

## Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами: клинико-генетические характеристики и способы диагностики

Е.Л. Дадали<sup>1</sup>, А.А. Шарков<sup>2</sup>, И.В. Шаркова<sup>1</sup>, И.В. Канивец<sup>3</sup>, Ф.А. Коновалов<sup>3</sup>, И.А. Акимова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2;

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

**Контакты:** Илья Вячеславович Канивец [dr.kanivets@genomed.ru](mailto:dr.kanivets@genomed.ru)

Представлен обзор клинико-генетических характеристик наследственных заболеваний и синдромов, сопровождающихся фебрильными судорогами, иллюстрированный примерами собственных наблюдений.

Изложены возможности и ограничения использования современных методов молекулярно-генетической диагностики идиопатических и симптоматических эпилепсий. Показано, что наиболее эффективным и менее затратным способом молекулярно-генетического анализа является секвенирование экзомов по панелям генов, ответственных за возникновение заболеваний со сходной клинической симптоматикой. Представлена структура разработанной в клинике «Геномед» панели генов, ответственных за возникновение моногенных эпилепсий, включающей 448 генетических вариантов. Определена значимость применения хромосомного микроматричного анализа для диагностики как хромосомных синдромов, так и моногенных заболеваний, сопровождающихся судорогами.

**Ключевые слова:** фебрильные судороги, наследственные синдромы, ранние эпилептические энцефалопатии, генерализованные эпилепсии с фебрильными судорогами плюс, идиопатические эпилепсии, симптоматические эпилепсии, экзомное секвенирование нового поколения, хромосомный микроматричный анализ

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41

### HEREDITARY DISEASES AND SYNDROMES ACCOMPANIED BY FEBRILE CONVULSIONS: CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS AND DIAGNOSTIC PROCEDURES

E.L. Dadali<sup>1</sup>, A.A. Sharkov<sup>2</sup>, I.V. Sharkova<sup>1</sup>, I.V. Kanivets<sup>3</sup>, F.A. Kononov<sup>3</sup>, I.A. Akimova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia;

<sup>2</sup>Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia;

<sup>3</sup>Laboratory of Molecular Pathology "Genomed"; 8 Build. 5 Podol'skoye Shosse, Moscow, 115093, Russia

The authors provide a review of the clinical and genetic characteristics of hereditary diseases and syndromes accompanied by febrile convulsions, which is illustrated by examples of their own observations.

The paper sets forth the possibilities and limitations of using current methods for the molecular genetic diagnosis of idiopathic and symptomatic epilepsies. The most effective and less expensive technique of molecular genetic analysis is shown to be an exome sequencing test using the panels of genes responsible for the occurrence of diseases with similar clinical symptoms. The paper also presents the structure of the panel of genes responsible for the occurrence of monogenic epilepsies, which has been designed at the Genomed Clinic and includes 448 genetic variants. It also determines the significance of using a chromosomal microarray analysis to diagnose both chromosomal and monogenic diseases accompanied by convulsions.

**Key words:** febrile convulsions, hereditary syndromes, early epileptic encephalopathies, generalized epilepsies with febrile seizures plus, idiopathic epilepsies, symptomatic epilepsies, new-generation exome sequencing, chromosomal microarray analysis

#### Введение

Фебрильные судороги (ФС) — самый частый тип пароксизмальных состояний у детей раннего возраста. Показано, что приблизительно у 3–5 % детей [16, 19, 30] в возрасте от 6 мес до 5 лет отмечались судорожные

пароксизмы при повышении температуры тела выше 38 °C [26]. До недавнего времени считалось, что ФС всегда характеризуются доброкачественным течением, не сопровождаются снижением интеллекта, очаговой неврологической симптоматикой и могут самопроиз-

вольно исчезать к 6 годам. Этиопатогенез ФС долгое время оставался недостаточно изученным. Предполагалось, что их появление обусловлено, прежде всего, незрелостью различных структур центральной нервной системы (ЦНС) у детей раннего возраста и гипоксией мозга в перинатальном периоде. Однако исследования последних лет показали, что значительная часть случаев доброкачественных ФС, а также заболеваний, характеризующихся фармакорезистентными судорожными пароксизмами, имеют наследственную природу [17].

Впервые наследственные варианты ФС были описаны I.E. Scheffeg и S.F. Berkovic в 1997 г. [28]. Генеалогический анализ, проведенный A.M. Khair и D. Elmagrabi в 2015 г. в семьях 106 больных с фебрильными пароксизмами, показал, что в 40 % случаев у родственников 1-й степени родства в анамнезе наблюдались ФС [19].

К настоящему времени идентифицировано более 20 генов, мутации в которых приводят к возникновению 3 групп идиопатических эпилепсий (ИЭ), манифестирующих с ФС, которые могут иметь как доброкачественное, так и прогрессирующее течение, с присоединением очаговой неврологической симптоматики и интеллектуального дефицита. Также показано, что возникновение ФС может наблюдаться у ряда больных с хромосомной патологией, в том числе с микроделеционными и микродупликационными синдромами, и при некоторых наследственных нейродегенеративных болезнях и моногенных наследственных синдромах.

Выраженная гетерогенность заболеваний, сопровождающихся ФС, существенно затрудняет диагностику их отдельных генетических вариантов, что, в свою очередь, осложняет проведение медико-генетического консультирования, направленного на профилактику появления больного ребенка в семье с отягощенным наследственным анамнезом.

**Целью** нашего исследования был анализ клинико-генетических характеристик и методов эффективной диагностики наследственных заболеваний и синдромов, сопровождающихся ФС.

### Материалы и методы

Неврологический осмотр больных проводили по стандартной методике. Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) обследование пациентов осуществляли на 32-канальной системе длительного видео-ЭЭГ-мониторинга Grass-Telefactor Aura (США) с наложением электродов по международной системе «10–20» с использованием дополнительных электрокардиографических и электромиографических электродов.

Сведения о генетических вариантах моногенных наследственных эпилепсий получены на основании анализа данных по базе Online Mendelian Inheritance

in Man (OMIM) (<http://omim.org/phenotypic-Series/PS254800>).

Экзомное секвенирование проводили на платформе Illumina NextSeq 500 с применением методики таргетного обогащения ДНК TruSightOne V1.1. Обработку полученных данных и анализ мутаций выполняли с использованием собственной биоинформатической платформы, разработанной в клинике «Геномед».

Для проведения хромосомного микроматричного анализа были использованы олигонуклеотидные микроматрицы высокой плотности Cytoscan™ HD (Affymetrix®, США), содержащие 2 696 550 маркеров (1 953 246 неполиморфных маркеров и 749 157 олигонуклеотидных полиморфизмов). Дизайн матрицы обеспечивает полногеномное покрытие генов аутосом и X-хромосомы, рекомендованных ISCA, OMIM-аннотированных генов, связанных с пороками развития, задержкой развития и расстройствами аутистического спектра. Все стадии лабораторного этапа анализа проводили в соответствии с протоколом производителя (Affymetrix®, США). Анализ полученных данных выполняли с помощью программы Chromosome Analysis Suite 2.0. Для оценки патогенности обнаруженного дисбаланса использовали базы данных OMIM, ISCA и DECIPHER. Молекулярный кариотип был указан в соответствии с ISCN 2013.

### Систематика наследственных заболеваний в группе идиопатических эпилепсий, сопровождающихся фебрильными судорогами

ИЭ – генетически гетерогенные и клинически полиморфные патологические состояния, характеризующиеся возникновением эпилептических приступов при отсутствии структурных повреждений мозга и очаговой неврологической симптоматики, причина которых не ясна [1, 3, 20]. В соответствии с классификацией Международной противоэпилептической лиги группа ИЭ представлена 8 основными подгруппами, выделенными в зависимости от возраста манифестации и особенностей клинических проявлений [4, 24], 3 из которых сопровождаются ФС.

В настоящее время наибольшее количество наследственных заболеваний, при которых ФС являются единственным клиническим проявлением или которые манифестируют с ФС, описано именно в группе ИЭ, включающей 3 подгруппы:

- 1) семейные ФС;
- 2) генерализованные эпилепсии с ФС плюс (ГЭФС+);
- 3) ранние эпилептические энцефалопатии (РЭЭ).

Каждая из этих подгрупп представлена несколькими генетическими вариантами, для некоторых идентифицированы гены, ответственные за их возникновение, и определен их белковый продукт. Поиск мутаций в этих генах позволяет уточнить генетический

вариант ИЭ, определить тип его наследования, рассчитать риск рождения больного ребенка в семье и осуществить профилактику возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях. Кроме того, наличие информации о функции белкового продукта гена, ответственного за возникновение определенного генетического варианта наследственных эпилепсий, будет способствовать разработке более эффективной патогенетической терапии.

Рассмотрим клинико-генетические характеристики различных подгрупп ИЭ, сопровождающихся ФС.

#### Семейные доброкачественные фебрильные судороги.

По мнению ряда авторов, на этот тип судорог в различных популяциях приходится от 2 до 14 % [27] всех судорожных пароксизмов у детей раннего возраста. Различают типичные (простые), составляющие до 75 % всех фебрильных приступов, и атипичные (сложные) семейные доброкачественные ФС (СДФС) [7]. В первом случае заболевание манифестирует, как правило, с генерализованных тонико-клонических приступов, часто ассоциированных со сном, в возрастном интервале от 6 мес до 5 лет. Продолжительность таких пароксизмов в большинстве случаев не превышает 3 мин и редко достигает 15 мин. Сложные СДФС характеризуются фокальным началом приступа, часто сопровождаются возникновением повторных судорожных эпизодов в течение одного периода лихорадки; продолжительность приступа — более 15 мин, вплоть до развития эпилептического статуса. Эпилептиформная активность при проведении ЭЭГ в интериктальном периоде не регистрируется. Отсутствуют изменения в головном мозге и при нейровизуализации. В большинстве случаев в этой группе заболева-

ний отмечается самопроизвольное выздоровление к 5-летнему возрасту. Повторное возникновение фебрильных пароксизмов отмечается только у 1 % больных к пубертатному периоду. Частота трансформации СДФС в эпилепсию составляет от 2 до 5 % [2, 25, 26].

К настоящему времени описано 12 генетических вариантов СДФС (табл. 1). Как видно из табл. 1, 11 генетических вариантов этой группы заболеваний имеют аутосомно-доминантный (АД) тип наследования и только 1 наследуется аутосомно-рецессивно (АР). Все гены, ответственные за развитие СДФС, картированы, но идентифицированы только 6 из них. Белковые продукты этих генов выполняют разнообразные функции: являются субъединицами ионных и субстратзависимых каналов мембраны нейронов, активаторами путей сигнальной трансдукции клетки, а также ферментами, участвующими в биосинтезе нейрональных белков. Поскольку к настоящему времени идентифицировано только 6 генов из 12, определение точного генетического варианта в данной группе возможно лишь для части больных с изолированными ФС.

**Генерализованные эпилепсии с фебрильными судорогами плюс.** ГЭФС+ — группа генетически гетерогенных заболеваний с АД-типом наследования. Большинство генов, ответственных за возникновение этих эпилепсий, характеризуются неполной пенетрантностью [7]. Клинические проявления заболеваний из группы ГЭФС+ весьма разнообразны. В большинстве случаев они манифестируют в возрасте от 6 мес до 6 лет и характеризуются полиморфными генерализованными судорогами в сочетании с фебрильными пароксизмами [2, 7]. В литературе разные группы ис-

Таблица 1. Генетические варианты семейных доброкачественных фебрильных судорог

Тип	ОМIM типа	Ген	ОМIM гена	Локус	Наследование
1	121200	<i>KCNQ2</i>	602235	8q13–q21	Аутосомно-доминантное
2	602477	—	—	19p	Аутосомно-доминантное
3А	604403	<i>SCN1A</i>	182389	2q24	Аутосомно-доминантное
3В	613863	<i>SCN9A</i>	603415	2q24	Аутосомно-доминантное
4	604352	<i>GPR98</i>	602851	5q14	Аутосомно-доминантное
5	609255	—	—	6q	Аутосомно-доминантное
6	609253	—	—	19p	Аутосомно-доминантное
7	611515	—	—	21q22	Аутосомно-доминантное
8	611277	<i>GABRG2</i>	137164	5q31	Аутосомно-доминантное
9	611634	—	—	3p24	Аутосомно-доминантное
10	612637	—	—	3q26	Аутосомно-доминантное
11	614418	<i>CPA6</i>	609562	8q13.2	Аутосомно-рецессивное

Таблица 2. Генетические варианты генерализованных эпилепсий с фебрильными судорогами плюс

Тип	ОМIM типа	Ген	ОМIM гена	Локус
1	604233	<i>SCN1B</i>	600235	19q13
2	604403	<i>SCN1A</i>	182389	2q24.3
3	611277	<i>GABRG2</i>	137164	5q34
4	609800	–	–	2p24
5	613060	<i>GABRD</i>	137163	1p36
6	612279	–	–	8p21
7	613863	<i>SCN9A</i>	603415	2q24.3
8	613828	–	–	6q16.3

следователей высказывают различные мнения о тяжести течения заболеваний из группы ГЭФС+. Так, по мнению одних авторов, им свойственно относительно доброкачественное течение, в то время как другие считают, что в большинстве случаев такие эпилепсии сопровождаются фармакорезистентными судорожными пароксизмами, нередко приводящими к снижению интеллекта [19].

К настоящему времени эта группа ИЭ включает 8 генетических вариантов, представленных в табл. 2. Все гены в группе ГЭФС+ локализованы, но идентифицированы лишь 5 из них. Все продукты идентифицированных генов формируют структуру ионных и лигандзависимых (ГАМКергических) каналов мембран нейронов. Таким образом, определение точного генетического варианта в данной группе ИЭ возможно лишь для части больных.

**Моногенные ранние эпилептические энцефалопатии.** Согласно определению Международной противоэпилептической лиги эпилептические энцефалопатии

характеризуются тяжелым прогрессирующим течением с наличием частых полиморфных приступов, приводящих к выраженной задержке психомоторного развития и очаговой неврологической симптоматике.

Впервые эту группу тяжелых форм эпилепсий описали в 1976 г. S. Ohtahara и соавт. [23]. Первые признаки заболевания в большинстве случаев возникают в неонатальном или раннем детском возрасте, однако у части больных манифестация заболевания возможна до 15 лет. Клинические проявления варьируют от эпилептических спазмов и миоклоний до комбинации тонических, атонических, клонических судорог и абсансов, резистентных к стандартной антиэпилептической терапии [8, 10, 14]. На ЭЭГ часто регистрируется специфический паттерн «вспышка–угнетение». РЭЭ в 75 % случаев трансформируются в синдром Веста, и тогда на ЭЭГ регистрируется специфическая гипсаритмия.

Эта группа включает 35 генетических вариантов, но дебютировать ФС могут лишь 10 (табл. 3). Среди них имеют АД-тип наследования только 7 генетиче-

Таблица 3. Генетические варианты ранних эпилептических энцефалопатий с фебрильными пароксизмами в дебюте

Тип	ОМIM типа	Ген	ОМIM гена	Локус	Наследование
6	607208	<i>SCN1A</i>	182389	2q24.3	Аутосомно-доминантное
9	300088	<i>PCDH19</i>	300460	Xq22.1	X-сцепленное рецессивное
11	613721	<i>SCN2A</i>	182390	2q24.3	Аутосомно-доминантное
13	614558	<i>SCN8A</i>	600702	12q.13	Аутосомно-доминантное
16	615338	<i>TBC1D24</i>	613577	16p13	Аутосомно-рецессивное
17	615473	<i>GNAO1</i>	139311	16q.12	Аутосомно-доминантное
19	615744	<i>GABRA1</i>	137160	5q34	Аутосомно-доминантное
24	615871	<i>HCN1</i>	602780	5p12	Аутосомно-доминантное
32	616366	<i>KCNA2</i>	176262	1p13	Аутосомно-доминантное
34	616645	<i>SLC12A5</i>	606726	20q13	Аутосомно-рецессивное

ских вариантов, остальные 3 наследуются рецессивно, причем 1 из них — сцепленно с полом. Гены всех вариантов этой группы идентифицированы и определены их белковые продукты, что существенно увеличивает возможности точной диагностики определенного генетического варианта, а также позволяет проводить разработку патогенетической терапии [21].

*Примером диагностики генетического варианта РЭЭ, дебютирующего фебрильными пароксизмами, может служить история болезни 9-месячного **больного В**. Мальчик осмотрен по поводу жалоб родителей на судорожные приступы, не купирующиеся приемом противосудорожных препаратов, и задержку формирования моторных и предречевых навыков. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза и угрозы прерывания на сроке 4 нед. Роды срочные, самостоятельные. При рождении масса тела 3270 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В 2,5 мес у ребенка на фоне течения острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) с гипертермией впервые были отмечены фебрильные судорожные приступы, которые в последующем трансформировались в афебрильные правосторонние миоклонии. При объективном осмотре ребенок в сознании, взгляд фиксирует недостаточно хорошо, предмет прослеживает кратковременно, не гулит, гипомимичен, эмоционально обеднен, сидит неуверенно, не стоит. Мышечный тонус с тенденцией к гипертонусу по пирамидному типу в правых конечностях на фоне тенденции к гипотонии мышц спины и шеи. Сухожильные рефлексы несколько оживлены, без четкой разницы сторон. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга структурной патологии и объемных образований не выявлено. На ЭЭГ (исследование проводилось в течение нескольких часов) эпилептическая активность не зарегистрирована.*

*В результате ДНК-анализа обнаружена мутация 4880delA в гетерозиготном состоянии в гене SCN1A, ответственном за развитие РЭЭ, тип 6. Этот генетический вариант считается одним из наиболее распространенных в данной группе заболеваний и больше известен клиницистам как синдром Драве. Заболевание наследуется АД, манифестирует на 1-м году жизни с возникновения миоклоний или генерализованных тонико-клонических судорог. Все случаи заболевания спорадические, так как больные не оставляют потомства. Эпилептические пароксизмы часто провоцируются повышением температуры тела или приемом горячей ванны и резистентны к терапии антиэпилептическими препаратами. В начальных стадиях заболевания при проведении ЭЭГ эпилептическая активность, как правило, не регистрируется. Генерализованные комплексы спайк—волна возникают спустя несколько месяцев или лет после дебюта заболевания. На 2-м году жизни в клинической картине отмечается присоединение очаговой неврологической симптоматики в виде пирамидных симптомов*

*и расстройств координации в сочетании с регрессом приобретенных психоречевых навыков [9].*

Описанные к настоящему времени мутации в гене SCN1A, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу натриевого канала, могут обладать различными эффектами. Например, часть мутаций обуславливают усиление функции канала, приводя к его длительному открытию, другие ослабляют функцию канала и тем самым затрудняют его открытие, что необходимо учитывать при планировании лечебных мероприятий. Кроме того, показано, что мутации в этом гене могут приводить к развитию не только синдрома Драве, но и еще 3 клинических фенотипов: СДФС типа 3А, ГЭФС+ типа 2 и гемиплегической мигрени, которые являются аллельными вариантами [11]. Это обуславливает необходимость анализа характера нарушения функции белкового продукта гена SCN1A в результате возникновения определенной мутации на экспериментальных моделях.

#### **Систематика наследственных заболеваний в группе симптоматических эпилепсий, сопровождающихся фебрильными судорогами**

Симптоматические эпилепсии (СЭ) — группа генетически гетерогенных и клинически полиморфных заболеваний, обусловленных структурными или метаболическими нарушениями в ЦНС, в симптомокомплекс которых входят судороги. Судорожные пароксизмы, провоцируемые повышением температуры тела, описаны у больных в нескольких группах СЭ, в том числе при хромосомных синдромах, наследственных болезнях обмена веществ и дегенеративных заболеваниях нервной системы, а также при моногенных наследственных синдромах и пороках развития головного мозга. Каждая из этих групп представлена множеством генетических вариантов, для большинства из которых идентифицированы гены, ответственные за их возникновение, и определен их белковый продукт.

Рассмотрим клинико-генетические характеристики 2 групп СЭ, сопровождающихся ФС.

**Наследственные болезни обмена, сопровождающиеся фебрильными судорогами.** Наследственные болезни обмена (НБО) — обширная группа моногенных заболеваний, обусловленных мутациями структурных генов, под контролем которых осуществляется синтез белков, выполняющих функции ферментативного катализа, транспорта субстратов или иммунной защиты. Клинические проявления в этой группе заболеваний обусловлены ошибками метаболизма субстратов, синтезированных в организме или вводимых извне. В основе патогенеза большинства НБО лежит накопление продуктов, предшествующих ферментативному блоку, или отсутствие конечных продуктов метаболизма. НБО представлены 11 группами, 7 из которых

включают заболевания, сопровождающиеся ФС: аминоацидурии, органические ацидурии, лизосомные и пероксисомные заболевания, врожденные нарушения гликозилирования, митохондриальные заболевания и редко — заболевания из группы нарушения обмена витаминов и минералов.

Наиболее часто ФС возникают у больных с нейрональными цероидными липофусцинозами, которые относятся к лизосомным болезням накопления. Они представлены 10 генетическими вариантами с различным возрастом начала и характеризуются регрессом психомоторного развития, прогрессирующей деменцией, амблиопией или амаврозом, глухотой, судорогами и разнообразной очаговой неврологической симптоматикой.

*Примером диагностики заболевания из этой группы может быть история болезни мальчика П., осмотренного в 4 года 8 мес по поводу жалоб на судорожные пароксизмы и регресс приобретенных навыков. Из анамнеза известно, что ребенок от нормально протекавшей беременности; от 1-х срочных самостоятельных родов. При рождении масса тела 3350 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Закричал сразу, грудь взял активно. Со слов матери, до 3 лет ребенок рос и развивался по возрасту. В 3 года на фоне течения ОРВИ, сопровождавшейся гипертермией, впервые возникли фебрильные пароксизмы. В последующем на фоне полного здоровья у ребенка периодически возникали полиморфные афебрильные судорожные приступы, по поводу которых был назначен препарат вальпроевой кислоты (депакин) в средней возрастной дозировке с кратковременным эффектом. В течение следующего года появились выраженные признаки поражения ЦНС в виде нарушения координации и пирамидной симптоматики в нижних конечностях, больше выраженной слева. Ребенок постепенно стал утрачивать приобретенные двигательные и психоречевые навыки. При проведении МРТ головного мозга обнаружены арахноидальная ликворная киста в проекции правой лобной доли, атрофические изменения в мозжечке, нарушение формирования кортикального слоя в проекции правой лобной доли. На глазном дне выявлены признаки частичной атрофии зрительных нервов. На ЭЭГ отмечено региональное замедление биоэлектрической активности в правой височной доле с генерализованными вспышками пик — медленная волна. При объективном осмотре: ребенок самостоятельно не ходит, не стоит. Навыков опрятности, самообслуживания и речи нет. Инструкции не выполняет. В покое отмечается горизонтальный нистагм с появлением ротаторного компонента при попытке прослеживания за предметом и наружная офтальмоплегия. Сухожильные рефлексы с ног усилены, с патологическими стопными знаками.*

*При проведении экзомного секвенирования по эпиплотической панели генов выявлены 2 мутации в компанд-*

*гетерозиготном состоянии в гене MFSD8, ответственном за развитие нейронального цероидного липофусциноза, тип 7 (OMIM 610951). Одна из мутаций, выявленная в экзоне 12 (p.Glu381Ter), описана ранее и приводит к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в аминокислотной позиции 381. Вторая мутация (с.754+2T>A) выявлена в 8-м интроне гена и приводит к нарушению канонического сайта сплайсинга. Ген MFSD8 картирован на хромосоме 4q28, продуктом его экспрессии является транспортный белок лизосом. Заболевание наследуется АР и манифестирует в возрасте от 1,5 до 7 лет с появления судорог, развития атрофии зрительных нервов, регресса моторного и психоречевого развития. На МРТ головного мозга часто выявляется церебральная и церебеллярная атрофия, также возможно снижение плотности вещества мозга в области таламуса и базальных ганглиев.*

**Наследственные моногенные синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами.** К настоящему времени описано 54 наследственных синдрома, в клинической картине которых отмечаются судороги [13]. Наиболее распространенными из них являются синдромы Корнелии де Ланге, Секкеля, Рубинштейна—Тейби и др. Кроме того, судорожные пароксизмы, в том числе провоцируемые повышенной температурой, могут регистрироваться у больных с наличием так называемой неспецифической умственной отсталости. К настоящему времени в этой группе выделяют более 100 генетических вариантов, в структуре 62 из которых отмечено сочетание интеллектуального дефицита и судорожных пароксизмов.

*Примером диагностики генетического варианта в этой группе заболеваний может служить история болезни 10-летнего мальчика Ф., осмотренного по поводу жалоб на грубую задержку психоречевого развития и нарушения походки. Из анамнеза известно, что ребенок от физиологически протекавшей беременности, срочных самостоятельных родов. При рождении кричал сразу, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, масса тела 3150 г, рост 52 см. Раннее моторное развитие протекало с некоторой задержкой: садится самостоятельно с 10 мес, ходит с 2 лет. Психоречевое развитие в настоящее время с выраженной задержкой. В возрасте 1 года, 3 и 9 лет у ребенка отмечались фебрильные пароксизмы. В настоящее время обучается в школе VIII типа, успеваемость низкая. При объективном осмотре выявлены лицевые дизморфии: высокий лоб, широкое лицо, гипертелоризм, запавшая переносица, большой нос с мясистым кончиком, короткий фильтр, глубокий губной желобок, полные губы, оттопыренные, деформированные ушные раковины. Гипоспадия, крипторхизм. В неврологическом статусе без очаговой симптоматики. Легкая диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы живые, без четкой разницы сторон. Походка неуверенная. Ходит на широко расставленных*

ногах, руки согнуты в локтях, ладони повернуты вверх. Интеллект снижен. Речь скудная.

При проведении экзомного секвенирования по эпилептической панели, разработанной в клинике «Геномед», выявлена ранее не описанная нуклеотидная замена в 1-м интроне рядом с 69-м экзоном гена *ZEB2*, ответственным за возникновение синдрома Мовата–Уилсон (OMIM 235730). Этот синдром с АД-типом наследования впервые описали Д. Моват и М. Уилсон в 1998 г. у умственно отсталых детей с микроцефалией и характерным лицом [22]. Его отличительными признаками являются умеренная или тяжелая умственная отсталость с задержкой развития моторной речи, микроцефалия, мышечная гипотония, ходьба на широко расставленных ногах, судороги, дизморфические черты строения лица. Довольно часто у больных встречаются болезнь Гишпрунга (62 %), пороки развития сердечно-сосудистой системы (45 %), аномалии почек и мочевых путей, у мальчиков – гипоспадия и крипторхизм [32, 33]. Отсутствие речи, добродушность и улычивость в сочетании с широкой расстановкой ног и характерным положением согнутых рук при ходьбе сближают данное заболевание с синдромом «улыбающейся куклы», что требует исключения синдрома Мовата–Уилсон у всех больных с неподтвержденным синдромом Ангельмана.

#### Современные способы диагностики наследственных моногенных заболеваний и синдромов, сопровождающихся фебрильными судорогами

Выраженная генетическая гетерогенность заболеваний и синдромов, сопровождающихся судорогами, создает значительные проблемы, затрудняя точную диагностику генетического варианта, определение генетического статуса родственников пробанда, проведение пренатальной диагностики, а также разработку методов этиопатогенетической терапии. Для преодоления этой проблемы и снижения экономических затрат на проведение диагностики отдельного генетического варианта в последние годы разработан и активно внедряется в практическую работу метод **секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS)**. Его технология позволяет «прочитать» одновременно сразу несколько участков генома благодаря беспрецедентной пропускной способности и широте охвата, что является главным отличием от более ранних методов секвенирования. В результате использования NGS возможно одновременное тестирование мутаций в 97 % экзонов и сплайс-зонах, в том числе в генах значительного размера [15].

Для облегчения диагностики формы эпилепсии и значительного снижения стоимости экзомного секвенирования целесообразно использование генных панелей, которые включают несколько десятков или сотен генов, ответственных за развитие заболеваний со сходной клинической картиной [29]. В нашей

стране впервые в лаборатории «Геномед» создана панель «Наследственные эпилепсии», включающая 448 моногенных заболеваний, сопровождающихся судорогами. В нее входят:

- 201 генетический вариант НБО (митохондриальные, пероксисомные, лизосомные болезни, органические ацидурии, аминокислотопатии, болезни нарушения гликозилирования, нарушения цикла мочевины и др.);
- 70 генетических вариантов ИЭ;
- 54 генетических варианта моногенных наследственных синдромов;
- 39 генетических вариантов моногенных пороков развития мозга (порэнцефалии, голопрозэнцефалии, полимикрогирии, микроцефалии, кортикальные дисплазии, лиссэнцефалии);
- 22 генетических варианта, связанных с нейродегенеративными заболеваниями нервной системы;
- 62 генетических варианта неспецифической умственной отсталости в сочетании с судорогами.

Однако экзомное секвенирование имеет ряд ограничений:

- только 85–95 % всех мутаций сосредоточены в кодирующих участках (экзонах) и прилегающих сайтах сплайсинга, остальные мутации локализируются в интронах (некодирующих участках) и промоторных областях;
- не все гены, ответственные за возникновение наследственных эпилепсий, идентифицированы;
- не всегда известна связь гена с заболеванием;
- технически невозможно определить некоторые типы мутаций (экспансия тринуклеотидных повторов, мутации в митохондриальном геноме, однородительские дисомии, мутации в псевдогене, мутации, приводящие к изменению числа копий генов, гетерозиготные делеции/дупликации в масштабе экзонов, мутации в генах, имеющих паралоги (псевдогены), хромосомные перестройки и анеуплоидия);
- некоторые гены или участки генов при экзомном секвенировании «прочитываются» недостаточно хорошо (разная глубина «прочтения» отдельных экзонов), что может привести к пропуску мутаций.

Также существуют определенные трудности трактовки результатов NGS:

- выявляется большое число нуклеотидных замен, не описанных в базах данных как полиморфизмы, что затрудняет отличие их от мутаций;
- выявляются ранее не описанные замены в генах, с неизвестным клиническим значением, патогенность которых необходимо подтвердить, обследуя родственников пробанда;
- обнаруживаются изменения в генах, которые не приводят к заболеваниям с клинической картиной, обнаруживаемой у пробанда;
- при обнаружении 2 замен в 1 гене невозможно определить, находятся ли они в *цис*- или *транс*-поло-

жении, что может приводить к ошибкам при диагностике АР-заболевания.

Таким образом, использование экзомного секвенирования нового поколения позволяет существенно повысить эффективность диагностики отдельных генетических вариантов моногенных заболеваний, сопровождающихся эпилепсией, но имеет ряд ограничений. Трактовка результатов секвенирования должна предполагать наличие хорошей службы биоинформатики, работающей в тесном контакте с врачом-генетиком.

Еще одним эффективным способом диагностики наследственной патологии является **хромосомный микроматричный анализ**. Использование этого метода позволяет одновременно регистрировать микроделеции и микродупликации, в том числе нескольких экзонов гена, в структуре всех хромосом. С помощью него можно диагностировать более 380 синдромов и заболеваний, 76 из которых имеют в клинической картине ФС [18].

Хромосомный микроматричный анализ для диагностики наследственных заболеваний и синдромов, сопровождающихся ФС, может быть использован, если:

- предполагается наличие хромосомного синдрома;
- предполагается наличие АР-заболевания, а при молекулярном анализе выявлена лишь 1 мутация в гетерозиготном состоянии;
- на основании специфических фенотипических особенностей предполагается наличие наследственного синдрома или заболевания с судорогами с АД-типом наследования, при котором основным или частым типом мутации являются протяженные делеции или дупликации.

*Примером диагностики заболевания из группы микроделеционных синдромов может служить история болезни 6-летнего **больного Ю.** Мальчик осмотрен по поводу жалоб на полиморфные судороги, в том числе возникающие при повышении температуры тела выше 38 °С, задержку психоречевого и моторного развития. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне повышенного тонуса матки. Роды в срок, масса тела 2800 г, рост 48 см. Закричал сразу. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Задержка психомоторного развития отмечалась с рождения. Сидит с 1 года, ходит с 2,5 лет. Первый судорожный приступ возник на фоне течения ОРВИ с гипертермией в возрасте 1,5 года. В последующем фебрильные пароксизмы неоднократно повторялись, а также изредка возникали афебрильные тонико-клонические приступы при засыпании. В течение 6 мес на фоне приема левитирацетам (кепры) в возрастной дозировке судорожных приступов отмечено не было. При объективном осмотре: навыки опрятности и самообслуживания сформированы*

*плохо. Речи нет. Микроцефалия (окружность головы 48 см). Волосы очень светлые, множественные стигмы: макростомия, большой бульбовидный нос, короткий фильтр, глазной гипертелоризм, пахово-мошоночные грыжи, брахидактилия. Мышечный тонус с тенденцией к диффузной мышечной гипотонии. Сухожильные рефлексы живые, без четкой разницы сторон. Ходит на широко расставленных ногах, руки согнуты в локтевых суставах и развернуты ладонями вверх. Периодически возникают стереотипные движения в руках по типу «взмаха крыльев» и блуждающая беспричинная улыбка. При проведении ЭЭГ-мониторинга выявлена биокципитальная эпилептиформная активность без клинических проявлений эпилептических приступов. На МРТ головного мозга отмечена асимметрия гиппокампов и сглаженность их внутренней структуры. При проведении хромосомного микроматричного анализа обнаружена микроделеция на длинном плече (q) хромосомы 15 с позиции 23 290 787 до позиции 28 704 050, захватывающая регионы 15q11.2–13.1, размером 5 413 263 п. н. В зоне выявленного дисбаланса находится ген *UBE3A*, ответственный за развитие синдрома Ангельмана (OMIM 105830).*

Это заболевание было описано Н. Angelman в 1965 г. [5]. Его отличительными признаками являются умеренная или тяжелая умственная отсталость с задержкой моторного и речевого развития, микроцефалия, мышечная гипотония, атаксия, стереотипии в виде взмахов рук, хлопанья в ладоши, кручения кистями, нарушения поведения, трудности контакта с социумом, судороги, дизморфические черты лица. Как правило, структурных изменений в головном мозге больного не обнаруживают, а на ЭЭГ выявляется высокоамплитудная медленноволновая активность (2–3 Гц), преимущественно в лобных отделах головного мозга. Судорожные пароксизмы часто возникают в возрасте от 18 до 24 мес и провоцируются даже умеренным повышением температуры тела [12]. Этот синдром относится к группе патологий геномного импринтинга. Приблизительно в 70 % всех случаев заболевания его возникновение обусловлено делецией участков длинного плеча материнской хромосомы 15 [31], в 2 % — дисомией по отцовской хромосоме 15, в 25 % — точковыми мутациями в гене *UBE3A*.

### Заключение

Таким образом, использование современных молекулярно-генетических методов (экзомного секвенирования и хромосомного микроматричного анализа) позволяет значительно повысить эффективность диагностики определенного генетического варианта из группы ИЭ и СЭ, что делает возможной профилактику возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях и, вероятно, будет способствовать оптимизации терапевтической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 319 с. [Mukhin K. Yu., Petrukhin A.S. Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnosis, therapy. Moscow: Art-Biznes-Tsentr, 2000. 319 p. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (справочное руководство для врачей). М.: Системные решения, 2008. 224 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy (reference manual). Moscow: Systemnye resheniya, 2008. 224 p. (In Russ.)].
3. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благодсконова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. 623 с. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Blagoslkonova N.K., Alikhanov A.A. Childhood epileptology. Moscow: Meditsina, 2000. 623 p. (In Russ.)].
4. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 656 с. [Temin P.A., Nikanorova M.Yu. Epilepsy and convulsive syndromes in children. Guidelines for doctors. Moscow: Meditsina, 1999. 656 p. (In Russ.)].
5. Angelman H. Puppet children: a report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965;7:681–8.
6. Baram T.Z., Shinnar Sh. Febrile seizures. Orlando: Academic Press, 2002. P. 337.
7. Bonanni P., Malcarne M., Moro F. et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven Italian families unrelated to *SCN1A*, *SCN1B*, and *GABRG2* gene mutations. *Epilepsia* 2004;45(2):149–58.
8. Capovilla G., Wolf P., Beccaria F., Avanzini G. The history of the concept of epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 8:2–5. DOI: 10.1111/epi.12416.
9. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978;8:543–8.
10. El Achkar C.M., Olson H.E., Poduri A., Pearl P.L. The genetics of the epilepsies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15(7):39. DOI: 10.1007/s11910-015-0559-8.
11. Escayg A., MacDonald B.T., Meisler M.H. et al. Mutations of *SCN1A*, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000;24(4):343–5. DOI: 10.1038/74159.
12. Fiumara A., Pittalà A., Cocuzza M., Sorge G. Epilepsy in patients with Angelman syndrome. *Ital J Pediatr* 2010;36:31. DOI: 10.1186/1824-7288-36-31.
13. Gilissen C., Hehir-Kwa J.Y., Thung D.T. et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature* 2014;511(7509):344–7. DOI: 10.1038/nature13394.
14. Guerrini R., Pellock J.M. Age-related epileptic encephalopathies. *Handb Clin Neurol* 2012;107:179–93. DOI: 10.1016/B978-0-444-52898-8.00011-2.
15. Hardies K., Weckhuysen S., De Jonghe P., Suls A. Lessons learned from gene identification studies in Mendelian epilepsy disorders. *Eur J Hum Genet* 2016;24(7):961–7. DOI: 10.1038/ejhg.2015.251.
16. Hauser W.A. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 2:S1–6.
17. Hildebrand M.S., Dahl H.H., Damiano J.A. et al. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *J Med Genet* 2013;50(5):271–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101448.
18. <https://decipher.sanger.ac.uk>.
19. Khair A.M., Elmagrabi D. Febrile seizures and febrile seizure syndromes: an updated overview of old and current knowledge. *Neurol Res Int* 2015;2015:849341. DOI: 10.1155/2015/849341.
20. Lu Y., Wang X. Genes associated with idiopathic epilepsies: a current overview. *Neurol Res* 2009;31(2):135–43. DOI: 10.1179/174313209X393942.
21. Mercimek-Mahmutoglu S., Patel J., Cordeiro D. et al. Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2015;56(5):707–16. DOI: 10.1111/epi.12954.
22. Mowat D.R., Croaker G.D., Cass D.T. et al. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22–q23. *J Med Genet* 1998;35(8):617–23.
23. Ohtahara S., Ishida T., Oka E. et al. On the specific age dependent epileptic syndrome: the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. No to Hattatsu 1976;8:270–9.
24. Oka E., Ishida S., Ohtsuka Y., Ohtahara S. Neuroepidemiological study of childhood epilepsy by application of international classification of epilepsies and epileptic syndromes (ILAE, 1989). *Epilepsia* 1995;36(7):658–61.
25. Orhan G., Bock M., Schepers D. et al. Dominant-negative effects of *KCNQ2* mutations are associated with epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2014;75(3):382–94. DOI: 10.1002/ana.24080.
26. Panayiotopoulos C.P. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Bladon Medical Publishing, 2005. 417 p.
27. Shinnar S., Glauser T.A. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17 Suppl 1:S44–52.
28. Scheffer I.E., Berkovic S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120(Pt 3):479–90.
29. Sun Y., Ruivenkamp C.A., Hoffer M.J. et al. Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome? *Hum Mutat* 2015;36(6):648–55. DOI: 10.1002/humu.22783.
30. Tsuboi T. Prevalence and incidence of epilepsy in Tokyo. *Epilepsia* 1988;29(2):103–10.
31. Valente K.D., Koiffmann C.P., Fridman C. et al. Epilepsy in patients with Angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11–13. *Arch Neurol* 2006;63(1):122–8. DOI: 10.1001/archneur.63.1.122.
32. Wakamatsu N., Yamada Y., Yamada K. et al. Mutations in *SIP1*, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nat Genet* 2001;27(4):369–70. DOI: 10.1038/86860.
33. Zweier C., Albrecht B., Mitulla B. et al. “Mowat-Wilson” syndrome with and without Hirschsprung disease is a distinct, recognizable multiple congenital anomalies-mental retardation syndrome caused by mutations in the zinc finger homeo box 1B gene. *Am J Med Genet* 2002;108(3):177–81.