

## ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

# ИОННЫЕ КАНАЛОПАТИИ КАК ВАРИАНТ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ПРИ СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ: ЭПИЛЕПСИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ KCNB1

Шалькевич Л.В.<sup>1</sup>, Сташков А.К.<sup>2</sup>, Скабей А.И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями, Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Минск, Республика Беларусь

### Резюме

**Обоснование.** Ионные каналопатии (ИК) являются результатом нарушения или изменения регуляции белков ионных каналов вследствие наследственных или приобретенных изменений. В клинической практике ИК имеют мультисистемную направленность; со стороны ЦНС основные клинические симптомокомплексы включают эпилепсию, атаксию различного генеза, нарушение когнитивных и поведенческих функций, гиперкинетические расстройства, цефалалгии, невропатическую боль, нарушение чувствительности, миокимии, миотонию, идиопатическую мышечную слабость, нарушение сна, снижение зрения и слуха. В последнее время ИК наиболее часто рассматриваются как триггер в развитии эпилепсии вне зависимости от типа каналов. Калиевые каналопатии (КК) являются самым многочисленным и разнообразным типом каналопатий по структуре, функциям, биофизическим и фармакологическим свойствам. В основе патогенеза КК лежит нарушение регуляции трансмембранного градиента  $K^+$ , который, приводит к определенному нарушению в зависимости от подтипа калиевого канала.

**Цель исследования:** изучить данные научных публикаций с последующим структурированием информации и представить основные клинико-диагностические характеристики ИК с возможностями оптимальной терапии сопутствующих судорожных состояний.

**Материал и методы.** Поиск осуществлялся в поисковых системах MEDLINE, PubMed, Google Scholar, eLIBRARY по тегам «ионные каналопатии», «KCNB1». Были отобраны публикации, относящиеся к клиническим испытаниям, контролируемым исследованиям, системным обзорам и клиническим случаям. Всего анализу подверглись 25 научных публикаций с 2009 по 2024 г. Представлено клиническое наблюдение ребенка с эпилепсией, обусловленной мутацией в гене KCNB1 с положительным эффектом от таргетной терапии.

**Результаты.** Рассмотрены основные эпилептогенные КК, терапия которых носит симптоматический характер. Однако, в отношении ряда эпилептогенных КК терапевтический подход имеет таргетную направленность с назначением конкретных противосудорожных препаратов, имеющих максимальную эффективность в зависимости от вида ионного канала.

**Заключение.** Лечение эпилепсии при ионных каналопатиях должно определяться не только общепринятой стратегией по отношению к виду и типу припадков, но и в соответствии с выявленным генетическим дефектом.

**Ключевые слова:** ионные каналопатии, калиевые каналопатии, патогенез, клиника, диагностика, лечение

**Для цитирования:** Шалькевич Л.В., Сташков А.К., Скабей А.И. Ионные каналопатии как вариант этиопатогенетического субстрата при судорожном синдроме: эпилепсия, обусловленная мутацией в гене KCNB1. *Российский неврологический журнал*. 2026;31(1):4–11. DOI 10.30629/2658-7947-2026-31-1-4-11

**Для корреспонденции:** Сташков А.К., e-mail: artqwe\_stash@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

### Информация об авторах

Шалькевич Л.В., <https://orcid.org/0000-0002-8099-8143>; e-mail: leoshal@yahoo.com

Сташков А.К., <https://orcid.org/0009-0007-6657-7434>; e-mail: artqwe\_stash@mail.ru

Скабей А.И., <https://orcid.org/0009-0009-0358-7533>; e-mail: askabey@gmail.com

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования, редактирование — Шалькевич Л.В.; обработка, анализ результатов, написание текста, обзор публикаций по теме статьи — Сташков А.К.; Шалькевич Л.В., Скабей А.И. — принимали участие в лечении пациентов.

## ION CHANNELOPATHIES AS A VARIANT OF ETIOPATHOGENETIC SUBSTRATE IN CONVULSIVE SYNDROME: EPILEPSY CAUSED BY A MUTATION IN THE KCNB1 GENE

Shalkevich L.V.<sup>1</sup>, Stashkov A.K.<sup>2</sup>, Skabei A.I.<sup>3</sup><sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>Minsk city center for medical rehabilitation of children with psychoneurological diseases, Minsk, Republic of Belarus<sup>3</sup>Republican scientific and practical center “Mother and child”, Minsk, Republic of Belarus**Abstract**

*Ion channelopathies (ICs) are the result of impaired or altered regulation of ion channel proteins because of hereditary or acquired alterations. In general clinical practice ICs have a multisystemic presentation; from the central nervous system the main clinical symptom complexes include epilepsy, ataxia of various genesis, impaired cognitive and behavioral functions, hyperkinetic disorder, cephalgia, neuropathic pain, sensory disturbance, myokymia, myotonia, idiopathic muscle weakness, sleep disturbance, visual and hearing impairment. Nowadays ionic channelopathies are most commonly considered as a trigger of the development of epilepsy independently of the type of channels. Potassium channelopathies (PCs) are the most numerous and varied type of channelopathies in terms of structure, function, biophysical and pharmacological properties. The pathogenesis of PCs is based on the dysregulation of the transmembrane K<sup>+</sup> gradient, which in turn leads to a specific nosology depending on the potassium channel subtype.*

**Aim:** to research the data of worldwide scientific publications with further structuring of information and to provide the main clinical and diagnostic characteristics of IC with optimal therapy of concomitant seizure conditions.

**Material and methods.** We have analyzed 25 scientific publications in MEDLINE, PubMed, Google Scholar, eLIBRARY database (using the keywords “ion channelopathies” and “KCNB1”): clinical trials, randomized controlled trials, systematic reviews, clinical cases from 2009 to 2024. Also, we presented a clinical case of a child with epilepsy caused by a mutation in the KCNB1 gene, showing a positive effect due to the targeted therapy.

**Results.** We considered the main epileptogenic PCs. ICs therapy represents symptomatic treatment. For a number of epileptogenic PCs, the therapeutic approach has a strictly specific and at once highly effective anticonvulsant therapy depending on the type of ion channel.

**Conclusion.** The treatment of epileptic manifestations of ion channelopathies should be determined not only by the generally accepted strategy based on the type and form of seizures but also in accordance to the identified genetic defect.

**Key words:** ionic canalopathies, potassium channelopathies, pathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment

**For citation:** Shalkevich L.V., Stashkov A.K., Skabei A.I. Ion channelopathies as a variant of etiopathogenetic substrate in convulsive syndrome: epilepsy caused by a mutation in the KCNB1 gene. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2026;31(1):4–11. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2026-31-1-4-11

**For correspondence:** Stashkov A.K., e-mail: artqwe\_stash@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Information about authors**

Shalkevich L.V., <https://orcid.org/0000-0002-8099-8143>; e-mail: leoshal@yahoo.com

Stashkov A.K., <https://orcid.org/0009-0007-6657-7434>; e-mail: artqwe\_stash@mail.ru

Skabei A.I., <https://orcid.org/0009-0009-0358-7533>; e-mail: askabey@gmail.com

Received 26.02.2025

Accepted 25.04.2025

**Сокращения:** ИК — ионные каналопатии; КК — калиевые каналопатии; Na<sub>v</sub> — натриевые каналы; K<sub>v</sub> — калиевые каналы; Ca<sub>v</sub> — кальциевые каналы; Cl<sub>v</sub> — хлорные каналы; K<sub>ir</sub>-K<sup>+</sup>-каналы входящего (аномального) выпрямления; K<sub>ca</sub> — Ca<sup>2+</sup>-чувствительные K<sup>+</sup>-каналы; ЭЭГ — электроэнцефалография; СПР — сухожильные и периостальные рефлексy.

**Введение.** Современные подходы к ведению пациентов с эпилепсией постоянно претерпевают изменения с учетом развития новых возможностей в диагностике и лечении. В последние годы вектор внимания все больше направлен в сторону биохимических изменений, нежели в сторону структурной патологии головного мозга, чему свидетельствуют

многочисленные публикации, освещающие вопросы ионных каналопатий (ИК).

**Цель исследования:** изучить данные научных публикаций с последующим структурированием информации и представить основные клинко-диагностические характеристики ИК с возможностями оптимальной терапии сопутствующих судорожных состояний.

ИК являются результатом нарушения или изменения регуляции белков ионных каналов вследствие наследственных или приобретенных изменений, имеют мультисистемную направленность [1–4]. В неврологической практике основные клинические симптомокомплексы включают определенные формы эпилепсии, атаксию различного генеза,

нарушение когнитивных и поведенческих функций, гиперкинезы, головные боли, невропатическую боль, нарушение чувствительности, миотонию, идиопатическую миопатию, нарушение сна, снижение зрения и слуха [5–10]. Общая распространенность моногенных каналопатий варьирует и составляет от 0,1 до 35 случаев на 100 000 населения [10]. В последнее время ИК наиболее часто рассматриваются как триггер в развитии эпилепсии вне зависимости от типа каналов [5–14].

Калиевые каналопатии (КК) являются самым многочисленным и разнообразным типом каналопатий по структуре, функциям, биофизическим и фармакологическим свойствам. В основе патогенеза различных расстройств лежит нарушение регуляции трансмембранного градиента  $K^+$ , который, в свою очередь, приводит к определенным нарушениям в зависимости от подтипа калиевого канала [15]. Калиевые каналы представляют собой трансмембранные белки, состоящие из  $\alpha$ -субъединиц. Каждая  $\alpha$ -субъединица содержит гомологичный поровый сегмент, селективный для ионов  $K^+$ , фильтр селективности и воротные механизмы, а также домены, которые обеспечивают релевантную реакцию на внутренние и внешние стимулы [15–17]. Комбинация  $\alpha$ -субъединиц может состоять из идентичных (гомомерных) или различных (гетеромерных)  $\alpha$ -субъединиц (склонных возникать внутри близких подтипов). Дальнейшее молекулярное разнообразие обусловлено различными биофизическими и фармакологическими свойствами  $\alpha$ -субъединиц, а также вспомогательными  $\beta$ -субъединицами (ген-кодированными цитоплазматическими белками, важными для совместной работы, играющими роль модуляторов) [15–17].

Можно выделить следующие подтипы потенциал-управляемых калиевых каналов ( $K_v$ ) [1, 3, 4, 15–17]:

- $K^+$ -каналы внешнего выпрямления: обеспечивают эффективную реполяризацию потенциала действия и рефрактерный период; отличительной особенностью является отсроченная активация и медленная инактивация.
- $K^+$ -каналы внутреннего выпрямления ( $K_{ir}$ ): участвуют в формировании возбудимости и проводимости в мышечных клетках и нейронах, определяют проводимость мембран в покое, формируют плато на потенциале действия и пейсмекерную активность миокарда. Отличительной особенностью является то, что  $K_{ir}$  при деполяризации мембраны не открываются, а пропускают ионы в области гиперполяризации мембраны (внутри клетки). Таким образом, каналы обеспечивают большой входящий ток ионов при отрицательном потенциале по отношению к равновесному потенциалу калия (феномен внутреннего выпрямления, который связан с быстрым потенциал-зависимым блокированием ионами внутриклеточного  $Mg^{2+}$ ). К данному подтипу потенциал-управляемых

калиевых каналов также относятся АТФ-чувствительные  $K^+$ -каналы.

- $Ca^{2+}$ -чувствительные  $K^+$ -каналы ( $K_{Ca}$ ): участвуют в поддержании потенциала покоя клетки по механизму отрицательной обратной связи (проводимость данных каналов зависит от внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ ). Ионы кальция взаимодействуют со специфическим рецептором, что приводит к активации калиевого канала и увеличению выхода  $K^+$  наружу. Данный процесс вызывает гиперполяризацию мембраны,  $Ca^{2+}$ -каналы закрываются, уменьшается внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$  и потенциал покоя мембраны стабилизируется. В клетке после ее гиперполяризации  $Ca^{2+}$ -каналы принимают участие в генерации осцилляций мембранного потенциала.
- $Na^+$ -активируемые  $K^+$ -каналы: участвуют в формировании фазы реполяризации потенциала действия.
- Тип «А»  $K^+$ -каналы: характеризуются быстрой активацией и инактивацией, регулируют быструю фазу реполяризации потенциала действия.
- Рецептор-управляемые  $K^+$ -каналы: выполняют различные функции в зависимости от активатора (мускаринов, агонисты  $\beta$ -адренорецепторов, соматостатин).
- $K^+$ -каналы, чувствительные к изменению клеточного объема: подтип потенциал-управляемых калиевых каналов, функция которых регулируется объемом клеток, меняющимся в зависимости от внешних и/или внутренних факторов.

Каждый калиевый канал характеризуется специфическим клеточным и субклеточным распределением, а также уникальными паттернами экспрессии и взаимодействия мембранных белков и молекул. Патологические изменения каналов приводят к нарушению формирования мембранных потенциалов, регуляции возбудимости клеток, длительности и частоты потенциала действия, сокращения мышечных клеток и метаболизма, а также других более специфических функций как на микро-, так и на макроуровне (рис. 2) [15–17].

Нарушения в работе калиевых каналов приводят к комплексному поражению в ряде систем и органов [1, 3–7, 11, 13–18]:

- нервная система: эпилептические припадки, атаксия различного генеза, миокимии, миотония, гиперкинезы (миоклонус, тремор), головные боли мигренозного типа, нарушение чувствительности (в частности, гипералгезия), мышечная гипотония, миастения и периодические параличи, невропатическая боль, снижение слуха; глухота. Также характерны нарушения когнитивных и поведенческих функций: расстройства аутистического спектра, гиперактивность, биполярное расстройство, шизофрения, умственная отсталость, нарушение сна.

- сердечно-сосудистая система: ишемические изменения в тканях миокарда, повышенный риск сердечно-сосудистой патологии (например, фибрилляция предсердий, синдром удлиненного интервала QT и др.)
- желудочно-кишечный тракт: предрасположенность к хроническому панкреатиту.
- предрасположенность к генетическим и неопластическим процессам: острый миелоидный лейкоз, рак желудка, злокачественные новообразования молочной железы, синдром Дауна.

Диапазон диагностических исследований находится в зависимости от ведущего клинического симптомокомплекса и представляет собой следующие методы обследования [1, 3–7, 11, 13–18]:

- 1) электрокардиография, холтеровское мониторирование — выявляют нарушения внутрисердечной проводимости;
- 2) электроэнцефалография (ЭЭГ), в том числе и ЭЭГ сна — позволяют оценить характер корковой ритмики, исключить или определить характер эпилептической активности, а также предположить локализацию эпилептического очага;
- 3) ультразвуковое исследование сердца, органов брюшной полости, суставов, брахиоцефальных сосудов — выявляют патологические изменения данных структур (в частности, аномалии и/или пороки развития);
- 4) профиль артериального давления / суточное мониторирование артериального давления — выявляют колебания артериального давления в течении запланированной специалистом длительности обследования;
- 5) электромиография используется для проведения релевантной дифференциальной диагностики (в том числе при наличии периодических параличей);
- 6) магнитно-резонансная томография, рентгеновская компьютерная томография головного и спинного мозга позволяет исключить структурную патологию центральной нервной системы;
- 7) биохимическое исследование крови: содержание белка, глюкозы, билирубина, холестерина, печеночных ферментов, ферментов поджелудочной железы и желудка, С-реактивного белка, основных электролитов. При наличии ишемических изменений в сердце выполняется исследование «кардиотриады» — тропонина, креатинкиназы, миоглобина.
- 8) общий анализ крови и общий анализ мочи для исключения активного инфекционного процесса, дебюта неопластического синдрома (например, острый миелоидный лейкоз).

Отдельным пунктом необходимо выделить генетическое обследование с выявлением гена, кодирующего подтип, характерный для конкретной КК (предпочтение отдается полному геномному секвенированию) [18].

Терапия ИК представляет собой симптоматическое лечение в соответствии с ведущими клиническими проявлениями, с использованием немедикаментозных и медикаментозных методов. К немедикаментозным методам относятся: рационализация режима дня и отдыха, коррекция образа жизни (избегать переутомления и стрессовых ситуаций), диетотерапия и адекватный питьевой режим, лечебная физическая культура, массаж, мануальная и механотерапия, рефлексотерапия, а также применение физиотерапевтических методов [14, 18]. К медикаментозным методам относятся: антиконвульсантная терапия согласно виду каналопатии и/или эпилептических припадков, терапия невропатического болевого синдрома, метаболическая терапия при выявлении ишемических изменений, использование корректоров поведения, коррекция сердечно-сосудистых расстройств — нарушений ритма сердца, изменений артериального давления [14, 18–20].

Новой вехой в лечении ИК является экспериментальная геновая инженерия: модуляция нейронной возбудимости, увеличение экспрессии ряда ингибирующих нейропептидов, управление уровнями экспрессии ионных каналов, использование опто- и хемогенетических методов [7, 11, 18].

На сегодняшний день, используя методы медицинской статистики, можно выделить следующие наиболее изученные эпилептогенные КК (табл. 1) [11, 14–25].

Как следует из данных таблицы 2, ряд калиевых каналопатий имеет строго специфичную и одновременно эффективную противосудорожную терапию. Для подтверждения данного положения приводим клинический случай.

Пациент X., мальчик в возрасте 1 года и 3 мес., поступил в стационар по поводу судорожных припадков, резистентных к проводимой противосудорожной терапии, отставание в психомоторном развитии.

Беременность матери протекала без особенностей, вторые срочные роды, масса тела ребенка при рождении 4410 г, по шкале Апгар — 9/9 баллов. Ведущие показатели перинатального периода были без патологии, однако к концу первого месяца жизни мать стала замечать миоклонии в руках и ногах, носящие распространенный и несимметричный характер, независимые от физиологического состояния и времени суток. Назначен фенобарбитал, который ввиду неэффективности был достаточно быстро заменен на препарат вальпроевой кислоты (депакин). К 3-му месяцу жизни ребенка родители стали отмечать слабые эмоциональные реакции, отставание в психическом и двигательном развитии. В рамках комплексной терапии помимо противосудорожного лечения проводился курс физиотерапевтических процедур, общеукрепляющего массажа и лечебной физкультуры.

К моменту поступления в стационар (в возрасте 15 мес.) у ребенка отмечалось отставание в психомоторном развитии: имелась кратковременная фиксация

**Наиболее изученные эпилептогенные калиевые каналопатии**

| Подтип К <sub>v</sub> канала | Клинические проявления  | Индивидуальная терапия   |
|------------------------------|---|--|
| KCNA1                        | Фокальные и генерализованные эпилептические припадки (включая ранний детский возраст, в том числе в составе эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития), могут быть в сочетании с эпизодической атаксией 1 типа, пароксизмальной кинезиогенной дискинезией, миокимиями, мигренью   | Карбамазепин (при наличии эпизодической атаксии 1 типа)<br>4-аминопиридин<br>Оскарбазепин (при наличии пароксизмальной кинезиогенной дискинезии, мигрени)<br>Ацетазоламид (диакарб)  |
| KCNA2                        | Фокальные и генерализованные эпилептические припадки (включая неонатальный период; может развиваться миоклоническая эпилепсия), эпизоды эпилептического статуса, часть из которых имеют черты электрического статуса в фазе сна без быстрых движений глаз, могут быть в сочетании с атаксией, диффузной гипотонией, тремором, когнитивной дисфункцией, развитием двигательных нарушений (вплоть до тетрапареза) в составе эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития | Оскарбазепин<br>Вальпроаты<br>4-аминопиридин<br>Кетогенная диета<br>При наличии атаксии, диффузной гипотонии, тремора, когнитивной дисфункции возможно применение блокаторов Kv1.2 (молекулярная терапия)  |
| KCNB1                        | Мультифокальные/генерализованные эпилепсии/электrokлинические синдромы в сочетании с расстройствами аутистического спектра, выраженными нарушениями сна у каждого 4-го пациента в составе эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития. Также встречается синдром инфантильных спазмов   | Вальпроаты<br>Леветирацетам<br>Вигабатрин<br>Зонисамид<br>Этосуксимид<br>Карбамазепин<br>Лакосамид<br>Бриварцетам<br>Перампанел<br>Клобазам<br>Ламотриджин<br>Ангиотензин II   |
| KCNC1                        | Прогрессирующая миоклонус-эпилепсия, миоклонические тонико-клонические приступы с атаксией, возможен миоклонический тремор в том числе в составе эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития, эпилепсии с ранним началом (миоклонические абсансы)   | Бензодиазепины (клобазам, клоназепам)<br>Низкомолекулярные активаторы K <sub>v</sub> 3-каналов RE01 (молекулярная терапия)   |
| KCND2                        | Расстройства аутистического спектра с трудно курабельной эпилепсией или эпилепсией височной доли  | Антагонисты miR-324-5p (генная терапия)<br>Сайкосапонин А  |
| KCND3                        | Эпилепсия с началом в детском возрасте (возможен регресс развития) в сочетании с атаксией, когнитивными нарушениями в том числе в составе эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития   | Вальпроаты (препараты имеют высокую эффективность в отношении припадков и низкую в отношении развития)   |
| KCNQ2                        | Самокупирующиеся припадки у новорожденных и детей раннего возраста с нормальным в дальнейшем нервно-психическим развитием (доброкачественная семейная неонатальная эпилепсия) или неонатальная эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития с паттерном «вспышка–угнетение» на ЭЭГ или инфантильные спазмы, может быть гипервозбудимость периферических нервов (миокимия)  | Ретигабин (рекомендуется избегать препаратов, открывающих K <sup>+</sup> -каналы при инфантильных спазмах)<br>Карбамазепин<br>Каннабидиол<br>Низкомолекулярные агонисты K <sub>v</sub> 7.2 SCR2682 (молекулярная терапия)  |
| KCNQ3                        | Самокупирующиеся припадки у новорожденных и детей раннего возраста или эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития с началом в неонатальном периоде (в том числе с наличием электрического статуса в фазе сна без быстрых движений глаз), могут быть выраженные нарушения развития: речь отсутствует, имеются клинические проявления расстройств аутистического спектра   | Ретигабин (при эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития)<br>Карбамазепин (при самокупирующихся припадках новорожденных и детей раннего возраста)<br>Каннабидиол<br>Селективные низкомолекулярные активаторы K <sub>v</sub> 7.3 QRL-101 (молекулярная терапия) |
| KCNQ5                        | Синдром инфантильных спазмов, фокальные припадки (могут быть с интеллектуальным дефицитом), абсансы в составе эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития или идиопатические генерализованные эпилепсии (абсансы/ювенильная миоклоническая/изолированные генерализованные тонико-клонические припадки)  | Возможная эффективность габапентина и ретигабина   |
| KCNV2                        | Эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития, фебрильные приступы, афебрильные фокальные припадки  | Возможная эффективность вальпроатов и карбамазепина.   |
| KCHN1                        | Различные фенотипы эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития, фокальная/генерализованная эпилепсия (в том числе с дебютом в раннем детском возрасте). Характерны расстройства аутистического спектра, синдромы Барайцера–Уинтера, Циммермана–Лабанда  | Руфинамид (однако может быть аггравация на прием)<br>Бензодиазепины<br>Фенитонин<br>Вальпроаты   |
| KCNH5                        | Генерализованные тонико-клонические, гемиклонические припадки, спектр нарушений эпилептического статуса во время сна, расстройства аутистического спектра.  | Вальпроаты<br>Тербуталин   |

Table 1

**Most studied epileptogenic potassium channelopathies with leading approaches to anticonvulsant therapy**

| <b>K<sub>v</sub> channel subunit</b> | <b>Clinical manifestations</b>   | <b>Individual therapy</b>  |
|--------------------------------------|--|--|
| KCNA1                                | Focal and generalized seizures (considering onset in early childhood; including as a part of developmental/epileptic encephalopathy), may be accompanied by episodic ataxia type 1, paroxysmal kinesigenic dyskinesia, myokymia, migraine  | Carbamazepine (in the presence of episodic ataxia type 1)<br>4-Aminopyridine<br>Oxcarbazepine (in the presence of paroxysmal kinesigenic dyskinesia, migraine)<br>Acetazolamide (diacarb)  |
| KCNA2                                | Focal and generalized seizures (considering onset in the neonatal period; may develop myoclonic epilepsy), episodes of status epilepticus, some of which display electrographic status features during slow-wave sleep, can be associated with ataxia, diffuse hypotonia, tremor, cognitive dysfunction, and the development of motor disorders (up to tetraparesis) within developmental/epileptic encephalopathy | Oxcarbazepine<br>Valproate<br>4-Aminopyridine<br>Ketogenic diet<br>K <sub>v</sub> 1.2 blockers (molecular therapy) in the presence of ataxia, diffuse hypotonia, tremor, and cognitive dysfunction                                 |
| KCNB1                                | Multifocal/generalized epilepsies/electroclinical syndromes in combination with autism spectrum disorders, with pronounced sleep disturbances present in every fourth patient within developmental/epileptic encephalopathy. Also seen is infantile spasms syndrome.   | Valproate<br>Levetiracetam<br>Vigabatrin<br>Zonisamide<br>Ethosuximide<br>Carbamazepine<br>Lacosamide<br>Brivaracetam<br>Perampanel<br>Clobazam<br>Lamotrigine<br>Angiotensin II   |
| KCNC1                                | Progressive myoclonus epilepsy, myoclonic tonic-clonic seizures with ataxia, possible myoclonic tremor including as a part of developmental/epileptic encephalopathy, early onset epilepsy (myoclonic absences)  | Benzodiazepines (clobazam, clonazepam)<br>Small molecule Kv3-activators RE01 (molecular therapy)   |
| KCND2                                | Autistic spectrum disorder with intractable epilepsy or temporal lobe epilepsy   | Antagonists of miR-324-5p (gene therapy)<br>Saikosaponin A   |
| KCND3                                | Epilepsy with onset in childhood (possible developmental regression) in combination with ataxia, cognitive impairments including as part of developmental/epileptic encephalopathy   | Valproate (drugs have high effectiveness against seizures and low against development)   |
| KCNQ2                                | Self-limiting seizures in newborns and early childhood with normal neuropsychological development (benign familial neonatal epilepsy) or neonatal developmental/epileptic encephalopathy with a burst-suppression pattern on EEG or infantile spasms, may be peripheral nerve hyperexcitability (myokymia)   | Retigabine (recommended to avoid drugs that open K <sup>+</sup> channels in infantile spasms)<br>Carbamazepine<br>Cannabidiol<br>Small molecule K <sub>v</sub> 7.2-agonists SCR2682 (molecular therapy)                            |
| KCNQ3                                | Self-fulfilling seizures in newborns and early childhood or developmental/epileptic encephalopathy with onset in the neonatal period (including electrographic status during slow-wave sleep) may be associated with developmental impairments: speech is absent, there are clinical features of autistic spectrum disorders   | Retigabine (for developmental/epileptic encephalopathy)<br>Carbamazepine (for self-fulfilling seizures in newborns and early childhood)<br>Cannabidiol<br>Selective channel K <sub>v</sub> 7.3-openers QRL-101 (molecular therapy) |
| KCNQ5                                | Absences/juvenile myoclonic epilepsy/focal seizures<br>Infantile spasms syndrome, focal seizures (may be associated with intellectual disability), absences as part of developmental/epileptic encephalopathy or idiopathic generalized epilepsies (absences/juvenile myoclonic/isolated generalized tonic-clonic seizures)  | Possible effectiveness of gabapentin, retigabine   |
| KCNV2                                | Developmental/epileptic encephalopathy, febrile seizures, afebrile focal seizures  | Possible effectiveness of carbamazepine, valproate   |
| KCHN1                                | Different phenotypes of developmental/epileptic encephalopathy, focal and generalized epilepsy (considering onset in early childhood). Autistic spectrum disorders, Baraitser–Winter syndrome, Zimmermann–Laband syndrome  | Rufinamide (although there may be aggregation on intake)<br>Benzodiazepine<br>Phenytoin<br>Valproate   |
| KCNH5                                | Generalised tonic-clonic seizures, hemiclonic seizures, a spectrum of epileptic status during sleep, autistic spectrum disorder  | Valproate<br>Terbutaline   |

взгляда на лице родителей, движущейся игрушке, при этом желая потянуться к ней мальчик не проявлял. Редкая улыбка, часто ситуационно необусловленная. Ребенок мог поворачиваться на живот и на спину, становиться на четвереньки, садиться в позу «русалки», однако навыка сесть и удерживать себя

в вертикальном положении без помощи рук не было. Также ребенок самостоятельно не вставал и не ходил. Мышечный тонус конечностей соответствовал физиологическому, сухожильные и периостальные рефлексы симметричны. Отмечался непостоянный симптом Бабинского с двух сторон. При осмотре

наблюдались судорожные припадки в виде сгиба-тельных спазмов и миоклоний серийного характера, во время которых ребенок замедлял или останавливал свою активность, но без признаков потери сознания.

Лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический профиль, уровни тиреоидных гормонов) не показали отклонений от возрастных нормативов. МРТ головного мозга, проведенная по эпилептическому протоколу, не выявила патологических изменений, которые могли бы быть причиной эпилепсии. При проведении УЗИ сердца выявлена малая аномалия развития сердца: дополнительная хорда левого желудочка; а при УЗИ органов брюшной полости обнаружены признаки правосторонней каликоэктазии. При электроэнцефалографии зарегистрированы частые разряды эпилептической активности по типу «острая-медленная» волна длительностью до 5 секунд.

В связи с выраженной задержкой моторного и психического развития, наличием припадков в виде миоклоний и инфантильных спазмов, а также отсутствием указаний в анамнезе и при обследовании на возможные причины этих нарушений, выполнено генетическое исследование, по результатам которого была выявлена мутация с.2290G > A в экзоне 2 гена *KCNB1*. Обследование родителей на носительство этого гена по Сэнгеру не выявило этой патологии, что указало на характер мутации у пациента *de novo*. Поставлен диагноз: эпилепсия с наличием эпилептических спазмов, миоклоний, фокальных припадков с остановкой деятельности, нарушением двигательного и психоречевого развития (эпилептическая энцефалопатия развития). Малая аномалия развития сердца: дополнительная хорда левого желудочка. Правосторонняя каликоэктазия.

Проведена замена депакина на леветирацетам (препарат выбора при мутации гена *KCNB1*). Стартовая дозировка составила 20 мг/кг/сутки, клиническая ремиссия была достигнута на дозе 60 мг/кг/сутки. После прекращения припадков у ребенка улучшился психомоторный статус — увеличились периоды концентрации внимания, улучшилась эмоциональная реакция на родителей, появились элементы лепета, он стал более устойчив при попытке вертикализации, однако эти изменения не носили выраженного характера.

**Заключение.** Ионные каналопатии являются результатом нарушения или изменения регуляции белков ионных каналов вследствие наследственных или приобретенных изменений; проявляются психоневрологическими, кардиологическими и гастроэнтерологическими расстройствами; характерны неспецифические изменения в рутинных лабораторных и инструментальных обследованиях, в ряде случаев требуют применения строго специфической медикаментозной терапии. При наличии комбинаций эпилепсии (характер припадков не является принципиальным), когнитивно-поведенческих нарушений,

а также соматических расстройств прежде всего с вовлечением сердечно-сосудистой и гастроэнтерологической систем, необходимо использовать методы генетического тестирования (варианты экзомного и полногеномного секвенирования). Лечение эпилептических нарушений при ионных каналопатиях должно определяться не только общепринятой стратегией по отношению к виду и типу припадков, но и в соответствии с выявленным генетическим дефектом.

**Согласие на обработку данных:** получено письменное согласие законных представителей на обработку персональных данных с последующим опубликованием в медицинском издании.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kim J-B Channelopathies. *Korean J. Pediatr.* 2014;57(1):1–18. doi: 10.3345/kjp.2014.57.1.1
2. Catterall WA. Ion Channel Voltage Sensors: Structure, Function, and Pathophysiology. *Neuron.* 2010;67(6):915–928. doi: 10.1016/j.neuron.2010.08.021
3. Kumar D, Ambasta RK, Kumar P. Mutational Consequences of Aberrant Ion Channels in Neurological Disorders. *J. Membr. Biol.* 2014;247(11):1083–1127. doi: 10.1007/s00232-014-9716-2
4. Kullmann DM. Neurological Channelopathies. *Annu. Rev. Neurosci.* 2010;33:151–172. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153122
5. Kessi M, Chen B, Peng J, Yan F, Yang L, Yin F. Calcium channelopathies and intellectual disability: a systematic review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021;16(1):219. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01850-0>
6. Rivolta I, Binda A, Masi A, DiFrancesco JC. Cardiac and neuronal HCN channelopathies. *Pflugers Arch.* 2020;472(7):931–951. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02384-3>
7. Terragni B, Scalmani P, Franceschetti S, Cestele S, Mantegazza M. Post-translational dysfunctions in channelopathies of the nervous system. *Neuropharmacology.* 2018;132:31–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.05.028>
8. Марахонов АВ, Вареников ГГ, Скоблов МЮ. Натриевые каналопатии: от молекулярной физиологии до медицинской генетики. *Генетика.* 2018;54(1):53–66. doi: 10.7868/S0016675818010095  
Marakhonov AV, Varenikov GG, Skoblov MYu. Sodium Channelopathies: From Molecular Physiology towards Medical Genetics. *Russian Journal of Genetics.* 2018;54(1):53–66. doi: 10.7868/S0016675818010095. (Russian).
9. Poroca DR, Pelis RM, Chappe VM. CIC Channels and Transporters: Structure, Physiological Functions, and Implications in Human Chloride Channelopathies. *Front. Pharmacol.* 2017;8:151. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00151>
10. Jurkat-Rott K, Lerche H, Weber Y, Lehmann-Horn F. Hereditary channelopathies in neurology. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010;686:305–334. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8\_18
11. Allen N. M, Weckhuysen S, Gorman K, King MD, Lerche H. Genetic potassium channel-associated epilepsies: Clinical review of the Kv family. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2020;24:105–116. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.002
12. Харибегашвили АС, Евтушенко СК, Иванова МФ. О возможных новых нейрохимических механизмах патогенеза эпилепсии. *Международный неврологический журнал.* 2017;88(2):11–15. doi: 10.22141/2224-0713.2.88.2017.100192

- Kharibegashvili AS, Yevtushenko SK, Ivanova MF. Possible new neurochemical mechanisms of epilepsy. *The International Neurological Journal (Meždunarodnyj neurološkički žurnal)*. 2017;88(2):11–15. doi: 10.22141/2224-0713.2.88.2017.100192. (Russian).
13. Gambardella A, Labate A. The role of calcium channel mutations in human epilepsy. *Prog. Brain Res.* 2014;213:87–96. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63326-2.00004-1>
  14. Cornet M-C, Cilio MR. Genetics of neonatal-onset epilepsies. *Handb. Clin. Neurol.* 2019;162:415–433. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00020-5>
  15. Мельников КН, Вислобоков АИ., Колпакова МЭ, Борисова ВА, Игнатов ЮД. Калиевые ионные каналы клеточных мембран. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2009;7(1):3–27. <https://cyberleninka.ru/article/n/kalievye-ionnye-kanaly-kletocnyh-membran?ysclid=m9adbrj3k5365934343>.  
Mel'nikov KN, Vislobokov AI, Kolpakova ME, Borisova VA, Ignatov Yu.D. Potassium of ionic channels of cellular membranes. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2009;7(1):3–27. (Russian). <https://cyberleninka.ru/article/n/kalievye-ionnye-kanaly-kletocnyh-membran?ysclid=m9adbrj3k5365934343>.
  16. D'Adamo MC, Liantonio A, Rolland J-F, Pessia M, Imbrici P. Kv1.1 Channelopathies: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(8):2935. <https://doi.org/10.3390/ijms21082935>
  17. Vivekanandam V, Männikkö R, Matthews E, Hanna MG. Improving genetic diagnostics of skeletal muscle channelopathies. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2020;20(7):725–736. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1782195>
  18. Wykes RC, Lignani G. Gene therapy and editing: Novel potential treatments for neuronal channelopathies. *Neuropharmacology.* 2018;132:108–117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.05.029>
  19. De Kovel CGF, Syrbe S, Brilstra EH, Verbeek N, Kerr B, Dubbs H, Bayat A, Desai S, Naidu S, Srivastava S, Cagaylan H, Yis U, Saunders C, Rook M, Plugge S, Muhle H, Afawi Z, Klein K-M, Jayaraman V, Rajagopalan R, Goldberg E, Marsh E, Kessler S, Bergqvist C, Conlin LK, Krok BL, Thiffault I, Pendziwiat M, Helbig I, Polster T, Borggraefe I, Lemke JR, Van den Boogaardt M-J, Møller RS, Koeleman BPC. Neurodevelopmental Disorders Caused by De Novo Variants in KCNB1 Genotypes and Phenotypes. *JAMA Neurol.* 2017;74(10):1228–1236. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1714
  20. Bar C, Barcia G, Jennesson M, Le Guyader G, Schneider A, Mignot C, Lesca G, Breuillard D, Montomoli M, Keren B, Doummar D, Billette de Villemeur T, Afenjar A, Marey I, Gerard M, Isnard H, Poisson A, Dupont S, Berquin P, Meyer P, Genevieve D, De Saint Martin A, El Chehadeh S, Chelly J, Guët A, Scalais E, Dorison N, Myers CT, Mefford HC, Howell KB, Marini C, Freeman JL, Nica A, Terrone G, Sekhara T, Lebre A-S, Odent S, Sadleir LG, Munnich A, Guerrini R, Scheffer IE, Kabashi E, Nabbout R. Expanding the genetic and phenotypic relevance of KCNB1 variants in developmental and epileptic encephalopathies: 27 new patients and overview of the literature. *Human Mutation.* 2019;1–12. <https://doi.org/10.1002/humu.23915>
  21. Krüger J, Lerche H. Retigabine and gabapentin restore channel function and neuronal firing in a cellular model of an epilepsy-associated dominant-negative *KCNQ5* variant. *Neuropharmacology.* 2024;250:109892. doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.109892
  22. Púa-Torrejón RC, González-Alguacil E, Soto-Insuga V, Moreno-Cantero T, Ortiz-Cabrera NV, Pérez-Poyato MS, Falcó-Rojas MLR, García-Peñas JJ. Variabilidad de la expresión clínica de la encefalopatía KCNB1. *Rev. Neurol.* 2021;73(12):403–408. doi: 10.33588/rn.7312.2021267
  23. Zheng Y, Chen J. Voltage-gated potassium channels and genetic epilepsy. *Front. Neurol.* 2024;15:1466075. doi: 10.3389/fneur.2024.1466075
  24. Munch AS, Saljic A, Boddum K, Grunnet M, Hougaard C, Jespersen T. Pharmacological rescue of mutated Kv3.1 ion-channel linked to progressive myoclonus epilepsies. *Eur. J. Pharmacol.* 2018;833:255–262. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.06.015
  25. Al-Eitan LN, Al-Dalalah IM, Elshammari AK, Khreisat WH, Almasri AY. The Impact of Potassium Channel Gene Polymorphisms on Antiepileptic Drug Responsiveness in Arab Patients with Epilepsy. *J. Pers. Med.* 2018;8(4):37. doi: 10.3390/jpm8040037

Поступила 26.02.2025  
Принята к печати 25.04.2025