

## Клинико-генетические особенности пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *CDKL5*

Е.Л. Дадали<sup>1,2</sup>, И.А. Акимова<sup>1</sup>, Ф.А. Коновалов<sup>3</sup>, П.А. Шаталов<sup>4</sup>, А.Ю. Красненко<sup>4</sup>,  
В.В. Стрельников<sup>1</sup>, М.А. Амплеева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5;

<sup>4</sup>ООО «Генотек»; Россия, 105120 Москва, Наставнический переулок, 17, стр. 1

**Контакты:** Ирина Алексеевна Акимова [akimova@med-gen.ru](mailto:akimova@med-gen.ru)

Ранние эпилептические энцефалопатии (РЭЭ) — группа заболеваний, характеризующихся фармакорезистентными эпилептическими приступами, манифестирующими в грудном возрасте и приводящими к задержке психомоторного развития. Наиболее распространенный генетический вариант с X-сцепленным доминантным наследованием — РЭЭ 2-го типа, обусловленная мутациями в гене *CDKL5*.

В данной работе оценена частота встречаемости данного типа РЭЭ в выборке российских пациентов ( $n = 148$ ) с эпилептическими приступами, манифестирующими в грудном возрасте, и проведен анализ клинико-генетических характеристик. При проведении секвенирования экзона всем пациентам выборки у 15 (10 %) больных в возрасте от 2 мес до 5 лет обнаружены мутации в гене *CDKL5*, что дало основание диагностировать РЭЭ 2-го типа.

Полученные нами результаты проведения клинико-генетических корреляций позволяют предположить, что тяжесть клинических проявлений РЭЭ 2-го типа определяется в основном локализацией мутации и ее влиянием на функцию белкового продукта гена. Это позволяет совершенствовать представления об этиопатогенезе РЭЭ 2-го типа и прогнозировать тяжесть течения заболевания у пациентов с различными аллельными вариантами.

**Ключевые слова:** ранняя эпилептическая энцефалопатия, эпилептические приступы, *CDKL5*

**Для цитирования:** Дадали Е.Л., Акимова И.А., Коновалов Ф.А. и др. Клинико-генетические особенности пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *CDKL5*. Русский журнал детской неврологии 2019;14(3):28–36.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-28-36

### CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TYPE 2 EARLY INFANTILE EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY CAUSED BY *CDKL5* GENE MUTATIONS

E.L. Dadali<sup>1,2</sup>, I.A. Akimova<sup>1</sup>, F.A. Kononov<sup>3</sup>, P.A. Shatalov<sup>4</sup>, A. Yu. Krasnenko<sup>4</sup>,  
V.V. Strelnikov<sup>1</sup>, M.A. Ampleeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Genetic Research Center named after acad. N.P. Bochkov; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>Genomed LLC; 8/5 Podolskoe Shosse, Moscow 115093, Russia;

<sup>4</sup>Genotek LLC; 17/1 Nastavnicheskij Per., Moscow 105120, Russia

Early infantile epileptic encephalopathies (EIEE) are a group of disorders characterized by pharmacoresistant epileptic seizures manifesting in infancy and leading to psychomotor retardation. The most common genetic variant with X-linked dominant inheritance is type 2 EIEE associated with *CDKL5* gene mutations.

We evaluated the prevalence of this type of EIEE among Russian patients ( $n = 148$ ) with epileptic seizures manifesting in infancy and analyzed their clinical and genetic characteristics. We performed exome sequencing for all patients; 15 (10 %) of them (aged between 2 months and 5 years) were found to have *CDKL5* gene mutations and were, therefore, diagnosed with type 2 EIEE.

The results of correlation analysis suggest that the severity of clinical manifestations of type 2 EIEE is largely determined by the location of mutations affecting the function of the protein encoded by this gene. This is important to ensure better understanding of type 2 EIEE etiology and predict its severity in patients with different allelic variants.

**Key words:** early infantile epileptic encephalopathy, epileptic seizures, *CDKL5*

**For citation:** Dadali E.L., Akimova I.A., Konovalov F.A. et al. Clinical and genetic characteristics of patients with type 2 early infantile epileptic encephalopathy caused by *CDKL5* gene mutations. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(3):28–36.

## Введение

Моногенные варианты ранних эпилептических энцефалопатий (РЭЭ) — группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся полиморфными фармакорезистентными эпилептическими приступами, манифестирующими в грудном возрасте и приводящими к задержке психомоторного развития. К настоящему времени идентифицировано 65 генов, мутации в которых приводят к развитию РЭЭ. Наибольшее количество генетических вариантов наследуются аутосомно-доминантно (48 %) и аутосомно-рецессивно (42 %). Лишь 7 (10 %) из них обусловлены мутациями в генах, картированных на X-хромосоме (из них по 3 варианта наследуются X-сцепленно рецессивно и X-сцепленно доминантно, и 1 вариант имеет специфический X-сцепленный тип наследования, ограниченный женским полом). Наиболее распространенный генетический вариант с X-сцепленным доминантным наследованием — РЭЭ 2-го типа, обусловленная мутациями в гене *CDKL5*, состоящем из 23 экзонов.

Ген был впервые картирован в области хромосомы Xp22.3 М. Montini и соавт. в 1998 г. Однако идентификация мутаций в данном гене была проведена лишь в 2004 г. 2 независимыми группами исследователей у больных женского пола с наличием сбалансированных транслокаций и вовлечением локуса гена на X-хромосоме. У всех пациенток выявлялась гипсаритмия на электроэнцефалограмме, а клинические проявления включали инфантильные спазмы, задержку психомоторного и речевого развития [7, 15, 16]. Продукт гена — циклинзависимая протеинкиназа 5-го типа — широко экспрессируется в мозге и принимает участие в формировании структур нервной системы в эмбриональном периоде. К настоящему времени в литературе описано более 200 пациентов с мутациями в гене *CDKL5* и определен спектр клинических симптомов: дебют эпилептических приступов в возрасте до 6 мес, микроцефалия, отсутствие зрительного контакта, стереотипии в кистях, маленькие кисти и стопы, атрофия коры головного мозга, нарушения сна, грубая задержка психомоторного развития и отсутствие речи [2]. Наличие сходства клинических проявлений у пациентов с мутациями в гене *CDKL5* и с синдромом Ретта позволило L.S. Weaving и соавт. в 2004 г. предложить обозначать данный синдром как атипичный синдром Ретта [16]. Однако в соответствии с общепринятой классификацией в каталоге OMIM данный синдром обозначен как РЭЭ 2-го типа. Объяснение сходства клинических проявлений РЭЭ

2-го типа и синдрома Ретта удалось получить в результате изучения этиопатогенетических механизмов этих заболеваний. Показано, что продукт гена *CDKL5*, являясь ферментом, участвует в фосфорилировании белкового продукта гена *MECP2*, ответственного за возникновение синдрома Ретта.

На протяжении длительного времени мутации в гене *CDKL5* были описаны только у больных женского пола, и существовало мнение о том, что эмбрионы мужского пола с мутациями в этом гене элиминируются в пренатальном периоде. Первое описание пациента мужского пола с мутациями в гене *CDKL5* было представлено М. Elia и соавт. в 2008 г.: авторы сообщили о 8 неродственных мальчиках с выраженными симптомами РЭЭ и сделали предположение о существовании более выраженных клинических проявлений заболевания у лиц мужского пола [5]. Увеличение числа наблюдений больных мужского пола с РЭЭ 2-го типа позволило получить противоречивые данные. Так, по мнению J.S. Liang и соавт. [10], выраженность клинических проявлений у лиц обоих полов одинакова, в то время как данные, полученные S. Lilles и соавт. [11], свидетельствуют в пользу большей выраженности клинических проявлений у пациентов мужского пола.

К настоящему времени в гене *CDKL5* описано 255 нуклеотидных замен, 164 из которых классифицируются как патогенные или вероятно патогенные. Известно, что одним из способов установления патогенности нуклеотидной замены является обнаружение ее у нескольких больных со сходными клиническими симптомами, что обуславливает актуальность описания вновь выявленных случаев с ранее идентифицированными нуклеотидными заменами. Наряду с этим существенное значение в совершенствовании представлений об этиопатогенезе наследственных заболеваний имеют сообщения об особенностях клинических проявлений у больных с вновь выявленными мутациями в том или ином гене.

**Целью** настоящего исследования является оценка частоты встречаемости РЭЭ 2-го типа в выборке российских пациентов с эпилептическими приступами, манифестирующими в грудном возрасте, и анализ клинико-генетических характеристик больных с ранее не описанными и идентифицированными мутациями в гене *CDKL5*.

## Материалы и методы

Выборка пациентов с ранними эпилептическими энцефалопатиями включала 148 детей (65 мальчиков и 81 девочка) в возрасте от 4 мес до 15 лет. Всем

больным проводили неврологический осмотр по стандартной методике.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг осуществляли в соответствии с международной системой «10–20» с использованием электродных шапок или чашечковых электродов, которые крепили с помощью коллодиевого клея. В соответствии с международной классификацией электроэнцефалографических паттернов интериктальная эпилептиформная активность была разделена на регионарную, мультирегионарную, латерализованную и генерализованную. Магнитно-резонансную томографию головного мозга проводили на аппаратах с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Т, в ряде случаев — по эпилептологическому протоколу [4].

Секвенирование экзона выполняли на секвенаторе Illumina NextSeq 500 (Illumina, США) со средним покрытием не менее 70–100х с применением панели, включающей гены, мутации в которых ответственны за возникновение заболеваний и синдромов, сопровождающихся эпилептическими приступами. Патогенность выявленных нуклеотидных замен оценивали согласно рекомендациям American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), в том числе с использованием контрольных выборок («1000 геномов», ESP6500 и ExAC), программ прогнозирования и специализированных баз данных, и подтверждали секвенированием по Сэнгеру ДНК больных и их родителей [14]. Все замены в гене *CDKL5* обозначены по транскрипту NM\_003159.2.

### Результаты и обсуждение

В результате проведения секвенирования экзона группе больных с эпилептическими приступами нами выявлено 148 пациентов с различными генетическими вариантами РЭЭ. У 15 (10 %) больных в возрасте от 2 мес до 5 лет обнаружены мутации в гене *CDKL5*, что дало основание диагностировать РЭЭ 2-го типа. Сходные данные о доле РЭЭ 2-го типа в структуре этой группы заболеваний были получены J.R. Lemke и соавт. в 2015 г., которые, анализируя данные базы HGMD, обнаружили, что мутации в гене *CDKL5* выявлены у 11 % больных в группе моногенных РЭЭ [9].

Клинико-генетические характеристики выявленных нами больных с РЭЭ 2-го типа суммированы в таблице.

У наблюдаемых нами больных первые приступы возникали без видимой причины в возрастном диапазоне от 2 сут до 6 мес жизни, что согласуется с данными литературы и, по мнению ряда авторов, позволяет отличить РЭЭ 2-го типа от синдрома Ретта, при котором эпилептические приступы возникают в более позднем возрасте [1]. Характер первых эпилептических приступов варьировал у отдельных больных, однако по мере прогрессирования заболевания у всех

пациентов отмечались полиморфные приступы. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, наблюдавших полиморфные приступы у больных с мутациями в гене *CDKL5* [16].

Увеличение частоты и интенсивности эпилептических приступов приводило к выраженной задержке темпов моторного и психоречевого развития, у больных отсутствовал зрительный контакт, не формировались экспрессивная речь, навыки опрятности и самообслуживания. У 13 из 15 пациентов наблюдалась диффузная мышечная гипотония, которая, по мнению большинства авторов, является одним из патогномичных признаков РЭЭ 2-го типа. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга у 9 пациентов значимых структурных аномалий выявлено не было. Лишь у 6 пациентов обнаружены неспецифические атрофические изменения вещества головного мозга, затрагивающие преимущественно лобные и височные доли.

Интересно отметить, что у 1 наблюдаемой нами больной с ранее описанной мутацией в гене *CDKL5* (р. Arg970Ter, с. 2908C>T) клиническая картина характеризовалась только интеллектуальным дефицитом при отсутствии эпилептических приступов и эпилептиформной активности по результатам видеоэлектроэнцефалографического мониторинга. Сходные данные были получены S. Fehr и соавт. в 2016 г.: в выборке из 192 пациентов авторы выявили 3 больных женского пола (2 %), у которых эпилептических приступов в течение жизни не наблюдалось [6].

Таким образом, при проведении секвенирования экзона нового поколения нами выявлено 15 мутаций в гене *CDKL5*, 2 из которых были описаны ранее, а 13 выявлены впервые. Клиническая картина заболевания у ребенка с описанной ранее мутацией (р. Arg178Trp, с. 532C>T) в гене *CDKL5* была сходна с таковой у пациента с той же мутацией, описанной C. Nemos и соавт. в 2009 г. Как и у нашего больного, у наблюдаемого данными авторами ребенка отмечались фармакорезистентные эпилептические приступы, возникшие в первые месяцы жизни и сопровождавшиеся выраженной задержкой психомоторного развития [12]. Другая ранее описанная мутация (р. Arg970Ter, с. 2908C>T), выявленная ранее у 14-летней пациентки с Ретт-подобным фенотипом и эпилептическими приступами, хорошо поддающимися фармакотерапии, также обнаружена у нашей пациентки в возрасте 7 мес, у которой эпилептические приступы отсутствовали, однако также имел место Ретт-подобный фенотип в виде микроцефалии, задержки психомоторного развития, маленьких кистей и стоп [13]. Как и наши коллеги, мы считаем, что такие умеренные проявления заболевания связаны с тем, что мутация нарушает аминокислотную последовательность в самом конце гена и не оказывает выраженного влияния на функционирование белка.

Клинико-генетические характеристики наблюдаемых нами пациентов с мутацией в гене CDKL5  
Clinical and genetic characteristics of patients with CDKL5 gene mutations

Пациент Patient	Пол Gender	Мутация Mutation	Возраст на момент осмотра Age at examination	Перинаталь- ный анамнез отягощен Perinatal disorders	Дебют Onset	Семiotика приступов на момент дебюта Type of seizures at onset	Степень задержки психомо- торного развития Grade of psychomotor retardation	Магнитно- резонансная томография головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Микро- цефалия Microcephaly
1	Женский Female	Не описана, с.64+1G>C Not described, c.64+1G>C	3 года 3 years	+	2-е сутки жизни 2nd day of life	Абсансы Absence seizures	+++	Гипоплазия правой височной доли Hypoplasia of the right temporal lobe	+++
2	Женский Female	Не описана, p.Gly22Ala, с.65G>C Not described, p.Gly22Ala, c.65G>C	5 мес 5 months	+	2-е сутки жизни 2nd day of life	Инфантильные спазмы Infantile spasms	++++	Норма Normal	Нет данных No data
3	Женский Female	Не описана, p.Glu60Gln Not described, p.Glu60Gln	3 года 3 years	—	3 мес 3 months	Тонические Tonic seizures	+++	Норма Normal	Нет данных No data
4	Мужской Male	Не описана, с.349dupT Not described, c.349dupT	8 лет 8 years	—	1,5 мес 1.5 months	Тонические Tonic seizures	+++	Гипоплазия височных долей Hypoplasia of the temporal lobes	+++
5	Женский Female	Не описана, p.Leu141Pro, с.422T>C Not described, p.Leu141Pro, c.422T>C	1 год 1 year	+	4 мес 4 months	Офтальмологи- ческие Ophthalmic seizures	++	Норма Normal	++
6	Мужской Male	Не описана, p.Ala166fs, с.495dupT Not described, p.Ala166fs, c.495dupT	2 года 2 years	+	4 мес 4 months	Тонико-клони- ческие Tonic-clonic seizures	+++	Норма Normal	Нет данных No data

Продолжение таблицы  
Continuation of table

Пациент Patient	Пол Gender	Мутация Mutation	Возраст на момент осмотра Age at examination	Перинаталь- ный анамнез отягощен Perinatal disorders	Дебют Onset	Семiotика приступов на момент дебюта Type of seizures at onset	Степень задержки психомо- торного развития Grade of psychomotor retardation	Магнитно- резонансная томография головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Микро- цефалия Microcephaly
7	Мужской Male	Описана, p.Arg178Trp, с.532C>T Described, p.Arg178Trp, с.532C>T	1 год 1 year	—	1 мес 1 month	Тонические Tonic seizures	+++	Диффузная кортикальная субатрофия Diffuse cortical subatrophy	—
8	Мужской Male	Не описана, с.744+1G>A Not described, с.744+1G>A	5 мес 5 months	+	2 мес 2 months	Миоклонии Myoclonic seizures	++	Гипоплазия лобных и височных долей, а также мозолистого тела Hypoplasia of the frontal and temporal lobes and corpus callosum	Нет данных No data
9	Женский Female	Не описана, p.Lys496Ter, с.1486A>T Not described, p.Lys496Ter, с.1486A>T	2 года 2 years	+	1 мес 1 month	Миоклонии Myoclonic seizures	+	Норма Normal	—
10	Женский Female	Не описана, p.Arg558fs Not described, p.Arg558fs	1 год 1 year	Нет данных No data	2 мес 2 months	Тонические Tonic seizures	++	Норма Normal	++
11	Женский Female	Не описана, p.Asp618fs Not described, p.Asp618fs	7 мес 7 months	Нет данных No data	6 мес 6 months	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data

Окончание таблицы  
End of table

Пациент Patient	Пол Gender	Мутация Mutation	Возраст на момент осмотра Age at examination	Перинаталь- ный анамнез Perinatal disorders	Дебют Onset	Семiotика приступов на момент дебюта Type of seizures at onset	Степень задержки психомо- торного развития Grade of psychomotor retardation	Магнитно- резонансная томография головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Микро- цефалия Microcephaly
12	Женский Female	Не описана, p. His728Metfs, с.2182delC Not described, p. His728Metfs, с.2182delC	2 года 2 years	+	2-я неделя жизни 2 weeks	Нет данных No data	++	Норма Normal	Нет данных No data
13	Женский Female	Не описана, p. Lys785fs, с.2355_2358delGAAA Not described, p. Lys785fs, с.2355_2358delGAAA	2 года 2 years	+	1 мес 1 month	Тонические Tonic seizures	++++	Диффузная кортикальная субатрофия Diffuse cortical subatrophy	+
14	Женский Female	Не описана, p. Gln891fs, с.2673_2682delGGAAACCCGCA Not described, p. Gln891fs, с.2673_2682delGGAAACCCGCA	7 мес 7 months	+	1 мес 1 month	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
15	Женский Female	Описана, p. Arg970Ter, с.2908C>T Described, p. Arg970Ter, с.2908C>T	7 мес 7 months	+	Задержка психомо- торного развития с рожде- ния, но судорог нет Psychomotor retardation from birth buth without seizures	—	+++	Диффузная кортикальная субатрофия Diffuse cortical subatrophy	+++

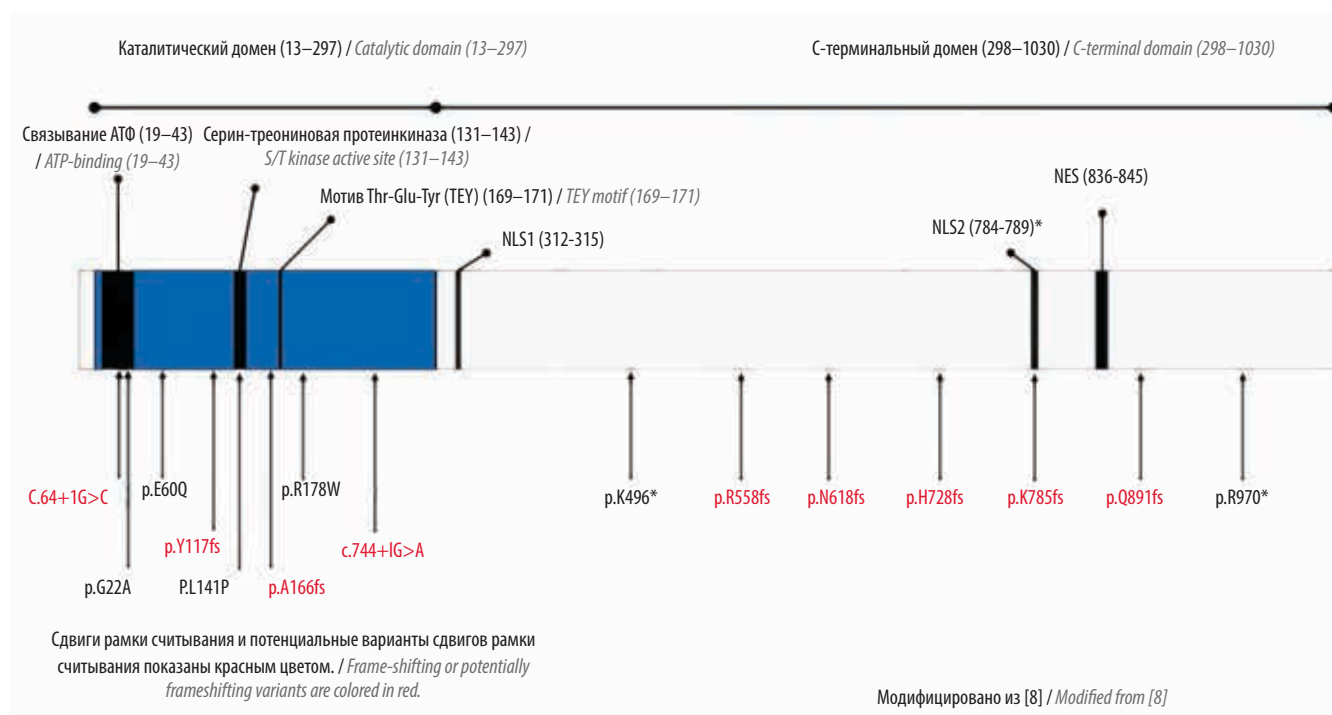


Известно, что белковый продукт гена состоит из 2 доменов: каталитического, включающего 284 аминокислоты, и С-терминального, состоящего из 732 аминокислот [3]. Важно отметить, что в структуре каталитического домена наиболее значимую роль играет АТФ-связывающий регион, который обеспечивает фосфорилирование белкового продукта гена *MECP2*, ответственного за возникновение синдрома Ретта [8, 17]. К настоящему времени показано, что к нарушению структуры и функции 2 белковых доменов приводит примерно равное количество мутаций в гене. Однако в результате проведения клинико-генетического анализа к настоящему времени не показано четкой корреляции между типом и локализацией мутаций в гене и тяжестью клинических проявлений у больных с РЭЭ 2-го типа. Кроме того, выявлено существование значимого внутрисемейного полиморфизма клинических проявлений. Так, L.S. Weaving и соавт. в 2004 г. описали девочек-близнецов с идентичными мутациями в гене *CDKL5* и различной тяжестью клинических проявлений. У одной из них клиническая картина полностью соответствовала классическому течению РЭЭ (раннее начало фармакорезистентных эпилептических приступов, утрата приобретенных навыков, выраженная задержка психомоторного развития), в то время как у другой наблюдались только аутистические черты поведения и умеренная умственная отсталость [16]. Поскольку несбалансированная инактивация X-хромосомы у девочек не обнаружилась, С. Kilstrup-Nielsen

и соавт. предположили, что фенотипические различия могут быть обусловлены влиянием генов-модификаторов, окружающей среды и эпигенетических факторов [8]. Локализация аминокислотных замен в различных белковых доменах, выявленных у наблюдаемых нами больных, представлена на рисунке.

Как видно из рисунка, мутации, выявленные у наших пациентов, приводили к изменению аминокислотной последовательности 2 белковых доменов: 8 — каталитического домена и 7 — С-терминального. Интересно отметить, что у всех больных мужского пола мутации приводили к изменению структуры каталитического домена, в то время как мутации, выявленные у большинства больных женского пола, приводили к нарушению С-терминального домена. У 2 пациенток с мутациями, нарушающими аминокислотную последовательность АТФ-связывающего региона каталитического домена, заболевание дебютировало в 1-е сутки жизни и характеризовалось более тяжелым течением, в том числе по сравнению с больными мужского пола с мутацией, нарушающей функцию того же каталитического домена, но в других его регионах. Нами не выявлено значимых различий в тяжести течения заболевания у лиц мужского и женского пола, что согласуется с результатами, полученными другими авторами.

Для демонстрации особенностей клинических проявлений больных с мутациями, нарушающими аминокислотную последовательность различных доменов, представляем клинико-генетические



Локализация аминокислотных замен в различных белковых доменах, выявленных у наблюдаемых нами пациентов  
Location of amino acid replacements in protein domains identified in our patients

характеристики 2 пациентов женского и мужского пола с мутациями в гене *CDKL5* с нарушениями функций каталитического белкового домена.

### Клинический случай 1

Мальчик, 8 лет, родился от неродственного брака, от 1-й, нормально протекавшей беременности, родов на 38-й неделе экстренным кесаревым сечением в связи с острой гипоксией плода, на 3-и сутки от момента начала схваток. Масса тела при рождении — 3750 г, длина тела — 54 см. Закричал сразу. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. В 1,5 мес впервые возникли тонические эпилептические приступы, плохо поддающиеся терапии. При осмотре отмечены диффузная мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов и выраженная задержка развития: голову не держит, самостоятельно не садится, не ходит, речи нет, взгляд не фиксирует, в руках предметы не удерживает. Кроме того, у ребенка присутствуют микроцефалия, маленькие кисти и стопы и стереотипные движения — высовывает язык, хлопает в ладоши. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена атрофия височных отделов. При проведении электроэнцефалографии отмечена генерализованная эпилептиформная активность.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и магнитно-резонансной томографии предполагалось наличие РЭЭ 2-го типа. Для уточнения диагноза ребенку было проведено секвенирование экзона, в результате которого была выявлена ранее не описанная мутация с.349dupT (р. Tyr117fs), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 117-го кодона гена *CDKL5*. Проведена верификация мутации секвенированием по Сэнгеру, в результате которого наличие мутации было подтверждено. У родителей данной мутации не обнаружено, что свидетельствует о ее происхождении *de novo*.

Выявленная у пробанда нуклеотидная замена в гене *CDKL5* не была ранее описана, что не позволяло однозначно признать ее патогенной. Оценку патогенности мутации проводили согласно рекомендациям ACMG [14]. На основании ее отсутствия в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500, ExAC и данных о том, что она нарушает синтез полноразмерного белка, мутация с.349dupT была отнесена к категории «вероятно патогенная». Отсутствие мутации у родителей пробанда позволило отнести ее к категории «патогенная» и считать ее причиной заболевания у пациента.

### Клинический случай 2

Девочка, 5 мес, родилась от неродственного брака, от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, самостоятельных родов на 41-й неделе с тугим обвитием пуповины вокруг шеи и асфиксией. Масса тела при рождении — 3700 г, длина тела — 57 см. Закричала не сразу. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. На 2-е сутки жизни впервые возникли эпилептические спазмы, плохо

поддающиеся терапии. При осмотре отмечались диффузная мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов и задержка развития: голову не держит, взгляд не фиксирует. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга патологии не выявлено. При проведении электроэнцефалографии отмечалась мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и магнитно-резонансной томографии предполагалось наличие одного из моногенных вариантов РЭЭ. Для уточнения диагноза ребенку было проведено секвенирование экзона, в результате которого была выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация с.65G>C (р. Gly22Ala) в гене *CDKL5*, приводящая к замене аминокислоты в 22-й позиции белка. Проведена верификация мутации секвенированием по Сэнгеру, в результате которого наличие мутации было подтверждено. У родителей данной мутации не обнаружено, что свидетельствует о ее происхождении *de novo*.

Выявленная у пробанда нуклеотидная замена в гене *CDKL5* не была ранее описана, что не позволяло однозначно признать ее патогенной. Оценку патогенности мутации проводили согласно рекомендациям ACMG [14]. На основании ее отсутствия в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500, ExAC и данных о том, что она нарушает синтез полноразмерного белка, мутация с.349dupT была отнесена к категории «вероятно патогенная». Отсутствие мутации у родителей пробанда позволило отнести ее к категории «патогенная» и считать ее причиной заболевания у пациентки.

### Выводы

Ранняя эпилептическая энцефалопатия 2-го типа, обусловленная мутациями в гене *CDKL5*, — один из редких генетических вариантов моногенных эпилепсий с X-сцепленным доминантным типом наследования. В обследованной нами выборке пациентов с РЭЭ, диагностированными с помощью секвенирования нового поколения, доля этого варианта составила 10 %. Из 15 обнаруженных нами мутаций 13 выявлены впервые. Клинические проявления у больных с вновь выявленными мутациями в целом соответствовали таковым у больных с другими мутациями в гене *CDKL5*. Как и большинству исследователей, нам не удалось установить значимых различий в особенностях клинических проявлений у больных мужского и женского пола. Полученные нами результаты проведения клинико — генетических корреляций позволяют предположить, что тяжесть клинических проявлений РЭЭ 2-го типа определяется в основном локализацией мутации и ее влиянием на функцию белкового продукта гена. Так, у 2 пациенток с мутациями в гене *CDKL5*, нарушавшими аминокислотную последовательность АТФ-связывающего региона каталитического домена, заболевание



дебютировало в 1-е сутки жизни тяжелыми фармако-резистентными эпилептическими приступами, сопровождавшимися выраженной задержкой темпов психомоторного развития, тогда как у пациентки с мутацией, приводящей к изменению структуры концевой участка C-терминального домена, отмечалась лишь умеренная задержка темпов моторного и психоречевого развития, а эпилептические приступы отсутствовали.

Таким образом, описание клинико-генетических характеристик пациентов с вновь выявленными мутациями в гене *CDKL5* и оценка влияния этих мутаций на функционирование различных белковых доменов позволяют совершенствовать представления об этиопатогенезе РЭЭ 2-го типа и прогнозировать тяжесть течения заболевания у пациентов с различными аллельными вариантами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bahi-Buisson N., Bienvenu T. *CDKL5*-related disorders: from clinical description to molecular genetics. *Mol Syndromol* 2012;2(3–5):137–52. DOI: 000331333.
2. Bahi-Buisson N., Villeneuve N., Caietta E. et al. Recurrent mutations in the *CDKL5* gene: genotype-phenotype relationships. *Am J Med Genet A* 2012;158A(7):1612–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.35401.
3. Bertani L., Rusconi L., Bolognese F. et al. Functional consequences of mutations in *CDKL5*, an X-linked gene involved in infantile spasms and mental retardation. *J Biol Chem* 2006;281(42):32048–56. DOI: 10.1074/jbc.M606325200.
4. Neuroimaging in epilepsy. Ed. by H. Chugani. Oxford Scholarship, 2010. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195342765.003.0001.
5. Elia M., Falco M., Ferri R. et al. *CDKL5* mutations in boys with severe encephalopathy and early-onset intractable epilepsy. *Neurology* 2008;71:997–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000326592.37105.88.
6. Fehr S., Wong K., Chin R. et al. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the *CDKL5* disorder. *Neurology* 2016;87(21):2206–13. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003352.
7. Kalscheuer V.M., Tao J., Donnelly A. et al. Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2003;72:1401–11. DOI: 10.1086/375538.
8. Kilstrup-Nielsen C., Rusconi L., La Montanara P. et al. What we know and would like to know about *CDKL5* and its involvement in epileptic encephalopathy. *Neural Plast* 2012;2012:728267. DOI: 10.1155/2012/728267.
9. Lemke J.R., Syrbe S. Epileptic encephalopathies in childhood: the role of genetic testing. *Semin Neurol* 2015;35(3):310–22. DOI: 10.1055/s-0035-1552623.
10. Liang J.S., Shimojima K., Takayama R. et al. *CDKL5* alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* 2011;52(10):1835–42. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03174.x.
11. Lilles S., Talvik I., Noormets K. et al. *CDKL5* gene-related epileptic encephalopathy in Estonia: four cases, one novel mutation causing severe phenotype in a boy, and overview of the literature. *Neuropediatrics* 2016;47(6):361–7. DOI: 10.1055/s-0036-1586730.
12. Nemos C., Lambert L., Giuliano F. et al. Mutational spectrum of *CDKL5* in early-onset encephalopathies: a study of a large collection of French patients and review of the literature. *Clin Genet* 2009;76:357–71. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01194.x.
13. Psoni S., Willems P.J., Kanavakis E. et al. A novel p.Arg970X mutation in the last exon of the *CDKL5* gene resulting in late-onset seizure disorder. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(2):188–91. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.03.006.
14. Rehm H.L., Bale S.J., Bayrak-Toydemir P. et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med* 2013;15(9):733–47. DOI: 10.1038/gim.2013.92.
15. Tao J., Van Esch H., Hagedorn-Greiwe M. et al. Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (*CDKL5/STK9*) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75(6):1149–54. DOI: 10.1086/426460.
16. Weaving L.S., Christodoulou J., Williamson S.L. et al. Mutations of *CDKL5* cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75:1079–93. DOI: 10.1086/426462.
17. Williamson S.L., Giudici L., Kilstrup-Nielsen C. et al. A novel transcript of cyclin-dependent kinase-like 5 (*CDKL5*) has an alternative C-terminus and is the predominant transcript in brain. *Hum Genet* 2012;131(2):187–200. DOI: 10.1007/s00439-011-1058-x.

### ORCID авторов/ORCID of authors

Е.Л. Дадали/E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>  
И.А. Акимова/I.A. Akimova: <https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>  
М.А. Амплеева/M.A. Ampleeva: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках государственного задания Минобрнауки России на выполнение научно-исследовательских работ в 2019 г.

**Financing.** The study was performed as part of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia to carry out research work in 2019.

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

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

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

**Статья поступила:** 03.10.2018. **Принята к публикации:** 20.09.2019.

**Article received:** 03.10.2018. **Accepted for publication:** 20.09.2019.