

Сложности дифференциальной диагностики фенотипических проявлений генетической формы эпилепсии. Описание клинического случая

В. А. Карлов¹, Л. Г. Гейбатова², П. Н. Власов¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Республика Дагестан, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Описание клинико-генетических характеристик пациентки с фармакорезистентной эпилепсией и пороками развития головного мозга, обусловленными ранее не описанными вариантами генов WDR62 и STAG1.

Материалы и методы. Клиническое наблюдение пациентки 20 лет с фармакорезистентной структурной фокальной эпилепсией, перенесшей хирургическое лечение эпилепсии и установку стимулятора блуждающего нерва. Анализ эпилептиформной активности оценивался по результатам видео-ЭЭГ-мониторингов как в бодрствовании, так и во время сна. Для выявления пороков развития мозга анализировались результаты проведения специализированного протокола магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Идентификация генетического варианта проводилась на основании секвенирования клинического экзота (NGS). Выявленные мутации были верифицированы методом прямого секвенирования по Сенгеру ДНК пациентки и ее родителей. Пациентка и ее родители подписали информированное согласие на публикацию полученных результатов обследования.

Результаты. На основании выявленных клинических особенностей течения заболевания, семейного анамнеза, фармакорезистентности и безуспешности хирургического лечения сделано предположение о генетической природе заболевания. Выявлены ранее не описанные варианты генов WDR62 и STAG1.

Заключение. Учитывая трудности дифференциальной диагностики эпилептических энцефалопатий у взрослых, проведение полноэкзомного и полногеномного секвенирования нового поколения является необходимым методом диагностики при констатации фармакорезистентности даже для структурных форм эпилепсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: приступы, порок развития мозга, хирургия эпилепсии, генетическая эпилепсия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

The difficulties of differential diagnosis of phenotypic manifestations of the genetic form of epilepsy. Description of the clinical case

V. A. Karlov¹, L. G. Geybatova², P. N. Vlasov¹

¹ The Russian University of Medicine, Moscow, Russia

² The Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

SUMMARY

Objective. Description of the clinical and genetic characteristics of a patient with pharmacoresistant epilepsy and brain malformations caused by previously undescribed variants of the WDR62 and STAG1 genes.

Materials and methods. Clinical observation of a 20-year-old patient with pharmacoresistant structural focal epilepsy who underwent surgical treatment of epilepsy and the installation of a vagus nerve stimulator. The analysis of epileptiform activity was evaluated based on the results of video EEG monitoring both during wakefulness and during sleep. To identify malformations of the brain, the results of a specialized protocol of magnetic resonance imaging (MRI) of the brain were analyzed. The identification of the genetic variant was carried out based on clinical exome sequencing (NGS). The identified mutations were verified by direct Sanger DNA sequencing of the patient and her parents. The patient and her parents signed an informed consent to the publication of the results of the examination.

Results. Based on the identified clinical features of the course of the disease, family history, pharmacoresistance and unsuccessful surgical treatment, an assumption was made about the genetic nature of the disease. Previously undescribed variants of the WDR62 and STAG1 genes have been identified.

Conclusion. Given the difficulties of differential diagnosis of epileptic encephalopathies in adults, new-generation full-exome and full-genome sequencing is a necessary diagnostic method for determining pharmacoresistance, even for structural forms of epilepsy.

KEYWORDS: seizures, brain malformation, epilepsy surgery, genetic epilepsy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

В настоящее время большое количество научных публикаций посвящено генетическим исследованиям у пациентов с эпилепсией. Как правило, это клинические описательные наблюдения и случаи, вновь выявленные формы редких генетических мутаций [2–4]. Зачастую представленные фенотипические проявления заболевания не специфичны, не устойчивы и имеют не-

определенную клиническую значимость, что усложняет диагностический поиск и заставляет врача предлагать пациенту проведение дорогостоящих генетических исследований [32].

С другой стороны, если при первичном обращении и обследовании у пациентов находят структурные изменения при нейровизуализации, данная форма эпилепсии сразу

трактуются как структурная и в дальнейшем, как правило, не пересматривается. В детской практике это особенно актуально, так как требует быстрого принятия решения. Нахождение различных мальформаций головного мозга, фокальных корковых дисплазий и опухолей дизэмбриогенеза является прямым показанием к предхирургическому обследованию. Данные формы, как правило, труднокурабельны и резистентны к противоприступной терапии [1, 4, 5]. Сочетание генетической патологии со структурными перестройками головного мозга также не казуистика, однако требует больше времени для уточнения окончательного диагноза, выбора тактики ведения и прогноза [1, 3, 4, 13].

Цель

Описание клинико-генетических характеристик пациентки с фармакорезистентной эпилепсией и пороками развития головного мозга, обусловленными ранее не описанными вариантами генов WDR62 и STAG1.

Материалы и методы

Под наблюдением находилась пациентка в возрасте 20 лет с диагнозом: структурная фокальная эпилепсия с фокальными моторными и немоторными приступами бодрствования и БТКП сна высокой частоты. Фармакорезистентность. Состояние после кистосубгалиального дренирования арахноидальной кисты правой височной области (2018 г.). Носитель стимулятора блуждающего нерва.

Диагноз структурной эпилепсии предполагался на основании анамнеза, данных клинического обследования, результатов дополнительных методов исследований. Для выявления пороков развития мозга анализировались результаты проведения специализированного протокола магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. На основании выявленных клинических особенностей течения заболевания, семейного анамнеза, фармакорезистентности и безуспешности хирургического лечения сделано предположение о генетической природе заболевания. Идентификация генетического варианта проводилась на основании секвенирования клинического экзона (метод next generation sequencing, NGS). Выявленные мутации были верифицированы методом прямого секвенирования по Сенгеру ДНК пациентки и ее родителей.

Пациентка и ее родители подписали информированное согласие на публикацию полученных результатов обследования.

Пациентка К., 20 лет

Первое обращение в возрасте 16 лет с жалобами на приступы.

Второй ребенок в семье от 2-й беременности 25-летней здоровой матери. Течение беременности без особенностей, роды в сроке 38–39 недель. Закричала не сразу, вес при рождении 3300 г, рост 50 см, ОГ 32 см, по Апгар 7/8 баллов, к груди приложена на 2-е сутки, освоила. На первом году жизни темпы психомоторного и речевого развития соответствовали возрасту. Фебрильные судороги (ФС) и черепно-мозговые травмы (ЧМТ) отрицаются. В 7 лет пошла в первый класс, однако навыки чтения, письма и счета не освоила, переведена на индивидуальную программу обучения.

Первый приступ в возрасте 11 лет, во время сна, генерализованный тонико-клонический. Повтор приступа через 1 год также во время сна. После второго приступа возникает лавинообразное нарастание частоты приступов с изменением их характера. Так, в бодрствовании ежедневно наблюдались короткие «отключки» – внезапная утрата сознания без падения, поворот головы и глаз влево, подергивания в руках. Приступы сна билатеральные тонико-клонические (БТКП) с фокальным началом (поворот головы и глаз), сериями до 5 в ночь. В возрасте 12 лет эпилептический статус фокальных моторных приступов.

Брак родителей дальнеродственный. В роду эпилепсия отрицается, однако у старшей сестры в возрасте с 9 лет были редкие недифференцированные приступы, которые прошли без лечения после 11 лет. Бабушка по отцу также имела редкие недифференцированные приступы.

Неврологический статус при первичном обращении в возрасте 16 лет: ОГ 49 см, рост 152 см, мягкая плагицефалия, низкий рост волос, низкий скошенный лоб, высокая переносица, глубоко посаженные глаза, широкий рот, диастема, воронкообразная грудь, слева мягкая гипотрофия лица, симметричное оживление сухожильных рефлексов, патологические рефлексы не вызываются, координаторных нарушений нет. Отмечается легкая дизартрия, трудности подбора слов, «детскость» в поведении. Образование по индивидуальной программе до 7-го класса, чтение по слогам, письмо только под диктовку отдельные слова, счет в уме (сложение – вычитание) в пределах 10. Вес 49 кг.

ЭЭГ – билатерально-синхронные разряды с региональным акцентом в левой височно-затылочной области.

МРТ от 14.06.2017 – гипоплазия правого полушария с нарушением архитектоники коры и наличием микроглии, обширная фокальная корковая дисплазия (ФКД) правой лобно-височной доли (рис. 1).

Старт терапии в 12 лет с карбамазепина (КМЗ) с последующим добавлением вальпроата (ВК): приступы сохранялись высокой частоты, сериями до нескольких в день. Далее комбинация ВК и ламотриджина (ЛТЖ), топирамата (ТПМ), зонезамида (ЗНЗ) – без эффекта. В возрасте 15 лет констатирована фармакорезистентность, и девочка направлена на предхирургическую подготовку.

Оперирована в возрасте 16 лет – кистосубгалеальное дренирование арахноидальной кисты правой височной области. После оперативного лечения в течение 1 года наблюдения высокая частота приступов сохранялась на фоне приема зонезамида (ЗНЗ) и пирампанела (ПМП). Приступы серийные, асинхронные с версией головы и глаз вправо, тоническое напряжение левых конечностей, далее ороалиментарные автоматизмы.

В сентябре 2018 г. в возрасте 17 лет пациентке установлен стимулятор Liva Nova, Demipulse 103. На фоне нейромодуляции и приема ПМП + леветирацетам (ЛТЦ) приступы сохранялись, как правило, в бодрствовании. Отмечалось улучшение речи и настроения, уменьшение проявлений агрессии.

ЭЭГ-мониторинг ночного сна на фоне приема КМЗ 800 мг + ЛТЦ 2000 мг + бензонал 300 мг в сутки + VNS-терапия – локально и устойчиво в правой лобно-височной и асинхронно, меньшего индекса, в левой височной области комплексы ОМВ (рис. 2).

С момента первого обращения с целью уточнения диагноза пациентке настоятельно рекомендовалось проведение генетических исследований, однако на тот момент согласия родителей получено не было. И только в возрасте 19 лет проведено секвенирование клинического экзона. Получены два ранее не описанных патогенных варианта в генах:

- 1) вариант нуклеотидной последовательности в 32-м экзоне гена WDR62 (chr19:36595845; c.4487del, Leu1496 ArgfsTer 41; NM_001083961.2) в гомозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания начиная с 1496-й позиции. Мутации в гене WDR 62 описаны у пациентов с «первичной аутосомно-рецессивной микроцефалией-2 с или без пороков развития коры головного мозга» (Microcephaly 2, primary, autosomal recessive, with or without cortical malformations; MIM# 604317), аутосомно-рецессивный тип наследования;
- 2) вариант нуклеотидной последовательности в 13-м экзоне гена STAG1 (chr.3:136183766; c.1270 C>T гетерозигота, His424Tyr; NM_005862.3; экзон 13), описанный у пациентов с «нарушением умственного развития, аутосомно-доминантное. 47».

В неврологическом статусе в возрасте 20 лет: ОГ 49 см, рост 152 см, плагицефалия, низкий скошенный лоб, высокая переносица, глубоко посаженные глаза, широкий рот, диастема, воронкообразная грудь, слева мягкая гипотрофия

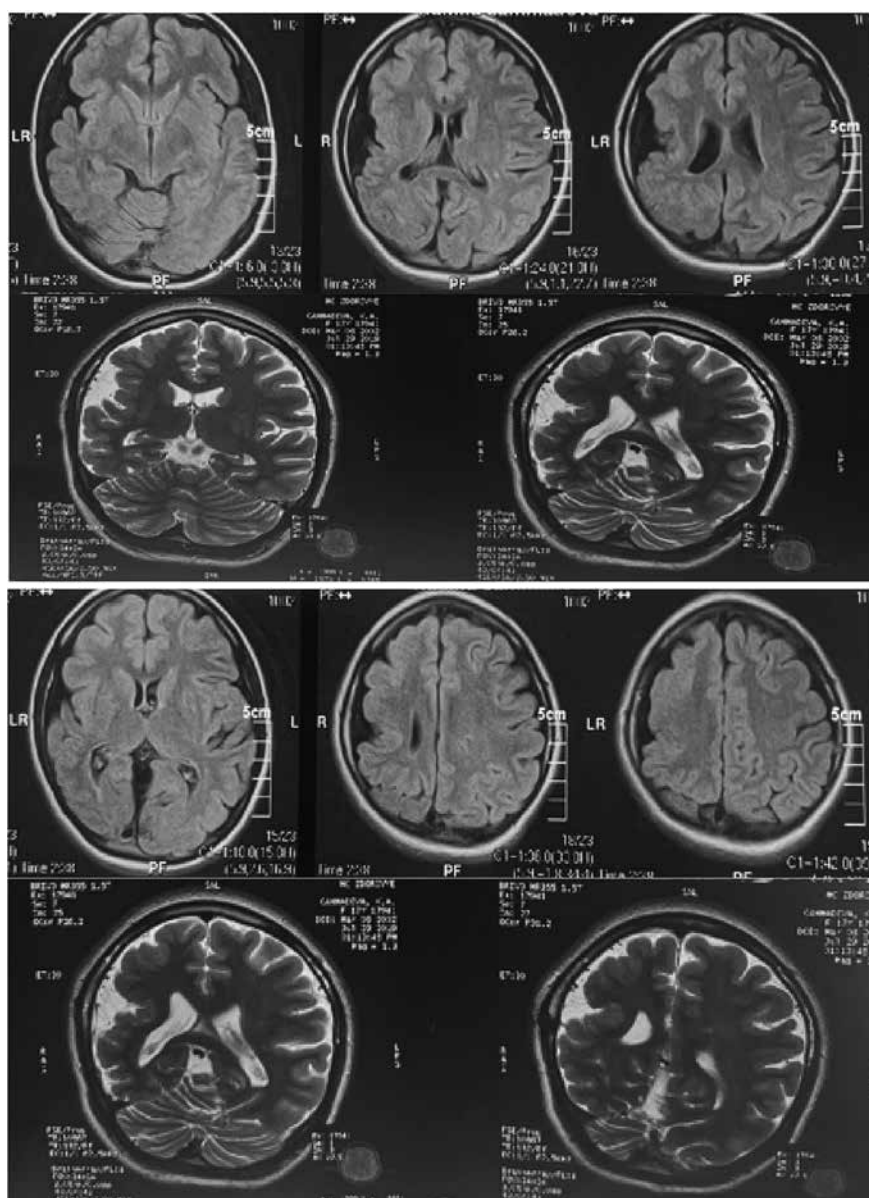


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациентки К. Гипоплазия правого полушария с нарушением архитектоники коры и наличием микрогирии, обширная ФКД правой лобно-височной доли

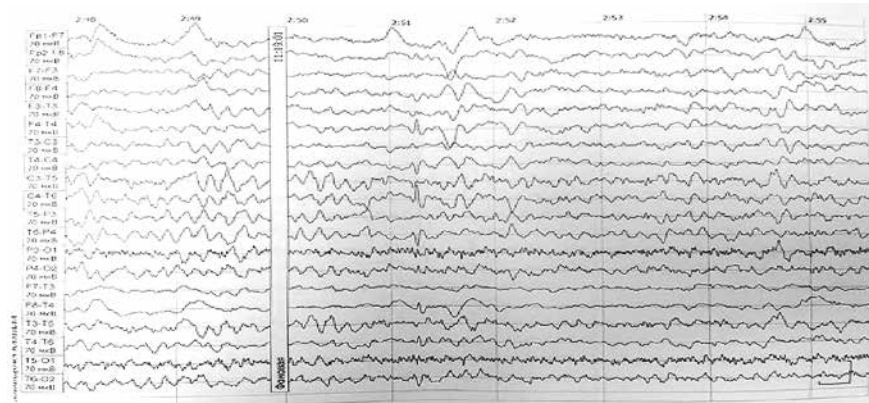


Рисунок 2. Фрагмент ЭЭГ пациентки К. на фоне приема ППП. Устойчиво в правой лобно-височной области комплексы ОМВ

лица, очаговой неврологической симптоматики нет. Глубокая умственная отсталость, дизартрия, навыки самообслуживания частичные.

Обсуждение

Появление приступов у ребенка в инбредной семье сотягощенным семейным анамнезом в возрасте 11 лет, малые размеры головы (49 см) и лицевые дизморфии, нарастание частоты приступов до ежедневных серийных с последующим изменением поведения и снижением интеллекта сразу наводит на мысль о генетическом характере заболевания. Проведение генетического анализа у данной пациентки было объективной необходимостью с самого дебюта приступов.

С другой стороны, высокая частота фокальных моторных и немоторных приступов и найденные изменения на МРТ подтверждают структурный характер патологии. Учитывая этиологию и коморбидные изменения личности, определение данного эпилептического синдрома как структурной фокальной эпилепсии является оправданным [1, 5, 6, 10–12]. Подбор противоприступных препаратов (ППП) как в монотерапии оказался неэффективным, что послужило основанием для констатации фармакорезистентности и направления на предхирургическое обследование.

Выбор тактики и объема хирургического вмешательства был определен результатами обследования в нейрохирургическом стационаре, пациентке проведено кистосубгалеальное дренирование арахноидальной кисты правой височной области. Метод субгалеального дренирования используется при внутрижелудочковых кровоизлияниях у новорожденных, при хронических субдуральных гематогидромах, окклюзионной гидроцефалии и др. [14–18]. В нашем случае ФКД правой височной доли не была удалена. По-видимому, это связано с близким расположением моторных зон коры и высоким риском послеоперационного двигательного дефицита.

В дальнейшем на фоне нейромодуляции отмечалось незначительное и временное улучшение речи, поведения и внимания, но сокращения частоты приступов достигнуто не было.

ILAE (2017) определяет эпилептический синдром как совокупность характерных клинических и электрографических признаков, «часто обусловленных специфическими этиологическими факторами», возраст дебюта и ряд специфических сопутствующих заболеваний [9–11]. Большая часть эпилептических синдромов имеет корреляцию с интеллектуальными, психическими и другими сопутствующими заболеваниями. В представленном нами случае нет четких критериев определения конкретного эпилептического синдрома, представленного в классификации 2022 г., но очевидна энцефалопатия развития и эпилептическая (ЭРЭ) и «синдром в развитии», а именно регресс психических и умственных способностей по мере развития заболевания, прогрессирующее нарушение речи и поведения пациентки.

К эпилептическим синдромам с дебютом в детском возрасте, связанным с нарушением развития, относится миоклонически-атоническая эпилепсия, синдром Леннокса – Гасто, и ЭРЭ со спайк-волновой активацией во сне. В этот раздел также включены два синдрома

острой энцефалопатии с последующим возникновением ЭРЭ: эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (FIRES), и эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (ННЕ) [6, 7, 12]. Однако клиничко-энцефалографические проявления данных синдромов не соответствуют клинике и течению болезни нашей пациентки.

Данные генетического исследования позволили определить окончательный диагноз. Выявленный ранее не описанный вариант гена WDR 62 в гомозиготном состоянии соответствует фенотипу «первичной аутосомно-рецессивной микроцефалии 2 с или без пороков развития коры головного мозга». Выявленный патогенный вариант гена верифицирован методом прямого секвенирования по Сенгеру ДНК пациентки и ее родителей: обнаружен в гетерозиготном состоянии у обоих родителей пробанда, что позволило подтвердить диагноз.

К настоящему времени описано 57 мутаций в гене WDR 62 в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии, большинство которых являются миссенс-заменами. Гомозиготные мутации зарегистрированы у пациентов, рожденных в кровнородственных браках Саудовской Аравии, Индии, Мексики, Турции, Ирана и Пакистана [4, 19, 21, 22].

Первичная микроцефалия – это врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением развития мозга, умственной отсталостью без каких-либо других пороков развития и без видимой этиологии. Она служит важным неврологическим признаком или предупреждающим знаком, но в ее определении нет единообразия [20, 24, 26]. Обычно ее определяют как окружность головы (ОГ) более чем на 2–4 стандартных отклонения ниже среднего значения для возраста и пола [20, 21, 26]. Распространенность первичной микроцефалии достаточно редка, однако в популяциях с высоким уровнем инбридинга составляет 1:1000 [24, 26].

Микроцефалия 2-го типа (МЦ 2 типа) с пороками развития коры или без них ассоциирована с мутацией в гене WDR 62, наследуется аутосомно-рецессивно и демонстрирует фенотипическую изменчивость. Ген WDR 62 имеет плеiotропные функции, а белковым продуктом его является центросомальный белок, участвующий в эмбриональном нейрогенезе. Рecessивные мутации в WDR 62 вызывают структурные аномалии мозга и являются второй по частоте причиной аутосомно-рецессивной первичной микроцефалии, что указывает на WDR 62 как на критический центр для развития человеческого мозга [4, 22, 23].

Claudia Dell’Amico и соавт. (2023), исследуя функции WDR 62 в кортикогенезе, сообщили, что дисфункция WDR 62 нарушает митотическую прогрессию и приводит к изменениям нейрогенных траекторий плюрипатентных стволовых клеток [23]. Авторы утверждают, что нарушение функции WDR 62 приводит к серьезным аномалиям развития нервной системы. Пациенты с мутациями WDR 62 имеют окружность головы от низкого нормального до тяжелого, у большинства пациентов при МРТ-сканировании мозга выявляются различные типы пороков развития коры. Все они имеют вариабельную задержку психомоторного развития, однако эпилептические приступы проявляются не всегда.

У нашей пациентки ОГ в 16 лет составила 49 см, что на 3 центиля ниже среднего показателя по полу и возрасту, левосторонняя гемигипотрофия лица без отчетливой очаговой неврологической симптоматики, трудности обучения в школе и появление приступов в возрасте 11 лет, выявление пороков развития мозга при нейровизуализации, гомозиготная мутация в гене WDR 62 подтверждают диагноз микроцефалии 2-го типа с пороками развития коры головного мозга.

Bilguvar K. и соавт. в 2010 г. впервые описали 9 больных МЦ 2 типа в возрасте от 2 до 15 лет в сочетании с интеллектуальным дефицитом различной степени выраженности, родившихся от кровнородственных браков [8]. У пациентов не было двигательных расстройств, а судорожные приступы, контролируемые ППП, отмечались лишь у двоих. Показано существование значимого полиморфизма клинических проявлений МЦ 2 типа в виде различной степени интеллектуального дефицита, наличия или отсутствия очаговой неврологической симптоматики и различного спектра и степени выраженности пороков развития головного мозга.

Приведенный нами случай согласуется с данными литературы и подтверждает клинический полиморфизм МЦ 2 типа. Интеллектуальные снижения и пороки развития головного мозга у нашей пациентки существовали до появления приступов. Манифестация приступов в 11 лет и их фармакорезистентность в последующем усугубили развитие заболевания, а хирургические (хотя и не радикальные) методы лечения не имели эффекта.

К настоящему времени не получено четких данных о существовании корреляции между локализацией и типом мутации в гене и особенностями фенотипа. Высказано предположение, что миссенс-мутации приводят к возникновению нерезко выраженного нарушения процесса нейрогенеза и отсутствию значимых пороков развития мозга, в то время как нонсенс-мутации обуславливают выраженное нарушение архитектоники коры головного мозга и появление грубых пороков его развития [22].

В своей публикации Д. М. Гусева, Е. Л. Дадали (2020) представили описание клинико-генетических характеристик двух российских пациентов с микроцефалией 2-го типа, обусловленной ранее описанной и вновь выявленной мутациями в гене WDR 62. В обоих описанных случаях имелись грубые обширные пороки развития головного мозга, задержка темпов психомоторного и речевого развития и рефрактерные к ППП судорожные приступы, дебютировавшие в возрасте трех лет. Повторное оперативное лечение одного из пациентов не привело к купированию приступов. Авторы склоняются к гипотезе об отсутствии четких корреляций между типом и локализацией мутации и тяжестью клинических проявлений заболевания [4]. Наше наблюдение подтверждает это предположение, порок развития мозга в представленном случае был значительно мягче, что, по-видимому, объясняет более позднее появление приступов на фоне относительно благополучного моторного и речевого развития.

Необходимо также рассмотреть вторую найденную мутацию, а именно ранее не описанный вариант гена STAG1 в гетерозиготном состоянии, описанный у пациентов с «нарушением умственного развития, аутосомно-

доминантное, 47». Алгоритмы предсказания патогенности расценивают выявленный вариант как «вероятно патогенный». Выявленная мутация STAG1 унаследована от матери.

Ген STAG1 кодирует компонент комплекса когезина, участвующий в сегрегации хромосом и восстановлении ДНК. Патологии, возникающие из-за мутаций в комплексе когезина или его регуляторах, в совокупности называются когезинопатиями [25, 27]. Варианты в генах комплекса когезина определяют клинические состояния, характеризующиеся лицевыми дисморфизмами, аномалиями верхних конечностей, умственной отсталостью и другими неврологическими дефицитами. На сегодняшний день клинический фенотип, связанный со STAG1, изучен недостаточно (зарегистрировано около 23 случаев). Было показано, что STAG1 вносит вклад в архитектуру хроматина, а также играет особую роль в регуляции генов, необходимую для эмбрионального развития [27–29].

Lehalle D. и соавт. описали 13 пациентов из 12 неродственных семей с задержкой психомоторного развития и умственной отсталостью от легкой до умеренной, обычно с задержкой речи [29]. У большинства пациентов был низкий вес и легкая задержка роста, характерные лицевые дисморфии, включая глубоко посаженные глаза, широкий рот и высокую переносицу. Более чем у трети пациентов были судороги. Другие более изменчивые особенности включали гипотонию, гипермобильность суставов, аутистические черты и неспецифические аномалии, такие как атрофия мозга [25].

Di Muro E. и соавт. в 2021 г. сообщили о случае 5-летней кавказской девочки с умственной отсталостью, краниофациальными дисморфиями, воронкообразной грудной клеткой, клинодактилией 5-го пальца и сохранением фетальных подушечек, рожденной от неродственного брака здоровых родителей [28]. Основной генетической причиной этого клинического проявления был выявленный новый *de novo* гетерозиготный вариант STAG1 со сдвигом рамки считывания.

В 2024 г. Cipriano L., Russo R. сообщили о двух близнецах с умственной отсталостью и нарушением развития, связанным с вариантом *de novo* в гене STAG1 [30]. Хотя у обоих близнецов наблюдалась задержка психомоторного развития, у одного из них наблюдался более тяжелый фенотип с более серьезными поведенческими проблемами, дефектами речи и апраксией конечностей. Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) этого близнеца показал микродупликацию 15q13.3, унаследованную от здоровой матери. Авторы пришли к выводу о различной степени поведенческих, речевых и когнитивных нарушений у двух близнецов, страдающих умственной отсталостью, связанной с вариантом гена STAG1, подчеркивая изменчивость фенотипа и вероятную роль связанных вариантов (обнаруженной микродупликации 15q13.3) в проявлении клинических признаков [30].

Уникальный фенотип 3-летней девочки с врожденной двусторонней косопластостью и односторонней микрофтальмией, проявлением ранее не описанным *de novo* нонсенс-вариантом в гене STAG1 описан в 2024 г. Bregvadze K. [31], расширяет клинический и молекулярный спектр когезинопатий и подчеркивает их клиническое разнообразие.

В нашем наблюдении низкий рост и вес, глубоко посаженные глаза, высокая переносица, широкий рот, диафрагма, воронкообразная грудь в сочетании с умственной отсталостью и эпилептическими приступами могут свидетельствовать в пользу клинической значимости найденного варианта гена *STAG1*. Данный вариант гена является аутосомно-доминантным и унаследован от матери.

Мать пациентки домохозяйка, в школе училась трудно и после окончания 9 классов дальнейшее обучение не продолжила. В возрасте 18 лет вышла замуж за родственника по материнской линии. Ее окружность головы имеет нормальные размеры, нет изменений со стороны грудной клетки, но выявлены те же лицевые дисморфические черты, что и у дочери, она также имеет низкий рост (153 см). При оценке интеллекта у матери выявлена легкая интеллектуальная недостаточность (тест Векслера 68 баллов). Однако эпилептических приступов у нее не было никогда.

В клинической практике все чаще приходится сталкиваться с проблемой интерпретации выявленных у пациента вариантов гена, которые имеют неопределенное значение, зачастую ставя в тупик в решении вопроса, является ли данное генетическое или фенотипическое обнаружение диагностически значимым [2, 3, 32]. При выявлении двух и более патогенных вариантов генов решение этой задачи еще более усложняется даже для клинических генетиков. В нашем наблюдении обе мутации были унаследованы от родителей. Первая – патогенный вариант гена *WDR62* в гомозиготном состоянии согласуется с фенотипом пациентки. При анализе возможного патогенного варианта второй мутации в гене *STAG1*, унаследованной от матери, мы также находим фенотипически подтверждающие проявления у обеих женщин.

В обзоре мировых литературных источников приведены единичные случаи двойной мутации в генах при эпилепсии. Миронов М. Б., Бобылова М. Ю., Бурд С. Г. в 2017 г. описали совершенно уникальный клинический случай фармакорезистентной эпилептической энцефалопатии у 6-летней пациентки с двойной мутацией в генах *SCN2A* и *PCDH19* [2]. Rochtus A. M. и соавт. сообщили о девочке с ранней детской эпилептической энцефалопатией и дыхательной дисфункцией, которая привела к смерти. Генетическая оценка выявила гетерозиготные варианты в родственных генах *NRXN1* и *NRXN2*, один из которых унаследован от матери с семейным анамнезом синдрома внезапной детской смерти, а другой – от отца с семейным анамнезом фебрильных судорог [33]. Pelorosso C. и соавт. описали пациента с гемимегалэнцефалией, тяжелой умственной отсталостью, фармакорезистентной эпилепсией и гипопигментными пятнами кожи с идентифицированными вариантами мутаций в генах *RPS6* и *MTOR*. Авторы предположили синергический эффект двух вариантов, который демонстрирует более тяжелый фенотип [34].

Обобщая вышеописанное, мы предполагаем, что тяжесть фенотипа нашей пациентки, проявление «синдрома в развитии», персистирующего из детского возраста во взрослый, является следствием патогенного влияния варианта гена *STAG1* на основную гомозиготную мутацию в гене *WDR62*.

Заключение

При тяжелых эпилептических энцефалопатиях и пороках развития мозга обнаружение генетической причины зачастую не меняет лечения и неутешительного прогноза болезни. Именно этот факт чаще всего становится основанием к отказу от генетического тестирования. Однако такая точка зрения не оправдана по ряду причин. Во-первых, даже если состояние неизлечимо, пациенты и их семьи почти всегда хотят знать, почему возникло заболевание, а окончательное определение диагноза кладет конец диагностической одиссее. Во-вторых, конкретная генетическая диагностика позволяет избежать ненужного тестирования с повторными анализами крови, МРТ, инвазивными биопсиями, предоперационными обследованиями и даже внутричерепными электродами в тщетной надежде, что очаговое поражение или какая-то другая причина могут быть обнаружены и устранены. Генетическая диагностика может предоставить полезную прогностическую информацию относительно естественного течения расстройства по мере накопления больших серий случаев [3, 32].

Учитывая отсутствие четких фенотипических признаков, трудности дифференциальной диагностики эпилептических энцефалопатий на клиническом уровне, а также значительные размеры генов, ответственных за их возникновение, проведение полноэкзомного и полногеномного секвенирования нового поколения является необходимым методом диагностики при констатации фармакорезистентности даже для структурных форм эпилепсии.

Список литературы / References

1. Айвазян С. О. Хирургическое лечение эпилепсии у детей: показания, вопросы предхирургического обследования. Москва: «ПМК» (Идеал-Пресс). Ayvazyan S. O. Surgical treatment of epilepsy in children: indications, questions of pre-surgical examination. Moscow, "PEAK (Ideal-Press)". (In Russ.).
2. Миронов М. Б., Бобылова М. Ю., Бурд С. Г. Клинический случай эпилепсии у пациентки с двойной мутацией в генах *SCN2A* и *PCDH19*. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; (специальный выпуск 1): 74–77. Mironov M. B., Bobylova M. Yu., Burd S. G. A clinical case of epilepsy in a patient with a double mutation in the *SCN2A* and *PCDH19* genes. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017; (special issue 1): 74–77. (In Russ.).
3. Гамирова Р. Г., Гамирова Р. Р., Есин Р. Г. Генетика эпилепсии: успехи, проблемы и перспективы развития. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020; 120 (9): 144–150. Gamirova R. G., Gamirova R. R., Yesin R. G. Genetics of epilepsy: successes, problems and development prospects. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020; 120 (9): 144–150. (In Russ.).
4. Гусева Д. М., Дадали Е. Л. Клинико-генетические характеристики двух российских больных с аутосомно-рецессивной микроцефалией 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *WDR62* (OMIM: 604317). Нервно-мышечные болезни. 2020; 10 (3): 74–79. Guseva D. M., Dadali E. L. Clinical and genetic characteristics of two Russian patients with autosomal recessive microcephaly type 2 caused by mutations in the *WDR62* gene (OMIM: 604317). Neuromuscular diseases 2020; 10 (3): 74–79. (In Russ.).
5. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ, 2019. 806 с. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: BINOM, 2019. 806 p. (In Russ.).
6. Мухин К. Ю., Глухова Л. Ю., Бобылова М. Ю., Чадаев В. А., Пылаева О. А., Петрухин А. С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия / 5-е изд. Москва, 2023. Mukhin K. Yu., Glukhova L. Yu., Bobylova M. Yu., Chadaev V. A., Pylaeva O. A., Petrukhin A. S. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy / 5th edition. Moscow, 2023. (In Russ.).
7. Мухин К. Ю., Пылаева О. А., Какаulina В. С., Бобылова М. Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Международной противоэпилептической лиги по классификации и дефиниции эпилептических синдромов от 2021 г. Русский журнал детской неврологии 2022; 17 (1): 6–95. Mukhin K. Yu., Pylaeva O. A., Kakaulina V. S., Bobylova M. Yu. Definition and classification of epilepsy. Draft of the International Antiepileptic League on Classification and Definition of Epileptic Syndromes from 2021. Russian Journal of Pediatric Neurology 2022; 17 (1): 6–95. (In Russ.).
8. Bilguvar K., Ozturk A. K., Louvi A. et al. Whole-exome sequencing identifies recessive *WDR62* mutations in severe brain malformations. Nature. 2010; 467: 207–10. DOI: 10.1038/nature09327. PMID: 20729831.
9. Wirrell E. C., Nababout R., Scheffer I. E. et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022; 63 (6): 1333–48. <https://doi.org/10.1111/epi.17237>
10. Zuberi S. M., Wirrell E., Yozawitz E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022; 63 (6): 1349–97. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>
11. Riney K., Bogacz A., Somerville E. et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022; 63 (6): 1443–74. <https://doi.org/10.1111/epi.17240>

12. Symonds J.D., Elliott K.S., Shetty J. et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*. 2021; 144 (9): 2879–91.
13. Hildebrand M.S., Dahl H.H., Damiano J.A., Smith R.J., Scheffer I.E., Berkovic S.F. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *Journal of medical genetics*. 2013; 50 (5): 271–279.
14. Calenbergh F.V., Goffin J., Casar P., Plets C. Use of a ventriculobulbar shunt in the management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumors. *Child's Nerv. Syst.* 1996; 12: 34–37.
15. Constantini S., Elran H. Ventriculobulbar shunts and small babies with intraventricular hemorrhage. *Child's Nerv. Syst.* 1996; 12: 425.
16. Oliveira de R.S., Jucá C.E.B., Valera E.T., Machado H.R. Hydrocephalus in posterior fossa tumors in children. Are there factors that determine a need for permanent cerebrospinal fluid diversion? *Child's Nerv. Syst.* 2008; 24: 1397–1403.
17. Demetriades A.K. Negative pressure suction from subgaleal drainage: bradycardia and decreased consciousness. *Acta neurochirurgica*. 2008; 150 (10): 1111.
18. Tubbs R.S., Smyth M.D., Wellons J.C., Blount J.P., Grabb P.A., Oakes W.J. Alternative uses for the subgaleal shunt in pediatric neurosurgery. *Pediatric Neuro- surgery*. 2003; 39: 22–24.
19. Zombor M., Kalmár T., Nagy N. et al. A novel WDR62 missense mutation in microcephaly with abnormal cortical architecture and review of the literature. *J Appl Genet*. 2019; 60 (2): 151–62.
20. Hofman M.A. A biometric analysis of brain size in microcephalics. *J. Neurol.* 1984; 231: 87–93.
21. Naseer M.I., Rasool M., Sogaty S. et al. A novel WDR62 mutation causes primary microcephaly in a large consanguineous Saudi family. *Ann Saudi Med*. 2017; 37 (2): 148–53.
22. Nicholas A.K., Khurshid M., Desil J., Woods C.G. WDR62 is associated with the spindle pole and is mutated in human microcephaly. *Nat Genet* 2010; 42 (11): 1010–4.
23. Claudia Dell'Amico, Marilyn M Angulo Salavarría, Yutaka Takeo, Ichiko Saotome et al. Microcephaly-associated protein WDR62 shuttles from the Golgi apparatus to the spindle poles in human neural progenitors. *eLife*. 2023; 12: e81716. Published online 2023 Jun 5.
24. Faheem M., Naseer M.I., Rasool M. et al. Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. *BMC Med Genomics* 2015; 8 (1): S4.
25. Jaouad C., Zihadi A., Jdiouet W. et al. A novel non sense mutation in WDR62 causes autosomal recessive primary microcephaly: a case report. *BMC Medical Genetics*. 2018; 19:118.
26. Passermard S., Kaindl A.M., Verloes A. et al. Microcephaly. *Handb Clin Neurol* 2013; 111: 129–41.
27. Piché J., Van Vliet P.P., Pucéat M., Andelfinger G. The expanding phenotypes of cohesinopathies: one ring to rule them all! *Cell Cycle*. 2019 Nov; 18 (21): 2828–2848. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31516082.
28. Di Muro E., Palumbo P., Benvenuto M. et al. Novel STAG1 Frameshift Mutation in a Patient Affected by a Syndromic Form of Neurodevelopmental Disorder. *Genes*. 2021; 12 (8):1116. <https://doi.org/10.3390/genes12081116>
29. Lehallé D., Mosca-Boidron A.L., Begtrup A. et al. STAG1 mutations cause a novel cohesinopathy characterised by unspecific syndromic intellectual disability. *J Med Genet*. 2017 Jul; 54 (7): 479–488. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104468. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28119487.
30. Cipriano L., Russo R., Andolfo I. et al. Novel De Novo STAG1 Variant in Monozygotic Twins with Neurodevelopmental Disorder: New Insights in Clinical Heterogeneity. *Genes*. 2024; 15 (9): 1184. <https://doi.org/10.3390/genes15091184>
31. Bregvadze K., Sukhishvili A., Latsuliani M. et al. A novel STAG1 variant associated with congenital clubfoot and microphthalmia: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2024 Aug 31; 12: 2050313X241277123.
32. Guerrini R., Conti V., Mantegazza M. et al. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiol Rev*. 2023 Jan 1; 103 (1): 433–513.
33. Rochtus A.M., Trowbridge S., Goldstein R.D. et al. Mutations in NRXN1 and NRXN2 in a patient with early-onset epileptic encephalopathy and respiratory depression. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2019 Feb 1; 5 (1).
34. Pelorosso C., Watrin F., Conti V. et al. Somatic double-hit in MTOR and RPS6 in hemimegalencephaly with intractable epilepsy. *Hum Mol Genet*. 2019 Nov 15; 28 (22): 3755–3765.

Статья поступила / Received 07.08.2025
Получена после рецензирования / Revised 08.09.2025
Принята в печать / Accepted 09.09.2025

Сведения об авторах

Карлов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, почетный доктор Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева, член Королевского медицинского общества Великобритании, член Нью-Йоркской академии наук, заместитель председателя правления Российского общества неврологов, президент Российской противозаболевающей лиги. ORCID: 0000-0001-5344-6178
Гейбатова Лаура Гейбатовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии ФПК и ППС². ORCID: 0000-0002-6455-2862
Власов Павел Николаевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко¹, заслуженный врач РФ. ORCID: 0000-0001-8321-5864

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Республика Дагестан, Россия

Автор для переписки: Гейбатова Лаура Гейбатовна. E-mail: lauragey@mail

About authors

Karlov Vladimir A., DM Sci, professor, RAS Corresponding Member, Honored Scientist of the Russian Federation, Honorary Doctor of The V.M. Bekhterev St. Petersburg National Research Medical Institute, Member of The Royal Medical Society of Great Britain, Member of The New York Academy of Science, President of Russian Antiepileptic League. ORCID: 0000-0001-5344-6178
Geybatova Laura G., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology of Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Specialists². ORCID: 0000-0002-6455-2862
Vlasov Pavel N., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurology, Faculty of Medicine, N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine¹, Honoured Doctor of Russia. ORCID: 0000-0001-8321-5864

¹ The Russian University of Medicine, Moscow, Russia

² The Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Corresponding author: Geybatova Laura G. E-mail: lauragey@mail

Для цитирования: [Карлов В.А., Гейбатова Л.Г., Власов П.Н. Сложности дифференциальной диагностики фенотипических проявлений генетической формы эпилепсии. Описание клинического случая. Медицинский алфавит. 2025; (21): 27–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-21-27-33>

For citation: [Karlov V.A., Geybatova L.G., Vlasov P.N. The difficulties of differential diagnosis of phenotypic manifestations of the genetic form of epilepsy. Description of the clinical case. *Medical alphabet*. 2025; (21): 27–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-21-27-33>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-21-33-38

Возможности и ограничения использования мобильных приложений в комплексной терапии первого психотического эпизода

В.А. Чинарев^{1,2}, Е.В. Малинина¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Россия

² БУЗ «Областная клиническая специализированная психоневрологическая больница № 1», г. Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность интеграции мобильных приложений в психосоциальной терапии первого психотического эпизода обусловлена их высоким потенциалом для персонализации лечения, повышения приверженности, контроля симптомов в режиме реального времени и преодоления стигматизации.

Цель исследования: проведение комплексного анализа данных о возможностях и ограничениях цифровых технологий, оценка их клинической эффективности и барьеров внедрения. Методология основана на систематическом подходе в изучении научных публикаций (2013–2025 гг.), отобранных из баз PubMed, Scopus, Web of Science, PsycINFO и Cochrane Library. Результаты подтверждают данные о том, что цифровые технологии существенно увеличивают доступность и качество медицинской помощи, способствуя психосоциальной реабилитации и интеграции пациентов в общество. Мобильные приложения представляют собой дополнение, а не замену комплексной