

А.Н. Вертьянова¹, А.В. Монахова¹, У.С. Сураева¹, О.М. Матясова^{1, 2}, А.Ю. Шуткова^{1, 2},
Е.В. Туш^{1, 2}, Е.Е. Яцышина^{1, 2}, М.А. Суслова^{1, 2}, О.В. Халецкая^{1, 2}

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород,
Российская Федерация

² Детская городская клиническая больница № 1, Нижний Новгород, Российская Федерация

Клинический случай редкого генетического заболевания (синдрома Прауд) у ребенка

Автор, ответственный за переписку:

Шуткова Алла Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 603024, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел.: +7 (831) 465-66-72, e-mail: gosded@pimunn.net

Обоснование. Синдром Прауд — это редкое наследственное заболевание с X-сцепленным типом наследования, обусловленное мутациями гомеобоксного гена ARX. Типичные клинические признаки данного синдрома — это тяжелая умственная отсталость, фармакорезистентная эпилепсия, агенезия (дисгенезия) мозолистого тела. Реже встречаются аномалии половых органов, микроцефалия, лицевые дисморфии и скелетные мальформации.

Описание клинического случая. В статье описана клиническая картина синдрома Прауд у девочки А., наблюдающейся в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Детская городская клиническая больница № 1» (ДГКБ № 1) города Нижнего Новгорода. Девочка родилась от первой физиологической беременности, первых родов без патологии с массой тела 2600 г, без асфиксии. Генеалогический анамнез отягощен наличием эпилепсии у родственников отца девочки. До дебюта заболевания отклонений в формировании психомоторных навыков у ребенка не отмечалось. С возраста 6 мес появились гемиконвульсивные приступы со сменой сторон, имевшие статусное течение и резистентность к противосудорожной терапии. При нейровизуализации диагностирована агенезия мозолистого тела. В динамике наблюдались регресс психомоторного развития, присоединение поведенческих нарушений в виде стереотипий и аутоагрессии, гиперактивности, нарушения сна. Диагноз синдрома Прауд у ребенка был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании: выявлена мутация в гене ARX (с.1111C>T р.Arg371*64), являющаяся вероятно патогенной при данном заболевании. Продемонстрированы особенности подбора противосудорожной терапии у пациентки. **Заключение.** В данном клиническом случае представлена типичная клиническая картина синдрома Прауд. Заболевание является некурабельным. Таким пациентам показаны посиндромная терапия отклонений: постоянная противосудорожная терапия, коррекция поведенческих нарушений (занятия с педагогом-дефектологом), наблюдение невролога, эпилептолога, психиатра. Требуется обследование родителей для поиска данной мутации в гене ARX с целью определения прогноза для дальнейшего деторождения (на момент написания статьи родители от генетического исследования отказывались).

Ключевые слова: клинический случай, синдром Прауд, фармакорезистентная эпилепсия, агенезия мозолистого тела, мутация гена ARX

Для цитирования: Вертьянова А.Н., Монахова А.В., Сураева У.С., Матясова О.М., Шуткова А.Ю., Туш Е.В., Яцышина Е.Е., Суслова М.А., Халецкая О.В. Клинический случай редкого генетического заболевания (синдрома Прауд) у ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(2):131–141. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2745>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Прауд (СП) — это редкое наследственное заболевание с X-сцепленным типом наследования, характеризующееся агенезией мозолистого тела, эпилепсией, микроцефалией, умственной отсталостью, задержкой развития, мышечной спастичностью в сочетании с аномалиями и пороками мочеполовой системы и реже — других органов и систем. В англоязычной литературе СП известен как синдром агенезии мозолистого тела с аномалиями половых органов (*corpus callosum agenesis — abnormal genitalia syndrome* — OMIM #300004) [1, 2].

Историческая справка

Первое упоминание о СП относится к 1992 г., когда Вирджиния Прауд (Virginia K. Proud) и ее коллеги описали фенотипические признаки нового синдрома, имевшиеся в четырех поколениях родословной. Основными клиническими проявлениями были судороги, умствен-

ная отсталость, приобретенная микроцефалия, атрофия зрительных нервов, контрактуры конечностей, кифосколиоз и аномалии мочевыводящей системы, такие как дисплазия почек, крипторхизм и гипоспадия [2, 3]. Авторами были замечены более высокая частота данного синдрома и более тяжелые его проявления у мужчин по сравнению с женщинами. Также в работе исследователи определили генетическую природу заболевания, установив его связь с наличием мутации в X-хромосоме (между локусами Xp11.3 и Xp21.3) [3].

Эпидемиология

Частота встречаемости СП в популяции не определена.

Этиология и патогенез

Развитие СП обусловлено мутациями гена ARX (OMIM *300382), который локализован на коротком плече X-хромосомы в локусе Xp21.3. Данный синдром насле-

дуются сцепленно с X-хромосомой. Патологический признак является рецессивным. В этом случае клиника заболевания должна проявляться у лиц мужского пола, а женщины, имея мутацию лишь на одной из X-хромосом, выступают носителями мутантного гена и симптомов заболевания иметь не должны. Патологическая мутация может наследоваться потомками как от больных мужчин, так и от женщин-носительниц либо возникать у ребенка *de novo*.

Ген *ARX* (Aristaless-related homeobox) имеет геномные координаты (GRCh38) X:25,003,693-25,015,947 [1, 4] и впервые был обнаружен в центральной нервной системе у рыб и мышей. Он имеет также сходство с аналогичным по функции геном у мух-дрозофил. Человеческий аналог гена *ARX* активно изучается с начала XXI в., когда была показана причинная связь мутаций в этом гене с развитием умственной отсталости и эпилепсии [4–6]. Данный ген относится к группе гомеобоксных генов. Это гены, которые регулируют последовательное включение и выключение каскада других генов в процессе онтогенеза и тем самым контролируют дифференцировку и развитие тех или иных органов и тканей в эмбриогенезе и постнатально.

Белок, кодируемый геном *ARX*, представляет собой парный фактор транскрипции, который содержит несколько функциональных доменов, один из которых выполняет функцию активатора (домен *Aristaless*), а другой — супрессора транскрипции (ДНК-связывающий гомеодомен) [4, 5].

Ген *ARX* экспрессируется в дорсальной и вентральной части переднего мозга, но с разной интенсивностью на разных этапах онтогенеза. Максимально выражена экспрессия этого гена в период эмбрионального развития головного мозга и в меньшей степени — постнатально. В норме белок *ARX* способствует развитию

переднего мозга млекопитающих, контролирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию стволовых клеток нейронов, вставочных нейронов головного мозга, регулирует синаптогенез. Постнатально экспрессия гена *ARX* в основном сохраняется в ГАМК-ергических нейронах. Возникновение различного рода мутаций в гене *ARX* приводит к обширному спектру фенотипических проявлений, включая пороки развития головного мозга (лиссэнцефалия, микроцефалия, агенезия мозолистого тела), умственную отсталость, атаксию, дистонию [7], эпилептическую энцефалопатию, расстройства аутистического спектра [7–10].

Так, в эксперименте на мышах, нокаутированных по гену *ARX*, было показано, что снижение экспрессии данного гена в клетках дорсальной части переднего мозга приводит к формированию микроцефалии без эпилепсии, а прекращение экспрессии в вентральной части — к тяжелой эпилепсии без микроцефалии [10]. Механизмом развития судорог при мутациях гена *ARX* является также снижение количества ГАМК-ергических нейронов и/или нарушение их функционирования постнатально, что приводит к чрезмерной возбудимости нейронных сетей [11, 12]. *ARX* также играет важную роль в развитии других органов и тканей: поджелудочной железы, гонад, мышц. Мутации данного гена могут приводить к развитию эмбриональных опухолей (нейробластом) [4, 13].

Нарушение в работе гена *ARX* приводит к появлению различных фенотипов заболеваний в зависимости от локализации, размера и характера мутации в гене. Это может быть широкий спектр клинических проявлений — от «мягких» фенотипов в виде легкой интеллектуальной недостаточности без пороков развития головного мозга до «тяжелых» фенотипов, характеризующихся глубокой умственной отсталостью, грубыми поро-

Anastasiia N. Vertianova¹, Anna V. Monakhova¹, Ulyana S. Suraeva¹, Olga M. Matiasova¹, Alla Yu. Shutkova^{1, 2}, Elena V. Tush^{1, 2}, Elena E. Yacishina^{1, 2}, Marina A. Suslova^{1, 2}, Olga V. Khaletskaya^{1, 2}

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Children's City Clinical Hospital №1, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Clinical Case of Rare Genetic Disorder (Proud Syndrome) in a Child

Background. Proud syndrome is rare inherited disease with X-linked inheritance associated with mutations in the homeobox gene *ARX*. Typical clinical signs of this syndrome are severe mental retardation, intractable epilepsy, agenesis (dysgenesis) of corpus callosum. Less common features are genital abnormalities, microcephaly, facial dysmorphism, and skeletal malformations.

Clinical case description. The article describes the clinical findings of Proud syndrome in girl A., admitted to Children's City Clinical Hospital No. 1 in Nizhny Novgorod. The girl was born without asphyxia at term through natural vaginal delivery after the first uneventful pregnancy. Body weight at birth was 2600 g. The genealogical history is burdened by the presence of epilepsy in girl's father relatives. There were no deviations in psychomotor skills development before disease onset. Hemi-convulsive seizures (switching sides) have appeared at the age of 6 months. These attacks had status course and were resistant to anticonvulsant therapy. Neuroimaging has revealed agenesis of corpus callosum. Regression of psychomotor development, new behavioral disorders (stereotypes and auto-aggression), hyperexcitability, and sleep disorders were observed in dynamics. The diagnosis of Proud syndrome was confirmed by identification of probably pathogenic mutation in the *ARX* gene (c.1111C>T, p. Arg 371*64). The features of anticonvulsant management were demonstrated in the patient. **Conclusion.** This clinical case presents typical clinical picture of Proud syndrome. The disease is non-curable. Such patients should be administered with syndromic therapy: constant anticonvulsant therapy, correction of behavioral disorders (classes with specialist on mental defects), neurologist, epileptologist, psychiatrist observations. Parental examination is crucial *ARX* mutation search in order to determine the prognosis for further child-bearing (parents refused to perform genetic study at the time of article writing).

Keywords: clinical case, Proud syndrome, pharmacoresistant epilepsy, agenesis of corpus callosum, *ARX* mutation

For citation: Vertianova Anastasiia N., Monakhova Anna V., Suraeva Ulyana S., Matiasova Olga M., Shutkova Alla Yu., Tush Elena V., Yacishina Elena E., Suslova Marina A., Khaletskaya Olga V. Clinical Case of Rare Genetic Disorder (Proud Syndrome) in a Child. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(2):131–141. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2745>

ками центральной нервной системы, половых органов [4, 8, 14]. Заболевания, обусловленные мутациями гена ARX, представлены в табл. 1.

Клиническая и инструментальная характеристика синдрома Прауд

Характерными клиническими признаками при СП являются неврологические нарушения в виде умственной отсталости, эпилепсии, постнатально формирующейся микроцефалии. Также описывается развитие пирамидной недостаточности, атрофии зрительного нерва, нистагма и косоглазия. При инструментальном обследовании — компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) — головного мозга у пациентов с СП выявляется частичная или полная агенезия мозолистого тела.

Неврологические отклонения у пациентов могут быть переменными. Так, V.K. Proud и соавт. в своей работе указывали на наличие умственной отсталости у 8 пациентов из 9 наблюдавшихся с СП, эпилепсии — у 7 из 9, агенезии мозолистого тела и микроцефалии — у 4 [3]. Могут встречаться наряду с пороком развития мозолистого тела и другие пороки, например кольпоцефалия [2].

Время появления судорожных приступов приходится на первый год жизни. Судороги могут быть первым признаком заболевания, характеризуются резистентностью к противосудорожной терапии. До дебюта эпилепсии пациенты могут иметь нормальное нервно-психическое развитие, а с момента ее появления прогрессирует интеллектуальная недостаточность [2, 15].

Со стороны соматических органов у пациентов наблюдаются дефекты опорно-двигательного аппарата: контрактуры конечностей, кифосколиоз, вывихи тазобедренных суставов. Для пациентов с СП также характерны фенотипические признаки в виде огрубления черт лица, крупных выступающих ушных раковин, больших глазниц, конусовидной формы пальцев с выпуклыми ногтями, невысокий рост. При СП могут наблюдаться пороки раз-

вития органов мочеполовой системы, такие как дисплазия почек, крипторхизм, гипоспадия [2, 3].

В литературе приводятся сведения о возможном фенотипическом проявлении синдрома у девочек и женщин, несмотря на то, что они являются лишь носителями мутантного гена [2, 15]. Фенотипические проявления СП у женщин обычно более «мягкие» и могут ограничиваться легким снижением интеллекта и эмоциональными нарушениями без эпилепсии и пороков развития головного мозга, тогда как их сыновья, имея ту же мутацию, могут демонстрировать полный спектр проявлений данного синдрома, описанный выше. Реже у пациенток описываются классические клинические проявления СП, включая эпилепсию, интеллектуальную недостаточность, агенезию мозолистого тела, лицевые дисморфии, микроцефалию, мышечную спастичность [2, 3, 15]. Возможность клинического проявления СП у женщин-гетерозигот по мутации в гене ARX объясняется инактивацией у них «здоровой» X-хромосомы. Наряду с этим R. Devi и соавт. (2023) указывают на наличие доброкачественного течения СП у некоторых женщин — носительниц мутантного гена ARX [2].

Методы диагностики

В случае выявления характерных клинических признаков СП (задержка развития, эпилепсия, микроцефалия, лицевые дисморфии) для подтверждения диагноза рекомендуется проведение КТ либо МРТ головного мозга, с помощью которых можно диагностировать агенезию мозолистого тела [2, 3].

При подозрении на СП проводится молекулярно-генетическое исследование с целью поиска мутаций в гене ARX, характерных для данного синдрома. На электронном ресурсе ClinVar представлены различные варианты мутаций в гене ARX, являющиеся патогенными или вероятно патогенными при СП. Это могут быть делеции, миссенс-мутации, дупликации. Примеры данных мутаций представлены в табл. 2 [16]. В доступной нам литературе

Таблица 1. Примеры заболеваний, ассоциированных с мутациями гена ARX [4, 5]

Table 1. Examples of diseases associated with ARX mutations [4, 5]

Название заболевания и его синонимы	Обозначение в базе данных OMIM	Клиническая картина
X-сцепленная лиссэнцефалия 2-го типа, или X-сцепленная лиссэнцефалия с неоднозначными гениталиями	#300215	Тяжелая врожденная или постнатальная микроцефалия, лиссэнцефалия, агенезия мозолистого тела, эпилепсия с неонатальным дебютом, нарушение терморегуляции, хроническая диарея, недоразвитые половые органы
Синдром Отахара	#308350	Эпилептическая энцефалопатия с ранним дебютом на первом году жизни со специфическими изменениями на ЭЭГ — паттернами «вспышка – подавление»
Эпилептическая энцефалопатия раннего инфантильного типа 1, или миоклоническая эпилепсия, X-сцепленная с умственной отсталостью и спастичностью, X-сцепленный синдром Веста	#308350	Тяжелая форма эпилепсии с частыми тоническими припадками или спазмами, с дебютом в младенчестве, со специфическими ЭЭГ-паттернами «вспышка – подавление» или гипсаритмией
Синдром Партингтона, или X-сцепленная синдромальная умственная отсталость	#309510	Умственная отсталость, эпизоды дистонических движений рук, дизартрия
X-сцепленная умственная отсталость	#300419	Психическое расстройство, характеризующееся снижением общего интеллектуального функционирования ниже среднего, нарушениями адаптационного поведения и проявляющееся в период развития

Таблица 2. Варианты патогенных и вероятно патогенных мутаций гена *ARX* при синдроме Прауд в базе данных ClinVar**Table 2.** Variants of pathogenic and probably pathogenic *ARX* mutations at Proud syndrome in the ClinVar database

Мутация	Характер мутации	Клиническая значимость	Год последнего упоминания мутации в ClinVar
c.2T>G (p.Met1Arg)	миссенс	патогенная	2023
c.1449-8_1453del	делеция	патогенная	2022
c.994C>G (p.Arg332Gly)	миссенс	вероятно патогенная	2022
c.947del (p.Gly316fs)	делеция	патогенная	2021
c.1593_1620del (p.Ser531fs)	делеция	вероятно патогенная	2022
c.1612A>G (p.Lys538Glu)	миссенс	патогенная	2022
c.441_464dup (p.Ala148_Ala155dup)	дупликация	патогенная	–
c.998C>A (p.Thr333Asn)	миссенс	патогенная	2012

при СП также описаны патогенные однонуклеотидные замены в гене *ARX* (Kato M. et al., 2004) [17].

Подходы к терапии и прогноз

Заболевание некурабельно. Пациентам с «тяжелым» фенотипом показана посиндромная терапия имеющихся нарушений: антиконвульсанты для купирования эпилептических приступов, миорелаксанты для коррекции спастичности, оперативное лечение пороков развития мочеполовой системы. Тяжелые интеллектуальные нарушения являются некорректируемыми, что наряду с фармакорезистентностью эпилепсии определяет крайне неблагоприятный прогноз у таких больных. При «мягком» фенотипе возможны применение педагогической коррекции нетяжелых интеллектуальных и поведенческих нарушений и социальная адаптация таких пациентов.

Продолжительность жизни

Продолжительность жизни при СП определяется тяжестью клинических проявлений. Пациенты с «тяжелым» фенотипом обычно погибают в раннем возрасте от декомпенсации сердечной и дыхательной деятельности на высоте некорректируемого эпилептического статуса либо присоединения интеркуррентных заболеваний. Редко такие больные могут доживать до взрослого возраста. Так, в литературе описана женщина с типичным течением СП, дожившая при этом до 27 лет. Пациенты с «мягким» фенотипом, преимущественно это девочки, имеют большую продолжительность жизни, доживают до фертильного возраста и передают заболевание потомству [2, 3].

Профилактика

Методы пренатальной диагностики направлены на обнаружение у внутриутробного ребенка врожденной или наследственной патологии и предотвращение рождения ребенка с данной патологией. Ультразвуковой (УЗИ) скрининг является первым методом, с помощью которого возможно обнаружение пороков развития головного мозга. Агенезия мозолистого тела может быть выявлена на сроке 11–13 нед 6 дней (1-й скрининг) либо на сроке 18–21 нед (2-й скрининг). Специфических биохимических пренатальных маркеров для диагностики агенезии мозолистого тела нет. Таким образом, пренатальные неинвазивные методы исследования позволяют заподозрить внутриутробно порок развития нервной системы. В случае наличия в семье ребенка с СП и наступления повторной спонтанной беременности показано

проведение инвазивных пренатальных исследований (амниоцентез, плацентобиопсия, кордоцентез) для забора плодного материала и поиска соответствующей мутации, характерной для СП в данной семье [18]. При обнаружении патогенной мутации в гене *ARX*, ответственной за развитие СП, предлагается прерывание беременности с целью предотвращения повторного рождения ребенка с данным синдромом. Необходимо отметить, что решение о прерывании беременности или ее продолжении, несмотря на наличие у будущего ребенка наследственного заболевания, остается за семьей.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка А., 2014 г.р., с возраста 7 мес наблюдается в Детской городской клинической больнице № 1 (ДГКБ № 1) г. Нижнего Новгорода. Ребенок рожден от первой беременности, протекавшей без патологии. Роды первые физиологические на сроке 38 нед. Масса тела девочки при рождении составила 2600 г, длина тела — 49 см, окружность головы — 34 см. Оценка по APGAR — 8/8 баллов. Состояние ребенка при рождении было удовлетворительным, приложена к груди на родвом столе, выписана из роддома на 4-е сут. В периоде новорожденности отмечалась физиологическая желтуха. Генеалогический анамнез отягощен. Прадед и бабушка ребенка по линии отца страдали эпилепсией. Особенности судорожного синдрома у родственников пациентки неизвестны.

До дебюта заболевания психоречевое и моторное развитие ребенка без отклонений. В 1,5 мес девочка держала голову в вертикальном положении, фиксировала взгляд, реагировала на звук, улыбалась. К 3 мес появились гуление, подъем плечевого пояса в положении на животе, в 3,5 мес — попытки поворотов на живот.

Заболевание дебютировало в возрасте 4 мес с подергиваний век левого глаза, мышц кистей, сопровождавшихся повышением температуры до фебрильных цифр и минимально выраженными катаральными симптомами. Данный эпизод был оценен как особенности двигательных реакций ребенка на фоне вирусной инфекции.

В 6 мес на фоне фебрильной температуры появились повторные клонические приступы в левых конечностях и левой половине лица длительностью более 1,5–2 ч. Девочка госпитализирована экстренно в инфекционный стационар, а затем в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ДГКБ № 1. Судороги имели статусное течение и потребовали титрования диазепама в течение

2 сут, инициации длительной противосудорожной терапии. После купирования приступов некоторое время сохранялась слабость в левой руке. На протяжении последующего месяца на фоне нормальной температуры тела четырехкратно повторялись тонические гемиконвульсивные приступы со сменой сторон длительностью менее минуты. Наряду с судорогами у девочки также появились нарушения вскармливания в виде частых срыгиваний, отсутствие прибавки в массе тела, беспокойный сон.

В динамике с 8 мес отмечалось присоединение приступов с поворотом головы и глаз влево либо вправо с тризмом, ороалиментарными автоматизмами, клоническим подергиванием в левых конечностях длительностью от 1 до 5 мин. Приступы повторялись с частотой до 3–5 раз в неделю. Течение приступов серийное (до 3 пароксизмов в серии), до 13–20 приступов в течение дня. В 9 мес наряду с этим появились судороги в виде миоклоний в руках. Длительность приступов могла составлять от 40 мин до 1 ч. Часть пароксизмов могла сопровождаться повышением температуры до субфебрильных цифр.

С возраста 1 года приступы протекали с различной частотой: от ежедневных до 1 раза в 3 нед. Максимальный промежуток с отсутствием судорог составил около 3 мес. В возрасте 3–5 лет приступы отмечались в состоянии бодрствования в виде остановки взора, миоклоний в мышцах лица и век, клонических подергиваний в левых конечностях, позывов на рвоту с последующим постприступным сном. С 6 лет появились кратковременные приступы во время пробуждения: крик, тоническое напряжение конечностей, глаза открыты, девиация глаз, языка влево, позывы на рвоту. Частота их была 1–2 раза в день, максимальные перерывы между пароксизмами — от 2 до 4 дней.

Статусное течение припадков у пациентки было в 6 и 8 мес, что требовало стационарного лечения в ОРИТ, а затем в неврологическом отделении ДГКБ № 1. Последняя госпитализация в связи с эпилептическим статусом состоялась в возрасте 9 лет.

С момента дебюта судорожных приступов ребенку начата противосудорожная терапия препаратом вальпроевой кислоты. Отсутствие стойкого эффекта от проводимого лечения потребовало длительного подбора различных комбинаций двух или трех противосудорожных препаратов, о чем будет сказано ниже.

До 8-месячного возраста пациентка не отставала в развитии. В 6 мес девочка лепетала, произносила слоги, переворачивалась со спины на живот и обратно, захватывала и перекладывала игрушки, в 7 мес ползала на четвереньках, самостоятельно садилась, вставала и переступала у опоры, стояла без поддержки и залезала на невысокую поверхность.

Начиная с 8 мес в клинической картине стала формироваться задержка в психомоторном и речевом развитии. В 8 мес девочка переворачивалась на живот и обратно, посаженная сидела, но сама уже не садилась, не вставала, раскачивалась на четвереньках, гулила активно, но лепетать перестала, игрушки захватывала. В 1 год 2 мес пациентка стала малоэмоциональной, перестала ходить, недолго стояла у опоры, снизился интерес к игрушкам и окружающим людям, появились стереотипии в виде повторного тыканья пальцем в предметы. В 1 год 5 мес регистрировались многократные стереотипии, зрительное сосредоточение и интерес к людям и предметам отсутствовал, спонтанная двигательная активность была резко снижена. Девочка самостоятельно в контакт не вступала, предпочитала просто лежать или сидеть в кровати. К возрасту 3 лет пациентка была уже малоконтактна, имела постоянные стереотипии (раскачивание, сосание пальца), отмечено присоединение аутоагрессии. Навык самостоятельной ходьбы появился с 4 лет 5 мес. Активная речь, навыки опрятности и самообслуживания у ребенка не формировались.

Наряду с данными симптомами во втором полугодии жизни регистрировались низкие прибавки в массе тела. Так, масса тела ребенка в 6 мес была 6500 г (2-й центильный интервал — ЦИ), в 8 мес — 6800 г (1-й ЦИ), в 9 мес — 8000 г (3-й ЦИ), в 1 год масса тела — 9000 г (2-й ЦИ), в 1 год 3 мес — 11 200 г (5-й ЦИ).

Также по мере прогрессирования заболевания стал заметен низкий прирост окружности головы. Так, окружность головы в 6 мес составила 40,5 см (2-й ЦИ), в 8 мес — 42 см (2-й ЦИ), в 9 мес — 42 см (1-й ЦИ), в 1 год — 43 см (1-й ЦИ), в 1 год и 3 мес — 43 см (1-й ЦИ).

Таким образом, у ребенка имеют место низкие прибавки в массе тела в дебюте заболевания, что можно объяснить трудностями вскармливания и наличием диспептических симптомов на фоне частых судорог. Оценка показателей массы тела и окружности головы с учетом z-score представлена в табл. 3. С учетом значений z-score данных за наличие микроцефалии нет.

Физикальная диагностика

При объективном осмотре в возрасте 9 лет на момент последней госпитализации в ДГКБ № 1 состояние пациентки по заболеванию тяжелое. Поступает в состоянии эпилептического статуса. В течение последних 12 ч до момента госпитализации родителями зафиксировано около 60 приступов тонического напряжения левых конечностей, клонических подергиваний в левой половине лица длительностью около минуты. От трехкратного введения диазепама амбулаторно эффекта не отмечалось. В приемном покое приступ судорог, аналогичный описанному выше.

Таблица 3. Оценка параметров физического развития в раннем возрасте

Table 3. Estimation of physical development indicators at early age

Возраст	Окружность головы, см	Z-score	Масса тела, г	Z-score
6 мес	40,5	–1,3	6500	–0,96
8 мес	42	–1	6800	–1,3
9 мес	42	–1,4	8000	–0,24
1 год	42	–2	9000	0,04
1 год 3 мес	43	–1,9	11200	1,23

Соматический статус. Масса тела — 19 кг (1-й ЦИ), рост — 124 см (2-й ЦИ). Стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм глаз, «вдавленная» переносица, широкий кончик носа, низкорасположенные оттопыренные ушные раковины, крупные глаза, микроцефальная форма головы, уплощенный затылок. Кожные покровы чистые, бледноватые. Видимые слизистые оболочки чистые, нормальной влажности. Подкожно-жировой слой распределен равномерно, выражен недостаточно. Пальпируются подчелюстные, шейные лимфоузлы — мелкие, подвижные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Дыхание проводится равномерно во все отделы, ЧДД — 24/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум на верхушке и в V точке, ЧСС — 86 уд./мин. Видимых деформаций костной системы не отмечается. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Мочеполовые органы сформированы правильно, по женскому типу. Мочится по мочевому катетеру. Стул оформленный.

Неврологический статус при нахождении в ОРИТ. Ребенок находится в состоянии медикаментозного сна. Кормление через зонд. Сатурация кислорода — 94%. Периодически приступы в виде миоклоний левого века, мимической мускулатуры лица и левых конечностей. Дыхание самостоятельное. На болевые раздражители девочка реагирует неактивными движениями конечностей. Реакция зрачков на свет, корнеальные рефлексы сохранены, плавающие движения глазных яблок. Носогубные складки симметричные. Мышечный тонус снижен, симметричный, сухожильные рефлексы живые, симметричные.

Неврологический статус после купирования эпилептического статуса имеет следующие особенности. Девочка ходит неуверенно, периодически спотыкается, обращенную речь не понимает, инструкцию не выполняет. Активная речь в виде отдельных звуков. Возрастные сенсорные навыки, туалетные навыки не развиты. Слабо сформирована крупная моторика. Девочка пьет из бутылочки, берет с ложки протертую пищу, еду кусочками жевать не может, на горшок не просится. Частые стереотипии: раскачивания, сосание пальца, постукивание предметом о предмет. Периодически двигательное возбуждение, крик, склонность к самоповреждению. Микроцефальная форма головы, окружность головы — 49 см. Черепно-мозговая иннервация без патологии. Мышечный тонус симметричный, физиологический. Сухожильные рефлексы оживлены, симметричные.

Предварительный диагноз

С учетом фармакорезистентности эпилепсии, наличия повторных эпилептических статусов, порока развития головного мозга, а также задержки психоречевого и моторного развития с момента дебюта судорожных приступов у пациентки заподозрен диагноз: «Генетическая эпилепсия с частыми гемиконвульсивными приступами альтернирующей локализации, фармакорезистентная (синдром Драве?). Врожденный порок развития головного мозга. Синдром выраженной задержки в психоречевом и моторном развитии. Стереотипии. Аутистическое поведение».

Диагностические процедуры

В связи с наличием у пациентки эпилептических приступов повторно проводилась электроэнцефалография (ЭЭГ).

На ЭЭГ в дебюте эпилепсии в 6 мес (2014 г.) доминирует тета-дельта-активность, частотой 1,5–3,5 Гц со слаженностью региональных различий. Отмечается выраженная межполушарная асимметрия в виде снижения амплитуды колебаний по передним отделам левой гемисферы. На отдельных фрагментах записи в левой лобно-центрально-височной области и независимо в правой лобно-центрально-височной области регистрируются комплексы «острая – медленная волна». При динамическом наблюдении в возрасте 8 мес – 9 лет на фоне сохраняющихся приступов регистрировалась стойкая эпилептиформная активность на ЭЭГ.

На момент описания клинического случая на ЭЭГ во время пребывания в ОРИТ (возраст 9 лет, 2023 г.) зарегистрировано 7 приступов клонико-тонических судорог длительностью от 50 с до 1,5 мин (тоническое напряжение с последующим переходом в клонические судороги, глаза отведены влево, миоклонические подергивания в левой руке и ноге). Регистрируется эпилептиформная активность в лобно-центрально-передне-средневисочной области справа (F4-C4-F8-T4) в виде полиспайков, переходящая в генерализованные полиспайки амплитудой до 400 мкВ с последующим переходом в пик-волновую активность амплитудой до 180 мкВ с амплитудным преобладанием в лобно-центрально-теменном отделе справа. Иктальная ЭЭГ. В динамике по данным ЭЭГ отмечалось снижение индекса эпилептиформной активности.

В рамках неврологического осмотра проводилась оценка состояния глазного дна. При осмотре в возрасте 6 мес (2014 г.) диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, патологические очаги не выявлены. В динамике — глазное дно без патологии.

Для поиска очаговых и органических изменений головного мозга проведена нейровизуализация, включавшая нейросонографию (НСГ), КТ и МРТ головного мозга.

НСГ пациентки А. в возрасте 6 мес (2014 г.) эхографически выявила врожденный порок развития головного мозга: агенезия мозолистого тела, тотальная форма, подозрение на агенезию поясной извилины, дилатация III желудочка.

При проведении КТ головного мозга пациентки А. в возрасте 6 мес (2014 г.) очаговых и объемных изменений вещества головного мозга не выявлено. Обнаружены КТ-признаки полости Верге, дисгенезии (подозрение на агенезию) мозолистого тела.

МРТ головного мозга пациентки А. в возрасте 9 мес (2015 г.) демонстрировала картину агенезии мозолистого тела, гипотрофии гиппокампа с обеих сторон, отставания миелинизации вещества мозга, заместительной наружной гидроцефалии вследствие гипотрофии больших полушарий.

Для исключения органических ацидурий, ацидемий, нарушений бета-окисления жирных кислот проведена тандемная масс-спектрометрия (ТМС): нарушений выявлено не было.

Для уточнения диагноза пациентке А. проводилось молекулярно-генетическое исследование в возрасте 7 лет (2021 г.). При исследовании панели «Наследственные эпилепсии» методом клинического секвенирования на X-хромосоме в гене *ARX* выявлена мутация *c.1111C>T p.Arg371*64* в гетерозиготном состоянии. Данная мутация в базе данных ClinVar описана как патогенная при синдроме Прауд, но при этом в базах данных gnomAD и GENOMED она не найдена. Подтверждения выявленной мутации в гене *ARX* с помощью секвениро-

вания по Сенгеру методом «трио» у девочки-пробанда и ее матери не проводилось, так как родители отказались от дальнейшего генетического обследования.

Наряду с СП эта мутация описана как патогенная при Х-сцепленной лиссэнцефалии. Заболевание представляет собой порок развития головного мозга, при котором имеется недоразвитие коры больших полушарий с формированием пахигиирии (широкие извилины, уменьшение их количества) или агирии (полное отсутствие борозд). Грубый дефект формирования коры сопровождается выраженной задержкой психомоторного развития, эпилепсией, мышечной спастичностью, описаны также аномалии строения гениталий. Интересно, что при этом заболевании обязательным в клинике является наличие лиссэнцефалии, но она может сочетаться и с пороками развития мозолистого тела [17]. В представленном клиническом случае пациентка имеет сходную с Х-сцепленной лиссэнцефалией клинику в виде грубого интеллектуального дефицита и эпилепсии, при этом отсутствуют спастичность, аномалии половых органов и имеет место агенезия мозолистого тела, но отсутствует лиссэнцефалия. Следовательно, по фенотипическим признакам у девочки больше данных именно за СП, нежели за Х-сцепленную лиссэнцефалию.

Клинический диагноз

На основании клинических признаков (статусное течение эпилепсии, отсутствие полного контроля судорожных приступов при использовании комбинированной противосудорожной терапии, наличие агенезии мозолистого тела, задержка психоречевого и моторного развития с момента дебюта судорог) и результатов молекулярно-генетического исследования (наличие мутации гена ARX) ребенку поставлен диагноз: «СП: генетическая фокальная эпилепсия с частыми гемиконвульсивными приступами альтернирующей локализации, фармакорезистентная; врожденный порок развития головного мозга (агенезия мозолистого тела), синдром выраженной задержки в психоречевом и моторном развитии; стереотипии; аутистиподобное поведение».

Дифференциальная диагностика

Сходную с СП клиническую картину имеют генетические эпилепсии, протекающие с формированием у пациентов энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии [19, 20]. Основные характеристики этих состояний приведены в табл. 4 [20–22]. Необходимо отметить, что тяжелое течение эпилепсии в сочетании с интеллектуальным дефицитом и пороками развития головного мозга может наблюдаться и при различных хромосомных синдромах (синдром Дауна, Патау, Эдвардса, Кляйнфельтера и других). Эти синдромы имеют характерные фенотипические проявления, отличные от черт нашего пробанда, что позволяет исключить их из списка нозологий для дифференциальной диагностики.

Дифференциальная диагностика с данными синдромами проводилась на основании времени дебюта (на первом году жизни) и сочетания эпилепсии с задержкой психоречевого и моторного развития. В отличие от синдромов Веста, Айкарди, у пациентки не наблюдались инфантильные спазмы. На основании отсутствия характерных для синдромов Отахара, Веста и Айкарди паттернов ЭЭГ данные диагнозы были исключены. Клиническая картина СП у ребенка имеет некоторое сходство с синдромом Драве в виде гемиконвульсивных судорог на фоне повышения температуры в дебюте заболевания, а также паттерна ЭЭГ со спайками-полиспайками. По результатам молекулярно-генетического исследования типичных для всех перечисленных синдромов мутаций не обнаружено, в связи с чем данные диагнозы были исключены.

Судорожный синдром с дебютом в первые месяцы жизни может быть проявлением различных наследственных болезней обмена (НБО). Необходимо помнить, что при большинстве НБО характерна полиорганность поражения не только с вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы, но и развитием гепатолиенального синдрома, кардиомиопатии, цитопенического синдрома, поражения костной системы, кожи и других органов. Полиорганность поражения сочетается со снижением уровня причинно-значимого фермента в различных субстратах и повышением уровня специфи-

Таблица 4. Генетические эпилепсии, имеющие сходство с синдромом Прауд
Table 4. Genetic epilepsies with similar to Proud syndrome

Название синдрома	Этиология	Время дебюта эпилепсии	Тип приступов	Паттерн ЭЭГ	Картина МРТ
Отахара	Структурная Метаболическая Генетическая (мутации в генах STXBP1, KCNQ2, SCN2A, ARX)	Первые недели-месяцы жизни	Фокальные / генерализованные тонические приступы	Паттерн «вспышка – угнетение»	Возможны структурные аномалии
Айкарди	Преимущественно генетическая (мутации генов FLNA, CDKL5)	3–4-й мес жизни	Инфантильные спазмы, фокальные приступы	Асинхронная мультифокальная эпилептиформная активность, паттерн «вспышка – угнетение»	Агенезия мозолистого тела
Веста	Структурная Генетическая (мутации в генах CDKL5, STXBP1, ARX) Метаболическая	Первые 4–6-й мес жизни	Инфантильные спазмы флексорного, экстензорного и смешанного характера	Гипсаритмия	Возможны структурные аномалии
Драве	Генетическая (мутации SCN1A (самая частая), реже — SCN1B, SCN2A)	около 6 мес	Фебрильные и афебрильные гемиконвульсивные/генерализованные судороги	В первый год жизни — нормальная ЭЭГ, к 2–5 годам — генерализованные спайки-полиспайки	Чаще без особенностей

ческого субстрата, накапливаемого в органах и тканях в результате метаболического блока [23, 24]. Данные отклонения наиболее типичны для ряда лизосомных болезней накопления (болезнь Гоше, Тея – Сакса, Помпе, мукополисахаридозы), нарушений аминокислотного обмена (например, тирозинемии). Полиорганность поражения в представленном клиническом случае отсутствует, что исключает наличие у нашей пациентки лизосомных болезней накопления.

Митохондриальные заболевания могут проявляться патологией со стороны любого органа и системы, но для некоторых форм митохондриальных болезней (например, для синдрома Лея) типична изолированная неврологическая симптоматика (грубая задержка психомоторного развития, фармакорезистентная эпилепсия, мышечная спастика). При ряде органических ацидурий (например, при метилмалоновой, пропионовой ацидурии и других) также могут наблюдаться лишь признаки нейродегенерации. Митохондриальная патология, нарушения аминокислотного обмена были исключены по данным ТМС (отсутствие отклонений).

Медицинские вмешательства

После дебюта судорожных приступов в возрасте 6 мес пациентке была начата монотерапия вальпроевой кислотой 60 мг (10 мг/кг/сут) с повышением суточной дозы до 270 мг (40 мг/кг) к 8 мес. В связи с возникшим в 8 мес эпилептическим статусом в терапию был добавлен леветирацетам с постепенным повышением суточной дозы до 200 мг (25,6 мг/кг). В связи с недостаточным контролем судорог с 9 мес к противосудорожной терапии добавлен топирамат 25 мг/сут (12,5 мг 2 раза в день, или 3,2 мг/кг/сут), обеспечивший более легкое течение приступов.

С 1 года добавлен клоназепам, 2 мг/сут. Вальпроевая кислота с 1 года 5 мес была отменена. С 2 до 6 лет отмечено снижение частоты приступов при применении топирамата 31,25 мг 2 раза в сутки (5 мг/кг) и клоназепама 2 мг (по 1 мг 2 раза в сутки).

В связи с увеличением частоты приступов в возрасте 6 лет к терапии была вновь добавлена вальпроевая кислота, которая с 7 лет была заменена на перампанел с повышением суточной дозы до 8 мг, отменен топирамат.

Возникший в 9 лет эпилептический статус потребовал коррекции противосудорожной терапии с добавлением лаксамида 25 мг 2 раза в день (50 мг/сут) с титрованием до 75 мг 2 раза в день (150 мг/сут) и продолжением перампанела 8 мг/сут и клоназепама 2 мг/сут. Для купирования приступов в домашних условиях и стационаре применялся диазепам 10 мг внутримышечно.

При купировании эпилептических статусов применялось титрование диазепама в возрастной дозировке. Первый эпилептический статус был купирован в течение 2 ч. В динамике тяжесть и длительность эпилептических статусов нарастала, длительность второго эписостояния составила 2 дня, третьего — 4 дня.

Динамика и исходы

На настоящий момент ребенку 10 лет. Состояние по заболеванию нервной системы остается очень тяжелым за счет выраженной задержки психомоторного и речевого развития, поведенческих нарушений, сохранения на фоне комбинированной противосудорожной терапии непродолжительных эпилептических гемиклонических или миоклонических приступов с частотой до нескольких раз в неделю. Возрастные навыки не формируются,

активная речь, навыки самообслуживания и опрятности отсутствуют, обращенную речь не понимает.

Прогноз

В связи с некурабельностью заболевания, фармакорезистентностью эпилепсии, ее статусным течением и наличием грубой задержки психоречевого развития прогноз заболевания у пациентки неблагоприятный.

Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни пациентки А. представлены на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Характерными клиническими признаками СП у данной пациентки являются фармакорезистентная эпилепсия, тяжелая задержка психоречевого развития, агенезия мозолистого тела, лицевые дисморфии. Ребенок имеет тяжелое течение заболевания («тяжелый» фенотип), что не совсем типично для больных этим синдромом девочек. Диагноз подтвержден наличием вероятно патогенной для данного заболевания мутации в гене *ARX* в гетерозиготном состоянии [3]. Для выяснения происхождения данной мутации родителям ребенка рекомендовалось проведение секвенирования по Сенгеру методом «трио», однако родители от проведения генетического исследования на данный момент отказались.

С учетом отсутствия клинических проявлений СП у отца девочки и особенностей наследования данного синдрома (рецессивное, X-сцепленное) можно с уверенностью сказать, что отец ребенка не имеет мутации в гене *ARX*, так как при данном типе наследования лица мужского пола, имея патологическую мутацию на единственной X-хромосоме, всегда будут больными.

Мутация в гене *ARX*, обнаруженная у девочки, могла возникнуть *de novo* либо быть унаследованной от матери — носительницы данной мутации, обычно не имеющих фенотипических проявлений синдрома. Подобные случаи описаны в работах у V.K. Proud и соавт. (1992) [3], E. March и соавт. (2009) [15], R. Devi и соавт. (2023) [2]. В первом случае вероятность повторного рождения ребенка с СП равна 0%, что определяет благоприятный прогноз для дальнейшего деторождения в этой семье. В случае если мать является носительницей мутации, то она может передать ее 50% рожденных мальчиков, либо 50% рожденных ею девочек. Мальчик, получивший мутацию в гене *ARX*, будет болен СП. У девочки, получившей патологическую мутацию, возможно не только здоровое носительство, но также и клиническая манифестация синдрома. Следовательно, вероятность рождения больного ребенка в этом случае будет высокой, что определяет неблагоприятный прогноз для деторождения.

Наличие у девочек-носительниц клинически манифестной симптоматики СП может быть предположительно объяснено инактивацией у них «здоровой» X-хромосомы. В экспериментах на мышах было продемонстрировано, что разная степень инактивации X-хромосомы у девочек или женщин-носительниц определяет вариабельность клинической картины при наличии мутаций гена *ARX* [9, 15]. Феномен инактивации X-хромосомы известен как причина фенотипического проявления патологического признака у индивидиумов — носителей патологической мутации. В случае если инактивируется (не функционирует) X-хромосома, не несущая мутаций, а активной (функционирующей) является X-хромосома, имеющая рецессивную мутацию, то будет фенотипическое проявление патологического признака (заболевания) [25].

Anna V. Monakhova — data collection and analysis, text writing.

Uliyana S. Suraeva — data collection and analysis, text writing.

Olga M. Matyasova — data collection and analysis, text writing.

Alla Yu. Shutkova — data collection and analysis, text writing and editing.

Elena V. Tush — text writing and editing.

Elena E. Yatsishina — text writing and editing.

Marina A. Suslova — text writing and editing.

Olga. V. Khaletskaya — manuscript writing guidance, editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pânzaru M-C, Popa S, Lupu A, et al. Genetic heterogeneity in corpus callosum agenesis. *Front Genet.* 2022;13:958570. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.958570>
2. Devi R, Chaurasia S, Priyadarshi M, et al. Proud Syndrome: A Rare Cause of Corpus Callosum Agenesis. *Cureus.* 2023;15(6):e40671. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.40671>
3. Proud VK, Levine C, Carpenter NJ. New X-linked syndrome with seizures, acquired micrencephaly, and agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet.* 1992;43(1-2):458–466. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320430169>
4. Иванова И.В., Мухин К.Ю., Пылаева О.А. и др. Мутации в гене ARX: клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные особенности у 3 пациентов // *Русский журнал детской неврологии.* — 2017. — Т 12. — № 3. — С. 58–67. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-3-58-67> [Ivanova IV, Mukhin KYu, Pylaeva OA, et al. Mutations in the ARX gene: clinical, electroencephalographic and neuroimaging features in 3 patients. *Russian Journal of Child Neurology.* 2017;12(3):58–67. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-3-58-67>]
5. Ruggieri M, Pavone P, Scapagnini G, et al. The aristaless (Arx) gene: one gene for many “interneuronopathies”. *Front Biosci (Elite Ed).* 2010;2(2):701–710. doi: <https://doi.org/10.2741/e130>. PMID: 20036914
6. Strømme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA, et al. Mutations in the human ortholog of Aristaless cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet.* 2002;30(4):441–445. doi: <https://doi.org/10.1038/ng862>
7. Strømme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE, Gécz J. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in Aristaless-related homeobox gene, ARX. *Brain Dev.* 2002;24(5):266–268. doi: [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(02\)00079-7](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(02)00079-7)
8. Poeta L, Malacarne M, Padula A, et al. Further Delineation of Duplications of ARX Locus Detected in Male Patients with Varying Degrees of Intellectual Disability. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3084. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23063084>
9. Marsh ED, Nasrallah MP, Walsh C, et al. Developmental interneuron subtype deficits after targeted loss of Arx. *BMC Neurosci.* 2016;17(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12868-016-0265-8>
10. Lim Y, Cho IT, Golden JA, Cho G. Generation of FLAG-tagged Arx knock-in mouse model. *Genesis.* 2022;60(6-7):e23479. doi: <https://doi.org/10.1002/dvg.23479>
11. Friocourt G, John G, Parnavelas GJ. Mutations in ARX result in several defects involving GABAergic neurons. *Front Cell Neurosci.* 2010;4:4. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2010.00004>
12. Joseph DJ, Von Deimling M, Hasegawa Y, et al. Postnatal Arx transcriptional activity regulates functional properties of PV interneurons. *iScience.* 2020;24(1):101999. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101999>

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.Н. Вертьянова

<https://orcid.org/0009-0008-1649-4056>

А.В. Монахова

<https://orcid.org/0000-0002-2017-0424>

У.С. Сураева

<https://orcid.org/0000-0002-3806-497X>

О.М. Матясова

<https://orcid.org/0000-0002-9989-2496>

А.Ю. Шуткова

<https://orcid.org/0000-0003-4953-4073>

Е.В. Туш

<https://orcid.org/0000-0002-5961-9794>

Е.Е. Яцышина

<https://orcid.org/0000-0003-0816-4248>

М.А. Суслова

<https://orcid.org/0000-0003-4983-8237>

О.В. Халецкая

<https://orcid.org/0000-0002-8531-3174>

rons. *iScience.* 2020;24(1):101999. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101999>

13. Mustafa MI, Murshed NS, Abdelmoneim AH, Makhawi AM. Extensive *In Silico* Analysis of the Functional and Structural Consequences of SNPs in Human ARX Gene associated with EIEE1. *Inform Med Unlocked.* 2020;21:100447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imu.2020.100447>

14. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007. — 568 с. [Guzeva VI. *Epilepsiya i neepilepticheskie paroksizmal'nye sostoyaniya u detei.* Moscow: OOO “Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo”; 2007. 568 p. (In Russ).]

15. Marsh E, Fulp C, Gomez E, et al. Targeted loss of Arx results in a developmental epilepsy mouse model and recapitulates the human phenotype in heterozygous females. *Brain.* 2009;132(Pt 6):1563–1576. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awp107>

16. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. *ClinVar. Database. Search for ARX.* Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=ARX%5Bgene%5D&r=edit&term=ARX%5Bgene%5D&r=edit>. Accessed on April 15, 2024.

17. Kato M, Das S, Petras K, et al. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2004;23(2):147–159. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.10310>

18. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кашеева Т.К., Иващенко Т.Э. *Пrenatal'naya diagnostika nasledstvennykh bolezney. Sostoyaniye i perspektivy.* — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ЭхоВектор; 2017. — 471 с. [Baranov VS, Kuznetsova TV, Kashcheeva TK, Ivashchenko TE. *Prenatal'naya diagnostika nasledstvennykh bolezney. Sostoyaniye i perspektivy.* 2nd edn, upd. and rev. St. Petersburg: EkhoVektor; 2017. 471 p. (In Russ).]

19. Scheffer IE, 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):512–521. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.13709>

20. Bayat A, Bayat M, Rubboli G, Möller RS. Epilepsy Syndromes in the First Year of Life and Usefulness of Genetic Testing for Precision Therapy. *Genes (Basel).* 2021;12(7):1051. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12071051>

21. Wong BKY, Sutton VR. Aicardi syndrome, an unsolved mystery: Review of diagnostic features, previous attempts, and future opportunities for genetic examination. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(4):423–431. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31658>

22. Katayana A, Diaz-Medina G. Epilepsy: Epileptic Syndromes and Treatment. *Neurol Clin.* 2021;39(3):779–795. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.04.002>

23. Latzer IT, Blau N, Ferreira CR, Pearl PL. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. XV. Epilepsies. *Mol Genet*

Metab. 2023;140(3):107690. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymg-me.2023.107690>

24. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. *Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диф-диагностика и подходы к лечению*. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Литтерра; 2019. — 368 с. [Mikhailova SV, Zakharova EYu, Petrukhin AS. *Neirometabolicheskie zabolevaniya u detei i podrostkov: difdiagnostika i podkhody k lecheniyu*. 2nd edn, upd. and rev. Moscow: Litterra; 2019. 368 p. (In Russ).]

25. Шевченко А.И. Феномен инактивации X-хромосомы и заболевания человека // *Гены и Клетки*. — 2016. — Т. 11. — № 2. — С. 61–68. — doi: <https://doi.org/10.23868/gc120579> [Shevchenko AI. The phenomenon of X chromosome inactivation

and human diseases // *Genes & Cells*. 2016;11(2):61–69. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.23868/gc120579>]

26. Renteria-Vazquez T, Brown WS, Kang C, et al. Social Inferences in Agenesis of the Corpus Callosum and Autism: Semantic Analysis and Topic Modeling. *J Autism Dev Disord*. 2022;52(2):569–583. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04957-2>

27. Unterberger I, Bauer R, Walser G, Bauer G. Corpus callosum and epilepsies. *Seizure*. 2016;37:55–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.02.012>

28. Jańczewska I, Preis-Orlikowska J, Domżalska-Popadiuk I, et al. Children with corpus callosum anomalies: clinical characteristics and developmental outcomes. *Neurol Neurochir Pol*. 2023;57(3):269–281. doi: <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2023.0026>

Статья поступила: 31.01.2024, принята к печати: 16.04.2024

The article was submitted 31.01.2024, accepted for publication 16.04.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шуткова Алла Юрьевна, к.м.н. [**Alla Yu. Shutkova**, MD, PhD]; **адрес:** 603024, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1 [**address:** 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation]; **телефон:** +7 (831) 465-66-72; **e-mail:** a_shutkova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1172-6732

Вертьянова Анастасия Николаевна, студентка [**Anastasii N. Vertianova**, student]; **e-mail:** avherbary@gmail.com

Монахова Анна Витальевна, студентка [**Anna V. Monakhova**, student]; **e-mail:** monahova0014@gmail.com

Сураева Ульяна Сергеевна, студентка [**Ulyana S. Suraeva**, student]; **e-mail:** ulyanasuraevaa@yandex.ru

Матясова Ольга Михайловна, студентка [**Olga M. Matiasova**, student]; **e-mail:** olyamatyasova18@gmail.com

Туш Елена Валерьевна, к.м.н. [**Elena V. Tush**, MD, PhD]; **e-mail:** ltush@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4655-6099

Яцышина Елена Евгеньевна, к.м.н. [**Elena E. Yacishina**, MD, PhD]; **e-mail:** eeya16@list.ru; **eLibrary SPIN:** 5196-8231

Суслова Марина Александровна, к.м.н. [**Marina A. Suslova**, MD, PhD]; **e-mail:** suslova37@mail.ru;

eLibrary SPIN: 5926-9269

Халецкая Ольга Владимировна, д.м.н., профессор [**Olga V. Khaletskaya**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ovh14@mail.ru;

eLibrary SPIN: 9342-9261