14].

Задержка развития также продемонстрировала сильную ассоциацию с когнитивными нарушениями ($OR = 3,44$; $p = 0,031$), что является ожидаемым результатом, отражающим общность нейроразвития и когнитивных функций. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых показано, что нарушения развития являются одним из наиболее сильных предикторов когнитивного дефицита у детей с эпилепсией [15].

При этом когнитивные нарушения могут формироваться как вследствие эпилептической активности, так и быть проявлением исходного нейробиологического дефекта, лежащего в основе заболевания [16].

Интересно отметить, что в нашем исследовании ранний дебют эпилепсии не продемонстрировал статистически значимой связи с когнитивными нарушениями несмотря на то, что в литературе данный фактор традиционно рассматривается как один из ключевых предикторов неблагоприятного когнитивного исхода [17, 18].

Интересным наблюдением является значимая связь расстройств аутистического спектра с когнитивным дефицитом (OR = 5,42; p = 0,042). Это подтверждает концепцию общих генетических и нейробиологических механизмов, лежащих в основе эпилепсии и нейроразвития, включая ASD (Srivastava et al., 2019). Известно, что многие гены, ассоциированные с эпилепсией, также вовлечены в развитие аутистических расстройств.

Анализ типов эпилептических приступов показал, что генерализованные формы эпилепсии значительно чаще встречаются у пациентов с VUS (p = 0,004). Данный результат может отражать более сложную, вероятно полигенную природу генерализованных эпилепсий, что согласуется с представлением о том, что идиопатические генерализованные эпилепсии имеют полигенное наследование [19].

При этом ни фокальные приступы, ни смешанный фенотип эпилепсии не продемонстрировали значимой связи с когнитивными нарушениями. Это подчёркивает, что тяжесть клинического фенотипа (например, сочетание разных типов приступов) не обязательно определяет когнитивный исход, который, вероятно, в большей степени зависит от генетической основы заболевания. Данные наблюдения согласуются с современными представлениями о том, что эпилепсия является не только клиническим, но и генетически детерминированным заболеванием, при котором когнитивные нарушения могут быть обусловлены первичным нейроразвитийным дефектом, а не исключительно последствиями эпилептической активности [20].

Классическим примером является синдром Драве, связанный с мутациями гена SCN1A, где когнитивный дефицит формируется как результат прямого влияния генетического дефекта на нейрональную функцию, а не только вследствие тяжёлых приступов [21, 22].

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают ключевую роль генетических факторов в формировании нейрокогнитивного профиля при эпилепсии и подчёркивают необходимость интеграции генетического тестирования в клиническую практику. Использование методов секвенирования нового поколения позволяет не только уточнить этиологию заболевания, но и способствует развитию персонализированного подхода к лечению и прогнозированию исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование подтвердило высокую значимость генетических факторов в формировании клинического фенотипа эпилепсии у детей. Показано, что наличие патогенных и вероятно патогенных вариантов ассоциировано с более высоким риском развития когнитивных нарушений независимо от ряда клинических характеристик заболевания. Полученные результаты подчёркивают, что когнитивные нарушения при эпилепсии во многом обусловлены генетическими механизмами, а не только последствия эпилептической активности. Особое значение имеет проблема интерпретации вариантов с неопределённой клинической значимостью - VUS, которые требуют динамической переоценки и дальнейших исследований. Включение генетического тестирования в рутинную клиническую практику позволяет повысить точность диагностики, улучшить стратификацию пациентов и оптимизировать терапевтические стратегии.

Список литературы

1. [1] R. N. Menon and J. H. Cross, "Childhood epilepsy," The Lancet, vol. 406, no. 10503, pp. 636–649, 2025.
2. [2] S. Shariff et al., "Advances in understanding the pathogenesis of epilepsy: unraveling the molecular mechanisms," Health Science Reports, vol. 7, no. 2, p. e1896, 2024.
3. [3] B. Fonferko-Shadrach et al., "Genetic influences on epilepsy outcomes: A whole-exome sequencing and health care records data linkage study," Epilepsia, vol. 64, no. 11, pp. 3099–3108, 2023.
4. [4] М. Беленикин, "ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ," in МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА 2017, 2017, pp. 276–277.
5. [5] M. Gavaz, E. S. Aslan, and S. Tekeş, "Clinical application of whole-exome sequencing analysis in childhood epilepsy," Journal of neurogenetics, vol. 38, no. 4, pp. 187–194, 2024.
6. [6] L. Vetri et al., "Whole exome sequencing as a first-line molecular genetic test in developmental and epileptic encephalopathies," International Journal of Molecular Sciences, vol. 25, no. 2, p. 1146, 2024.
7. [7] L. Zhang et al., "Pathogenic variants identified by whole-exome sequencing in 43 patients with epilepsy," Human Genomics, vol. 14, no. 1, p. 44, 2020.
8. [8] S. M. Sisodiya, "Genomics and epilepsy: Opportunities to improve understanding and management," Developmental Medicine & Child Neurology, vol. 68, no. 1, pp. 14–19, 2026.
9. [9] J. Baker and C. Butler, "Epilepsy and cognition," Comorbidities and Social Complications of Epilepsy and Seizures: The cognitive, psychological and psychosocial impact of epilepsy, vol. 25, p. 87, 2024.
10. [10] C. W. Fung, A. K. Y. Kwong, and V. C. N. Wong, "Gene panel analysis for nonsyndromic cryptogenic neonatal/infantile epileptic encephalopathy," Epilepsia Open, vol. 2, no. 2, pp. 236–243, 2017.
11. [11] Z. Wang et al., "Analysis of 141 Epilepsy Related Genes Using Next Generation Sequencing in 390 Patients (P5. 154)," Neurology, vol. 86, no. 16_supplement, p. P5. 154, 2016.
12. [12] L. Montanucci et al., "Evaluating novel in silico tools for accurate pathogenicity classification in epilepsy-associated genetic missense variants," Epilepsia, vol. 65, no. 12, pp. 3655–3663, 2024.
13. [13] Y. Hussein, H. Weisblum-Neuman, B. Ben Zeev, and S. Stern, "Previously defined variants of uncertain significance may play an important role in epilepsy and interactions between certain variants may become pathogenic," Epilepsia Open, vol. 9, no. 6, pp. 2443–2453, 2024.
14. [14] N. Chourasia, R. Vaidya, S. Sengupta, H. C. Mefford, and J. Wheless, "Reclassification of Variants of Uncertain Significance (VUS) in a Tertiary Care Epilepsy Cohort Undergoing Epilepsy Genetic Panel Testing," Available at SSRN 4698589.
15. [15] H. O'Reilly et al., "Cognitive outcomes following epilepsy in infancy: A longitudinal community-based study," Epilepsia, vol. 59, no. 12, pp. 2240–2248, 2018.
16. [16] M. G. Abdellatif, O. A. R. Morad, A. G. Arafa, and A. E. Amin, "Cognitive Implications in Epilepsy," Sohag Medical Journal, vol. 24, no. 1, pp. 57–63, 2019.
17. [17] B. Klein, B. E. Levin, M. S. Duchowny, and M. M. Llabre, "Cognitive outcome of children with epilepsy and malformations of cortical development," Neurology, vol. 55, no. 2, pp. 230–235, 2000.
18. [18] С. Куликова and С. Лихачев, "Предикторы когнитивных нарушений при мальформациях коркового развития."
19. [19] "Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies," Nature communications, vol. 9, no. 1, p. 5269, 2018.
20. [20] N. Karadag et al., "Unraveling the shared genetics of common epilepsies and general cognitive ability," Seizure: European Journal of Epilepsy, vol. 122, pp. 105–112, 2024.
21. [21] C. Rastin, L. C. Schenkel, and B. Sadikovic, "Complexity in genetic epilepsies: a comprehensive review," International journal of molecular sciences, vol. 24, no. 19, p. 14606, 2023.
22. [22] A. Brown, M. Arpone, A. L. Schneider, S. Micallef, V. A. Anderson, and I. E. Scheffer, "Cognitive, behavioral, and social functioning in children and adults with Dravet syndrome," Epilepsy & Behavior, vol. 112, p. 107319, 2020.