

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2025 Том 17 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2025 Vol. 17 №2

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Неврологические проявления наследственных хромосомных заболеваний

Л.Б. Новикова, Н.М. Файзуллина, А.П. Акопян, К.М. Зюльцле

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ленина, д. 3, г. Уфа 450008, Российская Федерация)

Для контактов: Карина Маратовна Зюльцле, e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В статье описаны три клинических случая наследственных нарушений, связанных с хромосомными мутациями: делециями хромосом 14 и 18. Эти наблюдения представляют профессиональный и научный интерес, т.к. относятся к редкой неврологической патологии. Редкость данной аномалии, наличие осложнений, дороговизна инвазивной диагностики, вариативность фенотипа, включая тяжелые врожденные пороки развития у детей с микроделециями, – все это приводит к недодиагностированию пациентов на этапе пренатальной диагностики, что влечет за собой трудности в подборе эффективной и безопасной терапии, потребность в медицинской и психосоциальной реабилитации детей в обществе. При возникновении рефрактерной эпилепсии с задержкой развития в младенческом возрасте, характерной для хромосомных микроделетий, следует проводить генетическое консультирование и обследование с целью поиска хромосомной патологии. Повышение осведомленности врачей о данном нарушении будет способствовать его своевременной диагностике и лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

хромосомные заболевания, делеции, кольцевая хромосома, резистентная эпилепсия

Для цитирования

Новикова Л.Б., Файзуллина Н.М., Акопян А.П., Зюльцле К.М. Неврологические проявления наследственных хромосомных заболеваний. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2025; 17 (2): 189–199. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.226>.

Neurological manifestations of hereditary chromosomal diseases

L.B. Novikova, N.M. Faizullina, A.P. Akopyan, K.M. Ziultsle

Bashkir State Medical University (3 Lenin Str., Ufa 450008, Russian Federation)

Corresponding author: Karina M. Ziultsle, e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

ABSTRACT

The article describes three clinical cases of hereditary disorders associated with chromosomal mutations: deletions of chromosomes 14 and 18. These observations are of professional and scientific interest, since they relate to rare neurological pathology. The rarity of this anomaly, the presence of complications, the high cost of invasive diagnostics, the variability of the phenotype, including severe congenital malformations in children with microdeletions lead together to underdiagnosis of patients at the stage of prenatal diagnostics, which entails difficulties in selecting effective and safe therapy, a need for medical and psychosocial rehabilitation of children in society. In case of refractory epilepsy with developmental delay in infancy, typical to chromosomal microdeletions, genetic counseling and examination should be carried out to search for chromosomal pathology. Increasing the awareness of doctors about this disorder will contribute to its timely diagnostics and treatment.

KEYWORDS

chromosomal diseases, deletions, ring chromosome, resistant epilepsy

For citation

Novikova L.B., Faizullina N.M., Akopyan A.P., Ziultsle K.M. Neurological manifestations of hereditary chromosomal diseases. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2025; 17 (2): 189–199 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.226>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Хромосомные заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре причин формирования различных пороков развития, неврологических расстройств, новообразований, а также смертности в раннем периоде жизни [1]. Среди хромосомных заболеваний выделяют патологию, связанную с мутацией хромосом, к которой относятся делеции, дупликации, транслокации и инверсии. В случае делеции теряется часть генетической информации из-за потери удаленных участков генетической цепи. Такие мутации обозначаются как концевые делеции, при которых может сформироваться кольцевая хромосома. Делеции бывают терминальными (конечными) и интерстициальными (с двумя точками разрыва в пределах одного плеча какой-либо хромосомы) [2]. Как правило, при концевых делециях поломка возникает в дистальных сегментах плеча, тогда как при интерстициальных – в проксимальных сегментах. Крупные делеции часто летальны, и вообще среди всего обширного спектра хромосомной патологии делеции нередко наиболее патогенны по сравнению с транслокациями, инсерциями и др. Клинические симптомы при делециях зависят от размеров участков, затронутых перестройкой, а также от генов, содержащихся в них [2]. Подобная хромосомная патология является основой редких генетических заболеваний, таких как синдром кольцевой хромосомы r(14) и делеции хромосомы 18.

У людей с делецией 14q отсутствует часть генетического материала на длинном плече одной из копий хромосомы 14. Другая копия хромосомы 14 остается неповрежденной. Тяжелых проблем со здоровьем не возникнет, если часть генетического материала утрачена на коротком плече хромосомы 14, т.к. там не содержится особенно важных для жизнедеятельности генов [1, 2]. У носителя такой мутации находят моносомию по концевым участкам в связи с концевыми делециями, при которых может сформироваться кольцевая хромосома. Синдром кольцевой хромосомы r(14) вызван одной аберрантной хромосомой 14, сломанные концы которой срастаются вместе, образуя кольцо [3–5]. Больные с r(14) имеют одну копию аномальной хромосомы в некоторых или во всех клетках. В большинстве случаев патология носит спорадический характер и возникает как случайное событие во время раннего эмбрионального развития или формирования мужских и женских половых клеток. Имеется единичное описание случаев наследственной передачи r(14) [6].

Первые научные данные об этом заболевании были представлены в 1971 г., и за последующий период в мире

зарегистрировано менее 100 случаев синдрома r(14). Синдром недостаточно изучен и представляет медицинский и научный интерес [5–7]. Фенотип хромосомы r(14) характеризуется дисморфическими чертами лица, эпилептическими приступами с первого года жизни, умственной отсталостью, ретинопатией [5, 7–12], рецидивирующими респираторными инфекциями, вызванными проблемами с иммунитетом [5]. Начало эпилепсии при r(14) обычно приходится на первый месяц жизни [13, 14]. Приступы в основном носят генерализованный или фокальный характер, могут проявляться сенсорными или поведенческими нарушениями, потерей контроля над функциями тазовых органов [5].

Другое заболевание связано с делецией хромосомы 18. Имеется несколько тысяч известных случаев с различными ее делециями (моносомия 18p-, синдром 18p-, частичная моносомия 18p-, моносомия 18q-, синдром 18q-). У людей с делецией 18q есть только одна неповрежденная хромосома 18, а у другой некоторая часть отсутствует, что может отразиться на способности к обучению и физическому развитию. Большая часть клинических нарушений связана с наличием только одной копии генов (вместо обычных двух). Кроме того, на будущее развитие, потребности и достижения ребенка влияют его другие гены и личностные характеристики [15].

Около 1 из 40 тыс. младенцев рождается с делецией 18q. Девочки болеют в полтора раза чаще мальчиков. Несмотря на то что клинические проявления делеции 18q могут существенно различаться, есть и достаточное количество схожих черт, которые позволяют выделить потерю части длинного плеча хромосомы 18 в синдром, называемый синдромом 18q-. Впервые фенотип пациентов с данной патологией описал французский генетик Жан де Груши: в 1963 г. – делецию хромосомы короткого плеча (синдром де Груши 1-го типа) и в 1964 г. – делецию хромосомы длинного плеча (синдром де Груши 2-го типа) [16–18].

Синдром 18q-, кариотип 46XXdel, (18)(q21.3) представлен в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) под номером 601808¹. Исходя из локализации делеции выделяют ее проксимальный (18q11.2-q21.1) и дистальный (18q21.1-q23) типы [19]. Клинические проявления отличаются полиморфизмом, чаще всего характеризуются низким ростом, проблемами со стопами, мышечной гипотонией, задержкой речевого и умственного развития, черепно-лицевыми дисморфиями (плоское или вогнутое лицо, микроцефалия, уши с выступающим противозавитком, короткие глазные щели, гипертелоризм, эпикант, маленький рот, узкие слуховые проходы) [19]. Реже наблюдаются различные врожденные поро-

¹ <https://omim.org/entry/601808#de1964>.

ки развития сердца, почек, центральной нервной системы (ЦНС), задержка миелинизации, птоз, эпилептические приступы, а также офтальмологические нарушения (нистагм, диплопия, косоглазие, атрофия зрительного нерва), аномалия половых органов, дефицит иммуноглобулина А, гипотиреоз, кондуктивная тугоухость, гипопитуитаризм, кариес [5, 20]. Тяжесть симптомов и клинические проявления зависят от размера и локализации отсутствующего участка хромосомы, в связи с чем трудно выделить четкий фенотип синдрома 18q- (он крайне вариателен у различных пациентов). Проксимальные типы делеции протекают тяжелее дистальных [15, 18].

Несмотря на существующую сложность стратификации пациентов с del(18) из-за схожести клинических признаков, выделен обобщенный, или «средний», фенотип больных с del(18p) и del(18q) [18]. По данным многих исследований, при обоих вариантах del(18) после рождения отмечается задержка физического и нервно-психического развития с первых месяцев жизни [18]. При del(18q) чаще, чем при del(18p), встречаются врожденные пороки развития внутренних органов. Специфического лечения del(18) не существует, проводится симптоматическая и заместительная терапия [15, 21]. Прогноз для жизни зависит от тяжести врожденных дефектов органов и систем. Младенческая и ранняя детская смертность обусловлены грубыми пороками развития ЦНС. Если они корригируемые, то продолжительность жизни достаточно высокая и может составлять 60 лет. Вместе с тем подавляющее большинство больных с del(18) социально дезадаптированы и нуждаются в пожизненной поддержке семьи и государства [15, 18].

Для иллюстрации изложенного материала приводим клинические случаи синдрома r(14) и синдрома 18q-, кариотип 46XXdel.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CASE REPORTS

Синдром кольцевой хромосомы 14 / Ring chromosome 14 syndrome

В психоневрологическом отделении (ПНО) № 1 Детского центра психоневрологии и эпилептологии (ДЦПНИЭ) ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» г. Уфы (ГБУЗ РДКБ) наблюдались два ребенка мужского пола с синдромом r(14): пациент К. (род. 02.02.2018 г.) и пациент Х. (род. 29.03.2019 г.).

Ведущим проявлением заболевания у обоих детей была рефрактерная эпилепсия, которая в первом случае дебютировала в возрасте 11 мес приступами судорог и нарушением сознания, а во втором случае первый судорожный приступ развился в возрасте 7 мес. Оба пациента были госпитализированы и обследованы.

Анамнез заболевания

Пациент К. — ребенок от третьей беременности (протекавшей на фоне хронической гипоксии плода, диффузного узлового зоба матери), вторых родов. Во время беременности мать принимала эутирокс по поводу диффузного узлового зоба. Роды на 38–39-й неделе путем

планового кесарева сечения. При рождении масса тела ребенка 3190 г. Выписан на 8-е сутки. Ранее развитие соответствовало возрасту.

Пациент Х. — ребенок от четвертой беременности (резус отрицательный), вторых родов. Во время беременности мать перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, были изменения в анализах: анемия, протеинурия. Роды на 38-й неделе. Масса тела ребенка 3900 г, окружность груди 34 см, оценка по шкале Апгар 7/9 баллов. Из роддома выписан на 4-е сутки. Задержка моторного развития с 6 мес, задержка речевого развития с 11 мес. Ходит самостоятельно с 1 года 6 мес. Первые слова с 1 года.

Неврологический статус

В обоих случаях имелись особенности строения лицевого черепа и скелета: у пациента К. микроцефалия, эпикант, антимонголоидный разрез глаз (опущены наружные углы глазных щелей), плоская спинка носа, вывернутые ноздри, узкое нёбо, короткая шея, воронкообразная грудь, аномалии пигментации кожи и сетчатки. Зрачки D=S, реакция на свет живая. Взор фиксирует, за предметами следит. Глотание и фонация не нарушены. Голову держит, переворачивается, сидит, встает у опоры, передвигается у опоры, ходит с поддержкой. Тонус мышц — гипотония с обеих сторон. Опора на полные стопы. Патологические знаки отсутствуют. Менингеальных знаков нет. Познавательная-ориентировочная деятельность с отставанием по возрасту. Задержка речевого развития.

У пациента Х. микрогнатия, прогнатия, высокое нёбо, оттопыренные уши, неправильный рост зубов (диастиемия), удлинённые конечности. Черепно-мозговые нервы: глазные щели D=S, зрачки D=S, фотореакция живая, следит за предметами, альтернирующее косоглазие. Глотание и фонация не нарушены. Гипотония мышц, D=S. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон. Сидит, переворачивается, ходит самостоятельно с широкой базой. Гипермобильность суставов кистей. Познавательная-ориентировочная деятельность умеренно снижена, грубая задержка речевого развития.

Инструментальные методы обследования

Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась в обоих случаях неоднократно.

У пациента К. на 30-й день пребывания в стационаре на фоне противосудорожной терапии во время сна произошёл генерализованный тонико-клонический приступ. На ЭЭГ во время приступа зарегистрированы редуцированные комплексы «пик — волна» амплитудой 40 мкВ по всем отведениям длительностью 6 с, заканчивающиеся волнами дельта-диапазона амплитудой до 500 мкВ с преобладанием в передних отведениях (рис. 1).

У пациента Х. многократно проводились записи ЭЭГ, в т.ч. ночной видео-ЭЭГ-мониторинг: во время сна через 20 дней после первого судорожного приступа, в возрасте 1 год 7 мес и в возрасте 3 года 2 мес. При видео-ЭЭГ-мониторинге в состоянии сна регистрировалась полиморфная медленноволновая активность, преоб-

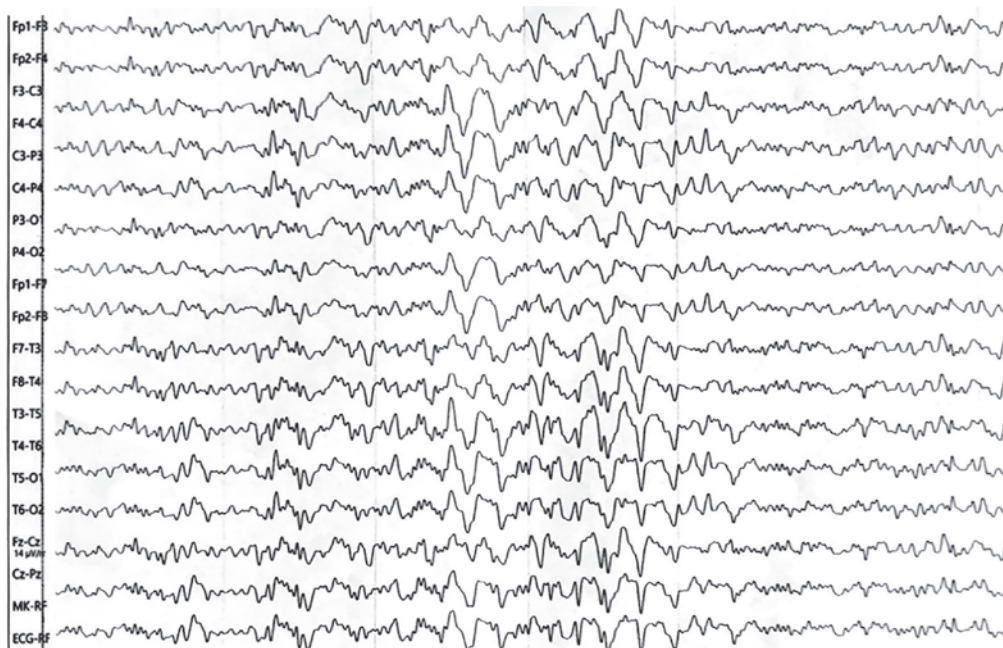


Рисунок 1. Пациент К. (возраст 11 мес). Электроэнцефалограмма в период эпилептического приступа

Figure 1. Patient K. (aged 11 months). Electroencephalogram during epileptic seizure

ладающая по периоду и амплитуде до 350 мкВ в теменно-затылочных и височных областях, без асимметрии. Вторая стадия фазы медленного сна характеризовалась появлением билатерально-синхронных всплесков частотой 11–13 Гц, К-комплексов в виде полифазных потенциалов. Эпилептиформная активность не зарегистрирована. Во время записи ЭЭГ в возрасте 4 года 3 мес произошел приступ длительностью до 2 мин с появлением на ЭЭГ миографических артефактов в височных областях, диффузных, ритмичных, редуцированных (замедленных)

комплексов, комплексов «острая – медленная волна» амплитудой до 300 мкВ в лобно-височных областях (рис. 2).

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациента К. при поступлении обнаружены косвенные признаки последствия гипоксически-ишемического поражения головного мозга с проявлениями внутричерепной гипертензии, кисты кармана Ратке в виде образования жидкостной кистоподобной структуры размерами до 2×3×4 мм между аденогипофизом и нейрогипофизом (рис. 3).

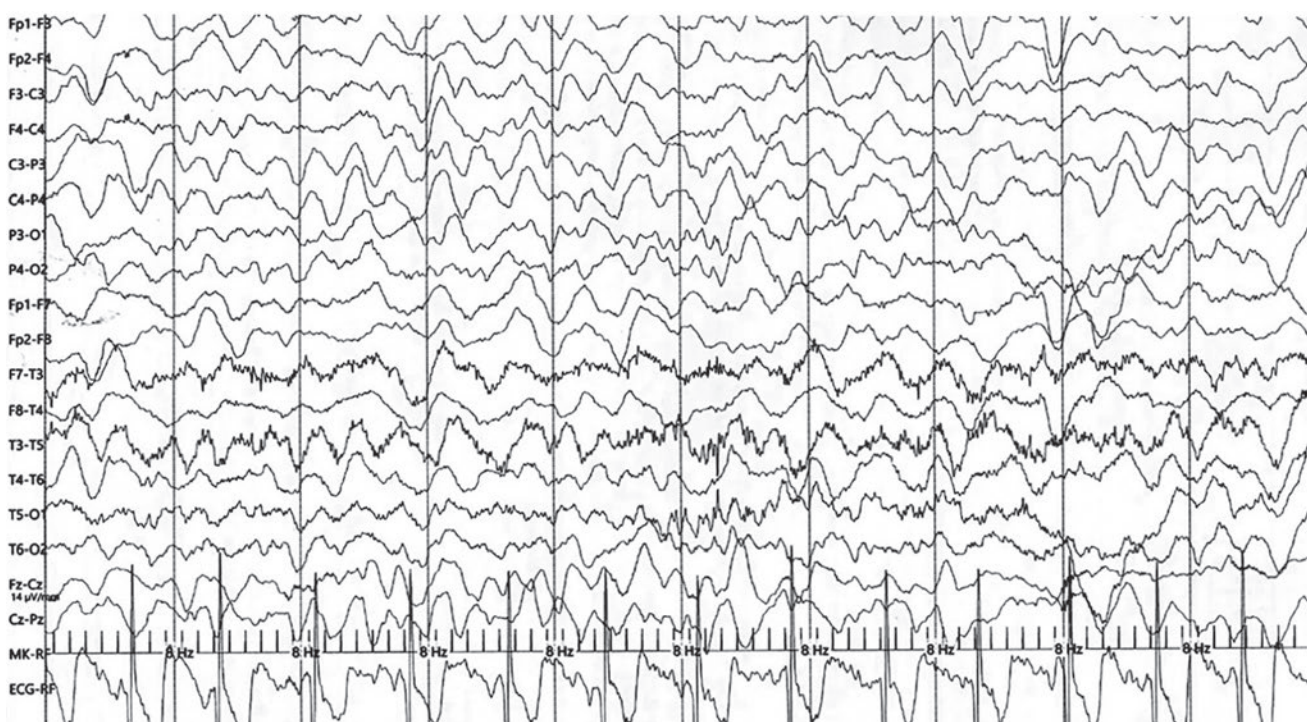


Рисунок 2. Пациент X. (возраст 4 года 3 мес). Электроэнцефалограмма во время эпилептического приступа

Figure 2. Patient X. (aged 4 years 3 months). Electroencephalogram during an epileptic seizure

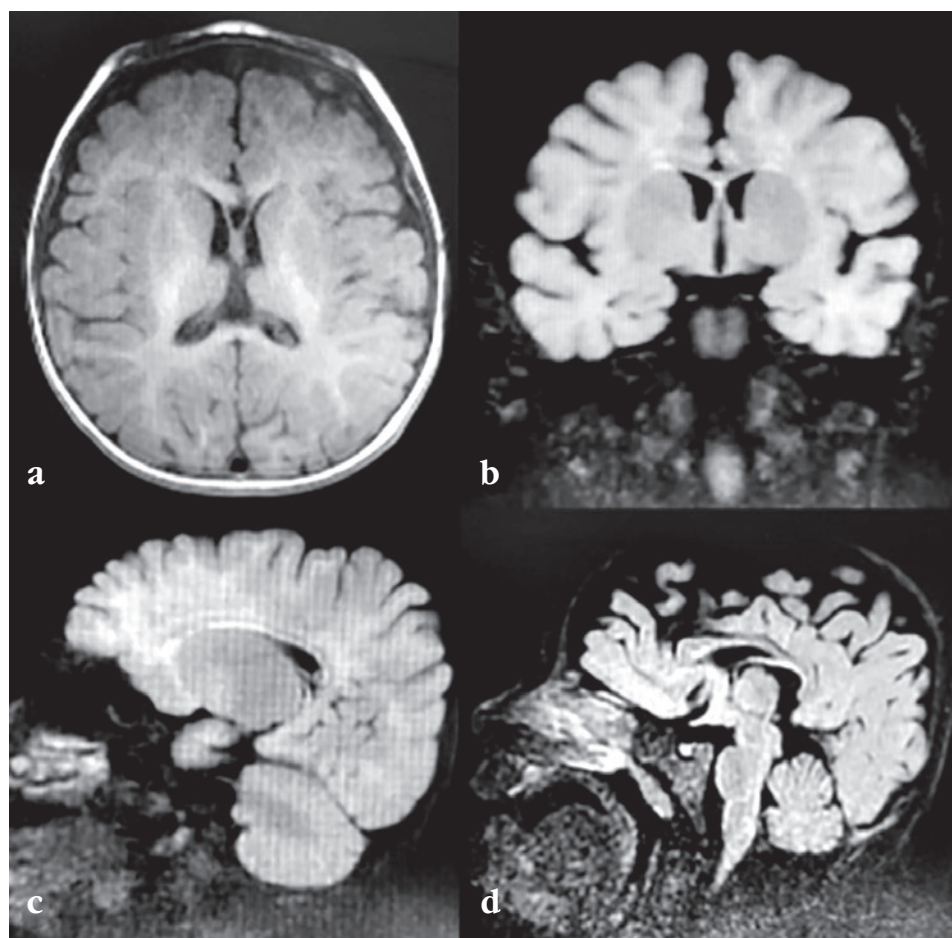


Рисунок 3. Пациент К. (возраст 11 мес). Магнитно-резонансные томограммы головного мозга:

a, b – признаки внутричерепной гипертензии;
c, d – киста кармана Ратке

Figure 3. Patient K. (aged 11 months). Brain magnetic resonance images:

a, b – signs of intracranial hypertension;
c, d – Rathke's cleft cyst

На МРТ головного мозга у пациента Х. в возрасте 4 года 2 мес: все отделы мозга сформированы. Мозолистое тело неравномерно умеренно истончено. Боковые желудочки асимметричны, передние рога сужены. Перивентрикулярно в белом веществе отмечены диффузные зоны повышения МР-сигнала в режиме FLAIR. Выявлено незаращение прозрачной перегородки с образованием ликворосодержащей полости между передними рогами боковых желудочков шириной до 4 мм. Между треугольниками боковых желудочков определялась ликворная полость шириной до 8 мм. Субарахноидальные пространства конвекситальной поверхности полушарий большого мозга в лобно-теменных областях и передних отделах височных областей умеренно неравномерно расширены. Борозды лобных и теменных долей углублены. Сильвиевы щели несколько расширены. Срединные структуры не смещены. Отмечен умеренный периневральный отек по ходу зрительных нервов. Зафиксировано низкое расположение синусного стока. Большая цистерна мозга локально расширена до 27×52×20 мм (нижняя ретроцеребеллярная киста?). Заключение: «Изолированная гипоплазия нижних отделов червя мозжечка. Гипогенезия мозолистого тела. Незаращение прозрачной перегородки» (рис. 4).

Результаты тандемной масс-спектрометрии на выявление наследственных болезней обмена веществ у обоих пациентов отрицательные.

Генетическое исследование

В связи с неоднозначной клинической картиной было решено провести кариотипирование в ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» г. Уфы с целью выявления возможной хромосомной патологии. У обоих пациентов выявлен мужской аномальный кариотип – кольцевая хромосома 14 (46XY, r(14)(p12q32)).

Диагноз пациента К.: «Q99.8 хромосомное заболевание, кольцевая хромосома 14. Генерализованные тонико-клонические приступы, генерализованная генетическая эпилепсия. Задержка психоречевого развития, микроаномалии лицевого черепа».

Диагноз пациента Х.: «Q99.8 хромосомное заболевание, кольцевая хромосома 14. Тонические эпилептические приступы, генерализованная генетическая эпилепсия. Пирамидно-атактический синдром. Задержка психоречевого развития. Микроаномалии развития. Изолированная гипоплазия нижних отделов червя мозжечка. Гипогенезия мозолистого тела. Гипермобильность суставов кистей».

Особенности течения эпилепсии

У пациента К. в отделении наблюдалась серия эпилептических приступов – несколько приступов с интервалом 5 мин, в течение которых сознание относительно восстанавливалось, с периодичностью каждые 2–3 дня. Во время приступа зрачки расширены, лицо гиперемировано, клонико-тонические судороги в течение нескольких секунд.

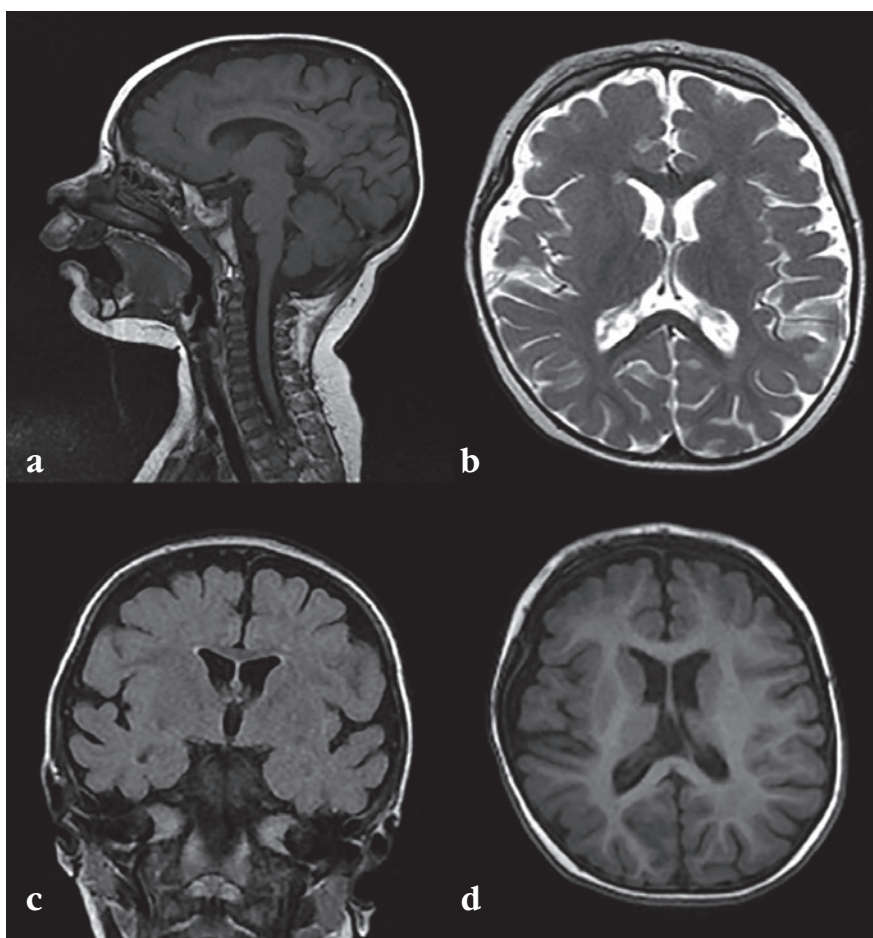


Рисунок 4. Пациент X. (возраст 4 года 2 мес). Магнитно-резонансные томограммы головного мозга:

a – изолированная гипоплазия нижних отделов червя мозжечка, гипогенезия мозолистого тела; **b–d** – незаращение прозрачной перегородки

Figure 4. Patient X. (aged 4 years 2 months). Brain magnetic resonance images:

a – isolated hypoplasia of the lower cerebellar vermis parts, corpus callosum hypogenesis; **b–d** – non-closure of the septum pellucidum

При нарушении дневного сна (чуткий, беспокойный сон) приступы учащались. У пациента X. во время приступа наблюдались потеря сознания, генерализованные тонические судороги в конечностях, девиация глазных яблок вверх. Длительность приступа от 1 до 2 мин, частота 1–2 раза в неделю.

Одной из основных задач терапевтической тактики было купирование приступов. Пациенту K. назначалась монотерапия вальпроевой кислотой по 127 мг 3 раза в день, которая не дала ожидаемого результата. Только добавление еще двух противосудорожных препаратов (леветирацетама по 200 мг 2 раза в день и фенobarбитала по 5 мг 1 раз в сутки) дало положительный эффект.

Пациенту X. после первых судорожных приступов в возрасте 7 мес проводилась противосудорожная терапия раствором леветирацетама и суспензией окскарбазефина без эффекта. Купирование приступов и достижение ремиссии в течение 2 лет 4 мес произошло на терапии вальпроевой кислотой в сиропе по 3,5 мл 3 раза в день и топирамата по 1 таблетке (50 мг) 2 раза в день. При рецидиве тонических приступов к проводимой терапии был добавлен фенobarбитал в дозах 6,25 мг утром и 12,5 мг вечером, что привело к ремиссии. Катамнез 8 мес на фоне противосудорожной терапии приступов не наблюдался.

Оба пациента находятся под наблюдением невролога, педиатра по месту жительства, при необходимости проводится консультация epileптолога.

Делеция хромосомы 18 / Chromosome 18 deletion

В ПНО № 1 ДЦПНИЭ ГБУЗ РДКБ в плановом порядке 13.01.2023 г. поступила пациентка Я. женского пола в возрасте 3 лет (род. 24.12.2019 г.). Со слов мамы, ребенок не разговаривает, ходит неустойчиво.

Анамнез заболевания

Ребенок от первой беременности, первых родов. Беременность у матери протекала на фоне анемии, урогенитальных инфекций, фетоплацентарной недостаточности. Наблюдалась задержка внутриутробного развития плода. Перинатальный скрининг не выявил грубых хромосомных отклонений. Роды в срок 37 нед путем кесарева сечения (раннее отхождение околоплодных вод). Девочка с массой тела 2440 г (маловесный для гестационного возраста плод), окружность головы 31 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

С 24.12.2019 г. по 26.12.2019 г. проводилась искусственная вентиляция легких. У ребенка обнаружены врожденные пороки развития – врожденная диафрагмальная грыжа (истинная справа), гипоплазия легкого. Торакоскопическая диафрагморafia (пластика диафрагмы) справа выполнена 01.01.2020 г. Осмотр неонатолога выявил перинатальное поражение ЦНС, синдром мышечной гипотонии, синдром двигательных нарушений. Кандидоз новорожденного. Открытое овальное окно, недостаточность кровообращения 0. Из родильного дома

ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей.

Наследственность неотягощена, возраст матери 25 лет, возраст отца 40 лет, оба здоровы. Задержка развития с первого года жизни. Начала ходить самостоятельно в возрасте 2 года 6 мес неустойчиво, не разговаривает. В анамнезе частые респираторно-вирусные инфекции.

Неврологический статус

Сознание ясное. Познавательнo-ориентировочная деятельность снижена. Окружность головы 45 см. Большой родничок закрыт. Черепно-лицевые дисморфии – микроцефалия, гипертелоризм, узкие глазные щели, сглаженный фильтр, маленький рот, плоское лицо, эпикант, плоская переносица. Сглаженность завитков ушных раковин. Плосковальгусные стопы. Черепно-мозговые нервы: зрачки D=S, реакция на свет живая, взор фиксирует, взгляд за предметами прослеживает, легкая асимметрия носогубных складок, глотание и фонация не нарушены. Мышечная гипотония, D=S. Сидит, ползает, ходит с поддержкой. Сухожильные рефлексы низкие, D=S. Патологических рефлексов нет. Менингеальные знаки отрицательные.

Инструментальные методы обследования

По данным рентгенографии органов грудной клетки, легочная ткань вздута. Легочный рисунок усилен за счет сосудисто-интерстициального компонента, сгущен во внутренней легочной зоне справа. Купол диафрагмы четкий, ровный.

Электрокардиография: синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений 115 уд/мин, электрическая ось сердца вправо). Эхокардиография: камеры сердца не увеличены, клапаны не изменены, открытое овальное окно 0,3 см, шунт лево-правый. Сократительная функция миокарда удовлетворительная.

Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек без патологий. Нейросонография без патологий.

Выставлен диагноз: «Другие делеции части хромосомы (синдром де Груши), врожденная диафрагмальная грыжа (истинная справа). Операция от 01.01.2020 г.: торакоскопическая диафрагморafia справа. Гипоплазия и дисплазия легкого. Поражение ЦНС вследствие хромосомной патологии – синдром де Груши. Маловесный для гестационного возраста плод. Синдром мышечной гипотонии, синдром двигательных нарушений. Кандидоз новорожденного. Открытое овальное окно, недостаточность кровообращения 0».

ЭЭГ: немодулированный, нерегулярный альфа-ритм частотой 8–9 Гц, амплитудой до 60 мкВ, в центральных, теменных областях в сочетании с медленными волнами тета-диапазона амплитудой до 65 мкВ, умеренно выраженный бета-ритм частотой 20–22 Гц, амплитудой до 10 мкВ в расширенной зоне без признаков межполушарной асимметрии и специфической патологической активности (рис. 5). Проба с ритмической фотостимуляцией фотопароксизмального ответа не вызвала.

На МРТ головного мозга без контрастного усиления: дифференцировка серого и белого веществ сглажена. Очагов и диффузных зон патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено. Мозолистое тело истончено. Субарахноидальные пространства сужены. Борозды не углублены. Желудочковая система обычной конфигурации. Срединные структуры не смещены. Гипофиз обычного положения и размеров. Отмечается низкое расположение синусного стока. Стволовые структуры без патологических сигналов. Миндалины мозжечка не опущены (рис. 6).

На электронейромиографии нижних конечностей с регистрацией f-волн показатели проводимости по *nn. peroneus, tibialis, suralis d/s* без особенностей.

Генетическое исследование

Проведено кариотипирование в ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» г. Уфы. Выявлена частичная моносомия хромосомы 18 (синдром 18q-), кариотип 46XXdel(18)(q21.3).

Диагноз

Пациентка консультирована генетиком, офтальмологом, логопедом, дефектологом, ортопедом. Заключение офтальмолога: OU-нистагм, частичная атрофия зрительного нерва, ангиопатия сетчатки. Заключение логопеда: задержанное речевое развитие. Заключение дефектолога: задержанное психическое развитие. Заключение ортопеда: патологии опорно-двигательного аппарата не выявлено.

Выставлен диагноз: «Q93.5. Другие делеции части хромосомы. Частичная моносомия хромосомы 18 (синдром 18q-) с врожденной диафрагмальной грыжей (оперирована), задержкой психоречевого развития, мышечной гипотонией, черепно-лицевыми дисморфизмами, ротаторным нистагмом, частичной атрофией зрительного нерва».

Терапия

Проводилась нейрометаболическая терапия, физио-, кинезио-, иглорефлексотерапия. Пациентка выписана на 8-й день (20.01.2023 г.) под наблюдение невролога, педиатра по месту жительства, даны необходимые рекомендации по дальнейшей реабилитации. Повторные стационарные сеансы терапии осуществлялись в течение 10 дней. Далее девочка неоднократно получала стационарное лечение в ПНО № 1.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Поскольку другие хромосомные нарушения могут иметь сходные признаки, для подтверждения диагноза необходимо применение современных молекулярно-цитогенетических методов исследования (кариотипирование культуры лимфоцитов, хромосомный микроматричный анализ, FISH-диагностика) [18]. Метод цитогенетического исследования обычно может идентифицировать кольцевую хромосому после того, как с помощью молекулярного кариотипирования устанавливается терминальная делеция хромосом 14q, 18q.

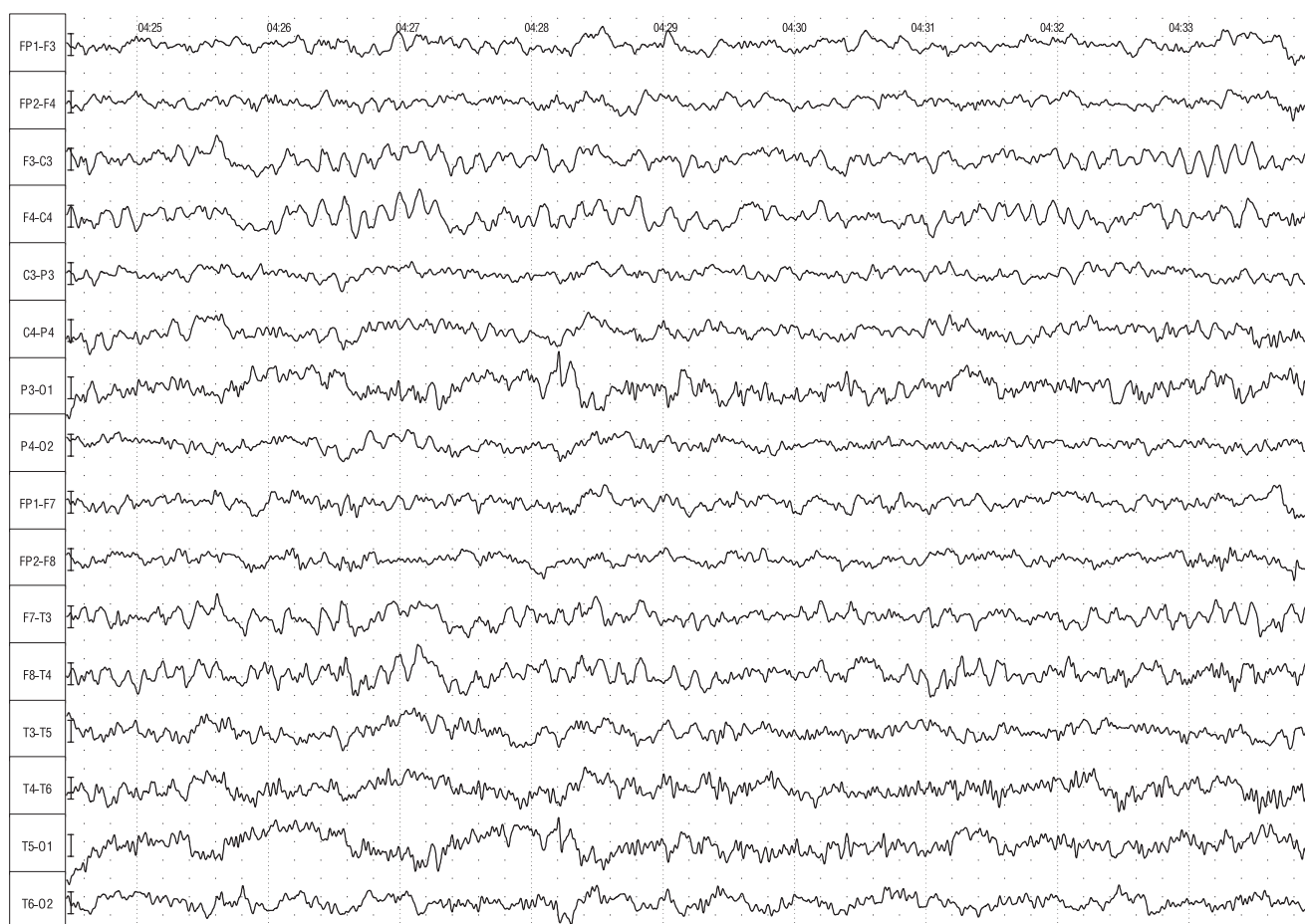


Рисунок 5. Электроэнцефалограмма пациентки Я. (возраст 3 года)

Figure 5. Patient Ya. (aged 3 years) electroencephalogram

Возможные аномалии генома часто имеют небольшие размеры, не позволяющие увидеть их при стандартном кариотипировании, но они могут значительно влиять на клиническую картину, а в сочетании с другими нарушениями – увеличить тяжесть патологических проявлений, что необходимо знать для медико-генетического консультирования семьи. Разработана пренатальная диагностика. Во многих наблюдениях делеции хромосом 14q, 18q являлись случайной находкой во время проведения хорионбиопсии, амниоцентеза у беременных женщин с установленными пороками развития плода по результатам пренатального ультразвукового скрининга [18]. В случаях отягощенного семейного анамнеза цитогенетическая экспертиза клеток ворсин хориона и/или амниотической жидкости проводится целенаправленно.

Опубликованы данные о вариантах делеции хромосомы 14 с учетом дефицита отдельных генов. Так, клинические проявления делеции 14q13 могут различаться в зависимости от того, какого она размера, а также сколько и какие именно гены были утрачены. В целом предполагается, что существует две группы людей с делецией 14q13: с легкими и тяжелыми симптомами. Делеции, затрагивающие ген *NKX2-1*, приводят к чрезвычайно вариabельному виду патологии, известному как

синдром «мозг – легкие – щитовидная железа». Наиболее общие черты делеции хромосомы 14q13, включающей ген *NKX2-1*: задержка в развитии, задержка в развитии речи, различная степень трудности в обучении или неспособность к обучению, гипотиреоз, хореоатетоз, возможные нарушения в работе легких могут привести к затруднению дыхания и респираторным инфекциям. Потеря соседнего гена *PAX9* может вызвать гиподонтию/олигодонтию (отсутствие зубов). Ген *RALGAP1* считается причиной неврологических расстройств, связанных с делецией хромосомы 14q. Дети, имеющие только одну копию этого гена, обладают теми же отличительными особенностями, что и дети с мутациями в нем, а именно: нарушение умственного развития, регресс речевого развития в детстве, проявления аутического поведения, задержка в развитии и гипотония. Также предполагают, что дисфункция гена *RALGAP1* может быть связана с синдромом [3, 4].

Если затронуты соседние участки хромосомы, то последствия могут быть более тяжелыми. Наиболее серьезные симптомы обнаружены у людей с делециями, распространяющимися на участок 14q12, где расположен ген *FOXG1*, потеря которого приводит к тяжелой форме инвалидности. В случае, если затронут ген *FOXG1* (или делеция происходит относительно близко к нему), обна-

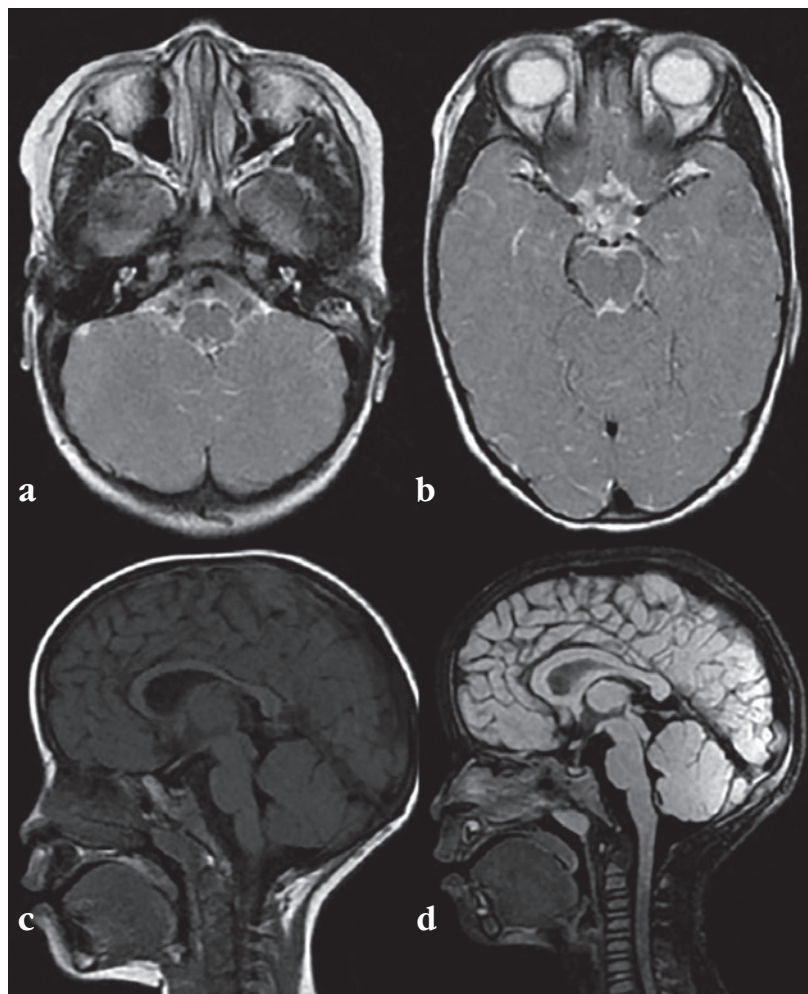


Рисунок 6. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга пациентки Я. (возраст 3 года):

a, b – субарахноидальные пространства сужены, дифференцировка серого и белого веществ сглажены; **c, d** – дисгенезия мозолистого тела, низкое расположение синусного стока

Figure 6. Patient Ya. (aged 3 years) brain magnetic resonance images:

a, b – narrowed subarachnoid spaces, smoothed differentiation of gray and white matter; **c, d** – corpus callosum dysgenesis, low location of the sinus drainage

руживается ряд клинических особенностей, включающий малый размер головы (микроцефалия), агенезию мозолистого тела (нарушение развития сплетения нервных волокон, соединяющих правое и левое полушария), необычные черты лица, низкий мышечный тонус и судорожный синдром [3, 4].

Наиболее общие черты микроделеций хромосомы 14q12-14q13.1: задержка в развитии, замедленные темпы роста головы (микроцефалия), трудности при кормлении, рефлюкс и нестабильный набор веса (задержка физического развития), запоры, низкий мышечный тонус или комбинация повышенного и пониженного мышечного тонуса, необычные черты лица, врожденные затруднения дыхания, апноэ, на МРТ нарушение развития мозолистого тела (сплетение нервных волокон, соединяющее левое и правое полушария), судорожный синдром / судорожные движения, бруксизм, холодные кисти и стопы, нарушения сна, частые инфекционные заболевания (пневмония, воспаления среднего уха), пневмония может быть вызвана рефлюксом (аспирацией), повторяющиеся (стереотипные) движения, походка может быть неустойчивой, слабое зрение, раздражительность и беспричинный плач у новорожденных. Остается вопрос о дальнейшей генетической диагностике с помощью секвенирования экзона для уточнения точечных мутаций эпилептических энцефалопатий [3, 4].

В литературе есть данные о вариантах делеции хромосомы 18 с учетом дефицита отдельных генов. Особенности синдрома 18q- являются результатом потери некоторого количества разных генов. В двух исследованиях с участием более 50 человек все делеции 18q были разными, что говорит об отсутствии единой начальной точки поломки длинного плеча хромосомы 18. Следовательно, у большинства людей с делецией 18q отсутствуют разные, но часто пересекающиеся части хромосомы [15].

Исследования поврежденных участков хромосомы и признаков, за которые отвечают гены, локализованные на этих критических участках, позволяют понять патогенез нарушений в развитии больного ребенка. Например, низкорослость, задержка миелинизации, узкие (или отсутствующие) слуховые ходы и аномалия стоп у больных с синдромом 18q- были картированы в регионе 18q22.3 и 18q23. Недостаточность гипофиза при синдроме 18p- определена в регионе 18p11.32 и 18p11.21. Корреляции между генотипом и фенотипом также имеют значение в подборе персональных схем терапии и определении прогноза для конкретного больного [18].

Специфические черты для синдрома 18q-: демиелинизация и дефект синтеза основного миелинового белка ЦНС. В настоящее время не установлен ген, делеция которого вызывает нарушения миелинизации, но обсуждается роль гена – кандидата MBP (англ. myelin basic

protein) в дистальном участке 18q, экспрессирующегося в олигодендроцитах [1].

В исследовании С. Zweier et al. (2008 г.) показано, что ген *TCF4* в участке 18q21 отвечает за синдром Питта–Хопкинса, характеризующийся трудностями с обучением, особыми чертами лица (большой клювовидный нос, широкий рот и мясистые губы) и проблемами с дыханием [22].

Клинические проявления отличаются полиморфизмом, эпилептические приступы в рамках данной патологии могут быть генерализованными и фокальными. Эпилепсия при хромосомной патологии по этиопатогенезу относится к наследственным эпилепсиям и, как показывают данные литературы и наши наблюдения, отличается фармакорезистентностью [2, 23–26]. Поэтому необходимо начинать противозепилептическую терапию препаратами вальпроевой кислоты как средством первой линии, однако монотерапия такими препаратами не была эффективной. Фенobarбитал оказался средством достижения ремиссии в сочетании с проводимой противосудорожной терапией. Исследования синдрома 18q- демонстрируют, что эта

хромосомная аномалия клинически связана, прежде всего, с возможной аномалией мозга и различными формами умственной отсталости у детей, а также с врожденными пороками и нарушениями развития [1, 15, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Редкость данной патологии, наличие осложнений, дороговизна инвазивной диагностики, вариабельность фенотипа, включая тяжелые врожденные пороки развития у детей с микроделециями, – все это приводит к недодиагностированию пациентов на этапе пренатальной диагностики с последующей тяжестью лечения, медицинской и психосоциальной реабилитации детей в обществе. При возникновении рефрактерной эпилепсии в младенчестве с задержкой развития по неизвестной причине следует провести молекулярно-цитогенетическое обследование: хромосомный микроматричный анализ, панели генов эпилепсии (секвенирование нового поколения, секвенирование всего экзона) и медико-генетическое консультирование.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 23.12.2024 В доработанном виде: 24.03.2025 Принята к печати: 22.04.2025 Опубликована: 30.06.2025	Received: 23.12.2024 Revision received: 24.03.2025 Accepted: 22.04.2025 Published: 30.06.2025
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Согласие пациентов	Patient consent
Родители пациентов подписали информированное добровольное согласие на публикацию данных в обезличенной форме	The patients' parents signed informed consent for the publication of the data in an anonymized form
Этические аспекты	Ethics declarations
Ведение пациентов осуществлялось в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации	The patients were managed in accordance with Good Clinical Practice and the Helsinki Declaration of the World Medical Association
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Камалтынова Е.М., Салюкова О.А., Федорова О.С. и др. Случай делеции длинного плеча хромосомы 18 у ребенка 2 месяцев. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2006; 85 (6): 120–2. Kamaltynova E.M., Salyukova O.A., Fedorova O.S., et al. A case of chromosome 18 long arm deletion in a 2-month-old child. *Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky*. 2006; 85 (6): 120–2 (in Russ.).
2. Кравец В.С., Юров Ю.Б., Данцев И.С. и др. Редкая интерстициальная делеция хромосомы 11: необходимость молекулярно-цитогенетической диагностики. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61 (4): 196–7. Kravets V.S., Yurov Yu.B., Dantsev I.S., et al. Rare interstitial deletion of chromosome 11: the need for molecular cytogenetic diagnostics.

- Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016; 61 (4): 196–7 (in Russ.).
- Unique. Understanding Rare Chromosome and Gene Disorders. Делеции 14q12. URL: <https://rarechromo.org/media/translations/Russian/14q12%20deletions%20Russian%20FTNW.pdf> (дата обращения 05.09.2024). Unique. Understanding Rare Chromosome and Gene Disorders. 14q12 deletions. Available at: <https://rarechromo.org/media/information/Chromosome%2014/14q12%20deletions%20FTNW.pdf> (accessed 05.09.2024).
 - Unique. Understanding Rare Chromosome and Gene Disorders. Синдром делеции 14q13. URL: <https://www.rarechromo.org/media/translations/Russian/14q13%20Deletions%20Russian%20FTNW.pdf> (дата обращения 05.09.2024). Unique. Understanding Rare Chromosome and Gene Disorders. 14q13 deletions. Available at: <https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%2014/14q13%20deletions%20FTNW.pdf> (accessed 05.09.2024).
 - Ivanoff A.E., Ivanoff C.S. Ring chromosome 14 syndrome: what the dentist should know to manage children with r(14) effectively. *Folia Med*. 2023; 65 (1): 20–9. <https://doi.org/10.3897/folmed.65.e71784>.
 - Новикова Л.Б., Акопян А.П., Латыпова Р.Ф., Файзуллина Н.М. Случай фармакорезистентной эпилепсии при хромосомной патологии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024; 16 (3): 223–30. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.187>. Novikova L.B., Akopyan A.P., Latypova R.F., Faizullina N.M. Drug-resistant epilepsy cases in chromosomal pathology. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2024; 16 (3): 223–30 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.187>.
 - Rinaldi B., Vaisfeld A., Amarri S., et al. Guideline recommendations for diagnosis and clinical management of Ring14 syndrome—first report of an ad hoc task force. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0606-4>.
 - Vaisfeld A., Spartano S., Gobbi G., et al. Chromosome 14 deletions, rings, and epilepsy genes: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Epilepsia*. 2021; 62 (1): 25–40. <https://doi.org/10.1111/epi.16754>.
 - Vasconcelos H.M. Jr., Vargas M.E., Pennesi M.E. Multimodal imaging of ring 14 syndrome associated maculopathy. *Ophthalmic Genet*. 2019; 40 (6): 541–4. <https://doi.org/10.1080/13816810.2019.1688839>.
 - Zollino M., Ponzi E., Gobbi G., Neri G. The ring 14 syndrome. *Eur J Med Genet*. 2012; 55 (5): 374–80. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.03.009>.
 - Incecik F., Hergüner M.O., Mert G., et al. Ring chromosome 14 syndrome presenting with intractable epilepsy: a case report. *Türk J Pediatr*. 2013; 55 (5): 549–51.
 - Zampini L., Zanchi P., Rinaldi B., et al. Developmental trends of communicative skills in children with chromosome 14 aberrations. *Eur J Pediatr*. 2017; 176 (4): 455–64. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2859-2>.
 - Specchio N., Trivisano M., Serino D., et al. Epilepsy in ring 14 chromosome syndrome. *Epilepsy Behav*. 2012; 25 (4): 585–92. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.09.032>.
 - Giovannini S., Marangio L., Fusco C., et al. Epilepsy in ring 14 syndrome: a clinical and EEG study of 22 patients. *Epilepsia*. 2013; 54 (12): 2204–13. <https://doi.org/10.1111/epi.12393>.
 - Unique. Understanding Rare Chromosome and Gene Disorders. Делеции длинного плеча 18-й хромосомы: от 18q21 до конца. URL: <https://www.rarechromo.org/media/translations/Russian/18q%20deletions%20from%2018q21%20and%20beyond%20Russian%20FTNW.pdf> (дата обращения 05.09.2024). Unique. Understanding Rare Chromosome and Gene Disorders. 18q deletions: from 18q21 and beyond. Available at: <https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%2018/18q%20deletions%20from%2018q21%20and%20beyond%20FTNW.pdf> (accessed 05.09.2024).
 - Jin Q., Qiang R., Cai B., et al. The genotype and phenotype of chromosome 18p deletion syndrome: case series. *Medicine*. 2021; 100 (18): e25777. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025777>.
 - Pisano M., Sangiovanni G., D'Ambrosio F., et al. Oral care in a patient with long arm deletion syndrome of chromosome 18: a narrative review and case presentation. *Am J Case Rep*. 2022; 23: e936142. <https://doi.org/10.12659/AJCR.936142>.
 - Кузнецова М.А., Зрячкин Н.И., Елизарова Т.В. и др. Синдром del 18q у девочки-подростка 16 лет (обзор литературы с описанием клинического случая полиморфий и диагностических «коллизий»). *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2021; 2: 39–47. Kuznetsova M.A., Zryachkin N.I., Elizarova T.V., et al. Del 18q syndrome in a 16-year-old adolescent girl (literature review describing a clinical case of polymorphs and diagnostic “collisions”). *Bulletin of Dagestan State Medical Academy*. 2021; 2: 39–47 (in Russ.).
 - Hale D.E., Cody J.D., Baillargeon J., et al. The spectrum of growth abnormalities in children with 18q deletions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (12): 4450–4. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7016>.
 - Versacci P., Digilio M.C., Sauer U., et al. Absent pulmonary valve with intact ventricular septum and patent ductus arteriosus: a specific cardiac phenotype associated with deletion 18q syndrome. *J Med Genet A*. 2005; 138A (2): 185–6. <https://doi.org/10.102/ajmg.a.30916>.
 - Cody J.D., Sebold C., Heard P., et al. Consequences of chromosome 18q deletions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015; 169 (3): 265–80. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31446>.
 - Zweier C., Sticht H., Bijlsma E.K. Further delineation of Pitt–Hopkins syndrome: phenotypic and genotypic description of 16 novel patients. *J Med Genet*. 2008; 45 (11): 738–44. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.060129>.
 - Котов А.С., Фирсов К.В., Санду Е.А. Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция. *Русский медицинский журнал*. 2021; 6: 33–9. Kotov A.S., Firsov K.V., Sandu E.A. Pharmacoresistant epilepsy. Clinical lecture. *Russian Medical Journal*. 2021; 6: 33–9 (in Russ.).
 - Imataka G., Noguchi M., Tsukada K., et al. Partial epilepsy and developmental delay in infant with ring chromosome 14. *Genet Couns*. 2013; 24 (1): 81–3.
 - Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М. и др. Эпилепсия у детей раннего возраста. *Альманах молодой науки*. 2022; 3: 26–28. Novikova L.B., Akopyan A.P., Sharapova K.M., et al. Epilepsy in young children. *Almanac of Young Science*. 2022; 3: 26–28 (in Russ.).
 - Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М. и др. Особенности эпилепсии в раннем детском возрасте. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2019; S1: 1548–54. Novikova L.B., Akopyan A.P., Sharapova K.M., et al. Features of epilepsy in early childhood. *Bulletin of Bashkir State Medical University*. 2019; S1: 1548–54 (in Russ.).

Сведения об авторах / About the authors

Новикова Лилия Бареевна, д.м.н., проф. / Lilia B. Novikova, Dr. Sci. Med., Prof. — ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8469-1635>. eLibrary SPIN-code: 8070-5721.

Файзуллина Наиля Мухаметовна / Nailya M. Faizullina — ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6152-3460>. eLibrary SPIN-code: 4429-5893.

Акопян Анаит Погосовна, к.м.н., доцент / Anait P. Akopyan, PhD, Assoc. Prof. — ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8436-5610>. eLibrary SPIN-code: 9848-8662.

Зюльцле Карина Маратовна, к.м.н., доцент / Karina M. Ziultsle, PhD, Assoc. Prof. — ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8552-6233>. eLibrary SPIN-code: 8408-6943. E-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com.