

Генетическая эпилепсия, вызванная мутациями в гене *CDKL5*, как пример эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития: обзор литературы и собственные наблюдения

К.Ю. Мухин^{1, 2}, О.А. Пылаева^{1, 2}, М.Ю. Бобылова^{1, 2}, В.А. Чадаев²

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru; Ольга Анатольевна Пылаева olgapylaeva@yandex.ru

Заболевание, вызванное мутациями в гене *CDKL5* (циклинзависимая киназа 5-го типа (cyclin-dependent kinase 5, CDK5), относится к группе ранних (младенческих) эпилептических энцефалопатий, обусловленных генетическими причинами. В настоящее время заболевание носит название «энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия 2-го типа». Данное заболевание представляет собой сложный симптомокомплекс, который формируется при дефиците или полном отсутствии в организме продукта гена *CDKL5* (фермента серин-треонин киназы). Ген *CDKL5* локализован на X-хромосоме, заболевание имеет X-сцепленный доминантный тип наследования. Авторы представляют обзор современной литературы, посвященный заболеванию, вызванному мутацией в гене *CDKL5* (включая генетические и эпидемиологические аспекты, клинические проявления, особенности течения эпилепсии, принципы диагностики, терапевтические подходы), а также описание собственных наблюдений пациентов с генетическими нарушениями с участием гена *CDKL5*.

Ключевые слова: эпилептическая энцефалопатия, энцефалопатия развития, ранняя эпилептическая энцефалопатия, ген *CDKL5*, эпилепсия, клинические проявления, диагностика, терапия

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Чадаев В.А. Генетическая эпилепсия, вызванная мутациями в гене *CDKL5*, как пример эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития: обзор литературы и собственные наблюдения. Русский журнал детской неврологии 2021;16(1-2):10-41. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-10-41.

Genetic epilepsy caused by *CDKL5* gene mutations as an example of epileptic encephalopathy and developmental encephalopathy: literature review and own observations

K. Yu. Mukhin^{1, 2}, O. A. Pylaeva^{1, 2}, M. Yu. Bobylova^{1, 2}, V. A. Chadaev²

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia

Contacts: Konstantin Yuryevich Mukhin center@epileptologist.ru; Olga Anatolyevna Pylaeva olgapylaeva@yandex.ru

The disease caused by mutations in the *CDKL5* gene (encoding cyclin-dependent kinase 5, CDK5) belongs to the group of early (infantile) epileptic encephalopathies caused by alterations in the genome. Currently, the disease is called "developmental encephalopathy and epileptic encephalopathy type 2". This disorder is a complex combination of symptoms that develop due to deficiency or absence of the *CDKL5* gene product, which is serine/threonine kinase. The *CDKL5* gene is located on X chromosome; the disease has an X-linked dominant inheritance pattern. This literature review summarizes relevant studies analyzing the disease caused by *CDKL5* gene mutations, including its genetic and epidemiological aspects, clinical manifestations, characteristics of epilepsy, principles of diagnosis, and therapeutic approaches. We present a case series of several patients with genetic disorders involving the *CDKL5* gene.

Key words: epileptic encephalopathy, developmental encephalopathy, early epileptic encephalopathy, *CDKL5* gene, epilepsy, clinical manifestations, diagnosis, therapy

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Chadaev V.A. Genetic epilepsy caused by *CDKL5* gene mutations as an example of epileptic encephalopathy and developmental encephalopathy: literature review and own observations. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(1-2):10–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-10-41.

Введение

Заболевание, вызванное мутациями в гене *CDKL5* (циклинзависимая киназа 5-го типа (cyclin-dependent kinase 5, CDK5)), относится к группе ранних эпилептических энцефалопатий (РЭЭ), обусловленных генетическими причинами. Данное заболевание представляет собой сложный симптомокомплекс, который в настоящее время носит название «расстройство, связанное с дефицитом *CDKL5*» (*CDKL5* deficiency disorder, CDD) и формируется при дефиците или полном отсутствии в организме продукта гена *CDKL5* (фермента серин-треонин киназы). Ген *CDKL5* локализован на X-хромосоме, заболевание имеет X-сцепленный доминантный тип наследования.

Расстройство, связанное с дефицитом *CDKL5*, по каталогу генетических заболеваний OMIM (Онлайн-каталог генов и генетических заболеваний человека с менделевским типом наследования — Online Mendelian¹ Inheritance in Man, OMIM[®]) имеет код OMIM 300672 [39]. В настоящее время заболевание в каталоге OMIM носит название «энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия 2-го типа» (developmental and epileptic encephalopathy 2). Ранее заболевание было обозначено как «ранняя младенческая (инфантильная) эпилептическая энцефалопатия 2-го типа» (early infantile epileptic encephalopathies 2, EIEE2). Альтернативные названия (синонимы): инфантильных спазмов синдром, X-сцепленный 2 (ISSX2); вариант синдрома Ретта с инфантильными спазмами; синдром Ретта атипичный, *CDKL5*-связанный. Порядковый номер «2» указывает на то, что эта форма РЭЭ была описана во вторую очередь после заболевания, вызванного мутацией в гене *ARX*. Заболевание, вызванное мутациями в гене *CDKL5*, является также одной из наиболее часто встречающихся форм РЭЭ, особенно у девочек, однако встречается реже, чем синдром Ретта у девочек и синдром Драве.

Энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия как формы ранней эпилептической энцефалопатии

В целом РЭЭ, обусловленные генетическими причинами, представляют собой заболевания, характеризующиеся дебютом на 1-м году жизни с развитием эпилептических приступов, нередко резистентных к антиэпилептическим препаратам (АЭП), и задержкой

развития, в большинстве случаев значительно выраженной.

В настоящее время каталог OMIM насчитывает 89 нозологий в категории «Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия», в том числе 88 типов РЭЭ.

Ранее все эти заболевания были обозначены как РЭЭ с соответствующими номерами, некоторые из них имеют особые синдромальные названия. В дальнейшем при введении термина «энцефалопатия развития» (ЭР) всем формам РЭЭ постепенно было присвоено название «энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия» (ЭР + ЭЭ). Совсем недавно 60 форм относились к категории «ЭР + ЭЭ» и 24 заболевания оставались в категории «ЭЭ». Однако в дальнейшем исследователи пришли к выводу, что все РЭЭ представляют собой прежде всего ЭР, которые также сочетаются с ЭЭ. И несколько синдромов также имеют отдельное название, более известное, чем их обозначение по типу РЭЭ (табл. 1, 2) [39]. Быстрое изменение и расширение представлений об этой группе заболеваний связано со стремительным развитием генетики в настоящее время, дополнением, изменением, совершенствованием знаний в области генетики в целом и генетики заболеваний нервной системы в частности, в том числе и в отношении генетических и хромосомных аномалий, сопровождающихся эпилепсией.

Порядок перечисления генов РЭЭ в таблице 1 связан не с последовательностью описания мутаций в данных генах, а с порядковым номером хромосом, на которых расположены эти гены.

Гены, мутации в которых определяют развитие РЭЭ, расположены на хромосомах:

- хромосома 1: *SZT2*, *ST3GAL3*, *DOCK7*, *KCNA2*, *KCNT2*, *ARV1*, *HNRNPU*, *PARS2*, *CACNA1E* — всего 9;
- хромосома 2: *CAD*, *MDH1*, *UGP2*, *SCN2A*, *SLC25A12*, синдром Драве (*SCN1A*), *SCN3A*, *GLS* — всего 8 форм;
- хромосома 3: *DALRD3*, *UBA5*, *FGF12*, *TRAK1*, *RNF13* — всего 5 форм;
- хромосома 4: *UGDH*, *GUF1*, *GABRB1*, *CPLX1*, *GABRA2* — всего 5 форм;
- хромосома 5: *HCN1*, *GABRA1*, *CYFIP2*, *GABRG2* — всего 4 формы;
- хромосома 6: *CDK19*, *PHACTR1*, *CNPY3* — всего 3 формы;
- хромосома 7: *MDH2*, *YWHAG*, *ADAM22*, *ACTL6B* — всего 4 формы;

*В каталог включены заболевания, наследование которых осуществляется по законам Менделя, — так называемые менделирующие (наследуемые по законам Менделя), или моногенные, или заболевания с менделевским типом наследования.

- хромосома 8: *RHOBTB2* — всего 1 форма;
- хромосома 9: *NTRK2*, *GABBR2*, *FRRS1L*, *STXBPI*, *DNM1*, *SPTAN1*, *KCNT1* — всего 7 форм;
- хромосома 10: мутаций, связанных с РЭЭ, не описано;
- хромосома 11: *SLC25A22*, *DENND5A*, *SLC1A2* — всего 3 формы;
- хромосома 12: *NECAP1*, *GRIN2B*, *SCN8A*, *CUX2* — всего 4 формы;
- хромосома 13: не описано мутаций, связанных с РЭЭ;
- хромосома 14: *PACS2* — всего 1 форма;
- хромосома 15: *GABRB3*, *DMXL2*, *PIGB*, *AP3B2*, *GABRA5* — всего 5 форм;
- хромосома 16: *TBC1D24*, *GNAO1*, *AARS1*, *WWOX*, *PIGQ*, *GOT2* — всего 6 форм;
- хромосома 17: *SLC13A5*, *NEUROD2* — всего 2 формы;
- хромосома 18: мутации не описаны;
- хромосома 19: *CACNA1A*, *SCN1B*, *GRIN2D*, «микроцефалия, эпилептические приступы и задержка развития» (*PNKP*) — всего 4 формы;

- хромосома 20: *ITPA*, *PLCB1*, *SLC12A5*, *KCNB1*, *EEF1A2*, *KCNQ2* — всего 6 форм;
- хромосома 21: *SYNJ1*, *PIGP*, *SIK1* — всего 3 формы;
- хромосома 22: мутации не описаны;
- X-хромосома: *CDKL5*, *ARHGEF9*, *ALG13*, *ARX*, *SMC1A*, *PCDH19*, «синдром множественных пороков развития, гипотония, судороги» (*PIGA*), «врожденное нарушение гликозилирования 2-го типа» (*SLC35A2*), «врожденное нарушение гликозилирования 1-го типа» (*ALG13*) — всего 9 форм (8 генов).

Номер РЭЭ присваивался по порядку открытия заболевания. Первым было описано заболевание, вызванное мутацией в гене *ARX*. Оно носит название РЭЭ 1-го типа. Вторым по порядку было описано заболевание, вызванное мутацией в гене *CDKL5*, и это заболевание названо РЭЭ 2-го типа. Остальные формы РЭЭ были описаны позднее и имеют соответствующие порядковые номера. В настоящее время продолжают изучаться старые и описываются новые формы заболевания, и эта информация постоянно обновляется (см. табл. 1, 2) [39].

Таблица 1. Мутации в генах, вызывающие развитие ранней эпилептической энцефалопатии, по каталогу OMIM

Table 1. Gene mutations causing early infantile epileptic encephalopathy registered in the OMIM database

| Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия (РЭЭ, ЭЭ + ЭР): 89 нозологий и 88 видов РЭЭ по OMIM Early infantile epileptic encephalopathy (EIEE, DE + EE): 89 phenotypes and 88 types registered in the OMIM database | |
|---|---|
| Гены Genes | Тип наследования Inheritance pattern |
| <i>SZT2</i> , <i>ST3GAL3</i> , <i>DOCK7</i> , <i>KCNA2</i> , <i>KCNT2</i> , <i>ARV1</i> , <i>HNRNPU</i> , <i>CAD</i> , <i>MDH1</i> , <i>UGP2</i> , <i>SCN2A</i> , <i>SLC25A12</i> , <i>DALRD3</i> , <i>UBA5</i> , <i>FGF12</i> , <i>UGDH</i> , <i>GUF1</i> , <i>GABRB1</i> , <i>HCN1</i> , <i>GABRA1</i> , <i>CDK19</i> , <i>MDH2</i> , <i>YWHAG</i> , <i>NTRK2</i> , <i>GABBR2</i> , <i>FRRS1L</i> , <i>STXBPI</i> , <i>DNM1</i> , <i>SPTAN1</i> , <i>KCNT1</i> , <i>SLC25A22</i> , <i>DENND5A</i> , <i>SLC1A2</i> , <i>NECAP1</i> , <i>GRIN2B</i> , <i>SCN8A</i> , <i>GABRB3</i> , <i>DMXL2</i> , <i>PIGB</i> , <i>AP3B2</i> , <i>TBC1D24</i> , <i>GNAO1</i> , <i>AARS1</i> , <i>WWOX</i> , <i>SLC13A5</i> , <i>CACNA1A</i> , <i>SCN1B</i> , <i>GRIN2D</i> , <i>ITPA</i> , <i>PLCB1</i> , <i>SLC12A5</i> , <i>KCNB1</i> , <i>EEF1A2</i> , <i>SYNJ1</i> , <i>PIGP</i> , <i>SIK1</i> , <i>ARX</i> , <i>CDKL5</i> , <i>ARHGEF9</i> , <i>ALG13</i> , <i>PARS2</i> , <i>CACNA1E</i> , <i>SCN3A</i> , <i>GLS</i> , <i>TRAK1</i> , <i>RNF13</i> , <i>CPLX1</i> , <i>GABRA2</i> , <i>CYFIP2</i> , <i>GABRG2</i> , <i>PHACTR1</i> , <i>CNPY3</i> , <i>ADAM22</i> , <i>RHOBTB2</i> , <i>ACTL6B</i> , <i>CUX2</i> , <i>PACS2</i> , <i>GABRA5</i> , <i>PIGQ</i> , <i>GOT2</i> , <i>NEUROD2</i> , <i>KCNQ2</i> , <i>SMC1A</i> , <i>PCDH19</i> , <i>SCN1A</i> (синдром Драве, а также ЭР + ЭЭ 6-го типа), <i>PNKP</i> (605610) (микроцефалия, эпилептические приступы и задержка развития, а также ЭР + ЭЭ 10-го типа), <i>PIGA</i> (синдром множественных пороков развития, гипотония, судороги, а также ЭР + ЭЭ 20-го типа), <i>SLC35A2</i> (врожденное нарушение гликозилирования 2m типа (X-сцепленный рецессивный тип наследования, соматический мозаицизм), а также ЭР + ЭЭ 22-го типа), <i>ALG13</i> (врожденное нарушение гликозилирования 1-го типа (X-сцепленный тип наследования), а также ЭР + ЭЭ 36-го типа) | Аутосомно-рецессивный: <i>SZT2</i> , <i>ST3GAL3</i> , <i>PARS2</i> , <i>DOCK7</i> , <i>ARV1</i> , <i>CAD</i> , <i>MDH1</i> , <i>UGP2</i> , <i>SLC25A12</i> , <i>GLS</i> , <i>TRAK1</i> , <i>DALRD3</i> , <i>UBA5</i> , <i>CPLX1</i> , <i>UGDH</i> , <i>GUF1</i> , <i>CNPY3</i> , <i>MDH2</i> , <i>ADAM22</i> , <i>ACTL6B</i> , <i>FRRS1L</i> , <i>SLC25A22</i> , <i>DENND5A</i> , <i>NECAP1</i> , <i>DMXL2</i> , <i>PIGB</i> , <i>AP3B2</i> , <i>PIGQ</i> , <i>TBC1D24</i> , <i>GOT2</i> , <i>AARS1</i> , <i>WWOX</i> , <i>SLC13A5</i> , <i>SCN1B</i> , <i>PNKP</i> , <i>ITPA</i> , <i>PLCB1</i> , <i>SLC12A5</i> , <i>SYNJ1</i> , <i>PIGP</i> (n = 40). Аутосомно-доминантный: <i>KCNA2</i> , <i>CACNA1E</i> , <i>KCNT2</i> , <i>HNRNPU</i> , <i>SCN3A</i> , <i>SCN2A</i> , <i>SCN1A</i> , <i>RNF13</i> , <i>FGF12</i> , <i>GABRA2</i> , <i>GABRB1</i> , <i>HCN1</i> , <i>CYFIP2</i> , <i>GABRA1</i> , <i>GABRG2</i> , <i>PHACTR1</i> , <i>CDK19</i> , <i>YWHAG</i> , <i>RHOBTB2</i> , <i>NTRK2</i> , <i>GABBR2</i> , <i>STXBPI</i> , <i>DNM1</i> , <i>SPTAN1</i> , <i>KCNT1</i> , <i>SLC1A2</i> , <i>GRIN2B</i> , <i>SCN8A</i> , <i>CUX2</i> , <i>PACS2</i> , <i>GABRB3</i> , <i>GABRA5</i> , <i>GNAO1</i> , <i>NEUROD2</i> , <i>CACNA1A</i> , <i>GRIN2D</i> , <i>KCNB1</i> , <i>KCNQ2</i> , <i>EEF1A2</i> , <i>SIK1</i> (n = 40). |

Окончание табл. 1
End of the table 1

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия (РЭЭ, ЭЭ + ЭР): 89 нозологий и 88 видов РЭЭ по OMIM
Early infantile epileptic encephalopathy (EIEE, DE + EE): 89 phenotypes and 88 types registered in the OMIM database

X-сцепленный ($n = 9$):

- X-сцепленный рецессивный: *PIGA*, *ARX*, *SLC35A2*, *ARHGEF9*;
- X-сцепленный доминантный: *CDKL5*;
- соматический мозаицизм и X-сцепленный рецессивный: *SLC35A2*;
- связь с X-хромосомой, тип наследования неизвестен: *SMC1A*;
- связь с X-хромосомой, с женским полом: *PCDH19*, *ALG13*

Autosomal recessive: *SZT2*, *ST3GAL3*, *PARS2*, *DOCK7*, *ARV1*, *CAD*, *MDH1*, *UGP2*, *SLC25A12*, *GLS*, *TRAK1*, *DALRD3*, *UBA5*, *CPLX1*, *UGDH*, *GUF1*, *CNPY3*, *MDH2*, *ADAM22*, *ACTL6B*, *FRRS1L*, *SLC25A22*, *DENND5A*, *NECAP1*, *DMXL2*, *PIGB*, *AP3B2*, *PIGQ*, *TBC1D24*, *GOT2*, *AARS1*, *WFOX*, *SLC13A5*, *SCN1B*, *PNKP*, *ITPA*, *PLCB1*, *SLC12A5*, *SYNJ1*, *PIGP* ($n = 40$).

Autosomal dominant: *KCNA2*, *CACNA1E*, *KCNT2*, *HNRNPU*, *SCN3A*, *SCN2A*, *SCN1A*, *RNF13*, *FGF12*, *GABRA2*, *GABRB1*, *HCN1*, *CYFIP2*, *GABRA1*, *GABRG2*, *PHACTRI*, *CDK19*, *YWHAG*, *RHOBTB2*, *NTRK2*, *GABBR2*, *STXBPI*, *DNM1*, *SPTAN1*, *KCNT1*, *SLC1A2*, *GRIN2B*, *SCN8A*, *CUX2*, *PACS2*, *GABRB3*, *GABRA5*, *GNAO1*, *NEUROD2*, *CACNA1A*, *GRIN2D*, *KCNB1*, *KCNQ2*, *EEF1A2*, *SIK1* ($n = 40$).

X-linked ($n = 9$):

- X-linked recessive: *PIGA*, *ARX*, *SLC35A2*, *ARHGEF9*;
- X-linked dominant: *CDKL5*;
- somatic mosaicism and X-linked recessive: *SLC35A2*;
- associated with X-chromosome; inheritance pattern is unknown: *SMC1A*;
- associated with X-chromosome and female gender: *PCDH19*, *ALG13*

Виды РЭЭ с их порядковыми номерами, с вызывающими их мутациями и кодом заболевания по каталогу OMIM [39]
Types of EIEEs with their numbers, mutations causing them, and disease codes registered in the OMIM database [39]

ЭР + ЭЭ, 88 типов РЭЭ по OMIM: РЭЭ 1-го типа (308350): ген *ARX*; РЭЭ 2-го типа (300672): ген *CDKL*; РЭЭ3 (609304): *SLC25A22*; РЭЭ4 (612164): *STXBPI*; РЭЭ5 (613477): *SPTAN*; РЭЭ6 (607208), или синдром Драве: *SCN1A*; РЭЭ7 (613720): *KCNQ2*; РЭЭ8 (300607): *ARHGEF9*; РЭЭ9 (300088): *PCDH19*; РЭЭ10 (613402): *PNKP*; РЭЭ11 (613721): *SCN2A*; РЭЭ12 (613722): *PLCB1*; РЭЭ13 (614558): *SCN8A*; РЭЭ14 (614959): *KCNT1*; РЭЭ15 (615006): *ST3GAL3*; РЭЭ16 (615338): *TBC1D24*; РЭЭ17 (615473): *GNAO1*; РЭЭ18 (615476): *SZT2*; РЭЭ19 (615744): *GABRA1*; РЭЭ20 (300868): *PIGA*; РЭЭ21 (615833): *NECAP1*; РЭЭ22 (300896): *SLC35A2*; РЭЭ23 (615859): *DOCK7*; РЭЭ24 (615871): *HCN1*; РЭЭ25 (615905): *SLC13A5*; РЭЭ26 (616056): *KCNB1*; РЭЭ27 (616139): *GRIN2B*; РЭЭ28 (616211): *WFOX*; РЭЭ29 (616339): *AARS*; РЭЭ30 (616341): *SIK1*; РЭЭ31 (616346): *DNM1*; РЭЭ32 (616366): *KCNA2*; РЭЭ33 (616409): *EEF1A2*; РЭЭ34 (616645): *SLC12A5*; РЭЭ35 (616647): *ITPA*; РЭЭ36 (300884): *ALG13*; РЭЭ37 (616981): *FRRS1L*; РЭЭ38 (617020): *ARV1*; РЭЭ39 (612949): *SLC25A12*; РЭЭ40 (617065): *GUF1*; РЭЭ41 (617105): *SLC1A2*; РЭЭ42 (617106): *CACNA1A*; РЭЭ43 (617113): *GABRB3*; РЭЭ44 (617132): *UBA5*; РЭЭ45 (617153): *GABRB1* (137190); РЭЭ46 (617162): *GRIN2D*; РЭЭ47 (617166): *FGF12*; РЭЭ48 (617276): *AP3B2*; РЭЭ49 (617281): *DENND5A*; РЭЭ50 (616457): *CAD*; РЭЭ51 (617339): *MDH2*; РЭЭ52 (617350): *SCN1B*; РЭЭ53 (617389): *SYNJ1*; РЭЭ54 (617391): *HNRNPU*; РЭЭ55 (617599): *PIGP*; РЭЭ56 (617665): *YWHAG*; РЭЭ57 (617771): *KCNT2*; РЭЭ58 (617830): *NTRK2*; РЭЭ59 (617904): *GABBR2*; РЭЭ60 (617929): *CNPY3*; РЭЭ61 (617933): *ADAM22*; РЭЭ62 (617938): *SCN3A*; РЭЭ63 (617976): *CPLX1*; РЭЭ64 (618004): *RHOBTB2*; РЭЭ65 (618008): *CYFIP2*; РЭЭ66 (618067): *PACS2*; РЭЭ67 (618141): *CUX2*; РЭЭ68 (618201): *TRAK1*; РЭЭ69 (618285): *CACNA1E*; РЭЭ70 (618298): *PHACTRI*; РЭЭ71 (618328): *GLS*; РЭЭ72 (618374): *NEUROD2*; РЭЭ73 (618379): *RNF13*; РЭЭ74 (618396): *GABRG2*; РЭЭ75 (618437): *PARS2*; РЭЭ76 (618468): *ACTL6B*; РЭЭ77 (618548): *PIGQ*; РЭЭ78 (618557): *GABRA2*; РЭЭ79 (618559): *GABRA5*; РЭЭ80 (618580): *PIGB*; РЭЭ81 (618663): *DMXL2*; РЭЭ82 (618721): *GOT2*; РЭЭ83 (618744): *UGP2*; РЭЭ84 (618792): *UGDH*; РЭЭ85 (301044): *SMC1A*; РЭЭ86 (618910): *DALRD3*; РЭЭ87 (618916): *CDK19*; РЭЭ88 (618959): *MDH1*.

Также в каталоге OMIM указывается о существовании заболеваний с близкой клинической картиной, которые, однако, не обозначены как вид РЭЭ. К ним относятся синдром дефицита GLUT1 (606777), глициновая энтеропатия (605899), синдром Aicardi–Goutieres (225750), заболевание, вызванное мутацией в гене *MECP2* у мальчиков (300673), и др.

DE + EE, 88 types of EIEE according to OMIM: type 1 EIEE (308350): *ARX* gene; type 2 EIEE (300672): *CDKL* gene; EIEE3 (609304): *SLC25A22*; EIEE4 (612164): *STXBPI*; EIEE5 (613477): *SPTAN*; EIEE6 (607208), or Dravet syndrome: *SCN1A*; EIEE7 (613720): *KCNQ2*; EIEE8 (300607): *ARHGEF9*; EIEE9 (300088): *PCDH19*; EIEE10 (613402): *PNKP*; EIEE11 (613721): *SCN2A*; EIEE12 (613722): *PLCB1*; EIEE13 (614558): *SCN8A*; EIEE14 (614959): *KCNT1*; EIEE15 (615006): *ST3GAL3*; EIEE16 (615338): *TBC1D24*; EIEE17 (615473): *GNAO1*; EIEE18 (615476): *SZT2*; EIEE19 (615744): *GABRA1*; EIEE20 (300868): *PIGA*; EIEE21 (615833): *NECAP1*; EIEE22 (300896): *SLC35A2*; EIEE23 (615859): *DOCK7*; EIEE24 (615871): *HCN1*; EIEE25 (615905): *SLC13A5*; EIEE26 (616056): *KCNB1*; EIEE27 (616139): *GRIN2B*; EIEE28 (616211): *WFOX*; EIEE29 (616339): *AARS*; EIEE30 (616341): *SIK1*; EIEE31 (616346): *DNM1*; EIEE32 (616366): *KCNA2*; EIEE33 (616409): *EEF1A2*; EIEE34 (616645): *SLC12A5*; EIEE35 (616647): *ITPA*; EIEE36 (300884): *ALG13*; EIEE37 (616981): *FRRS1L*; EIEE38 (617020): *ARV1*; EIEE39 (612949): *SLC25A12*; EIEE40 (617065): *GUF1*; EIEE41 (617105): *SLC1A2*; EIEE42 (617106): *CACNA1A*; EIEE43 (617113): *GABRB3*; EIEE44 (617132): *UBA5*; EIEE45 (617153): *GABRB1* (137190); EIEE46 (617162): *GRIN2D*; EIEE47 (617166): *FGF12*; EIEE48 (617276): *AP3B2*; EIEE49 (617281): *DENND5A*; EIEE50 (616457): *CAD*; EIEE51 (617339): *MDH2*; EIEE52 (617350): *SCN1B*; EIEE53 (617389): *SYNJ1*; EIEE54 (617391): *HNRNPU*; EIEE55 (617599): *PIGP*; EIEE56 (617665): *YWHAG*; EIEE57 (617771): *KCNT2*; EIEE58 (617830): *NTRK2*; EIEE59 (617904): *GABBR2*; EIEE60 (617929): *CNPY3*; EIEE61 (617933): *ADAM22*; EIEE62 (617938): *SCN3A*; EIEE63 (617976): *CPLX1*; EIEE64 (618004): *RHOBTB2*; EIEE65 (618008): *CYFIP2*; EIEE66 (618067): *PACS2*; EIEE67 (618141): *CUX2*; EIEE68 (618201): *TRAK1*; EIEE69 (618285): *CACNA1E*; EIEE70 (618298): *PHACTRI*; EIEE71 (618328): *GLS*; EIEE72 (618374): *NEUROD2*; EIEE73 (618379): *RNF13*; EIEE74 (618396): *GABRG2*; EIEE75 (618437): *PARS2*; EIEE76 (618468): *ACTL6B*; EIEE77 (618548): *PIGQ*; EIEE78 (618557): *GABRA2*; EIEE79 (618559): *GABRA5*; EIEE80 (618580): *PIGB*; EIEE81 (618663): *DMXL2*; EIEE82 (618721): *GOT2*; EIEE83 (618744): *UGP2*; EIEE84 (618792): *UGDH*; EIEE85 (301044): *SMC1A*; EIEE86 (618910): *DALRD3*; EIEE87 (618916): *CDK19*; EIEE88 (618959): *MDH1*.

The OMIM database also contains some diseases with similar clinical manifestations that are not referred to as EIEE. They include GLUT1 deficiency syndrome 1 (606777), glycine encephalopathy (605899), Aicardi–Goutieres syndrome (225750), disease caused by the *MECP2* gene mutation in boys (300673), etc.

Примечание. ЭР + ЭЭ – эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития; РЭЭ – ранняя эпилептическая энцефалопатия.

Note. DE + EE – epileptic encephalopathy and developmental encephalopathy; EIEE – early infantile epileptic encephalopathy.

Таблица 2. Ранние эпилептические энцефалопатии: 89 нозологий по каталогу OMIM [39]

Table 2. Early infantile epileptic encephalopathies: 89 phenotypes registered in the OMIM database [39]

| Локализация на хромосоме Location on the chromosome | Фенотип Phenotype | Тип наследования Inheritance pattern | Код заболевания MIM MIM code | Ген Gene |
|--|---|---|---------------------------------|-----------------|
| 1p34.2 | ЭР + ЭЭ 18-го типа DE + EE type 18 | AR | 615476 | <i>SZT2</i> |
| 1p34.1 | ЭР + ЭЭ 15-го типа DE + EE type 15 | AR | 615006 | <i>ST3GAL3</i> |
| 1p32.3 | ЭР + ЭЭ 75-го типа DE + EE type 75 | AR | 618437 | <i>PARS2</i> |
| 1p31.3 | ЭР + ЭЭ 23-го типа DE + EE type 23 | AR | 615859 | <i>DOCK7</i> |
| 1p13.3 | ЭР + ЭЭ 32-го типа DE + EE type 32 | AD | 616366 | <i>KCNA2</i> |
| 1q25.3 | ЭР + ЭЭ 69-го типа DE + EE type 69 | AD | 618285 | <i>CACNA1E</i> |
| 1q31.3 | ЭР + ЭЭ 57-го типа DE + EE type 57 | AD | 617771 | <i>KCNT2</i> |
| 1q42.2 | ЭР + ЭЭ 38-го типа DE + EE type 38 | AR | 617020 | <i>ARV1</i> |
| 1q44 | ЭР + ЭЭ 54-го типа DE + EE type 54 | AD | 617391 | <i>HNRNPU</i> |
| 2p23.3 | ЭР + ЭЭ 50-го типа DE + EE type 50 | AR | 616457 | <i>CAD</i> |
| 2p15 | ЭР + ЭЭ 88-го типа DE + EE type 88 | AR | 618959 | <i>MDH1</i> |
| 2p15 | ЭР + ЭЭ 83-го типа DE + EE type 83 | AR | 618744 | <i>UGP2</i> |
| 2q24.3 | ЭР + ЭЭ 62-го типа DE + EE type 83 | AD | 617938 | <i>SCN3A</i> |
| 2q24.3 | ЭР + ЭЭ 11-го типа DE + EE type 11 | AD | 613721 | <i>SCN2A</i> |
| 2q24.3 | Синдром Драве (ЭР + ЭЭ 6-го типа) Dravet syndrome (DE + EE type 6) | AD | 607208 | <i>SCN1A</i> |
| 2q31.1 | ЭР + ЭЭ 39-го типа DE + EE type 39 | AR | 612949 | <i>SLC25A12</i> |
| 2q32.2 | ЭР + ЭЭ 71-го типа DE + EE type 71 | AR | 618328 | <i>GLS</i> |
| 3p22.1 | ЭР + ЭЭ 68-го типа DE + EE type 68 | AR | 618201 | <i>TRAK1</i> |
| 3p21.31 | ЭР + ЭЭ 86-го типа DE + EE type 86 | AR | 618910 | <i>DALRD3</i> |
| 3q22.1 | ЭР + ЭЭ 44-го типа DE + EE type 44 | AR | 617132 | <i>UBA5</i> |
| 3q25.1 | ЭР + ЭЭ 73-го типа DE + EE type 73 | AD | 618379 | <i>RNF13</i> |
| 3q28-q29 | ЭР + ЭЭ 47-го типа DE + EE type 47 | AD | 617166 | <i>FGF12</i> |
| 4p16.3 | ЭР + ЭЭ 63-го типа DE + EE type 63 | AR | 617976 | <i>CPLX1</i> |
| 4p14 | ЭР + ЭЭ 84-го типа DE + EE type 84 | AR | 618792 | <i>UGDH</i> |

Продолжение табл. 2

Continuation of the table 2

| Локализация на хромосоме Location on the chromosome | Фенотип Phenotype | Тип наследо- вания Inheritance pattern | Код заболевания МИМ MIM code | Ген Gene |
|--|---------------------------------------|---|---------------------------------|-----------------|
| 4p12 | ЭР + ЭЭ 40-го типа DE + EE type 40 | AR | 617065 | <i>GUF1</i> |
| 4p12 | ЭР + ЭЭ 78-го типа DE + EE type 78 | AD | 618557 | <i>GABRA2</i> |
| 4p12 | ЭР + ЭЭ 45-го типа DE + EE type 45 | AD | 617153 | <i>GABRB1</i> |
| 5p12 | ЭР + ЭЭ 24-го типа DE + EE type 24 | AD | 615871 | <i>HCN1</i> |
| 5q33.3 | ЭР + ЭЭ 65-го типа DE + EE type 65 | AD | 618008 | <i>CYFIP2</i> |
| 5q34 | ЭР + ЭЭ 19-го типа DE + EE type 19 | AD | 615744 | <i>GABRA1</i> |
| 5q34 | ЭР + ЭЭ 74-го типа DE + EE type 74 | AD | 618396 | <i>GABRG2</i> |
| 6p24.1 | ЭР + ЭЭ 70-го типа DE + EE type 70 | AD | 618298 | <i>PHACTR1</i> |
| 6p21.1 | ЭР + ЭЭ 60-го типа DE + EE type 60 | AR | 617929 | <i>CNPY3</i> |
| 6q21 | ЭР + ЭЭ 87-го типа DE + EE type 87 | AD | 618916 | <i>CDK19</i> |
| 7q11.23 | ЭР + ЭЭ 51-го типа DE + EE type 51 | AR | 617339 | <i>MDH2</i> |
| 7q11.23 | ЭР + ЭЭ 56-го типа DE + EE type 56 | AD | 617665 | <i>YWHAG</i> |
| 7q21.12 | ЭР + ЭЭ 61-го типа DE + EE type 61 | AR | 617933 | <i>ADAM22</i> |
| 7q22.1 | ЭР + ЭЭ 76-го типа DE + EE type 76 | AR | 618468 | <i>ACTL6B</i> |
| 8p21.3 | ЭР + ЭЭ 64-го типа DE + EE type 64 | AD | 618004 | <i>RHOBTB2</i> |
| 9q21.33 | ЭР + ЭЭ 58-го типа DE + EE type 58 | AD | 617830 | <i>NTRK2</i> |
| 9q22.33 | ЭР + ЭЭ 59-го типа DE + EE type 59 | AD | 617904 | <i>GABBR2</i> |
| 9q31.3 | ЭР + ЭЭ 37-го типа DE + EE type 37 | AR | 616981 | <i>FRRS1L</i> |
| 9q34.11 | ЭР + ЭЭ 4-го типа DE + EE type 4 | AD | 612164 | <i>STXBPI</i> |
| 9q34.11 | ЭР + ЭЭ 31-го типа DE + EE type 31 | AD | 616346 | <i>DNM1</i> |
| 9q34.11 | ЭР + ЭЭ 5-го типа DE + EE type 5 | AD | 613477 | <i>SPTAN1</i> |
| 9q34.3 | ЭР + ЭЭ 14-го типа DE + EE type 14 | AD | 614959 | <i>KCNT1</i> |
| 11p15.5 | ЭР + ЭЭ 3-го типа DE + EE type 3 | AR | 609304 | <i>SLC25A22</i> |
| 11p15.4 | ЭР + ЭЭ 49-го типа DE + EE type 49 | AR | 617281 | <i>DENND5A</i> |

Продолжение табл. 2

Continuation of the table 2

| Локализация на хромосоме Location on the chromosome | Фенотип Phenotype | Тип наследо- вания Inheritance pattern | Код заболевания MIM MIM code | Ген Gene |
|--|--|---|---------------------------------|-------------|
| 11p13 | ЭР + ЭЭ 41-го типа DE + EE type 41 | AD | 617105 | SLC1A2 |
| 12p13.31 | ЭР + ЭЭ 21-го типа DE + EE type 21 | AR | 615833 | NECAP1 |
| 12p13.1 | ЭР + ЭЭ 27-го типа DE + EE type 27 | AD | 616139 | GRIN2B |
| 12q13.13 | ЭР + ЭЭ 13-го типа DE + EE type 13 | AD | 614558 | SCN8A |
| 12q24.11-q24.12 | ЭР + ЭЭ 67-го типа DE + EE type 67 | AD | 618141 | CUX2 |
| 14q32.33 | ЭР + ЭЭ 66-го типа DE + EE type 66 | AD | 618067 | PACS2 |
| 15q12 | ЭР + ЭЭ 43-го типа DE + EE type 43 | AD | 617113 | GABRB3 |
| 15q12 | ЭР + ЭЭ 79-го типа DE + EE type 79 | AD | 618559 | GABRA5 |
| 15q21.2 | ЭР + ЭЭ 81-го типа DE + EE type 81 | AR | 618663 | DMXL2 |
| 15q21.3 | ЭР + ЭЭ 80-го типа DE + EE type 80 | AR | 618580 | PIGB |
| 15q25.2 | ЭР + ЭЭ 48-го типа DE + EE type 48 | AR | 617276 | AP3B2 |
| 16p13.3 | ЭР + ЭЭ 77-го типа DE + EE type 77 | AR | 618548 | PIGQ |
| 16p13.3 | ЭР + ЭЭ 16-го типа DE + EE type 16 | AR | 615338 | TBC1D24 |
| 16q13 | ЭР + ЭЭ 17-го типа DE + EE type 17 | AD | 615473 | GNAO1 |
| 16q21 | ЭР + ЭЭ 82-го типа DE + EE type 82 | AR | 618721 | GOT2 |
| 16q22.1 | ЭР + ЭЭ 29-го типа DE + EE type 29 | AR | 616339 | AARS1 |
| 16q23.1-q23.2 | ЭР + ЭЭ 28-го типа DE + EE type 28 | AR | 616211 | WWOX |
| 17p13.1 | ЭР + ЭЭ 25-го типа и несовершенный амелогенез (amelogenesis imperfecta) DE + EE type 25 with amelogenesis imperfecta | AR | 615905 | SLC13A5 |
| 17q12 | ЭР + ЭЭ 72-го типа DE + EE type 72 | AD | 618374 | NEUROD2 |
| 19p13.13 | ЭР + ЭЭ 42-го типа DE + EE type 42 | AD | 617106 | CACNA1A |
| 19q13.11 | ЭР + ЭЭ 52-го типа DE + EE type 52 | AR | 617350 | SCN1B |
| 19q13.33 | ЭР + ЭЭ 46-го типа DE + EE type 46 | AD | 617162 | GRIN2D |
| 19q13.33 | Синдром микроцефалии, судорог и задержки развития (ЭР + ЭЭ 10-го типа) Microcephaly, seizures, and developmental delay (DE + EE type 10) | AR | 613402 | PNKP |

Окончание табл. 2

End of the table 2

| Локализация на хромосоме Location on the chromosome | Фенотип Phenotype | Тип наследо- вания Inheritance pattern | Код заболевания МИМ MIM code | Ген Gene |
|--|---|---|---------------------------------|-------------|
| 20p13 | ЭР + ЭЭ 35-го типа DE + EE type 35 | AR | 616647 | ITPA |
| 20p12.3 | ЭР + ЭЭ 12-го типа DE + EE type 12 | AR | 613722 | PLCB1 |
| 20q13.12 | ЭР + ЭЭ 34-го типа DE + EE type 34 | AR | 616645 | SLC12A5 |
| 20q13.13 | ЭР + ЭЭ 26-го типа DE + EE type 26 | AD | 616056 | KCNB1 |
| 20q13.33 | ЭР + ЭЭ 7-го типа DE + EE type 7 | AD | 613720 | KCNQ2 |
| 20q13.33 | ЭР + ЭЭ 33-го типа DE + EE type 33 | AD | 616409 | EEF1A2 |
| 21q22.11 | ЭР + ЭЭ 53-го типа DE + EE type 53 | AR | 617389 | SYNJ1 |
| 21q22.13 | ЭР + ЭЭ 55-го типа DE + EE type 55 | AR | 617599 | PIGP |
| 21q22.3 | ЭР + ЭЭ 30-го типа DE + EE type 30 | AD | 616341 | SIK1 |
| Xp22.2 | Синдром множественных врожденных аномалий, гипотонии и судорог 2-го типа (ЭР + ЭЭ 20-го типа) Multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome 2 (DE + EE type 20) | XLR | 300868 | PIGA |
| Xp22.13 | ЭР + ЭЭ 2-го типа DE + EE type 2 | XLD | 300672 | CDKL5 |
| Xp21.3 | ЭР + ЭЭ 1-го типа DE + EE type 1 | XLR | 308350 | ARX |
| Xp11.23 | Врожденное нарушение гликозилирования 2m типа (ЭР + ЭЭ 22-го типа) Congenital disorder of glycosylation, type II m (DE + EE type 22) | SMo, XLD | 300896 | SLC35A2 |
| Xp11.22 | ЭР + ЭЭ 85-го типа с дефектами по средней линии или без них DE + EE type 85 with or without midline brain defects | — | 301044 | SMC1A |
| Xq11.1 | ЭР + ЭЭ 8-го типа DE + EE type 8 | XLR | 300607 | ARHGEF9 |
| Xq22.1 | ЭР + ЭЭ 9-го типа DE + EE type 9 | XL | 300088 | PCDH19 |
| Xq23 | Врожденное нарушение гликозилирования 1-го типа Congenital disorder of glycosylation, type I | XL | 300884 | ALG13 |
| Xq23 | ЭР + ЭЭ 36-го типа DE + EE type 36 | XL | 300884 | ALG13 |

Примечание. Заболевания перечислены в последовательности, зависящей от порядковых номеров хромосом. AD — аутомно-доминантный тип наследования; AR — аутомно-рецессивный тип наследования; XLR — X-сцепленный рецессивный тип наследования; SMo — соматический мозаицизм; XLD — X-сцепленный доминантный тип наследования; ЭР + ЭЭ — эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития; РЭЭ — ранняя эпилептическая энцефалопатия.

Note. Diseases are listed in the order that follows the sequence of chromosome numbers. AD — autosomal dominant inheritance pattern; AR — autosomal recessive inheritance pattern; XLR — X-linked recessive inheritance pattern; SMo — somatic mosaicism; XLD — X-linked dominant inheritance pattern; DE + EE — epileptic encephalopathy and developmental encephalopathy; EIEE — early infantile epileptic encephalopathy.

Ранее считалось, что в основе РЭЭ может лежать как ЭЭ изолированно, так и ЭЭ в сочетании с ЭР. Однако в настоящее время исследователи пришли к выводу, что в основе всех описанных к настоящему времени форм РЭЭ, обусловленных генетическими причинами, лежит прежде всего ЭР (и является определяющей), на которую наслаиваются на каком-то этапе или на протяжении всего заболевания проявления ЭЭ.

Эпилептические энцефалопатии — тяжелые заболевания мозга с дебютом в детском возрасте, которые проявляются: 1) выраженной эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) высокого индекса; 2) эпилептическими приступами, полиморфными и резистентными к терапии; 3) когнитивными, поведенческими и неврологическими нарушениями, которые могут быть очень выраженными, иметь тяжелое течение; 4) в некоторых случаях — неблагоприятным исходом в раннем возрасте. Концепция ЭЭ состоит в том, что тяжелые эпилептические приступы и выраженная эпилептиформная активность разрушительно воздействуют на функцию незрелого мозга и становятся причиной прогрессирующих когнитивных нарушений или регресса развития. При этом оказывающая такое разрушительное воздействие эпилептическая активность является специфической возрастзависимой реакцией мозга на избыточную возбудимость клеток неокортекса в ответ на различные патологические состояния, которые могут быть фокальными или диффузными, структурными или генетическими [1, 2, 4–10]. Такая возрастзависимая эпилептогенная реакция является особенностью незрелого мозга и варьирует в зависимости от того, на какой стадии развития мозга она возникает. Так, в неонатальном периоде на ЭЭГ выявляется паттерн «вспышка—подавление», в младенческом возрасте — гипсаритмия, в детском возрасте — медленные комплексы острая—медленная волна. По мере взросления может наблюдаться эволюция данных паттернов, их переход в последующие паттерны, характерные для следующей стадии созревания (например, «электрический эпилептический статус медленного сна»). Проявления ЭЭ (эпилептические приступы и эпилептиформная активность) имеют тенденцию к уменьшению или даже исчезновению в подростковом возрасте, при этом в большинстве случаев тяжелые когнитивные и неврологические нарушения стойко сохраняются [29]. При ЭЭ «эпилептическая активность сама по себе может способствовать возникновению тяжелых когнитивных и поведенческих нарушений кроме и сверх тех нарушений, которые являются ожидаемыми при самом заболевании (например, при кортикальных мальформациях), и которые с течением времени могут ухудшаться» [18].

Таким образом, ЭЭ представляют собой состояния, при которых ухудшение существующих неврологических и когнитивных нарушений частично или пол-

ностью обусловлено эпилептиформной активностью (частые и тяжелые эпилептические приступы и/или эпилептическая активность высокого индекса) [37]. Так как ухудшение существующих неврологических и когнитивных нарушений у детей при ЭЭ связано с эпилептической активностью, как проявляющейся приступами, так и субклинической, на течение ЭЭ до некоторой степени можно повлиять с помощью правильно подобранной антиэпилептической терапии.

По этиологии «истинные» (идиопатические) формы ЭЭ в целом (если не рассматривать только категорию РЭЭ) встречаются крайне редко (например, возможно транзиторное ухудшение когнитивных функций у больных роландической эпилепсией; синдром псевдо-Леннокса, так называемый идиопатический электрический эпилептический статус сна). Среди ЭЭ преобладают заболевания, обусловленные генетическими факторами (генетические формы, вызванные хромосомными и генетическими нарушениями, например хромосомными микроделециями и транслокациями): синдромы Ретта, Ангельмана, Драве, Дауна; кольцевой 20-й хромосомы; *PCDH19*, *CDKL5*, *ARX*; болезни Лафора, нейрональные цероидные липофусцинозы, *GLUT1* и др., а также структурные формы, вызванные поражением мозга, включая пороки развития мозга и особенно коры мозга (фокальные кортикальные дисплазии, гемимегалэнцефалия, полимикририя, факотомозы и др.).

Ключевой фактор диагностики ЭЭ — выявление, по данным анамнеза и клиники, регресса когнитивных функций у детей по отношению к «исходной точке» («кроме и сверх того, что существовало изначально»). При этом на ЭЭГ регистрируется постоянная продолженная, как правило диффузная, с феноменом вторичной билатеральной синхронизации, эпилептиформная активность высокого индекса с нарастанием во сне. Во многих случаях этих 2 факторов достаточно для установления синдромологического диагноза. В том случае, если этиология остается неизвестной и диагноз эпилептического синдрома неясен, необходимо обследование, направленное на поиск структурных и генетических причин заболевания: высокоразрешающая магнитно-резонансная томография (МРТ) по программе эпилептического («анатомического») сканирования и высокоразрешающие генетические исследования последнего поколения — NGS (next-generation sequencing).

Термин «энцефалопатия развития» (developmental encephalopathy) введен на международном эпилептологическом конгрессе в Барселоне в 2017 г. для описания группы энцефалопатий с дебютом в раннем возрасте, характеризующихся сочетанием когнитивных нарушений и расстройства аутистического спектра (включая нарушения социального взаимодействия, развития речи и стереотипии). При ЭР когнитивные и поведенческие нарушения вызваны самим заболеванием (например, генетическим синдромом), и их

течение не зависит от лечения АЭП [42]. В основе ЭР могут лежать различные генетические и хромосомные аномалии. В работе I.E. Scheffer и соавт. (2017) в качестве основных причин ЭР перечисляются мутации в генах: *ARX*, *FOXG1*, *MEF2C*, *MEDP2*, *PURA*, *TCF4*, *ZEB2*, *CDKL5*, *CNTNAP2*, *NPXN1*, *UBE3A*, *SCN2A* [42].

В большинстве случаев ЭР не сопровождаются выраженными аномалиями структуры мозга, но нередко встречается микроцефалия и такие неспецифические изменения, как агенезия мозолистого тела и гипоплазия червя мозжечка [44]. Однако мутации в некоторых генах, лежащих в основе ЭР, могут вызывать спектр состояний, некоторые из них сопровождаются аномалиями развития мозга.

Выраженные интеллектуальные и поведенческие нарушения в рамках ЭР обусловлены генетическими мутациями и не зависят от наличия или отсутствия у пациентов эпилептических приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ.

K.F. Swaiman и соавт. (2017) приводят в пример случаи дупликации 14q12 с вовлечением гена *FOXG1*: начало заболевания с инфантильных спазмов и гипсаритмии на ЭЭГ, хороший ответ на гормональную терапию с прекращением приступов и исчезновением гипсаритмии, отсутствие проявлений эпилепсии в дальнейшем на фоне формирования тяжелых когнитивных нарушений и выраженных проявлений расстройства аутистического спектра. Таким образом, динамика развития эпилепсии при хромосомной аномалии с вовлечением гена *FOXG1* не является определяющим фактором естественного течения заболевания, которое началось с ЭЭ с гипсаритмией и в дальнейшем протекало в форме ЭР [44].

При наличии у пациента эпилепсии и/или выраженной эпилептиформной активности на ЭЭГ имеет место сочетание ЭР с ЭЭ. В этих случаях факторы, связанные с эпилепсией и эпилептиформной активностью на ЭЭГ, наряду с генетическими факторами, вносят вклад в развитие когнитивных нарушений (значительно усугубляя их), однако, очевидно, не являются определяющими.

В случае успешного лечения эпилепсии — купирования приступов и блокирования эпилептиформной активности — проявления ЭЭ прекращаются, но когнитивные нарушения персистируют как результат продолжающейся ЭР, которая уже не обусловлена влиянием факторов, связанных с эпилепсией [44]. Таким образом, ЭЭ у данной категории пациентов представляют собой подгруппу ЭР [44], которые могут иметь генетическую природу.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать следующие выводы:

1. При ЭР нарушения когнитивных функций связаны с причиной заболевания. У этих пациентов эпилепсии нет, или она существенно не влияет на те-

чение болезни. Соответственно, и АЭП не влияют на течение заболевания.

2. При ЭЭ когнитивные нарушения связаны прежде всего с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, а также с частыми и тяжелыми эпилептическими приступами, и правильно подобранные АЭП в случае их эффективности могут влиять на течение заболевания (как эпилепсии, так и когнитивных нарушений). Сочетание ЭР + ЭЭ — это проявления ЭЭ у пациента с ЭР (лежащей в основе). ЭЭ вызывает дополнительные нарушения, хотя они и не являются определяющими. В этих случаях АЭП могут оказать частичное влияние на течение заболевания и несколько уменьшить когнитивный дефицит. В данном случае мнение некоторых врачей о том, что с исчезновением приступов и при блокировании эпилептиформной активности на ЭЭГ дети начнут развиваться нормально, в корне неверно!

Ранняя эпилептическая энцефалопатия, вызванная мутацией в гене *CDKL5*

История описания. В 1985 г. Folker Hanefeld впервые описал синдром Ретта с ранним дебютом у 2 сестер. Заболевание началось с инфантильных спазмов и задержки развития. Ген *CDKL5* был впервые картирован в области хромосомы Xp22 М. Montini и соавт. в 1998 г. В 2003 г. Kalscheuer предположил вовлеченность мутации в этом гене в патогенез X-сцепленных инфантильных спазмов (X-linked infantile spasms, ISSX) на основе анализа 2 случаев инфантильных спазмов, гипсаритмии на ЭЭГ и выраженных интеллектуальных нарушений у больных женского пола. Дальнейшие исследования подтвердили существование специфических отличий данной атипичной формы от ранее известного синдрома Ретта [13, 15, 24]. В настоящее время заболевание, вызванное мутацией в гене *CDKL5*, рассматривается как отдельная нозологическая единица. В литературе также употребляется термин «ханефельдовский вариант синдрома Ретта» или «атипичный синдром Ретта», что вводит врачей в заблуждение, так как мутация в гене *CDKL5* является самостоятельным заболеванием, отличным от синдрома Ретта во всех его проявлениях. С 2013 г. «расстройство *CDKL5*» было признано отдельным заболеванием, не связанным с синдромом Ретта [24]. Ранее заболевание рассматривалось как атипичный вариант синдрома Ретта.

Молекулярно-генетические основы. Ген *CDKL5* (циклинзависимая киназа 5-го типа (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) — белок, входящий в семейство циклинзависимых киназ) локализован на коротком плече X-хромосомы (Xp22.13) и состоит из 23 экзонов. Ген отвечает за синтез белкового продукта — фермента серин-треонин киназы (serine-threonine kinase, ранее обозначаемая STK9). Сложный симптомокомплекс, который в настоящее время носит название «расстройство,

связанное с дефицитом *CDKL5*», развивается при нарушении функции (при дефиците или полном отсутствии) в организме человека белка, кодируемого геном *CDKL5*, — серин-треонин киназы. Заболевание имеет Х-сцепленный доминантный тип наследования, таким образом, для проявления заболевания достаточно 1 мутантного аллеля.

Ген *CDKL5* широко экспрессируется в тканях организма человека, наибольшее содержание отмечено в головном мозге (кора больших полушарий, гиппокамп, мозжечок, таламус и ствол), яичках и вилочковой железе. Уровень активности *CDKL5* отличается в зависимости от стадии развития: низкий — в пренатальном периоде, максимальный — в перинатальном и раннем постнатальном периоде (быстрое развитие центральной нервной системы) (особенно в коре и гиппокампе).

Изменение уровня белка, который вырабатывается геном *CDKL5*, играет важную роль в процессах формирования и созревания нейронов. Роль данного белка на молекулярном уровне точно не известна, однако известно, что он участвует в процессах нейрональной пролиферации, миграции, формирования и роста нейронов, а также в формировании и функционировании синапсов в процессе созревания мозга.

Исследования показывают вовлеченность данного белка в процесс фосфорилирования продукта гена *MeCP2*, мутации которого вызывают синдром Ретта. Это позволяет предположить существование общих метаболических путей для 2 белков и частично объясняет клиническое сходство состояний, вызванных дефицитом этих белков.

В структуре *CDKL5* выделяют различные компоненты: АТФ-связывающий регион; каталитический домен; длинный С-терминальный домен, отвечающий за регуляцию каталитической активности белка и внутриклеточное распределение киназы в процессе активного ядерного транспорта. Исследования выявили у пациентов с мутациями в каталитическом домене и мутациями со сдвигом рамки считывания (frameshift mutation)* с локализацией в конце С-терминальной области наиболее выраженные двигательные нарушения, резистентное течение эпилепсии и наличие микроцефалии [40].

В настоящее время описано более 265 вариантов в гене *CDKL5*. Из них около 50 % — точковые (точечные) мутации. Миссенс-мутации составили 38 %. Только 27 % мутаций были расценены как патогенные. Многие мутации связаны с каталитическим доменом.

Показано, что мутации сдвига рамки считывания (в связи с точечной инсерцией или делецией) — наиболее патогенные мутации в гене *CDKL5*. Такие варианты были выявлены примерно у 13 % пациентов.

Кроме точечных мутаций описаны хромосомные делеции с включением гена *CDKL5* (с вовлечением нескольких или всех его экзонов) или даже значительной части короткого плеча Х-хромосомы с включением целого ряда генов. Клиническая картина в данных случаях не имела значимых отличий от случаев, вызванных точковыми мутациями [13, 31]. Большинство случаев расстройства *CDKL5* являются результатом мутаций *de novo*. Однако в литературе встречаются описания семейных случаев мутации в гене *CDKL5*. В одном из описанных наблюдений объяснением служил мозаицизм в герминативных клетках. В этих ситуациях потомство может унаследовать мутантный ген.

Важное значение имеет описание фенотипической разнородности среди sibсов с одной и той же мутацией. Это позволяет предполагать роль эпигенетических факторов и факторов внешней среды, а также связь с инактивацией Х-хромосомы в формировании финального фенотипа. Мозаицизм встречается в 8,8 % случаев расстройства *CDKL5* [43].

Эпидемиология и гендерные различия. Ген *CDKL5* локализован на Х-хромосоме. Тип наследования заболевания, вызванного мутацией в гене *CDKL5*, — Х-сцепленный доминантный. Распространенность заболевания, вызванного мутациями *CDKL5*, составляет примерно 1:40 000—60 000 родившихся живыми. Этот показатель примерно в 3 раза меньше, чем частота встречаемости синдрома Драве (1:20 000—50 000) и синдрома Ретта (1:10 000 девочек) [38].

Распространенность расстройства *CDKL5* в 4 раза выше у женщин. Это позволяет предполагать, что мутация у плодов мужского пола в большинстве случаев летальная. В тех случаях, когда мутация в гене *CDKL5* выявляется у пациентов мужского пола, течение расстройства *CDKL5* тяжелее, чем у женщин.

Мутация *CDKL5* диагностируется у 8—16 % девочек с ранним дебютом эпилепсии [13—15]. Среди пациентов с РЭЭ мутация в данном гене установлена у 28 % девочек и только у 5,4 % мальчиков [35]. Таким образом, мутация в гене *CDKL5* выявляется у девочек с РЭЭ практически в 1/3 случаев. Эти данные указывают на то, что РЭЭ 2-го типа является достаточно частым типом РЭЭ у девочек.

Клиническая картина расстройства, связанного с дефицитом *CDKL5* (CDD). Ключевые компоненты клинической картины РЭЭ 2-го типа включают:

- эпилептические приступы с дебютом в первые 3 мес жизни, резистентные к АЭП;
- проявления ЭЭ, связанной с эпилептическими приступами и эпилептиформной активностью на ЭЭГ;

*Мутация сдвига рамки считывания — тип мутации в последовательности ДНК, для которого характерна вставка или делеция нуклеотидов в количестве, не кратном 3. В результате происходит сдвиг рамки считывания при транскрипции мРНК.

— отставание в психомоторном развитии с первых месяцев жизни.

Также к наиболее важным симптомам относятся генерализованная гипотония и корковые зрительные нарушения.

Менее характерные симптомы, которые также учитываются при установлении диагноза:

- вегетативные нарушения;
- мануальные стереотипии;
- нарушение глазного контакта;
- дыхательные нарушения;
- желудочно-кишечные расстройства.

Для заболевания характерна значительная фенотипическая вариабельность, которая может быть связана отчасти с типом и локализацией мутации, с влиянием эпигенетических факторов и факторов внешней среды. Однако фенотипическая вариабельность встречается даже у сибсов с одной мутацией, что подчеркивает потенциальную важность эпигенетических взаимодействий и факторов внешней среды.

Вариабельность клинической картины обуславливает значительный спектр тяжести энцефалопатии — она варьирует от легкой до тяжелой, однако легкие формы встречаются реже. При легких формах энцефалопатии сохраняется возможность самостоятельной ходьбы; речь — в виде простых предложений; достигается медикаментозная ремиссия эпилепсии. При тяжелых формах энцефалопатии наблюдаются резистентная эпилепсия, микроцефалия, глубокая умственная отсталость, глобальная задержка развития, генерализованная гипотония, корковое нарушение зрения, нередко апраксия ходьбы. Несмотря на интенсивные исследования в этой области, четкая корреляция между типом и локализацией мутации и тяжестью симптомов отсутствует [27].

Спектр возможных клинических симптомов заболевания по базе OMIM приводится в табл. 3.

Особенности течения эпилепсии при мутации в гене *CDKL5*. Эпилептические приступы обычно бывают первым симптомом заболевания.

Таблица 3. Клиническая картина расстройства, связанного с дефицитом *CDKL5*, по каталогу OMIM

Table 3. Clinical manifestations of *CDKL5* deficiency disorder according to the OMIM database

| Тип наследования, дебют заболевания, особенности Inheritance pattern, disease onset, and characteristics | Неврологические симптомы Neurological symptoms | Дисморфические черты строения Dysmorphia |
|--|--|---|
| <p>Тип наследования — X-сцепленный доминантный. Вызван мутацией в гене cyclin-dependant kinase-like 5 (<i>CDKL5</i>, Xp22.13). OMIM: 300672.</p> <p>Дебют в младенческом возрасте. Резистентные эпилептические приступы. Чаще у девочек. Более тяжелое течение у мальчиков. Лицевой дисморфизм выражен слабо.</p> <p>Напоминает синдром Ретта</p> <p>Inheritance pattern: X-linked dominant. Caused by a mutation in the gene encoding cyclin-dependant kinase-like 5 (<i>CDKL5</i>, Xp22.13). OMIM code: 300672. Onset in infancy. Drug-resistant epileptic seizures. More common in girls. More severe disease in boys. Mild facial dimorphism. Similar to Rett syndrome</p> | <p>Эпилептические приступы, дебют в младенческом возрасте. Инфантильные спазмы. Гипсаритмия. Мультифокальные приступы, генерализованные приступы, тонико-клонические приступы, миоклонические приступы.</p> <p>Epileptic seizures with onset in infancy. Infantile spasms. Hypsarrhythmia. Multifocal seizures, generalized seizures, tonic-clonic seizures, myoclonic seizures.</p> <p>Задержка психомоторного развития. Возможен регресс развития. Умственная отсталость, глубокая. Отсутствие речевого развития.</p> <p>Слабый глазной контакт. Моторная диспраксия. Гипотония. Миоклонус. Невозможность самостоятельной ходьбы. Нарушения на электроэнцефалограмме. Расстройства сна. Вегетативные нарушения.</p> <p>Delayed psychomotor development. Possible developmental regression. Severe mental retardation. No speech development. Poor eye contact. Motor dyspraxia. Hypotonia. Myoclonus. Inability to walk independently. Pathological changes on the electroencephalogram. Sleep disorders. Vegetative disorders.</p> <p>Поведенческие и психические проявления. Аутистические проявления. Стереотипное поведение.</p> <p>Моющие движения рук.</p> <p>Эпизоды задержки дыхания.</p> <p>Behavioral and psychological manifestations. Autistic features. Stereotyped behavior</p> <p>Hand washing movements. Episodes of breath holding.</p> <p>Мышцы, мягкие ткани. Гипотония</p> <p>Muscles, soft tissues. Hypotonia</p> | <p>Голова и шея. Микроцефалия, прогрессирующая.</p> <p>Head and neck. Progressive microcephaly.</p> <p>Лицо. Широкий лоб. Выступающий лоб.</p> <p>Face. Broad forehead. Prominent forehead.</p> <p>Глаза. Глубоко посаженные глаза. Большие глаза. Четко очерченные брови.</p> <p>Eyes. Deep-set eyes. Big eyes. Well-defined eyebrows.</p> <p>Нос. Вывернутые ноздри.</p> <p>Nose. Anteverted nostrils.</p> <p>Рот. Полные губы.</p> <p>Mouth. Full lips.</p> <p>Дыхательная система. Эпизоды апноэ. Гипервентиляция.</p> <p>Respiratory tract. Episodes of apnea. Hyperventilation.</p> <p>Желудочно-кишечный тракт. Запор.</p> <p>Gastrointestinal tract. Constipation.</p> <p>Гастроэзофагеальный рефлюкс.</p> <p>Gastroesophageal reflux.</p> <p>Костная система. Позвоночник. Сколиоз.</p> <p>Bones. Spine. Scoliosis.</p> <p>Кисти. Маленькие кисти. Суженные пальцы.</p> <p>Hands. Small hands. Tapered fingers.</p> <p>Стопы. Маленькие стопы</p> <p>Feet. Small feet</p> |

Дебют эпилепсии возникает в первые 6 мес жизни у 96,9 % пациентов, в первые 3 мес — у 90 % (чаще на 6-й неделе) [34, 38].

Характер эпилептических приступов. Эпилептические спазмы являются наиболее частым типом приступов при данном заболевании, регистрируются в дебюте болезни у 23 % пациентов, на разных стадиях заболевания — у 81 % пациентов. Другие возможные типы приступов: абсансы, фокальные, миоклонические, тонические, тонико-клонические [48, 49].

Наиболее часто течение эпилепсии при мутации в гене *CDKL5* проходит 3 стадии: 1) ранний дебют, приступы нередко резистентны к терапии; 2) формирование ЭЭ; 3) резистентная эпилепсия с мультифокальными и миоклоническими приступами [14, 27].

При эволюции эпилепсии в большинстве случаев преобладают генерализованные или смешанные (фокальные, мультифокальные и генерализованные) приступы, при этом чаще встречаются эпилептические спазмы, тонические и тонико-клонические приступы.

Эпилептические приступы отсутствуют только у небольшой части пациентов (у 1,74 % больных, т.е. в очень редких случаях).

Частота приступов (по данным S. Fehr, 2016; M. Mangatt, 2016): менее чем у 10 % пациентов приступы возникают несколько раз в месяц, у 12 % пациентов регистрируется несколько приступов в неделю, у 80 % пациентов отмечаются ежедневные приступы (из них у 68 % — до 5 приступов в день, 5–10 в день — у 22 %, более 10 в день — у 10 % пациентов). В отдельных случаях регистрируется до 20 приступов в день. Средняя частота приступов, по данным этих авторов, — 2 в день [23, 34].

Резистентность приступов к терапии встречается у большинства пациентов — до 84 % [25]. Частые и тяжелые приступы приводят к значительному ухудшению моторного и интеллектуального развития — воздействие ЭЭ на качество жизни семьи пациента [11].

Отставание в развитии. Отставание в двигательном и интеллектуальном развитии наблюдается у всех пациентов. Практически во всех случаях диагностируется умеренная или тяжелая умственная отсталость; коэффициент интеллекта (IQ) ≤ 40 [25]. Наиболее выражено нарушение речи и мелкой моторики. Тяжесть нарушений развития более выражена у мальчиков, чем у девочек. Так, 66 % девочек могли сидеть, 25 % — стоять, 21 % — вставать из положения сидя, 23 % — ходить самостоятельно к возрасту 4,5 года, 13 % — бегать. И только 35 % мальчиков могли сидеть, в отдельных случаях — стоять (2/18; 11 %) или ходить (1/18; 5,5 %) [27]. Половина девочек и только 10 % мальчиков могли захватывать предметы к 5 годам [27].

Нарушения сна. Нарушения сна выявляются у 86,5 % пациентов, из них у 58,5 % встречается сомнамбулизм. В целом описан спектр расстройств сна

(нарушения засыпания, ночные пробуждения, дыхательные проблемы, трудности пробуждения, патологическая сонливость). Наибольшая интенсивность расстройств сна наблюдается в возрасте 5–10 лет [34]. По данным авторов, при нарушении сна в качестве дополнительной терапии может быть эффективен мелатонин [34].

Стереотипные движения. Мануальные стереотипии встречались у 85,7 % пациентов и представляют самый частый сопутствующий симптом. При этом стереотипные движения кистей в 6 раз чаще встречаются у девочек: 91 % девочек и 15 % мальчиков. Чаще наблюдаются следующие виды мануальных стереотипий: хлопанье в ладоши, засовывание рук в рот. Стереотипные движения в кистях рук появляются на 1-м году жизни и усиливаются со временем. Достаточно часто встречаются движения с перекрещиванием ног. Описаны случаи хореоатетоза, акатизии, дистонии [27].

Установление диагноза. Предположение о РЭЭ 2-го типа основывается на характерной клинической картине. С учетом значительной вариабельности фенотипа в целом мутацию в гене *CDKL5* нужно исключать у пациентов с эпилептическими приступами и отставанием в развитии с дебютом в раннем возрасте, особенно у девочек. Безусловно, по клинической картине точно дифференцировать мутацию в гене *CDKL5* среди других 89 форм РЭЭ невозможно, поэтому целесообразно исследовать не 1 ген, а весь комплекс генов ввиду сходства клинических проявлений РЭЭ, с одной стороны, и значительной фенотипической вариабельности и полиморфизма мутаций в *CDKL5* — с другой. Поэтому при наличии характерных клинических признаков целесообразно проведение современных генетических исследований, охватывающих все известные мутации в генах, которые могут быть причиной заболевания. Из них панель «Наследственные эпилепсии» имеет меньшую стоимость, однако и меньшую диагностическую значимость, так как спектр выявляемых нарушений менее широк. Исследованиями, охватывающими весь спектр возможных генетических причин (связанных с мутациями в генах), являются полное секвенирование экзона и особенно полное секвенирование генома (включает также митохондриальные заболевания и по большей части хромосомные нарушения). При отсутствии данных о мутациях в известных генах для выявления хромосомных аномалий целесообразно проведение хромосомного микроматричного анализа (предпочтительно наиболее точного исследования — экзонного уровня) с последующим анализом выявленных нарушений по Сэнгеру у обоих родителей для определения статуса мутации или хромосомной аномалии (*de novo* или унаследованная от родителей) [3].

Данные методов нейровизуализации. При МРТ головного мозга у пациентов с мутацией *CDKL5* могут

выявляться неспецифические изменения (различной выраженности): атрофические изменения с преобладанием в лобных долях; повышение сигнала от белого вещества, преимущественно в височных отделах; расширение субарахноидальных пространств конвексимальной поверхности; умеренная вентрикуломегалия; атрофия мозжечка.

В целом изменения по данным МРТ при этом заболевании неспецифичны, не позволяют установить диагноз, дифференцировать данное заболевание от других генетических синдромов, прогнозировать течение. Однако изменения на томограммах могут быть ассоциированы с полом пациентов, так, атрофия мозга в 2 раза чаще встречается у мальчиков (52,9 %), чем у девочек (25,7 %) [27]. Кроме того, выявленные по данным МРТ локальные эпилептогенные структурные нарушения (например, фокальные кортикальные дисплазии, пороки развития головного мозга) с большой вероятностью позволяют исключить мутацию в гене *CDKL5*.

Дифференциальный диагноз. На основании клинических признаков заболевание, вызванное мутацией в гене *CDKL5*, нужно отличать от других многочисленных видов РЭЭ, обусловленных генетическими причинами. Также, особенно при наличии очаговых симптомов, асимметрии приступов, региональных изменений на ЭЭГ, необходимо исключать структурные фокальные

эпилепсии (с этой целью проводится высокоразрешающая МРТ по эпилептологической программе).

Приводим в качестве примера 2 заболевания, с которыми необходимо дифференцировать мутацию в гене *CDKL5*: синдром Ретта (табл. 4, 5) и заболевание, вызванное мутацией в гене *FOXG1* (табл. 6), которое ранее считалось вариантом синдрома Ретта, как и мутация в гене *CDKL5*. Все 3 заболевания отличаются выраженным отставанием в развитии, эпилепсией и характерными стереотипными движениями в кистях рук.

Синдром Ретта (OMIM: 312750) вызван мутацией в гене метил-СрG-связывающего протеина-2 (*MECP2*), локализованном на X-хромосоме (Xq28). Тип наследования — X-сцепленный доминантный (как и при мутации *CDKL5*). Молекулярно-генетические исследования показали, что белковые продукты 2 генов (*MECP2* и *CDKL5*) имеют общие метаболические пути, что отчасти объясняет сходство между 2 заболеваниями. Синдром Ретта в настоящее время носит название «синдром аутизма, деменции, атаксии и утраты целенаправленных движений рук» и был описан австрийским педиатром и детским неврологом Andreas Rett (1966, 1977) у 2 девочек с необычным поведением. Распространенность составляет 1:10 000–15 000 живорожденных девочек. Большинство случаев спорадические.

Таблица 4. Клинические характеристики синдрома Ретта по каталогу OMIM [39]

Table 4. Clinical manifestations of Rett syndrome according to the OMIM database [39]

| Тип наследования, дебют заболевания и особенности Inheritance pattern, disease onset, and characteristics | Неврологические симптомы Neurological symptoms |
|--|--|
| <p>Тип наследования — X-сцепленный доминантный. Распространенность — 1:10 000–15 000 живорожденных девочек. Первоначальное нормальное развитие в первые 6–18 мес с последующей остановкой и регрессом развития.</p> <p>Четыре клинические стадии:</p> <ul style="list-style-type: none"> I: раннее начало задержки и остановки развития (дебют в возрасте 6 мес – 1,5 года); II: быстрый регресс развития (1–4 года); III: псевдостационарный период (2–10 лет); IV: позднее ухудшение двигательного развития (у пациентов, сохраняющих способность к самостоятельному передвижению). <p>Большинство случаев спорадические.</p> <p><i>De novo</i> мутации возникают при унаследованной от отца X-хромосоме.</p> <p>Вызвано мутацией в гене метил-СрG-связывающего протеина-2 (<i>MECP2</i>)</p> <p>Inheritance pattern: X-linked dominant. Prevalence: 1 per 10,000–15,000 live-born girls. Normal development during the first 6–18 months with subsequent developmental arrest and regression. Four clinical stages:</p> <ul style="list-style-type: none"> I: early onset of developmental delay and arrest (debut at the age of 6 months – 1.5 years); II: rapid developmental regression (1–4 years); III: pseudostationary period (2–10 years); IV: late deterioration of motor development (in patients who can still move independently). <p>The majority of cases are sporadic. <i>De novo</i> mutations occur in the X chromosome inherited from father. Caused by a mutation in the gene encoding methyl-CpG-binding protein-2 (<i>MECP2</i>)</p> | <p>Нормальное развитие до 6–18 мес. Умственная отсталость, глубокая.</p> <p>Спастичность. ЭЭГ-аномалии: замедление основной активности, периодическое ритмическое замедление (3–5 Гц), эпилептиформные разряды.</p> <p>Эпилептические приступы.</p> <p>Частичная или полная утрата приобретенных навыков (например, речь, целенаправленные движения рук). Атаксия при ходьбе. Апраксия ходьбы. Туловищная атаксия. Дистония.</p> <p>Кортикальная атрофия (лобная область). Аутистическое поведение. Стереотипные движения рук (например, моющие движения рук). Расстройства сна. Бруксизм</p> <p>Normal development up to 6–18 months. Severe mental retardation. Spasticity. EEG abnormalities: slowed main activity; periodic rhythmic deceleration (3–5 Hz); epileptiform discharges. Epileptic seizures. Partial or complete loss of acquired skills (for example, speech, deliberate hand movements). Ataxia during walking. Gait apraxia. Truncal ataxia. Dystonia. Cortical atrophy (frontal area). Autistic behavior. Stereotypic hand movements (for example, hand washing movements). Sleep disorders. Bruxism</p> |

Таблица 5. Дифференциальный диагноз: синдром Ретта и заболевание, вызванное мутацией в гене *CDKL5*

Table 5. Differential diagnosis: Rett syndrome and *CDKL5* deficiency disorder

| Ген <i>CDKL5</i> <i>CDKL5</i> gene | Ген <i>MECP20</i> (синдром Ретта) <i>MECP20</i> gene (Rett syndrome) |
|--|--|
| Локализация, наследование, связь с полом Location, inheritance pattern, association with gender | |
| Локализация на X-хромосоме. Лocus: Xp22.13. Тип наследования — X-сцепленный доминантный. Болеют чаще девочки Located on the X-chromosome. Locus: Xp22.13. Inheritance pattern: X-linked dominant. More common in girls | Локализация на X-хромосоме. Лocus: Xq28. Тип наследования — X-сцепленный доминантный. Болеют преимущественно девочки Located on the X-chromosome. Locus: Xq28. Inheritance pattern: X-linked dominant. More common in girls |
| Особенности клинической картины Clinical characteristics | |
| С рождения прогрессирующая микроцефалия. Дебют в младенческом возрасте: задержка с первых месяцев, дебют приступов чаще в первые 3 мес. Эпилептические приступы обычно резистентны к терапии. Гипотония. Лицевой дисморфизм выражен слабо. Электроэнцефалография: гипсаритмия. Девочки поражаются наиболее часто, однако опубликованы редкие случаи заболевания у мальчиков. Более тяжелое течение у мальчиков Progressive microcephaly from birth. Onset in infancy: delay from the first months; onset of seizures is usually during the first 3 months. Usually drug-resistant epileptic seizures. Hypotonia. Mild facial dysmorphism. Electroencephalography: hypsarrhythmia. More common in girls; however, rare cases in boys have been reported. More severe in boys | Нормальная окружность головы при рождении, замедлен рост — вторичная микроцефалия. Изменения на электрокардиограмме: удлинение интервала QTc; аномалии Т-волны. Прерывистая гипервентиляция. Первоначальное нормальное развитие в первые 6—18 мес с последующей остановкой и регрессом развития приобретенных навыков (например, речь, целенаправленные движения рук). Стадийность течения. Спастичность. Атаксия. Дистония. Магнитно-резонансная томография: кортикальная атрофия (лобная область). Электроэнцефалография: замедление основной активности, периодическое ритмическое замедление (3—5 Гц). Поражаются преимущественно девочки. Распространенность 1:10 000—15 000 живорожденных девочек Normal head circumference at birth; slow growth — secondary microcephaly. Pathological changes in the electrocardiogram: QTc prolongation; T-wave anomalies. Intermittent hyperventilation. Normal development during the first 6—18 months with subsequent arrest and regression of acquired skills (for example, speech, deliberate hand movements). Stage-by-stage development. Spasticity. Ataxia. Dystonia. Magnetic resonance imaging: cortical atrophy (frontal area). Electroencephalography: slowed main activity; periodic rhythmic deceleration (3—5 Hz). More common in girls. Prevalence 1 per 10,000—15,000 live-born girls |

Мутации *de novo* возникают практически исключительно при передаче X-хромосомы от отца.

Несмотря на сходство клинической картины 2 заболеваний, синдром Ретта имеет принципиальные отличия, прежде всего более поздний возраст дебюта (после 6 мес, в период от 6 до 18 мес) с нормальным развитием девочек до 6—18 мес и последующей частичной или полной утратой приобретенных навыков (например, речи, целенаправленных движений рук). Таким образом, имеет место утрата ранее приобретенных навыков, т.е. «деменция» (что отражено в названии синдрома). В связи с возрастом дебюта синдром Ретта не отнесен к разделу РЭЭ, а отмечен как сходное с ними заболевание. В отличие от мутации *CDKL5*, для синдрома Ретта характерна стадийность течения: первоначальное нормальное развитие в первые 6—18 мес с последующей остановкой и регрессией развития. В течении заболевания выделяют 4 клинические стадии:

- I: раннее начало задержки и остановки развития (дебют 6 мес — 1,5 года);
- II: быстрый регресс развития (1—4 года);
- III: псевдостационарный период (2—10 лет);

— IV: позднее ухудшение двигательного развития (у пациентов, сохраняющих способность к самостоятельному передвижению).

Также для синдрома Ретта характерны атаксия (что отражено в названии синдрома), изменения на электрокардиограмме (удлинение интервала QTc, аномалии Т-волны). Кроме того, для синдрома Ретта типична спастичность, в отличие от мышечной гипотонии при мутации *CDKL5*.

Отдельно выделяют синдром Ретта с сохранением речи (OMIM: 312750).

«Врожденный вариант синдрома Ретта» (613454), вызванный мутацией в гене *FOXP1* (164874) на хромосоме 14q13. С нашей точки зрения, название неудачное, так как это самостоятельное заболевание, вызванное специфической мутацией, отличной от «классического» синдрома Ретта. Заболевание передается по ауто-сомно-доминантному типу. Характерен ранний дебют, с первых месяцев жизни.

Первое описание представлено Ariani и соавт. (2008): авторы описали 2 пациенток в возрасте 22 и 7 лет, которые родились в результате нормальных физиологических

Таблица 6. Клинические проявления ранней эпилептической энцефалопатии, вызванной мутацией в гене *FOXG1*, по каталогу OMIM
Table 6. Clinical manifestations of early infantile epileptic encephalopathy caused by a mutation in the *FOXG1* gene registered in the OMIM database

| Тип наследования, дебют заболевания, особенности Inheritance pattern, disease onset, and characteristics | Неврологические симптомы Neurological symptoms | Другие нарушения Other disorders |
|---|--|---|
| <p>Тип наследования — аутосомно-доминантный. Нормальные роды. Появление симптомов заболевания (нарушение развития) с первых месяцев жизни. Дебют приступов после 3 мес. Во всех описанных случаях выявлены мутации <i>de novo</i></p> <p>Inheritance pattern: autosomal dominant. Normal delivery. First symptoms (developmental disorder) develop during the first months of life. Onset of seizures after 3 months. <i>De novo</i> mutations were detected in all cases described</p> | <p>Нарушение глазного контакта. Умственная отсталость, глубокая. В неонатальном периоде: гипотония. Задержка двигательного развития. Регресс развития до 6 мес. Апраксия. Подергивания конечностей. Стереотипии. Спастичность. Гиперкинезы: атетоз, дистония, хорей. Отсутствие речевого развития. Нарушение социального взаимодействия. Большинство пациентов не могут сидеть и ходить. Нарушение паттерна сна. Эпилептические приступы. Нарушения на электроэнцефалограмме: мультифокальная эпилептиформная активность пик—волна. Магнитно-резонансная томография: гипоплазия мозолистого тела; задержка миелинизации; упрощение паттерна борозд; уменьшение объема белого вещества; пахигирия</p> <p>Impaired eye contact. Severe mental retardation. Hypotonia in the neonatal period. Delayed motor development. Developmental regression up to 6 months. Apraxia. Limb twitching. Stereotypies. Hyperkineses: athetosis, dystonia, chorea. No speech development. Impaired social interaction. The majority of patients can't sit and walk. Impaired sleep pattern. Epileptic seizures. Pathological changes on the electroencephalogram: multifocal epileptiform peak-and-wave activity. Magnetic resonance imaging: hypoplasia of the corpus callosum; delayed myelination; simplified gyral pattern; reduced amount of white matter; pachygyria</p> | <p>Медленный рост в постнатальном периоде. Микроцефалия с дебютом после рождения, прогрессирующая. Бруксизм, гиперсаливация, характерные «толчки языком». Нарушение паттерна дыхания. Гастроэзофагеальный рефлюкс, запор. Сколиоз, кифоз. Деформации конечностей: <i>genu valgus</i>; <i>pes planus</i>; <i>equinovarus</i></p> <p>Slow growth in the postnatal period. Progressive microcephaly with onset at birth. Bruxism, hypersalivation, specific tongue thrusting. Breathing pattern disorders. Gastroesophageal reflux, constipation. Scoliosis, kyphosis. Limb deformities: <i>genu valgus</i>; <i>pes planus</i>; <i>equinovarus</i></p> |

родов, и к 3 мес жизни у них были отмечены появление прогрессирующей микроцефалии, глобальное нарушение развития с первых месяцев, апраксия, отсутствие речи и характерные для синдрома Ретта стереотипии.

Болеют лица обоего пола, так как заболевание не связано с X-хромосомой (см. табл. 6). Во всех описанных случаях выявлены мутации *de novo*.

Дети рождаются без клинических нарушений в результате нормальных родов. Симптомы заболевания появляются с первых месяцев жизни. Дебют эпилептических приступов — после 3 мес. Регресс развития наступает в возрасте до 6 мес. Как и при мутации в гене *CDKL5*, характерны выраженная задержка развития, глубокая умственная отсталость, нарушение глазного контакта, мануальные стереотипии. Для мутации в гене *FOXG1* свойственны особые проявления: подергивания конечностей, выраженные гиперкинезы (атетоз, дистония, хорей), характерные «толкательные движения языком», деформация конечностей. Речевое развитие отсутствует. Большинство пациентов не могут сидеть и ходить. Характерным изменением на ЭЭГ считается мультифокальная эпилептиформная пиковолновая активность. Возможно выявление изменений по данным МРТ: гипоплазия мозолистого тела, задержка миелинизации, упрощение паттерна борозд, уменьшение объема белого вещества, пахигирия.

Для мутации *FOXG1* (как и для синдрома Ретта) характерна спастичность, в отличие от мышечной гипотонии при мутации *CDKL5*.

Терапевтические подходы при мутации в гене *CDKL5*

К сожалению, в настоящее время таргетная терапия при мутации в гене *CDKL5* отсутствует. В лечении применяется мультидисциплинарный подход с участием специалистов разного профиля (эпилептолог, невролог, педиатр, ортопед и др.), в том числе специалистов по реабилитации (лечебная физкультура, массаж; работа с логопедом, дефектологом, психологом).

Наиболее заметный и значимый эффект может быть достигнут в сфере лечения эпилепсии [27], однако резистентность к АЭП достигает 84 % [27]. Эффект от АЭП нередко временный: уменьшение частоты приступов на 50 % отмечено у 69 % пациентов через 3 мес после начала лечения, у 45 % — через 6 мес, и только у 24 % — через 1 год. Наиболее значимый первоначальный терапевтический эффект был отмечен при применении следующих АЭП: вальпроат, ламотриджин,

вигабатрин*, клобазам, зонисамид, фелбамат* и стероиды. Однако со временем эффективность этих препаратов уменьшалась [27]. В качестве препаратов, вызывающих аггравацию, чаще указывался карбамазепин [38]. В исследовании с участием 44 пациентов, с точки зрения родителей, субъективно эффективными (без уточнения критериев эффективности) более чем у 2 пациентов были следующие АЭП: вигабатрин (12/23), клобазам (6/14), вальпроат (5/27), леветирацетам (3/27) [11]. В исследовании, проведенном в Бостонском детском госпитале, уменьшение частоты более чем на 50 % всех типов приступов (включая эпилептические спазмы) более чем у 1 пациента детского возраста было получено при приеме следующих АЭП: фенобарбитал, клобазам, топирамат, руфинамид, вальпроат [38]. Инфантильные спазмы при мутации *CDKL5* часто резистентны к терапии первого выбора (вигабатрин и стероидные гормоны) [38]. В большинстве случаев необходима политерапия АЭП. Из 39 пациентов в исследовании A. Muller и соавт. (2016) только в 11 % случаев не требовалось применение АЭП, монотерапия проводилась у 16 % пациентов, 2 АЭП получали 28 % пациентов, 29,5 % пациентов — 3 АЭП, 14 % — 4 АЭП и 1,5 % — 5 АЭП [36].

По данным разных авторов, только у 43,6 % пациентов удалось достичь ремиссии длительностью более 2 мес. Такой короткий межприступный период после введения нового АЭП называют «медовым месяцем» (“honeymoon”). Его продолжительность составляла от нескольких недель до 6 лет, в среднем — 6 мес [13, 22, 23, 36, 38].

Описаны попытки применения каннабидиола CBD (Epidiolex®)* у пациентов с мутациями *CDKL5*. В исследовании O. Devinsky и соавт. (2018) 20 пациентов с мутацией в гене *CDKL5*, а также пациенты с другими генетическими ЭЭ получали препараты каннабидиола; снижение средней частоты приступов в общей группе эффективной терапии достигло >41 % через 12 нед и около 53 % через 48 нед [21].

Кетогенная диета применялась у некоторых пациентов с мутацией *CDKL5*. Эффект данного метода также нередко бывает временным. В исследованиях Z. Lim и соавт. (2017), A. Ko и соавт. (2018) отмечено начальное уменьшение частоты приступов у 58,7 % пациентов с последующей утратой эффекта у большинства пациентов. По сравнению с другими ЭЭ эффективность кетогенной диеты при мутации *CDKL5* была ниже [30, 33].

Стимуляция блуждающего нерва показала снижение частоты приступов у 69 % пациентов [12, 32].

Каллозотомия: описаны единичные случаи эффективности (International *CDKL5* Disorder Database) [38].

Экспериментальные методы. В настоящее время перспективным считается изучение эффекта при мутации *CDKL5* следующих препаратов: модуляторы рецепторов NMDA (*N*-methyl-*D*-aspartate), тианептин (антидепрессант, действующий на AMPA-рецепторы (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid); фактор роста инсулина IGF-1, активирующий Akt/mTOR путь; аллопрегнанолаон (нейростероид, восстанавливающий нормальную морфологию микротубул). Также исследуется эффект ганаксолона. Ганаксолон — нейростероид, представляющий синтетический аналог нейроактивного стероида аллопрегнанолаона, который действует как положительный аллостерический модулятор рецепторов ГАМК_A [16, 17, 19, 20, 45, 46].

Собственный опыт

Под нашим наблюдением в настоящее время находятся 4 пациента с генетической эпилепсией, ассоциированной с геном *CDKL5*. Все пациенты женского пола. Возраст девочек в настоящее время составляет от 2,5 до 6 лет. Катамнез прослежен во всех случаях. Основные характеристики пациенток приведены в табл. 7.

Наследственный анамнез не отягощен по эпилепсии в 3 случаях; в 1 из них (пациентка 1) в семейном анамнезе есть случай умственной отсталости без эпилепсии у родственницы женского пола по материнской линии. В 1 случае (пациентка 2) у дальнего родственника по линии отца диагностирована эпилепсия на фоне алкоголизма во взрослом возрасте.

Перинатальный анамнез. В 2 случаях отмечена угроза выкидыша во время беременности, в 1 случае — задержка внутриутробного развития (масса тела 2300 г при рождении — пациентка 1), в 1 случае — экстренное кесарево сечение. В 1 случае перинатальный анамнез не отягощен (пациентка 3). Однако во всех случаях девочки родились в срок, с нормальной оценкой по шкале Апгар, без осложнений в послеродовом периоде, выписаны из родильного дома своевременно.

Дебют заболевания. Первым симптомом заболевания в 3 случаях была задержка развития (в 2 случаях отмечена задержка с рождения, в 1 случае задержка стала заметной с 4 мес).

Возраст дебюта приступов — от 2 нед до 11 мес. Наиболее ранний дебют (в 2 нед) отмечен у пациентки 4 (начало приступов с эпилептических спазмов). Наиболее поздний дебют (пациентка 3) — в 11 мес (длительный гемиклонический приступ на фоне лихорадки). У остальных 2 девочек приступы дебютировали в 3 и 4 мес (и в этих 2 случаях первые приступы были фокальными).

Типы приступов. Во всех случаях отмечено сочетание нескольких типов приступов (3 типа приступов и более у 1 пациентки). Эпилептические спазмы

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

зарегистрированы в 3 случаях из 4. Фокальные приступы — у 2 пациенток: в 1 случае прослеживался четкий односторонний акцент во всех приступах, в 1 случае — приступы с остановкой активности с автоматизмами; тонические приступы — в 3 случаях, из них асимметричные тонические — в 2 случаях, билатеральные судорожные приступы — в 2, миоклонические — в 3, гемиклонические — в 1, версивные — в 1. В 1 случае (пациентка 1) часть приступов возникала по стартл-механизму (провоцируются звуком, светом, прикосновением); в 1 случае (пациентка 3) отмечена связь приступов с лихорадкой в дебюте и при части приступов.

Пациентка 2: начало заболевания в 3 мес с фокальных тонических приступов с правосторонним акцентом. На протяжении заболевания отмечались следующие типы приступов: эпилептические спазмы (одиночные и серийные), фокальные тонические с правосторонним акцентом, с последующей серией спазмов (периодические спазмы), миоклонические, приступы с остановкой двигательной активности. В настоящее время сохраняются асимметричные тонические приступы с преобладанием справа, миоклонические, фокальные приступы с ороалиментарными автоматизмами, возможно наличие изолированных аур.

Пациентка 4: начало заболевания в возрасте 2 нед с эпилептических спазмов; в дальнейшем присоединились окулотонические, миоклонические, билатеральные судорожные, тонические приступы.

Пациентка 3: начало заболевания в 11 мес с длительного гемиклонического приступа на фоне лихорадки. Характеристика приступов в дальнейшем: возникают, как правило, утром; первый симптом — тошнота или рвота, далее поворот головы влево, судороги левой руки (однако 1 приступ был справа); часть приступов — на фоне лихорадки (приступы версивные, гемиклонические, билатеральные судорожные). После длительной ремиссии более 3 лет приступы возобновились, но характер их изменился: фокальные, с остановкой активности и ороалиментарными автоматизмами.

У пациентки 1 приступы появились в 4 мес.; по характеру миоклонические, асимметричные тонические эпилептические спазмы (одиночные). Часть приступов возникают по стартл-механизму (провоцируются звуком, светом, прикосновением).

Развитие. У всех пациенток отмечена задержка развития: в 2 случаях — с рождения, в 2 случаях — с 3–4 мес (без утраты ранее приобретенных навыков). В 1 случае (пациентка 2) до дебюта приступов развитие оценивалось как соответствующее норме (до 3 мес), остановка и задержка развития отмечены после дебюта, без утраты навыков (у данной пациентки в настоящее время, в возрасте 4 лет, нет речи, практически нет контакта с ребенком, отсутствует ходьба).

В 3 случаях мы диагностировали глобальное нарушение развития во всех сферах. В 1 случае (пациентка 3)

нарушения были менее тяжелыми: преимущественно отмечаются задержка речи, умеренная задержка психического развития, ходьба сохранена (начало самостоятельной ходьбы с 2 лет, первые слова после 1 года; в настоящее время девочке 6 лет. У данной пациентки менее тяжелое нарушение развития сочеталось также и с менее тяжелым течением эпилепсии (ремиссия длительностью более 3 лет) и отсутствием проявлений ЭЭ на ЭЭГ (невысокий индекс эпилептиформной активности). В основе заболевания, как мы предполагаем, лежит выявленная при хромосомном микроатричном анализе дупликация на коротком плече X-хромосомы (Xp11.22–22.33). Данный регион включает гены *ARX* и *CDKL5*.

У остальных 3 пациенток самостоятельная ходьба и речь отсутствуют. В 2 случаях отмечено отсутствие мануальной активности, в 1 случае — мануальные стереотипии в виде засовывания рук в рот (пациентка 2), у 1 пациентки — гиперкинез языка (пациентка 1; сочетание мутации в 2 генах: *ZNF335* и *CDKL5*).

Сопутствующие нарушения. В 2 случаях (пациентки 2 и 4) отмечено выраженное нарушение сна (нарушение засыпания, уменьшение продолжительности сна).

Анализ данных ЭЭГ. Только в 1 случае (пациентка 4) на представленных ЭЭГ изменения можно было расценить как модифицированную гипсаритмию на части эпох записи. В 3 случаях регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность (которая в 3 случаях сочеталась с диффузными разрядами, в 3 случаях имела высокий индекс с нарастанием во сне); в 1 случае (пациентка 3) преобладала региональная эпилептиформная активность невысоким индексом, преимущественно во сне; на фоне терапии при одном видео-ЭЭГ-мониторинге эпилептиформная активность не регистрировалась.

Одностороннее (из левой лобной и левой височной области — в разном возрасте, в 2 и 4 года) начало паттернов приступов регистрировалось у 1 пациентки (пациентка 2).

Анализ данных МРТ. В 3 из 4 случаев при МРТ не выявлялось эпилептогенных структурных нарушений (во всех этих случаях проведена рутинная МРТ 1,5 Т). На томограммах у этих пациенток выявлялись расширение субарахноидальных пространств конвексимальной поверхности головного мозга, умеренная вентрикуломегалия, истончение мозолистого тела (2 пациентки), проявления лейкопатии (1 пациентка).

У пациентки 2 рутинная МРТ также не выявляла эпилептогенных структурных нарушений. Однако в связи с односторонним акцентом в структуре приступов проведена высокоразрешающая МРТ, которая продемонстрировала зону повышения сигнала в режиме T2WI и FLAIR в левой лобной области линейной формы, вовлекающую белое вещество. Первоначально

данные изменения были расценены как вероятный трансмантийный знак — косвенный признак фокальной кортикальной дисплазии. Однако структурные изменения не достигают непосредственно коры головного мозга, которая в этом месте четко дифференцируется от белого мозгового вещества. Окончательная трактовка: линейная зона нарушения миелинизации.

Эффективность терапии. В настоящее время у всех пациенток продолжают приступы. В 3 случаях приступы ежедневные и возникают несколько раз в день; у 1 девочки (пациентка 4) возможны промежутки между приступами до 5–7 дней. У 1 девочки (пациентка 3) приступы недавно возобновились после длительной ремиссии на фоне снижения дозы препаратов и возникают с частотой несколько раз в месяц.

Длительная ремиссия была зарегистрирована только в 1 случае. У пациентки 3 приступы дебютировали в 11 мес на фоне лихорадки и были гемиклоническими по характеру. На фоне терапии (вальпроат + левитирацетам) достигнута ремиссия с 2-летнего возраста. Через 3 года ремиссии, с учетом пожеланий родителей, началось снижение дозы кеппры. После успешной отмены кеппры и небольшого снижения дозы вальпроата приступы возобновились через 4 мес. Характер приступов изменился (фокальные, с остановкой активности и автоматизмами), несмотря на возобновление прежней терапии. В настоящее время данных о ремиссии нет, приступы возникали с частотой несколько раз в месяц.

В 3 случаях из 4 эффективность терапии была невысокой (<50 %).

Наиболее эффективные АЭП и комбинации АЭП.

У пациентки 3 достигнута длительная ремиссия на фоне применения комбинации вальпроат + левитирацетам. У 2 пациенток улучшение вызывал клоназепам, в 1 случае в сочетании с зонеграном. У пациентки 2, кроме клоназепама, также были относительно эффективны окскарбазепин и карбамазепин в комбинациях (вальпроат + окскарбазепин — ремиссия 1 мес; вигабатрин + карбамазепин — уменьшение частоты тонических приступов). Это особенность данного клинического случая, наряду с четкими односторонними изменениями в структуре приступов и подозрением на фокальную кортикальную дисплазию по данным МРТ. Клоназепам у этой пациентки вызвал прекращение серийных асимметричных тонических приступов с нарушением сознания.

У пациентки 4 наиболее эффективной комбинацией родители также считали ривотрил + зонегран (увеличение межприступных промежутков), вигабатрин (прекращение серийных спазмов, но при сохранении одиночных).

У пациентки 1 некоторый эффект оказали ламиктал и топирамат (временное улучшение), а кеппра вызывала агрессию.

При генетических исследованиях у 2 пациенток выявлены хромосомные нарушения с включением гена *CDKL5*: микроделеция (пациентка 2) и микродупликация (пациентка 3).

У пациентки 2 в связи с небольшим размером делеции диагноз удалось установить только при проведении хромосомного микроматричного анализа экзонного уровня (и ранее делеция предполагалась при полном секвенировании генома). У родителей делеция отсутствует. Ранее проводимые многочисленные исследования (включая полное секвенирование экзона и расширенный хромосомный микроматричный анализ) нарушений не выявили. У пациентки 3 нарушения выявлены при исследовании кариотипа методом сравнительной геномной гибридизации: обнаружена дупликация на коротком плече X-хромосомы (Xp11.22–22.33). Данный регион включает гены *ARX* и *CDKL5* и в целом 295 генов. У родителей данных нарушений не выявлено. Однако течение заболевания у этой пациентки более легкое. По мнению генетика, проф. Е.Л. Дадали, клиническая картина обусловлена данной дупликацией, прежде всего удвоением гена *CDKL5*.

Мутация в гене *CDKL5* выявлена у 2 пациенток. У пациентки 4 выявлена не описанная ранее гетерозиготная мутация в 12-м экзоне гена *CDKL5*: chX18622195dupA, приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 384-й аминокислотной позиции (p.Tyr384fs NM_003159.2) (панель «Неврологическая», 2015 г.). По Сэнгеру исследование родителей не проводили.

У пациентки 1 при проведении клинического секвенирования экзона выявлено сочетание мутаций в 2 генах, ассоциированных с эпилепсией: выявлены 2 гетерозиготные мутации в 10-м и 12-м экзонах гена *ZNF335* (каждая из которых унаследована от одного из родителей), ассоциированные с микроцефалией 10-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования (OMIM: 615095). Также выявлена гетерозиготная мутация в гене *CDKL5*, ассоциированная с ранней инфантильной ЭЭ 2-го типа (OMIM: 300672). Хотя при исследовании по Сэнгеру данная мутация отсутствует у отца и выявлена у клинически здоровой матери и 2 здоровых сестер, по нашему мнению, роль данной мутации в развитии заболевания ребенка весьма вероятна.

Приводим историю болезни одной наблюдаемой нами пациентки, имеющей особенности клинической картины.

Клинический случай

Пациентка 2 (2016 г.р., возраст — 4 года) находится под нашим наблюдением с мая 2018 г. (с 2 лет 2 мес) с диагнозом: генетическая эпилепсия, обусловленная микроделецией, включающей ген *CDKL5* (G40.8). Этиология: микроделеция, включающая ген *CDKL5*.

Типы приступов. Приступы с дебютом в 3 мес: эпилептические спазмы (асимметричные, единичные, парные и серийные), фокальные тонические приступы с правосторонним акцентом, с последующей серией спазмов (периодические спазмы), миоклонические, приступы с остановкой двигательной активности. В настоящее время зарегистрированы асимметричные тонические приступы с преобладанием справа, миоклонические, фокальные приступы с ороалиментарными автоматизмами; возможно наличие изолированных аур. Серийные асимметричные тонические приступы с нарушением сознания отсутствуют с июля 2020 г.

Характеристика приступов. Тип 1: «вздрагивание» при засыпании, открывание глаз, тоническое напряжение правой руки с дальнейшим ее дрожанием. Продолжительность — несколько секунд; после приступа — плач. Приступы наблюдались в начале заболевания в возрасте 3 мес; продолжались в течение 5 дней и более не повторялись — фокальные тонические, тонико-клонические в правой руке.

Тип 2: «замирание», остановка взгляда в течение нескольких секунд, частота до 3–4 раз в день. Приступы этого типа продолжались на протяжении месяца в начале заболевания, в возрасте 3–4 мес, и более не проявлялись — приступы с остановкой активности.

Первые 2 типа приступов отмечались в начале заболевания и в дальнейшем отсутствовали.

Следующие типы приступов присоединились в дальнейшем и преобладают в настоящее время.

Тип 3: туловище и конечности напряжены, подъем и разведение, напряжение рук (более выражено напряжение правых конечностей), отведение глаз вправо, отсутствие реакции, нарушение сознания, переходящие в серию эпилептических спазмов (периодические спазмы), после пробуждения ребенка и в состоянии бодрствования. В некоторых случаях возникают по стартл-механизму, как реакция на звук, или самопроизвольно. Ревущий звук, крик, испуг в глазах, плач после приступа — фокальные тонические приступы с правосторонним акцентом — периодические спазмы. Нередко тонические приступы носят серийный характер — серийные асимметричные тонические приступы с нарушением сознания.

Тип 4: одиночные, парные, серийные эпилептические спазмы, симметричные и асимметричные (кивки или кивки с разведением рук).

Перинатальный анамнез. Девочка от 2-й беременности, протекавшей с угрозой выкидыша на сроке 7 нед (кровотечение; стационарное лечение, во время беременности у матери диагностирована миома матки), от 2-х срочных физиологических родов; оценка по шкале Апгар — 9/9 баллов, масса тела при рождении — 3410 г; состояние после родов нормальное, выписана в срок.

Наследственный анамнез. Выкидышей не было. Старшая сестра (12 лет) здорова, от того же брака.

У племянника отца во взрослом возрасте диагностирована эпилепсия на фоне алкоголизма.

Раннее развитие. До 3 мес — в норме (держала голову, гулила). Далее, после дебюта приступов, — выраженное отставание в развитии. Начала переворачиваться на бок с 9–10 мес, сидеть — с 4 лет. Не стоит, не ходит. В настоящее время нет захвата предметов, не удерживает вложенные в руку предметы. Речь — отдельные звуки (слова, лепет отсутствуют), нет понимания слов, однако реагирует на интонацию речи. Может пить из детской чашки, есть пюре или мягкую пищу из ложки при помощи взрослого.

В целом — глобальная задержка развития.

Анамнез заболевания и фармакологический анамнез. До 3 мес — нормальное развитие (держала голову, гулила). В 3 мес проведена вакцинация (пневмококк); на 3-й день после вакцинации при засыпании возник первый приступ: резко открывала глаза, испуг, вытягивание правой руки вперед и вправо, напряжение руки, дрожание, до 7 с. Приступы такого характера продолжались с частотой 2–3 раза в день в течение 5 дней и самостоятельно прекратились до начала лечения.

В возрасте 3 мес началась антиэпилептическая терапия, был назначен вальпроат (конвулекс) 90 мг/сут — без эффекта.

На 3-й день после введения конвулекса появились приступы в виде замирания, остановки взора, частотой 5–7 раз в день, длительностью до 10 с — приступы с остановкой активности.

Через 3 дня присоединились приступы в виде раскидывания в стороны и напряжения рук и ног, глаза широко открыты, выражение испуга. Большее вовлечение правых конечностей, поворот головы вправо — фокальные тонические приступы с правосторонним акцентом. Приступы возникали во сне при засыпании, длительностью до 1 мин, ежедневно, до 4–7 раз в сутки.

Через 2 дня появились приступы в виде серийных эпилептических спазмов: разведение рук (без кивка в положении лежа, плач после спазмов) до 12 раз в серии, до 6 серий в сутки.

После появления приступов отмечена остановка в развитии и далее выраженное отставание в развитии.

В возрасте 4 мес замена конвулекса на левитирацетам (кепра) 150 мг/сут — без эффекта, учащение приступов в виде замирания.

Кепра + паглюферал-1 (18,75 мг/сут) — приступы отсутствовали 9 дней, при снижении дозы кеппры приступы возобновились, далее — без эффекта.

В августе 2016 г. (в возрасте 5 мес): кепра + паглюферал + конвулекс 360 мг/сут — без существенного эффекта, некоторое снижение частоты приступов, однако при сохранении ежедневных приступов.

В возрасте 6 мес отмена кеппры — временное снижение приступов до 1–2 раз в день.

Таблица 7. Основные характеристики наблюдаемых нами пациенток

Table 7. Main characteristics of patients followed up

| Пациентка, дата рождения, возраст Patient, date of birth, age | Генетические нарушения Genetic disorders | Дебют заболевания Disease onset | Частота и типы приступов Frequency and types of seizures | Наследственный анамнез Family history | Перинатальный анамнез Perinatal history |
|--|--|---|---|---|--|
| Пациентка № 2, возраст — 4 года Patient № 2, 4 years old | Микроделеция короткого плеча X-хромосомы, захватывающая регион Xp22.13 с включением <i>CDKL5</i> (хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня, полное секвенирование генома) Microdeletion of the short arm of the X chromosome affecting the Xp22.13 region with the involvement of the <i>CDKL5</i> gene (exon-level chromosomal microarray analysis; whole genome sequencing) | В 3 мес. Приступы с фокальным началом с остановкой активности (гипомоторные) Focal onset seizures with a behavioral arrest (hypomotor) at the age of 3 months | Приступы ежедневные. Эпилептические спазмы, периодические спазмы, аксиальные тонические, миоклонические, с фокальным началом, остановкой активности и автоматизмами Regular seizures (every day). Epileptic spasms, periodic spasms, axial tonic seizures, myoclonic seizures, focal onset seizures with behavioral arrest and automatisms | У племянника отца эпилепсия на фоне алкоголизма с дебютом во взрослом возрасте Father's nephew has epilepsy associated with alcoholism with onset in adulthood | Угроза выкидыша, но роды в срок, нормальная оценка по шкале Апгар Threatened miscarriage; delivery in time; normal Apgar score |
| Пациентка № 4, возраст — 5 лет Patient № 4, 5 years old | Не описанная ранее гетерозиготная мутация в 12-м экзоне гена <i>CDKL5</i> (неврологическая панель, 2015 г.) chX18622195dupA, приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 384-к аминокислотной позиции (p.Tyr384fs NM_003159.2). По Сэнгеру исследование родителей не проводилось A heterozygous mutation in exon 12 of the <i>CDKL5</i> gene (neurological panel, 2015) chX18622195dupA causing a frameshift from the 384-q amino acid position (p.Tyr384fs NM_003159.2; the mutation was described for the first time). Parents have not undergone Sanger sequencing | В 2 нед. Серийные эпилептические спазмы, окулотонические, миоклонические Serial epileptic spasms, ocular tonic seizures, myoclonic seizures at the age of 2 weeks | Приступы ежедневные, до нескольких раз в день, перерывы до 5–7 дней; эпилептические спазмы и БСП, короткие тонические миоклонические Regular seizures (up to several times a day) with interval of 5–7 days; epileptic spasms and BCSs, short tonic myoclonic seizures | Неотягощен No family history of epilepsy | Экстренное кесарево сечение в срок, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов Emergency caesarean section; term delivery; Apgar score of 8/9 |
| Пациентка № 3, возраст — 6 лет Patient № 3, 6 years old | Хромосомный микроматричный анализ: дупликация на коротком плече X-хромосомы (Xp11.22–22.33). Данный регион включает гены <i>ARX</i> и <i>CDKL5</i> . У родителей данная аномалия отсутствует Chromosomal microarray analysis: duplication on the short arm of the X chromosome (Xp11.22–22.33). This region includes the <i>ARX</i> and <i>CDKL5</i> genes. Parents do not have this abnormality | Задержка развития с 4 мес. С 11 мес на фоне лихорадки дебют приступов (гемиклонический со статусным течением) Developmental delay from 4 months of age. Onset of seizures (hemiclonic with status epilepticus) triggered by fever at the age of 11 months. | Версивные, гемиклонические, БСП, часть приступов на фоне лихорадки. После рецидива: фокальные с остановкой активности и автоматизмами Versive seizures, hemiclonic seizures, BCSs; some of them are triggered by fever. After relapse: focal with behavioral arrest and automatisms | Неотягощен No family history of epilepsy | Неотягощен Uneventful |

| Неврологический статус. Развитие Neurological status. Development | Электроэнцефалография Electroencephalography | MPT MRI | Терапия и ее эффективность Therapy and its efficacy |
|--|--|---|---|
| Умственная отсталость, астазия—абазия, мануальные стереотипии, нарушения сна, речь и самостоятельная ходьба отсутствуют. Мышечная гипотония Mental retardation, astasia-abasia, manual stereotypies, sleep disorders, no speech, no independent walking. Muscle hypotonia | Мультирегиональная эпилептиформная активность, диффузные разряды с бифронтальным акцентом, высокий индекс, преобладание во сне. В возрасте 2—3 лет: множественные субклинические паттерны приступов из левой лобной области с диффузным распространением, в 4 года — часть паттернов приступов с началом из левой височной области Multiregional epileptiform activity, diffuse discharges with a bifrontal accent, high index, primarily during sleep. At the age of 2—3 years: multiple subclinical patterns of seizures originating from the left frontal area with diffuse spread; at the age of 4 years: some patterns of seizures originating from the left temporal area | Высокоразрешающая МРТ: трансмантальный знак в левой лобной области как признак незавершенной миелинизации High-resolution MRI: transmantle sign in the left frontal region as a marker of incomplete myelination | ОКС + ВПА, сабрил + тегретол, клоназепам — эффект на тонические приступы. Ламотриджин, руфинамид, ЭТС — ухудшение. Редкие ремиссии 1—3 мес со спонтанным рецидивом. Ремиссия аксиальных тонических приступов при введении клоназепама — до 6 мес. В целом эффект лечения <50 % ОКС + VPA, sabril + tegretol, clonazepam: effective against tonic seizures. Lamotrigine, rufinamide, ETC cause deterioration. Rare remissions for 1—3 months with spontaneous relapse. Remission of axial tonic seizures for up to 6 months in response to clonazepam. Overall, the treatment effect is <50 % |
| Задержка развития с рождения Developmental delay from birth | Высокоамплитудная мультирегиональная активность пик — волна с нарастанием во сне; на отдельных эпохах может быть расценена как модифицированная гипсаритмия. В настоящее время короткие диффузные пик-волновые разряды с отчетливым бифронтальным преобладанием. Индекс невысокий High-amplitude multiregional peak-and-wave activity increasing during sleep; at certain epochs, it can be considered as modified hypsarrhythmia. Presently: short diffuse peak-and-wave discharges with a distinct bifrontal predominance. The index is low | Рутинная МРТ: умеренное расширение субарахноидальных пространств конвексимальной поверхности головного мозга с небольшим компенсаторным расширением желудочковой системы. Истончение мозолистого тела Routine MRI: moderate enlargement of the subarachnoid spaces in the superolateral surface of the brain with a mild compensatory enlargement of the ventricular system. Thinning of the corpus callosum | Родители считают лечение неэффективным: ВПА, ЭТС (петнидан), ТПМ, синактен. Родители периодически полностью отменяют терапию в связи с отсутствием эффекта. Сабрил (спазмы стали одиночными, серийные прекратились), зонегран, ривотрил (перерывы до нескольких дней). В целом эффект лечения <50 % Parents consider the treatment ineffective: VPA, ETC (petnidan), TPM, synacthen. Parents sometimes withdraw therapy because of its ineffectiveness. Sabril (spasms became single, serial spasms were eliminated), zonegran, rivotril (ensured seizure-free periods of up to several days). Overall, the treatment effect is <50 % |
| Умеренная задержка развития с 4 мес, тремор; сохранена ходьба. Говорит несколько слов, выполняет отдельные команды Moderate developmental delay from 4 months of age; tremor; the child can walk. She speaks a few words and executes individual commands | Региональная эпилептиформная активность (по правым лобно-височным, реже — левым лобным отведениям), индекс невысокий, только во сне или с нарастанием во сне Regional epileptiform activity (primarily from the right frontotemporal leads, less frequently from the left frontal leads); the index is low; only during sleep or with an increase during sleep | Без структурных нарушений; признаки задержки миелинизации (рутинная МРТ) No structural abnormalities; signs of delayed myelination (routine MRI) | ВПА + кеппра — ремиссия с 2 до 5,9 года, в 5 лет возобновление приступов через 4 мес после отмены кеппры с изменением их характера: фокальные с остановкой активности и ороалиментарными автоматизмами VPA + Keppra: remission from 2 years to 5.9 years; at the age of 5 years (4 months after Keppra withdraw) seizures resumed, although they changed to focal seizures with behavioral arrest and oroalimentary automatisms |

| Пациентка, дата рождения, возраст Patient, date of birth, age | Генетические нарушения Genetic disorders | Дебют заболевания Disease onset | Частота и типы приступов Frequency and types of seizures | Наследственный анамнез Family history | Перинатальный анамнез Perinatal history |
|--|---|--|--|--|---|
| Пациентка № 1, возраст — 2 года Patient № 1, 2 years old | Клиническое секвенирование экзому: выявлены 2 гетерозиготные мутации в 10-м и 12-м экзонах гена <i>ZNF335</i> (каждая из которых унаследована от одного из родителей), ассоциированные с микроцефалией 10-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования (OMIM: 615095). Также выявлена гетерозиготная мутация в гене <i>CDKL5</i> (OMIM: 300672). При исследовании по Сэнгеру данная мутация отсутствует у отца и выявлена у клинически здоровой матери и 2 здоровых сестер пробанда. По нашему мнению, роль данной мутации в развитии заболевания ребенка весьма вероятна Clinical exome sequencing: two heterozygous mutations in exons 10 and 12 of the <i>ZNF335</i> gene (each inherited from one of the parents) associated with type 10 microcephaly with autosomal recessive inheritance pattern (OMIM code: 615095). The patient was also found to have a heterozygous mutation in the <i>CDKL5</i> gene (OMIM code: 300672). Sanger sequencing demonstrated no such mutation in the father and the same mutation in the healthy mother and 2 healthy sisters of the proband. In our opinion, it is very likely that this mutation has contributed to the development of the disease | Дебют приступов с 4 мес (фокальные с остановкой активности — гипомоторные). Задержка развития с рождения Seizure onset at the age of 4 months (focal and hypomotor). Developmental delay from birth | Приступы ежедневные миоклонические, асимметричные тонические, эпилептические спазмы (одиночные). Часть приступов возникает по стартл-механизму (провоцируются звуком, светом, прикосновением) Regular seizures (every day), including myoclonic seizures, asymmetric tonic seizures, epileptic spasms (rare). Some seizures are initiated by a standard mechanism (provoked by sound, light, touch) | Неотягощен по эпилепсии, у дальней родственницы матери умственная отсталость No family history of epilepsy; a distant relative of the mother has mental retardation | Угроза выкидыша, внутриутробная гипотрофия, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов Threatened miscarriage; intrauterine hypotrophy; Apgar score of 8/8 |

Примечание. ОКС — окскарбазепин; ЭТС — этосуксимид; ВПА — вальпроат; ТПМ — топирамат; БСП — билатеральные судорожные приступы; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Гормональная терапия (преднизолон 10 мг/сут в течение 10 дней) — без эффекта, учащение эпилептических спазмов до 10–12 в сутки.

В октябре 2016 г. (в возрасте 9 мес): конвулекс + сабрил* в дозе 750 мг/сут — без эффекта, ухудшение, принимала сабрил в течение 1 мес.

Увеличение дозы конвулекса, введение фенобарбитала — без эффекта. Отмена вигабатрина, далее отмена фенобарбитала.

В декабре 2016 г. (в возрасте 10 мес): конвулекс + введение окскарбазепина (трилептал) 360 мг/сут — ремиссии от 10 до 24 дней. Далее на фоне острой респираторной вирусной инфекции возобновились приступы, без эффекта. Приступы не каждый день, до 2–3 в сутки.

В мае 2017 г. (в возрасте 1 года 3 мес): самостоятельное снижение дозы конвулекса и отмена — ремиссии от 2 до 4 нед, далее — без эффекта: возобновление приступов с частотой 1–2 в сутки с нарастанием в течение 2 мес до 10–15 в день.

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

Окончание табл. 7

End of the table 7

| Неврологический статус. Развитие Neurological status. Development | Электроэнцефалография Electroencephalography | MPT MRI | Терапия и ее эффективность Therapy and its efficacy |
|---|---|---|---|
| <p>Задержка развития с рождения. Мышечный тонус значительно повышен в проксимальных отделах конечностей, особенно справа и снижен в дистальных отделах. Сухожильная гиперрефлексия с преобладанием справа. Голову контролирует плохо. Не переворачивается, не ползает. Значительное ограничение мануальной активности: не берет игрушки, не пользуется руками при отсутствии явных признаков пареза. Ритмичные движения языком — гиперкинез языка</p> <p>Developmental delay from birth. Muscle tone is significantly increased in the proximal parts of the extremities (especially on the right one) and reduced in the distal parts. Tendon hyperreflexia primarily at the right side. The girl can hardly control her head. She doesn't roll over and doesn't crawl. Significant limitations of manual activity: she does not take toys, does not use hands in the absence of obvious manifestations of paresis. Rhythmic movements of the tongue (tongue hyperkineses)</p> | <p>Мультирегиональная эпилептиформная активность с нарастанием во сне, короткие диффузные разряды. Периодическое нерегулярное замедление в ритме дельта по левым затылочным отведениям с включением комплексов острая — медленная волна. Крайне высокий индекс, нарастает во сне</p> <p>Multiregional epileptiform activity increasing during sleep; short diffuse discharges. Periodic irregular deceleration of delta rhythm in the left occipital leads with acute sharp-and-slow wave complexes. Extremely high index, which increases during sleep</p> | <p>Рутинная МРТ: диффузные атрофические изменения с вторичной вентрикуломегалией, лейкопатия. Гипоплазия мозолистого тела и червя мозжечка</p> <p>Routine MRI: diffuse atrophic changes with secondary ventriculomegaly and leukopathy. Hypoplasia of the corpus callosum and cerebellar vermis</p> | <p>ТПМ — временное улучшение. Ламотриджин — улучшение. Левитирацетам — аггравация. В целом эффект лечения <50 %</p> <p>TPM: temporary improvement. Lamotrigine: improvement. Levetiracetam: aggravation. Overall, the treatment effect is <50 %</p> |

Note. OXC — oxcarbazepine; ETS — ethosuximide; VPA — valproate; TPM — topiramate; BCSs — bilateral convulsive seizures; MRI — magnetic resonance imaging.

В октябре 2017 г. (в возрасте 1 года 7 мес): трилептал + сультиам (осполот)* 25 мг/сут — без положительного эффекта, появились одиночные вздрагивания.

В ноябре 2017 г. (в возрасте 1 года 9 мес): трилептал + гормональная терапия (гидрокортизон 140 мг/сут в течение 3 мес) — ухудшение, учащение серийных спазмов до 40 серий в сутки (в целом, учащение приступов в 10 раз), 10–15 приступов в серии — отмена гидрокортизона с марта 2018 г. На фоне снижения дозы гидрокортизона появились одиночные спазмы в виде кивков, иногда с раскидыванием рук, с «улыбкой», замирание.

В возрасте 25 мес постепенное снижение и отмена гидрокортизона: 3–5 серий эпилептических спазмов в сутки.

В возрасте 26 мес (2 года 2 мес) введение топамакса 75 мг/сут (в комбинации с трилепталом 540 мг/сут) — временное улучшение, далее — без эффекта. Побочные эффекты: отказ от еды. На фоне комбинации трилептал + топирамат у девочки ежедневно регистрировались приступы 3 типов. Серийные и одиночные эпилептические спазмы до 2–3 раз в день без связи со сном; приступы в виде вздрагивания всем телом, раскидывания рук, открывание глаз — во сне, и в состоянии бодрствования. Только во сне, как реакция на звук или самопроизвольно:

открывает глаза, подъем и разведение, напряжение рук, иногда в сочетании с серией эпилептических спазмов: тонические спазмы (периодически спазмы); ревущий звук, крик, испуг в глазах, плач после приступа; более выражено напряжение правых конечностей, поворот головы и глаз вправо, не реагирует; приступы возникают не каждый день, до 5 в сутки.

Проводился дальнейший подбор антиэпилептической терапии.

В возрасте 28 мес увеличена доза трилептала до 600 мг/сут — прекратились серийные асимметричные тонические приступы с нарушением сознания, сохраняются эпилептические спазмы.

В августе 2018 г. (в возрасте 29 мес): трилептал 600 мг/сут + введение сабрила 1250 мг/сут — без эффекта, серийные эпилептические спазмы до 7 серий в сутки.

В возрасте 32 мес введение ламотриджина 50 мг/сут — увеличение частоты эпилептических спазмов (в виде «кикков»).

В возрасте 34 мес введение клобазама (фризиум) в дозе 5 мг 2 раза в день (10 мг/сут) — возобновление частых и серийных асимметричных тонических приступов с нарушением сознания, ухудшение эмоционального состояния и сна.

В возрасте 35 мес: прием сабрила 1000 мг/сут + трилептал 540 мг/сут — до 5 в сутки серийных асимметричных тонических приступов с нарушением сознания + эпилептические спазмы до 5–7 серий в сутки.

В возрасте 43 мес — снижение дозы и замена трилептала на руфинамид (иновелон) с увеличением до 800 мг/сут — увеличение количества приступов.

Терапия в октябре 2019 г. (в возрасте 3 лет): сабрил 1000 мг/сут + руфинамид (иновелон) 650 мг/сут — без эффекта. Рекомендована замена иновелона на карбамазепин (тегретол ЦР).

В возрасте 45 мес: после отмены иновелона и введения тегретола (в сочетании с сабрилом) с повышением дозы до 600 мг/сут наблюдалось снижение количества приступов, временное прекращение серийных асимметричных тонических приступов с нарушением сознания, улучшение сна. Сохранялись серийные эпилептические спазмы во время ночного сна: до 4 серий, до 8 спазмов в серии; в течение дня — приступы до 6–8 раз. В целом 10–12 приступов (серий спазмов) за сутки. Сон улучшился.

В 49 мес (апрель 2020 г.) введение этосуксимида (петнидан сафт*, 500 мг/сут) — увеличение количества серийных асимметричных тонических приступов с нарушением сознания до 4–6 раз в неделю. Увеличение частоты серийных эпилептических спазмов до 20 в сутки. Нарушение ночного сна: каждые 2–3 ч ночью просыпается, с серией спазмов.

На фоне комбинации сабрил + тегретол наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения количества приступов (1–3 раза в неделю в виде асимметричного вытягивания конечностей с последующим переходом в серийные спазмы). Продолжительность приступов 1–5 мин. Не всегда выходит самостоятельно из приступа, иногда приходится вводить диазепам. В среднем диазепам вводился (на протяжении болезни) 1 раз в неделю. Увеличение частоты ежедневных приступов эпилептических спазмов с каждым месяцем, состояние ребенка ухудшается (до 30 серий в день, в серии до 10–15 спазмов).

В конце мая 2020 г.: полная отмена петнидана — без улучшения. В июне 2020 г. введение зонисамида (зонегран) 75 мг/сут и постепенная отмена тегретола. Зонегран неэффективен, после 3 нед приема отменен.

Самостоятельное введение матерью ривотрила (9 кап. утром и 9 вечером — 1,8 мг/сут) — прекратились серийные асимметричные тонические приступы с нарушением сознания, отсутствуют с июля 2020 г. Сохраняются парные и серийные эпилептические спазмы до 3–4 серий в сутки, в серии от 2 до 6 кикков.

Резюме фармакологического анамнеза. Девочка получала множество АЭП в различных комбинациях: вальпроат (конвулекс, депакин) (без эффекта), кеппра + наглуферал (временный эффект), конвулекс + трилептал (временный эффект), тегретол + сабрил (временный эффект), трилептал + топамакс (временное улучшение, далее отказ от еды, без эффекта), фризиум (ухудшение — аггравация серийных тонических приступов), ламиктал (ухудшение — аггравация эпилептических спазмов), иновелон (ухудшение), гормональную терапию (преднизолон, гидрокортизон) (без эффекта), осполот (без эффекта), петнидан (ухудшение), зонегран (без эффекта), клоназепам (ривотрил) (улучшение — прекращение серийных тонических приступов с нарушением сознания — отсутствуют с июля 2020 г.). В целом данные фармакологического анамнеза показали, что кратковременное прекращение приступов отмечено на фоне приема комбинаций левитирацетам + фенobarбитал (9 сут без приступов), вальпроевая кислота + окскарбазепин. С введением окскарбазепина наблюдалась ремиссия в течение 1 мес, затем срыв ремиссии, частота приступов — от ежедневных до 1 раза в неделю. Также на фоне отмены препарата вальпроевой кислоты в возрасте 1 года 3 мес приступов не было в течение нескольких недель, затем приступы вернулись, но не ежедневные. На фоне приема комбинации сабрил + тегретол наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения количества приступов. На фоне введения клоназепама отмечено прекращение серийных асимметричных тонических приступов с нарушением сознания, при этом остается высокой частота эпилептических спазмов.

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

Наиболее эффективные комбинации АЭП: левитирацетам + фенобарбитал (9 дней без приступов), вальпроат + окскарбазепин (ремиссия 1 мес). Сабрил + тегрето — уменьшение частоты тонических приступов. Клоназепам — прекращение серийных асимметричных тонических приступов с нарушением сознания, остается высокой частота эпилептических спазмов.

Таким образом, наиболее эффективными (временная ремиссия приступов — до 2–4 нед, прекращение или уменьшение частоты серийных тонических приступов с нарушением сознания) у пациентки были комбинации с включением окскарбазепина, тегретола, клоназепама. Однако эффект во всех случаях был временным. Выраженное ухудшение вызвали ламотриджин, руфинамид, этосуксимид.

Результаты обследования. ЭЭГ: регистрируется периодическое нерегулярное замедление в левой лобно-центральной области. Мультирегиональная эпилептиформная активность с преобладанием по левым центрально-височно-теменным отведениям (максимум С3), с диффузным распространением. Индекс высокий, со значительным нарастанием во сне. Зарегистрировано большое количество диффузных разрядов продолжительностью до 1,5 с без отчетливого регионального начала.

В возрасте 2–3 лет: множественные субклинические паттерны приступов из левой лобной области с диффузным распространением.

В возрасте 4 лет (Schön Klinik Vogtareuth, 08.2020): мультирегиональная эпилептиформная активность высокого индекса в лобной, височной и височно-затылочной области справа, реже — в лобно-височной области слева.

В возрасте 4 лет (видео-ЭЭГ-мониторинг по системе 10–10, 09.2020): мультирегиональная активность острая — медленная волна с отчетливым преобладанием по левым центрально-височно-теменным отведениям. Зарегистрированы тонические приступы с преобладанием справа, миоклонические, фокальные с ороалиментарными автоматизмами. Большинство приступов не сопровождались отчетливыми локальными или латерализованными ЭЭГ-паттернами; в отдельных случаях берут начало из левой височной области (рис. 1).

Анализ данных МРТ: МРТ проводилась 3-кратно, из них 2 исследования проведены с высоким разрешением по эпилептологической программе (МРТ стандартная — май 2018 г.; высокоразрешающая МРТ — СПб., ЛДЦ МИБС, апрель 2019 г.; сверхвысокоразрешающая МРТ — Schön Klinik Vogtareuth, август 2020 г.). Рутинная МРТ (2018 г.) — норма.

Сверхвысокоразрешающая МРТ (2020 г., Schön Klinik Vogtareuth, Германия): обнаружен линейный участок повышенной интенсивности сигнала от белого мозгового вещества в левой лобной области в режиме T2WI и FLAIR в виде радиальной миграционной линии, напоминающей трансмантийный знак. Структурные изменения не достигают непосредственно коры головного мозга,

которая в этом месте четко дифференцируется от белого мозгового вещества (рис. 2).

Таким образом, на данном этапе хирургическое лечение не было рекомендовано. Рекомендован дальнейший анализ данных после пересмотра результатов генетических исследований.

Учитывая фокальный характер приступов, наличие фокальных тонических приступов с последующей серией спазмов (периодические спазмы), региональные изменения на ЭЭГ и локальные изменения на томограммах, предполагалась структурная эпилепсия. Однако тяжелое общее состояние ребенка с выраженной задержкой психомоторного развития не позволяло полностью исключить генетическую природу заболевания.

На протяжении всего периода заболевания проводились многочисленные генетические исследования, которые до последнего времени не могли установить причину заболевания.

Генетические исследования: tandemная масс-спектрометрия, панель генов «Наследственные эпилепсии», полное секвенирование экзона («Геномед») — без патологии. Полное секвенирование генома («Геномед») — выявлены гетерозиготная мутация в гене HBB (ассоциированная с дельта-бета-талассемией, аутосомно-доминантный тип наследования), носительство гетерозиготных мутаций в генах рецессивных заболеваний (DHCR7, синдром Смита–Лемли–Опица, аутосомно-рецессивный тип наследования, 270400; PGAP3, аутосомно-рецессивный тип наследования, гиперфосфатазия в сочетании с умственной отсталостью). Предположение о делеции X-хромосомы с включением гена CDKL5 (!). Хромосомный микроматричный анализ расширенный — без нарушений. В феврале 2020 г. был проведен хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня («Геномед»): молекулярный кариотип (в соответствии с ISCN 2016): arr[hg19]Xp22.13(18592659_18594590)x11. Выявлена микроделеция участка короткого плеча (p) X-хромосомы с позиции 18592659 до позиции 18594590, захватывающая регион Xp22.13. Гены, расположенные в районе дисбаланса: 6-й экзон гена CDKL5; мутации и делеции данного гена описаны при младенческой ЭЭ 2-го типа (OMIM: 300672). При исследовании по Сэнгеру данная делеция у родителей не выявлена, что свидетельствует в пользу de novo возникновения делеции.

По заключению генетика: выявлена микроделеция участка короткого плеча (p) X-хромосомы с включением гена CDKL5, ассоциированная с младенческой ЭЭ 2-го типа (OMIM: 300672).

Таким образом, причина заболевания была предположена при проведении секвенирования генома и выявлена только при проведении хромосомного микроматричного анализа экзонного уровня. При этом ранее проведенные многочисленные исследования, включая расширенный хромосомный микроматричный анализ, не помогли установить причину заболевания.

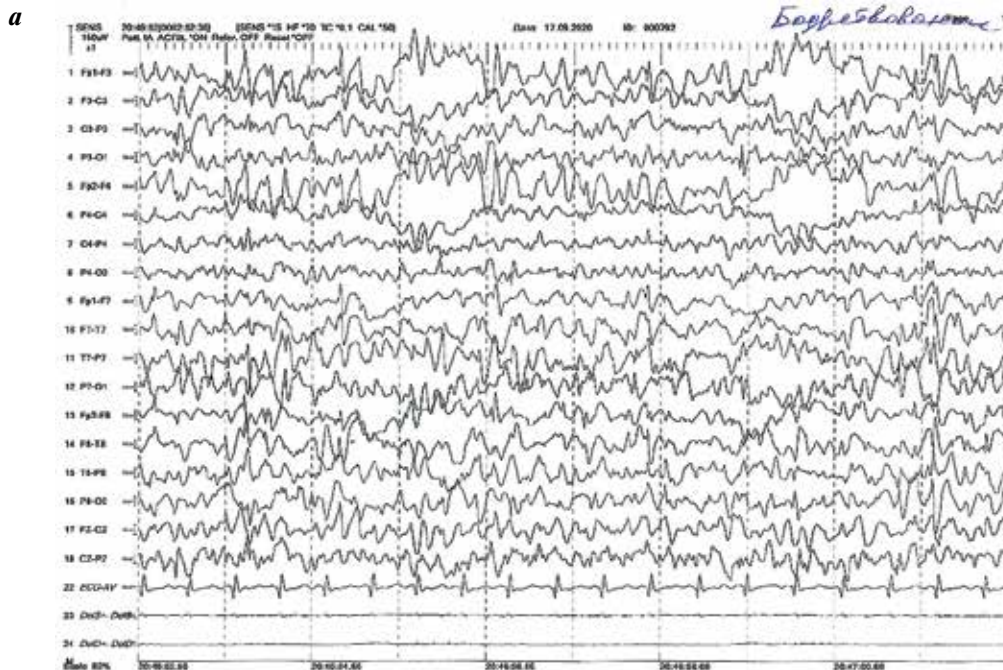
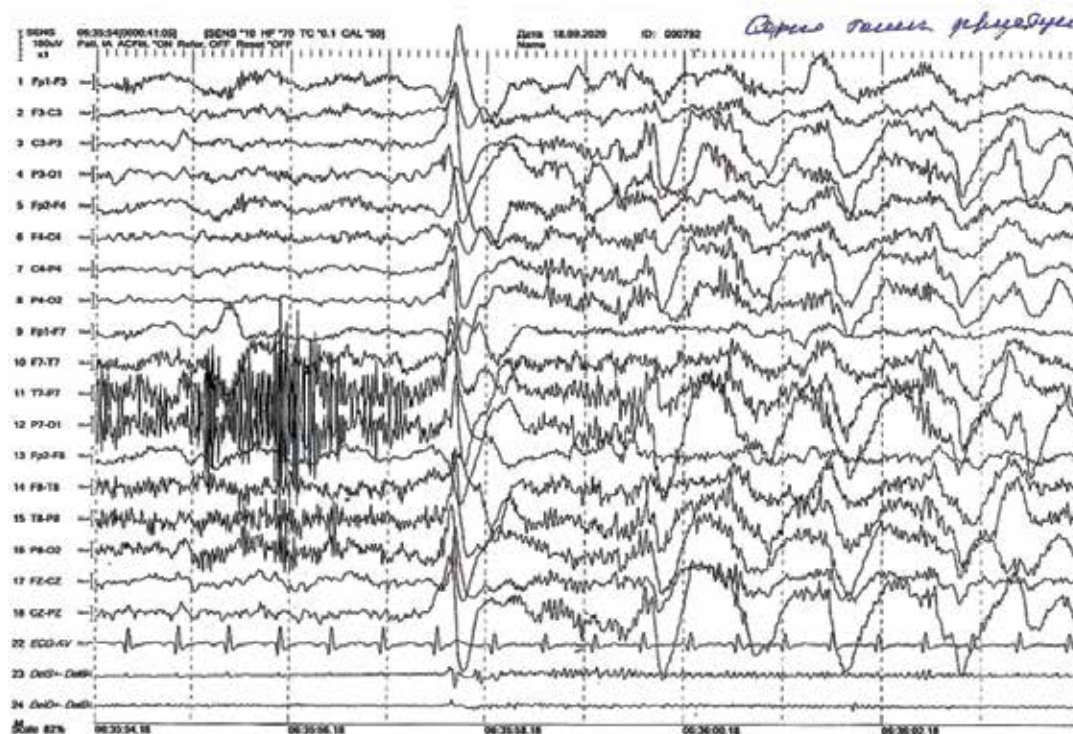


Fig. 1. Patient 2 (4 years old). Diagnosis: genetic epilepsy caused by a microdeletion involving the CDKL5 gene (G40, 8). Video electroencephalography monitoring (VEM) using the system “10–10” (09.2020). Multiregional sharp-and-slow wave activity registered primarily in the left posterofrontotemporal leads. The index is high and significantly increases during sleep. Multiple diffuse discharges lasting up to 1.5 s without a distinct regional origin. Tonic seizures (primarily at the right side), epileptic spasms, myoclonic seizures, focal seizures with oroalimentary automatisms. The majority of seizures were not accompanied by distinct local or lateralized electroencephalographic patterns; in some cases, they originated from the left temporal area: a) electroencephalography (EEG) during wakefulness: multi-regional sharp-and-slow wave activity originating primarily from the left posterofrontotemporal areas; 6) EEG during sleep: diffuse discharges without a distinct regional origin (interictal)

6



2

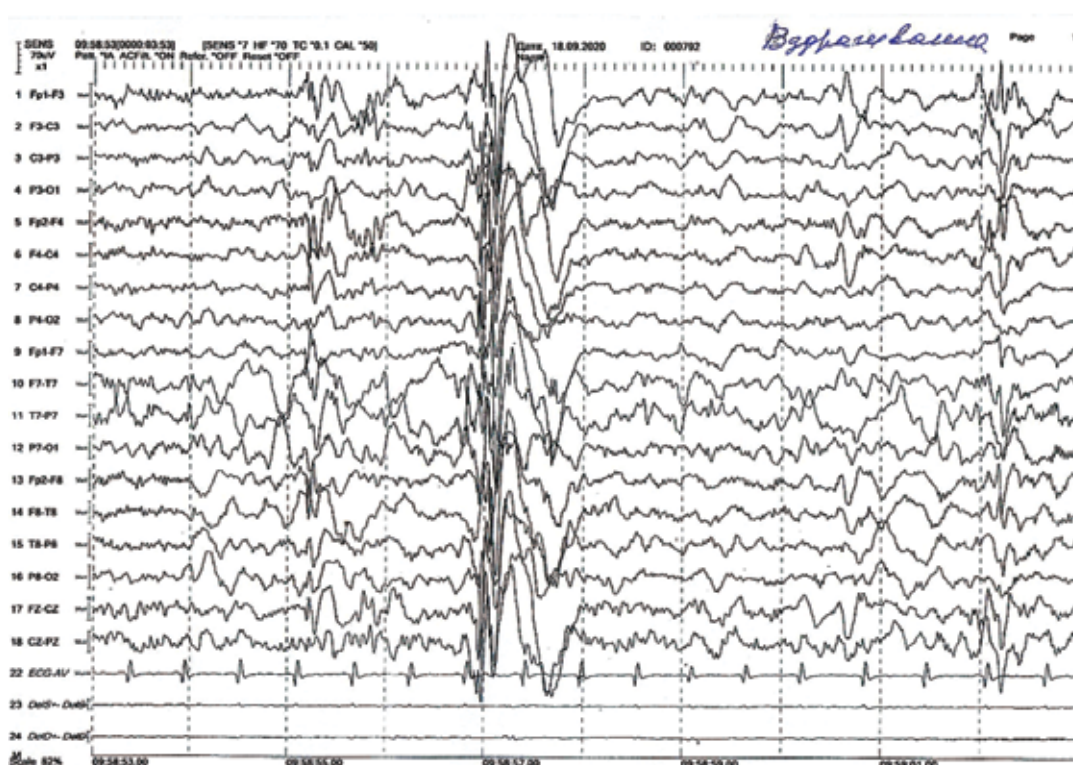


Рис. 1 (продолжение). в) серия тонических приступов, проявляющихся диффузным пик-волновым разрядом с последующим возникновением быст-
роволновой активности (без регионального начала по данным ВЭМ); з) ЭЭГ-паттерн эпилептического спазма: разряд диффузных полиспайков
с последующей высокоамплитудной дельта-волной и электродекрементом

Fig. 1 (continuation). в) a series of tonic seizures manifesting themselves by a diffuse peak-and-wave discharge with subsequent fast-wave activity (without
a distinct regional origin according to VEM); з) EEG pattern of an epileptic spasm: discharge of diffuse polyspikes followed by a high-amplitude delta wave and
electrodecremental pattern

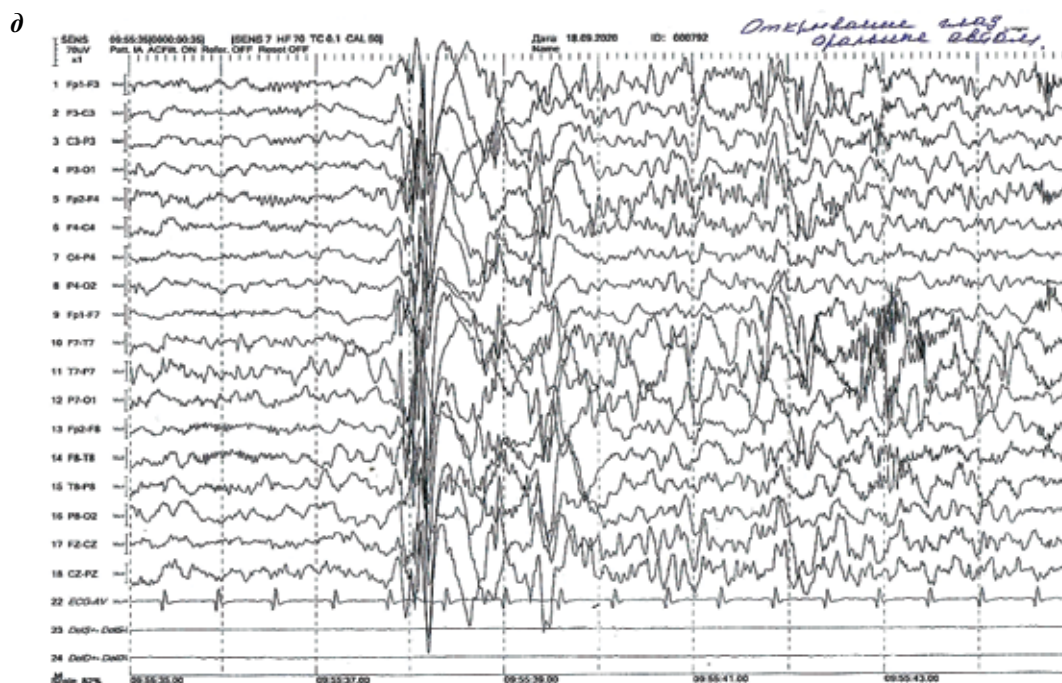


Рис. 1 (окончание). д) ЭЭГ во сне: приступы с фокальным началом: открытие глаз, ороалиментарные автоматизмы. По данным ВЭМ предположительная зона начала приступа — задневисочные отведения слева

Fig. 1 (end). д) EEG during sleep: focal onset seizures: eye opening, orolimentary automatisms. VEM results suggest that the seizures primarily originate from the left posterior temporal areas

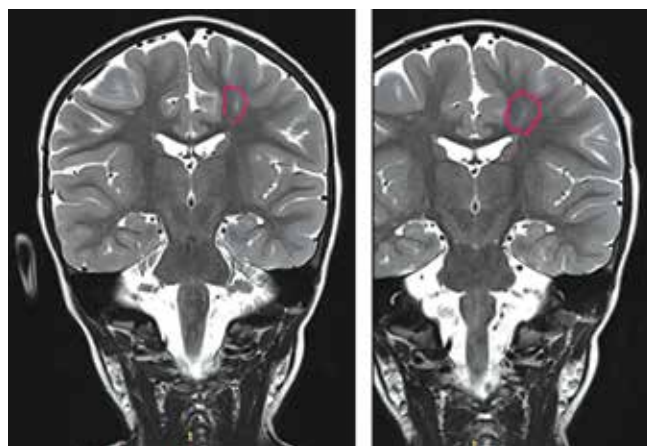


Рис. 2. Пациентка 2 (2016 г.р., возраст — 4 года). Диагноз: генетическая эпилепсия, обусловленная микроделецией, включающей ген CDKL5 (G40.8). Высокорастворимая магнитно-резонансная томография (СПб., ЛДЦ МИБС, апрель 2019 г.): зона повышения сигнала в режиме T2WI и FLAIR в левой лобной области линейной формы, напоминающей трансмантийный знак, как косвенный признак фокальной кортикальной дисплазии (указана красным кругом). Однако структурные изменения не достигают непосредственно коры головного мозга, которая в этом месте четко дифференцируется от белого мозгового вещества. Наиболее вероятно — линейная зона нарушения миелинизации

Fig. 2. Patient 2, 2016, 4 years old. Diagnosis: genetic epilepsy caused by a microdeletion involving the CDKL5 gene (G40.8). High-resolution magnetic resonance images (April 2019): a linear area of hyperintense signal on T2WI and FLAIR resembling a transmantle sign as surrogate marker of focal cortical dysplasia (indicated by red circle). However, structural changes do not reach the cerebral cortex, which is clearly separated from the white matter at this point. Most probably the linear area demonstrates impaired myelination

При последней консультации в возрасте 4 лет в октябре 2020 г. продолжают асимметричные тонические приступы с преобладанием справа, миоклонические, фокальные приступы с ороалиментарными автоматизмами; возможно наличие изолированных аур. Серийные асимметричные тонические приступы с нарушением сознания отсутствуют с июля 2020 г.

Неврологический статус: глобальная задержка развития. Взгляд фиксирует и прослеживает на короткое время. Диффузная мышечная гипотония. Объем движений конечностей полный. Спонтанная моторика, нецелелевая. При сидении раскачивается. Часто засовывает пальцы в рот. Переворачивается, ползает, сидит, не ходит. Игрушки самостоятельно не берет. Нет захвата предметов, нет указательного жеста. Контакт недоступен.

Речь: отдельные звуки (лепет и слова отсутствуют).

Терапия в настоящее время: вигабатрин (сабрил) 1000 мг/сут + клоназепам (ривотрил; самостоятельно введен матерью) 1,7 мг/сут.

Рекомендации:

- постепенная отмена сабрила с введением перампнела до дозы 4–6 мг/сут;
- в случае потери эффекта от ривотрила одним из вариантов может быть введение диакомита (стирипентол) в дозе 500–750 мг/сут;
- возможно рассмотреть вопрос о назначении кетогенной диеты;
- при отсутствии эффекта рассмотреть вопрос о введении фенитоина под контролем концентрации

фенитоина в крови и анализов крови (общего и биохимического).

Выводы

Таким образом, представленная история болезни отличается выявлением у пациентки асимметричных эпилептических приступов, региональных изменений при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга и локальных нарушений на томограмме, предполагающих изначально наличие фокальной кортикальной дисплазии. Структурные эпилептогенные нарушения, по данным литературы, нехарактерны для мутации в гене *CDKL5* и являются особенностью данного клинического случая. Клиническая картина заболевания с дебютом приступов

в 3 мес, полиморфизмом эпилептических приступов с включением эпилептических спазмов, мультирегиональные изменения на ЭЭГ, резистентность приступов к многочисленным комбинациям АЭП, глобальная задержка развития предполагают наличие генетического заболевания. Еще одной особенностью данного клинического случая является факт установления генетического диагноза только при проведении хромосомного микроматричного анализа экзонного уровня. Ранее проводимые многочисленные генетические анализы, включая расширенный хромосомный микроматричный анализ (выполненный в той же лаборатории, где в дальнейшем был проведен анализ экзонного уровня), не позволили выявить причину заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Русский журнал детской неврологии 2012;7(1):3–8. [Belousova E.D. Epileptic encephalopathy with continuous spikes-waves activity during sleep. Russian Journal of Child Neurology 2012;7(1):31–8. (In Russ.)].
2. Белоусова Е.Д., Шарков А.А. Трудности в диагностике, прогнозе и лечении генетических эпилептических энцефалопатий: взгляд невролога. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск 2019;119(11–2): 34–40. [Belousova E.D., Sharkov A.A. Difficulties in the diagnosis, prognosis, and treatment of genetic epileptic encephalopathies: a neurologist's view. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues 2019;119(11–2):34–40. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911911234.
3. 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. [Dadali E.L., Akimova I.A., Kononov F.A. et al. Clinical and genetic characteristics of patients with type 2 early infantile epileptic encephalopathy caused by *CDKL5* gene mutations. Russian Journal of Child Neurology 2019;14(3): 28–36. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-28-36.
4. Зенков Л.Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативными и поведенческими расстройствами. Вестник эпилептологии 2004;(2):7–11. [Zenkov L.R. Nonconvulsive epileptic encephalopathies with mental, communicative, and behavioral disorders. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2004;1(2):7–11. (In Russ.)].
5. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 278 с. [Zenkov L.R. Non-paroxysmal epileptic disorders. Moscow: Medpress-Inform, 2007. Pp. 106–115. (In Russ.)].
6. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlova V.A. Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия. Русский журнал детской неврологии 2012;7(1):3–20. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnosis, therapy. Russian Journal of Child Neurology 2012;7(1):3–20. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2012-7-1-3-20.
8. Мухин К.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Классификации эпилептических приступов 2016 года. Русский журнал детской неврологии 2017;12(1):8–20. [Mukhin K.Yu. Definition and classification of epilepsy. Classification of epileptic seizures 2016. Russian Journal of Child Neurology 2017; 12(1):8–20. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20.
9. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Макиевская Е.Р. Эпилепсия с электрическим статусом в фазу медленного сна с фокусом на электроэнцефалографические критерии. Русский журнал детской неврологии 2017;12(1):21–35. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Makievskaya E.R. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep with a focus on electroencephalographic criteria. Russian Journal of Child Neurology 2017;12(1): 21–35. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-21-35.
10. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):7–33. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. The formation of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with disease and treatment (a review of literature and case reports). Russian Journal of Child Neurology 2017;12(3):7–33. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33.
11. Amin S., Majumdar A., Mallick A.A. Caregiver's perception of epilepsy treatment, quality of life and comorbidities in an international cohort of *CDKL5* patients. Hippokratia 2017;21:130–5.
12. Baba S., Sugawara Y., Moriyama K. Amelioration of intractable epilepsy by adjunct vagus nerve stimulation therapy in a girl with a *CDKL5* mutation. Brain Dev 2017;39:341–4. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.10.007.

13. Bahi-Buisson N., Bienvenu T. *CDKL5*-related disorders: From clinical description to molecular genetics. *Mol Syndromol* 2011;2:137–52. DOI: 10.1159/000331333.
14. Bahi-Buisson N., Kaminska A., Boddaert N. et al. The three stages of epilepsy in patients with *CDKL5* mutations. *Epilepsia* 2008;49(6):1027–37.
15. Bahi-Buisson N., Nectoux J., Rosas-Vargas R. et al. Key clinical features to identify girls with *CDKL5* mutations. *Brain* 2008;131:2647–61. DOI: 10.1093/brain/awn197.
16. Barbiero I., Peroni D., Siniscalchi P. et al. Pregnenolone and pregnenolone-methyl-ether rescue neuronal defects caused by dysfunctional CLIP170 in a neuronal model of *CDKL5* Deficiency Disorder. *Neuropharmacology* 2019;164:107897. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107897.
17. Barbiero I., Peroni D., Tramarin M. et al. The neurosteroid pregnenolone reverts microtubule derangement induced by the loss of a functional *CDKL5*-IQGAP1 complex. *Hum Mol Genet* 2017;26:3520–30. DOI: 10.1093/hmg/ddx237.
18. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–85.
19. Biagini G., Panuccio G., Avoli M. Neurosteroids and epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2010;23(2):170–6. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833735cf.
20. Della Sala G., Putignano E., Chelini G. et al. Dendritic spine instability in a mouse model of *CDKL5* disorder is rescued by insulin-like growth factor 1. *Biol Psychiatry* 2016;80:302–11. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.08.028.
21. Devinsky O., Verducci C., Thiele E.A. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with *CDKL5* deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav* 2018;86:131–1. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.05.013.
22. Fehr S., Leonard H., Ho G. et al. There is variability in the attainment of developmental milestones in the *CDKL5* disorder. *J Neurodev Dis* 2015;7:2. DOI: 10.1186/1866-1955-7-2.
23. Fehr S., Wong K., Chin R. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the *CDKL5* disorder. *Neurology* 2016;87:2206–13. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003352.
24. Fehr S., Wilson M., Downs J. et al. The *CDKL5* disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet* 2013;21(3):266–73. DOI: 10.1038/ejhg.2012.156.
25. Frullanti E., Papa F., Grillo E. et al. Analysis of the phenotypes in the Rett Networked Database. *Int J Genom* 2019;2019:6956934. DOI: 10.1155/2019/6956934.
26. Hanefeld F. The clinical pattern of the Rett syndrome. *Brain Dev* 1985;7:320–5. DOI: 10.1016/S0387-7604(85)80037-1.
27. Jakimiec M., Paprocka J., Smigiel R. *CDKL5* deficiency disorder – a complex epileptic encephalopathy. *Brain Sci* 2020;10(2):107. DOI: 10.3390/brainsci10020107.
28. Kalscheuer V.M., Tao J., Donnelly A. 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.
29. Khan S., Baradie R.A. Epileptic encephalopathies: A overview. *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:403592. DOI: 10.1155/2012/403592.
30. Ko A., Jung D.E., Kim S.H. et al. Efficacy of ketogenic diet for specific genetic mutation in developmental and epileptic encephalopathy. *Front Neurol* 2018;9:530–9. DOI: 10.3389/fneur.2018.0053.
31. Krishnaraj R., Ho G., Christodoulou J. RettBASE: Rett syndrome database update. *Hum Mutat* 2017;38:922–31. DOI: 10.1002/humu.23263.
32. Lim Z., Wong K., Downs J. et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy in the *CDKL5* Deficiency Disorder. *Epilepsy Res* 2018;146:36–40. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.07.013.
33. Lim Z., Wong K., Olson H.E. et al. Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in *CDKL5* disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia* 2017;58:1415–22. DOI: 10.1111/epi.13813.
34. Mangatt M., Wong K., Anderson B. et al. Prevalence and onset of comorbidities in the *CDKL5* disorder differ from Rett syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:39. DOI: 10.1186/s13023-016-0418-y.
35. Mei D., Darra F., Barba C. et al. Optimizing the molecular diagnosis of *CDKL5* gene-related epileptic encephalopathy in boys. *Epilepsia* 2014;55:1748–53. DOI: 10.1111/epi.12803.
36. Muller A., Helbig I., Jansen C. Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with *CDKL5*-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:147–51. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.09.001.
37. Nababout R., Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. *J Clin Neurophysiol* 2003;20(6):393–7.
38. Olson H.E., Demarest S.T., Pestana-Knight E.M. et al. Cyclin-dependent kinase-like 5 (*CDKL5*) deficiency disorder: Clinical review. *Pediatr Neurol* 2019;97:18–25. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.015.
39. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, an online catalog of human genes and genetic disorders. Available at: <https://omim.org>.
40. Russo S., Marchi M., Cogliati F. et al. Novel mutations in the *CDKL5* gene, predicted effects and associated phenotypes. *Neurogenetics* 2009;10:241–50. DOI: 10.1007/s10048-009-0177-1.
41. Scala E., Ariani F., Mari F. *CDKL5/STK9* is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet* 2005;42:103–7. DOI: 10.1136/jmg.2004.026237.
42. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512–21.
43. Stosser M.B., Lindy A.S., Butler E. High frequency of mosaic pathogenic variants in genes causing epilepsy-related neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2018;20:403–10. DOI: 10.1038/gim.2017.114.
44. Swaiman K.F., Ashwal S., Ferriero D.M. et al. Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice. 6th edn. Elsevier, 2017. 2969 p.
45. Tang S., Terzic B., Wang I.J. et al. Altered NMDAR signaling underlies autistic-like features in mouse models of *CDKL5* deficiency disorder. *Nat Commun* 2019;10:2655. DOI: 10.1038/s41467-019-10689-w.
46. Tramarin M., Rusconi L., Pizzamiglio L. et al. The antidepressant tianeptine reverts synaptic AMPA receptor defects caused by deficiency of *CDKL5*. *Hum Mol Genet* 2018;27:2052–63. DOI: 10.1093/hmg/ddy108.
47. Weaving L.S., Christodoulou J., Williamson S.L. 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.
48. Wong V.C.-N., Kwong A.K.-Y. *CDKL5* variant in a boy with Infantile Epileptic Encephalopathy: Case report. *Brain Dev* 2014;37:446–8. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.07.003.
49. Zhao Y., Zhang X., Bao X. et al. Clinical features and gene mutational spectrum of *CDKL5*-related diseases in a cohort of Chinese patients. *BMC Med Genet* 2014;15:24. DOI: 10.1186/1471-2350-15-24.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 07.10.2020. **Принята к публикации:** 15.01.2021.

Article submitted: 07.10.2020. **Accepted for publication:** 15.01.2021.