

DOI: 10.31082/1728-452X-2023-234-2-19-24

УДК 616.831-053.1/.2

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ АНОМАЛИИ МИГРАЦИИ НЕЙРОНОВ

Д.В. РАХЫМЖАНОВА, <https://orcid.org/0000-0002-3832-5754>,А.А. ОМАРОВА, <https://orcid.org/0000-0003-4061-0666>,А. БАУЫРЖАНҚЫЗЫ, <https://orcid.org/0000-0002-2659-9184>,К.К. ШАРМЕТОВА, <https://orcid.org/0000-0003-0272-0231>,А.С. АЙТКУЛОВА, <https://orcid.org/0000-0002-1276-1216>,М.С. КУАНДЫК, <https://orcid.org/0000-0001-6850-6356>,Ж.Р. ИДРИСОВА, <https://orcid.org/0000-0003-2500-7105>

НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Введение. Лиссэнцефалия (LIS), которая включает в себя термины агирия и пахигирия, вместе с гетеротопией подкорковых полос (SBH) включает спектр пороков развития коры, вызванных недостаточной миграцией нейронов. При лиссэнцефалии выявляется аномально толстая кора с уменьшенным или отсутствующим образованием мозговых извилин, а гетеротопия подкорковых полос – это скопление нейронов под нормальной корой.

Целью данной публикации является акцентуация внимания неврологов на глобальных задержках нейро-психического развития в сочетании тяжелыми эпилептическими синдромами у детей с гетеротопиями коры (нарушениями миграции нейронов и формированием цитоархитектоники коры) с описанием собственного клинического наблюдения.

Материал и методы. В нашем наблюдении у пациента, девочки в возрасте 4,5 месяцев, имеют место мальформация, возникающие в результате аномальной нейрональной миграции, с лиссэнцефалией и пахигирией в виде подкорковой широкой ленточной гетеротопии. Диагноз был подтвержден МРТ исследованием головного мозга в режиме 1,5 Тесла.

Результаты. У девочки имеет место диффузная гетеротопия коры, в виде широкой полосы двойной коры в зоне, где обычно располагается субкортикальное белое вещество. Зона «второй коры» на МРТ (гиперденсивный сигнал в T-1 и T-2 режимах) шире нормально расположенной коры и визуализируется во всех долях мозга (лобной, теменной, височной и затылочной). Клиническая и нейровизуализационная картина позволила выставить клинический диагноз: Симптоматическая эпилепсия с миоклоническими и клоническими генерализованными приступами, период стабилизации приступов, задержка моторного и предречевого развития, Врожденная аномалия миграции нейронов (лентовидная гетеротопия серого вещества обеих полушарий), пахигирия.

Выводы. В совокупности лиссэнцефалии с пахигириями представляют собой крайне гетерогенную группу заболеваний с врожденными аномалиями развития коры головного мозга, которая часто проявляется лекарственно-устойчивой эпилепсией, а также неврологическими и интеллектуальными нарушениями. Действующего протоколов лечения и ведения этих пациентов до сих пор нет, что обусловлено незаконченными исследованиями корреляций фенотип-генотип. Но основные проблемы таких детей состоят в резистентности к терапии антиконвульсантами, умственной отсталости и двигательных расстройствах на фоне спастичности. В будущем необходимо создать клинический реестр для пациентов с LIS, а также проводить исследования для улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: врожденный порок коры, лиссэнцефалия, дети, эпилепсия.

Для цитирования: Рахымжанова Д.В., Омарова А.А., Бауыржанқызы А., Шарметова К.К., Айткулова А.С., Куандык М.С., Идрисова Ж.Р. Клинический случай врожденной аномалии миграции нейронов // Медицина (Алматы). 2023;2(234):19-24. doi: 10.31082/1728-452X-2023-234-2-19-24

ТҰЖЫРЫМ

НЕЙРОНДЫҚ МИГРАЦИЯНЫҢ ТУАБІТКЕН АНОМАЛИЯЛАРЫНЫҢ
КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫД.В. РАХЫМЖАНОВ, <https://orcid.org/0000-0002-3832-5754>,А.А. ОМАРОВА, <https://orcid.org/0000-0003-4061-0666>,А. БАУЫРЖАНҚЫЗЫ, <https://orcid.org/0000-0002-2659-9184>,К.К. ШАРМЕТОВА, <https://orcid.org/0000-0003-0272-0231>,А.С. АЙТҚҰЛОВА, <https://orcid.org/0000-0002-1276-1216>,М.С. ҚУАНДЫҚ, <https://orcid.org/0000-0001-6850-6356>,Ж.Р. ЫДЫРЫСОВА, <https://orcid.org/0000-0003-2500-7105>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ.,
Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Нейрондық миграцияның жеткіліксіздігі кортикальды ақаулардың спектрін тудырады, соның ішінде лиссэнцефалия, оған агирия және пахигирия терминдері және субкортикальды жолақ гетеротопиясы кіреді. Лиссэнцефалияда церебральды гирус түзілуі төмендеген немесе жоқ қалыптан тыс қалың кортекс анықталады, ал қыртыс асты жолақтарының гетеротопиясы қалыпты қыртыс астындағы нейрондардың жинақталуы болып табылады.

Контакты: Идрисова Жанат Рустемовна, профессор кафедры нервных болезней с курсом нейрохирургии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: idrissova.zhannat@yandex.ru

Contacts: Idrisova Zhannat Rustemovna, Professor of the Department of Nervous Diseases with a course in Neurosurgery at Asfendiyarov KazNMU, Almaty, e-mail: idrissova.zhannat@yandex.ru

Поступила: 16.02.2023
Принята: 19.06.2023

Бұл жариялымның мақсаты невропатологтардың назарын кортикальды гетеротопиясы бар балалардағы ауыр эпилепсиялық синдромдармен (нейрондық миграцияның бұзылуы және кортикальды цитоархитектониканың қалыптасуы) өздерінің клиникалық бақылауын сипаттай отырып, нейро-психикалық дамудың жаһандық кешігулеріне аудару болып табылады.

Материал және әдістері. Біздің байқауымызда 1 қыз, 4,5 айлық жаста, аномальды нейрондық миграциядан туындайтын ақаулар бар, лиссенцефалия және пахиғия субкортикальды кең жолақты гетеротопия түрінде. Диагнозды 1,5 Тесла режимінде миды зерттеу арқылы МРТ растады.

Нәтижелері. Қызда диффузды гетеротопия бар, әдетте субкортикальды ақ зат орналасқан аймақта қос қабықтың кең жолағы түрінде. МРТ-дағы "екінші қыртыс" аймағы (Т-1 және Т-2 режимдеріндегі сигналдың жоғарылауы) қалыпты орналасқан қыртысқа қарағанда кеңірек және мидың барлық бөліктерінде (фронтальды, париетальды, уақытша және оксипитальды) көрінеді. Клиникалық және нейробейнелеу үлгісі клиникалық диагноз қоюға мүмкіндік берді: Миоклониялық және клоникалық жалпыланған ұстамалары бар симптоматикалық эпилепсия, ұстамалардың тұрақтану кезеңі, моторлық және сөйлеу алдындағы дамудың кешігуі, нейрондық миграцияның туа біткен ауытқуы (екі жарты шардың сұр затының лента тәрізді гетеротопиясы), пахиғия.

Қорытынды. Осылайша, пахиғиямен бірге лиссенцефалия-бұл көбінесе дәріге төзімді эпилепсиямен, сондай-ақ неврологиялық және интеллектуалды бұзылулармен көрінетін ми қыртысының дамуындағы туа біткен ауытқулары бар аурулардың өте гетерогенді тобы. Фенотип-генотип корреляциясы бойынша толық емес зерттеулерге байланысты бұл науқастарды емдеу мен басқарудың қазіргі хаттамалары әлі жоқ. Бірақ мұндай балалардың негізгі проблемалары-антиконвульсанттық терапияға төзімділік, ақыл-ойдың артта қалуы және серпімділік фонындағы қозғалыс бұзылыстары. Болашақта LIS пациенттері үшін клиникалық тізілім жасау керек, сонымен қатар пациенттердің өмір сүру сапасын жақсарту үшін зерттеулер жүргізу қажет.

Негізгі сөздер: туа біткен кортикальды ақау, лиссенцефалия, балалар, эпилепсия.

Дәйексөз үшін: Рахымжанова Д.В., Омарова А.А., Бауыржанқызы А., Шарметова Қ.Қ., Айтқұлова А.С., Қуандық М.С., Ыдырысова Ж.Р. Нейрондық миграцияның туа біткен аномалияларының клиникалық жағдайы // Медицина (Алматы). 2023;2(234):19-24. doi: 10.31082/1728-452X-2023-234-2-19-24

S U M M A R Y

CLINICAL CASE OF CONGENITAL ANOMALIES OF NEURON MIGRATION

DV RAHYMZHANOVA, <https://orcid.org/0000-0002-3832-5754>,

AA OMAROVA, <https://orcid.org/0000-0003-4061-0666>,

A BAUYRZHANKYZY, <https://orcid.org/0000-0002-2659-9184>,

KK SHARMETOVA, <https://orcid.org/0000-0003-0272-0231>,

AS AITKULOVA, <https://orcid.org/0000-0002-1276-1216>,

MS KUANDYK, <https://orcid.org/0000-0001-6850-6356>,

ZhR IDRISOVA, <https://orcid.org/0000-0003-2500-7105>

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Introduction. Lissencephaly (LIS), which includes the terms agyria and pachygyria), together with heterotopy of subcortical bands (SBH), includes a spectrum of cortical malformations caused by insufficient migration of neurons. In lissencephaly, an abnormally thick cortex with reduced or absent formation of cerebral gyri is detected, and heterotopia of subcortical bands is a cluster of neurons along the normal cortex.

The purpose of this publication is to focus the attention of neurologists on global delays in neuropsychic development in combination with severe epileptic syndromes in children with heterotopias of the cortex (disorders of neuronal migration and the formation of cytoarchitectonics of the cortex) with a description of their own clinical observation.

Material and methods. In our observation of 1 girl, at the age of 4.5 months, there is a malformation resulting from abnormal neuronal migration, with lissencephaly and pachygyria in the form of subcortical broad ribbon heterotopia. The diagnosis was confirmed by an MRI examination of the brain in the 1.5 Tesla mode.

Results. The girl has diffuse heterotopia of the cortex, in the form of a wide strip of double cortex in the area where the subcortical white matter is usually located. The zone of the "second cortex" on MRI (hyperdense signal in T-1 and T-2 modes) is wider than the normally located cortex and is visualized in all lobes of the brain (frontal, parietal, temporal and occipital). The clinical and neuroimaging picture made it possible to make a clinical diagnosis: Symptomatic epilepsy with myoclonic and clonic generalized seizures, a period of stabilization of seizures, delayed motor and pre-speech development, congenital anomaly of neuronal migration (ribbon-like heterotopia of gray matter of both hemispheres), pachygyria.

Conclusion. Thus, in combination, lissencephaly with pachygyria represent an extremely heterogeneous group of diseases with congenital anomalies of the development of the cerebral cortex, which is often manifested by drug-resistant epilepsy, as well as neurological and intellectual disabilities. There are still no effective protocols for the treatment and management of these patients, which is due to incomplete studies of phenotype-genotype correlations. But the main problems of such children are resistance to anticonvulsant therapy, mental retardation and motor disorders against the background of spasticity. In the future, it is necessary to create a clinical registry for patients with LIS, as well as conduct research to improve the quality of life of patients.

Keywords: congenital cortical defect, lissencephaly, children, epilepsy.

For citation: Rahymzhanova DV, Omarova AA, Bauyrzhankyzy A, Sharmetova KK, Aitkulova AS, Kuandyk MS, Idrisova ZhR. Clinical case of congenital anomalies of neuron migration. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2023;2(234):19-24. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2023-234-2-19-24

Введение. Лиссэнцефалия (LIS), которая включает в себя термины агирия и пахигирия, вместе с гетеротопией подкорковых полос (SBH) включает спектр пороков развития коры, вызванных недостаточной миграцией нейронов. При лиссэнцефалии выявляется аномально толстая кора с уменьшенным или отсутствующим образованием мозговых извилин, а гетеротопия подкорковых полос – это скопление нейронов под нормальной корой [1]. Некоторые пациенты с лиссэнцефалией имеют тяжелую врожденную микроцефалию, состояние, обозначаемое как микролиссэнцефалия (MLIS). Синдромы множественных врожденных аномалий при LIS включают цереброфронтотригеминальные синдромы Миллера-Дикера и Барайтсера-Винтера, а также X-сцепленную лиссэнцефалию с аномальными гениталиями или XLAG [1-5].

Открытие генетических причин LIS началось в 1982 г. с открытия делеции 17p13.3 у детей с тяжелой формой LIS и характерным лицевым дисморфизмом, обозначенным как синдром Миллера-Дикера [6]. В настоящее время идентифицировала 19 генов, связанных с LIS-SBH, включая *LIS1*, многие из которых являются структурными белками микротрубочек (тубулин) или белками, ассоциированными с микротрубочками (MAP), всего 31 ген, в том числе: *ACTB*, *ACTG1*, *ARX*, *CDK5*, *CRADD*, *DCX*, *DYNC1H1*, *KIF2A*, *KIF5C*, *LIS1*, *NDE1*, *RELN*, *TUBA1A*, *TUBA8*, *TUBB*, *TUBB2B*, *TUBB3*, *TUBG1* и *VLDLR* [5-16].

Наиболее современные исследования Kolbjør S, 2021, 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин от 1,5 до 21 года) показали, что у одиннадцати пациентов (55%) были обнаружены мутации в *PAFANI1B1* (*LIS1*) или вариативные микроделеции 17p13.3, включая ген *PAFANI1B1*. У четырех пациентов (20%) были мутации генов, кодирующих тубулин (*TUBA1A*, *TUBG1* и *TUBGCP6*). В развивающемся мозге экспрессируется большое количество генов, кодирующих белки тубулина. Эти гены срабатывают в определенное время и в определенном месте. Большинство из них экспрессируются в нейронах на стадиях их миграции и дифференцировки. Основные подклассы тубулина (альфа- и бета-тубулин) обладают высокой структурной гомологией. Эти глобулярные белки образуют гетеродимеры и впоследствии совместно собираются в микротрубочки. Микротрубочки формируют цитоскелет нейрона, что имеет решающее значение для развития коры, включая пролиферацию нейронов, миграцию и ламинарную организацию коры. Мутации в семи генах, кодирующих альфа-тубулин (*TUBA1A*), бета-тубулин (*TUBB2A*, *TUBB2B*, *TUBB3*, *TUBB4A*, *TUBB*) и изоформы гамма-тубулина (*TUBG1*), были связаны с широким спектром пороков развития головного мозга или «тубулинопатиями». Большинство корковых фенотипов включают лиссэнцефалию, полимикрогирию, микролиссэнцефалию и упрощенную кору [14, 15].

Врожденные пороки развития головного мозга классифицируются в 4-х категориях следующим образом [4, 5]:

I. Мальформации, возникающие в результате аномальной нейрональной/глиальной пролиферации либо апоптоза.

1.1. Аномалии, связанные с размерами головного мозга: микроцефалия с нормальным или тонким неокортексом; микролиссэнцефалия; микроцефалия с пахигией; макроцефалия.

1.2. Аномальная пролиферация (аномальные типы клеток): неопластические (корковые гамартомы при туберозном склерозе, КД с баллонными клетками, гемимегалэнцефалия); неопластические, ассоциированные с нарушениями кортекса (дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, ганглиоглиома, ганглиоцитомы).

II. Мальформации, возникающие в результате аномальной нейрональной миграции.

2.1. ЛП/подкорковая ленточная гетеротопия.

2.2. Синдромы комплекса «булыжной» мостовой/врожденной мышечной дистрофии.

2.3. Гетеротопия: субэпендимальная (перивентрикулярная); подкорковая (отличная от ленточной гетеротопии); краевая глионевральная.

III. Мальформации, возникающие вследствие аномальной корковой организации, включая позднюю нейрональную миграцию (пахигирии и шизэнцефалия с аномалиями и задержками развития).

IV. Мальформации коркового развития – Мальформации с вторичным характером по отношению к врожденным метаболическим нарушениям: митохондриальные и пируватные метаболические нарушения; пероксисомальные нарушения.

Целью данной публикации является акцентуация внимания неврологов на глобальных задержках нейропсихического развития в сочетании тяжелыми эпилептическими синдромами у детей с гетеротопиями коры (нарушениями миграции нейронов и формирование цитоархитектоники коры) с описанием собственного клинического наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нашем наблюдении пациента, девочки К., в возрасте 4,5 месяцев, имеют место мальформация, возникающие в результате аномальной нейрональной миграции, с лиссэнцефалией и пахигией в виде подкорковой широкой ленточной гетеротопии. Диагноз был подтвержден МРТ исследованием головного мозга в режиме 1,5 Тесла (рис. 1а, б).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У девочки имеет место диффузная гетеротопия коры, в виде широкой полосы двойной коры в зоне, где обычно располагается субкортикальное белое вещество. Зона «второй коры» на МРТ (гиперденсивный сигнал в T-1 и T-2 режимах) шире нормально расположенной коры и визуализируется во всех долях мозга (лобной, теменной, височной и затылочной).

Из анамнеза известно, что девочка 4,5 мес., от 4 беременности, инициированной экстракорпоральным

оплодотворением (1 ребенок здоров, 2 беременности закончились выкидышами и 4-я беременность данная). До 3 месяцев развивалась по возрасту, но с неко-

торой задержкой, плохо держала голову к 3 месяцам, не переворачивалась, но эмоционально реагировала на родителей.

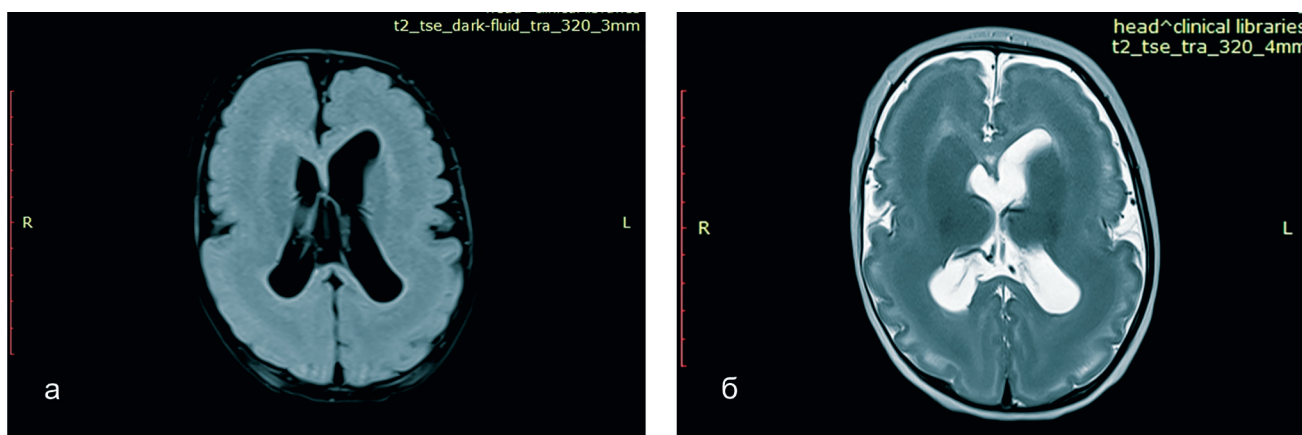


Рисунок 1 (а, б) - МРТ головного мозга, сагитальный срез, T1 и T2 режим, девочка К., 4 мес., с тотальной лиссэнцефалией с субкортикальной лентовидной гетеротопией коры в лобных, теменно-височных и затылочных отделах

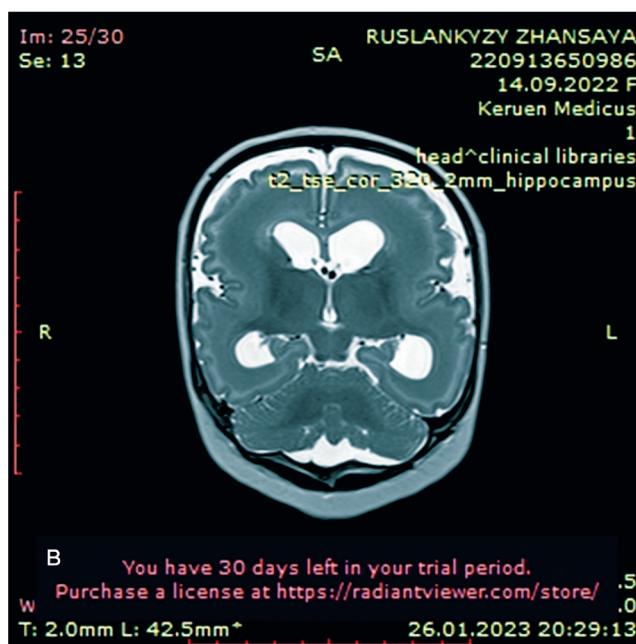


Рисунок 1 (в) - МРТ головного мозга, фронтальный срез, T2 режим, девочка К., 4 мес., с тотальной лиссэнцефалией с субкортикальной лентовидной гетеротопией коры, без дисплазии мозжечка

Судороги впервые возникли в 3 месяца, с повторной рвотой и левосторонних клонических и миоклонических в лице и руках приступов, назначение леветирацетама в дозе 20 мг/кг приступы купировало (лечили в стационаре), но сохранялись приступы в виде психомоторного возбуждения и отсутствия сна (без клонических подергиваний), в этой связи увеличили дозу леветирацетама до 30 мг/кг.

Диагноз подтвержден МРТ исследованием (описано выше) и ЭЭГ мониторингом – наличие во сне пробеги тета-волн преимущественно по теменно-височным отведениям справа и височным слева, во сне в этих же регионах снижение амплитуды (уплощение) в этих же

отделах, также есть единичные пик-медленные волны по этим отведениям во сне.

В настоящее время ребенок неустойчиво держит голову, смотрит и узнает родителей, переворачивается с небольшой помощью взрослого, мышечный тонус гипо-дистоничен, сухожильные рефлексы живые. Периодически во время бодрствования не реагирует на окружающих, приступы «замирания» до 5 секунд, повторяются сериями до 7 раз в сутки. Двигательных паттернов судорог не отмечается (на фоне приема леветирацетама 30 мг/кг веса ребенка).

На основании вышеизложенного выставлен клинический диагноз: Симптоматическая эпилепсия с миокло-

ническими и клоническими генерализованными приступами, период стабилизации приступов, задержка моторного и предречевого развития, Врожденная аномалия миграции нейронов (лентовидная гетеротопия серого вещества обеих полушарий), пахигирия.

Таким образом, возможно в этом случае имеет место X-сцепленный вариант заболевания, возможно связанный с геном DCX, что у лиц женского пола подразумевает более мягкий вариант течения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мальформация, клинически сходная с представленной нами выше (по картине МРТ мозга и клинике), чаще (до 32% случаев) вызывается мутациями в гене LIS1 или TUBA1A. LIS1 и гетеротопия подкорковых полос (SBH) вызываются гетерозиготной мутацией в гене PAFAH1B1 (LIS1) на хромосоме 17q13a, а также фенотипически сходное заболевание вызывается мутацией в гене TUBA1A на хромосоме 12q13. Интересно, что наследование этих заболеваний аутосомно-доминантное, в большинстве случаев это мутация de novo [16, 17].

Однако есть и семейные варианты, сходные с вышеописанными, состояние вызывается геном DCX, это X-сцепленное заболевание, с классической лиссэнцефалией с умственной отсталостью и эпилепсией у гемизиготных мужчин и более мягким фенотипом, известный как гетеротопия подкорковых полос у женщин (без выраженной умственной отсталости), иногда в одной семье. Ген DCX предоставляет инструкции для производства белка, называемого даблекортин. Этот белок участвует в перемещении нейронов в процессе, называемом миграцией нейронов (это формирует кору из перивентрикулярного ростового матрикса мозга). Даблекортин прикрепляется к микротрубочкам, которые представляют собой структурный каркас клетки (цитоскелет). Связывание даблекортина способствует стабильности микротрубочек [17].

Клиническое ведение пациентов с LIS остается сложной и комплексной задачей, и по-прежнему отсутствуют какие-либо конкретные терапевтические подходы. Лечение остается симптоматическим в зависимости от индивидуального клинического проявления. Важен мультидисциплинарный подход, индивидуальный план лечения после постановки клинического диагноза на основе МРТ, а желательно и генетической диагностики. В течение первого года жизни оценка включает оценку соматического и неврологического статуса. Т.е. оценку физического состояния (рост, вес) и характера вскармливания с риском аспирации, оценку психического развития и оценки необходимости программ раннего вмешательства, включая ортопедические проблемы (косолапость, сколиоз), а также офтальмологические нарушения и слух. Перечисленные параметры следует повторять как минимум ежегодно. Семьи должны быть направлены в специализированные центры с регулярным осмотром педиатра и детского невролога.

Основной клинической проблемой у детей с LIS является эпилепсия, часто резистентная к терапии. Ряд авторов наблюдали хороший ответ на стандартные протоколы ле-

чения детских спазмов, включая вигабатрин, адренокортикотропный гормон и стероиды, в когорте из 22 пациентов с LIS1-ассоциированным LIS. Позже, в детстве, семиология припадков стала более изменчивой и пациентам потребовалась политерапия, комбинация вальпроевой кислоты и ламотриджина была наиболее эффективной [19]. Другие авторы отмечают, что на первом году приступы у детей с LIS, вызванные мутациями в генах TUBA1A, TUBG1, TUBGCP6, DCX, хорошо контролировались антиэпилептическими препаратами. Однако они стали рецидивирующими и плохо купировались на втором или третьем году жизни, несмотря на первоначальный успех. Наиболее эффективными противозэпилептическими препаратами считались вигабатрин, АКТГ, клобазам, фенобарбитал и вальпроаты [20]. Также в этом исследовании эффективность выше антиэпилептических препаратов показала кетогенная диета.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в совокупности LIS представляют собой крайне гетерогенную группу заболеваний с врожденными аномалиями развития коры головного мозга, которая часто проявляется лекарственно-устойчивой эпилепсией, а также неврологическими и интеллектуальными нарушениями [18]. Действующего протоколов лечения и ведения этих пациентов до сих пор нет, что обусловлено незаконченными исследованиями корреляций фенотип-генотип. Но основные проблемы таких детей состоят в резистентности к терапии антиконвульсантами, умственной отсталости и двигательных расстройствах на фоне спастичности. В будущем необходимо создать клинический реестр для пациентов с LIS, а также проводить исследования для улучшения качества жизни пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов

Рахимжанова Диана – написание литературной справки и анализ источников литературы,

Омарова Айнура Айбековна, Бауыржанкызы Акнур – анализ источников литературы,

Шарметова Камила Канаткызы – анализ источников литературы и МРТ мозга,

Айткулова Айтолкын Сериккызы – анализ и выбор снимков МРТ мозга,

Куандык Махаббат Сагындыккызы – написание статьи,

Идрисова Жаннат Рустемовна – обоснование идеи статьи и окончательная правка статьи.

Все авторы принимали равное участие в окончательном утверждении статьи для печати, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dobyns WB, Guerrini R, Leventer RJ. Malformations of Cortical Development. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editors. *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice*. 5. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2012. pp. 202–231.
2. Forman MS, Squier W, Dobyns WB, Golden JA. Genotypically defined lissencephalies show distinct pathologies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64:847–857.
3. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*. 2005;65:1873–1887. doi: 10.1212/01.wnl.0000183747.05269.2d]
4. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development, update 2001. *Neurology*. 2001;57:2168–2178. doi: 10.1212/wnl.57.12.2168
5. Di Donato N, Chiari S, Mirzaa GM, Aldinger K, Parrini E, Olds C, Barkovich AJ, Guerrini R, Dobyns WB. Lissencephaly: Expanded imaging and clinical classification. *Am J Med Genet A*. 2017 Jun;173(6):1473–1488. doi: 10.1002/ajmg.a.38245. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28440899; PMCID: PMC5526446
6. Stratton RF, Dobyns WB, Airhart SD, Ledbetter DH. New chromosomal syndrome: Miller-Dieker syndrome and monosomy 17p13. *Hum Genet*. 1984;67(2):193–200. doi: 10.1007/BF00273000. PMID: 6745939
7. Abdollahi MR, Morrison E, Sirey T, Molnar Z, Hayward BE, Carr IM, Springell K, Woods CG, Ahmed M, Hattingh L, Corry P, Pilz DT, Stoodley N, Crow Y, Taylor GR, Bonthron DT, Sheridan E. Mutation of the variant alpha-tubulin TUBA8 results in polymicrogyria with optic nerve hypoplasia. *Am J Hum Genet*. 2009;85:737–744. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.10.007
8. Boycott KM, Bonnemant C, Herz J, Neuert S, Beaulieu C, Scott JN, Venkatasubramanian A, Parboosingh JS. Mutations in VLDLR as a cause for autosomal recessive cerebellar ataxia with mental retardation (dysequilibrium syndrome). *J Child Neurol*. 2009 Oct;24(10):1310–5. doi: 10.1177/0883073809332696. Epub 2009 Mar 30. PMID: 19332571; PMCID: PMC2849979
9. Breuss M, Heng JI, Poirier K, Tian G, Jaglin XH, Qu Z, Braun A, Gstrein T, Ngo L, Haas M, Bahi-Buisson N, Moutard ML, Passemard S, Verloes A, Gressens P, Xie Y, Robson KJ, Rani DS, Thangaraj K, Clausen T, Chelly J, Cowan NJ, Keays DA. Mutations in the β -tubulin gene TUBB5 cause microcephaly with structural brain abnormalities. *Cell Rep*. 2012 Dec 27;2(6):1554–62. doi: 10.1016/j.celrep.2012.11.017. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23246003; PMCID: PMC3595605.
10. Di Donato N, Jean YY, Maga AM, Krewson BD, Shupp AB, Avrutsky MI, Roy A, Collins S, Olds C, Willert RA, Czaja AM, Johnson R, Stover JA, Gottlieb S, Bartholdi D, Rauch A, Goldstein A, Boyd-Kyle V, Aldinger KA, Mirzaa GM, Nissen A, Brigatti KW, Puffenberger EG, Millen KJ, Strauss KA, Dobyns WB, Troy CM, Jinks RN. Mutations in CRADD Result in Reduced Caspase-2-Mediated Neuronal Apoptosis and Cause Megalencephaly with a Rare Lissencephaly Variant. *Am J Hum Genet*. 2016 Nov 3;99(5):1117–1129. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.09.010. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27773430; PMCID: PMC5097945
11. Gleeson JG, Allen KM, Fox JW, Lamperti ED, Berkovic S, Scheffer I, Cooper EC, Dobyns WB, Minnerath SR, Ross ME, Walsh CA. Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell*. 1998 Jan 9;92(1):63–72. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80899-5. PMID: 9489700
12. Riviere JB, van Bon BW, Hoischen A, Kholmanskikh SS, O'Roak BJ, Gilissen C, Gijzen S, Sullivan CT, Christian SL, Abdul-Rahman OA, Atkin JF, Chassaing N, Drouin-Garraud V, Fry AE, Fryns JP, Gripp KW, Kempers M, Kleefstra T, Mancini GM, Nowaczyk MJ, van Ravenswaaij-Arts CM, Roscioli T, Marble M, Rosenfeld JA, Siu VM, de Vries BB, Shendure J, Verloes A, Veltman JA, Brunner HG, Ross ME, Pilz DT, Dobyns WB. De novo mutations in the actin genes ACTB and ACTG1 cause Baraitser-Winter syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(4):440–444. S441–442. doi: 10.1038/ng.1091. PMID: 22366783 PMCID: PMC3677859
13. Willemsen MH, Vissers LE, Willemsen MA, van Bon BW, Kroes T, de Ligt J, de Vries BB, Schoots J, Lugtenberg D, Hamel BC, van Bokhoven H, Brunner HG, Veltman JA, Kleefstra T. Mutations in DYNC1H1 cause severe intellectual disability with neuronal migration defects. *J Med Genet*. 2012;49(3):179–183. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100542. PMID: 22368300
14. Kolbjør S, Martin DA, Pettersson M, Dahlin M, Anderlid BM. Lissencephaly in an epilepsy cohort: Molecular, radiological and clinical aspects. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 Jan;30:71–81. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.12.011. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33453472
15. Romaniello R, Arrigoni F, Fry AE, Bassi MT, Rees MI, Borgatti R, Pilz DT, Cushion TD. Tubulin genes and malformations of cortical development. *Eur J Med Genet*. 2018 Dec;61(12):744–754. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.07.012. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30016746.
16. Haverfield EV, Whited AJ, Petras KS, Dobyns WB, Das S. Intragenic deletions and duplications of the LIS1 and DCX genes: a major disease-causing mechanism in lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Eur J Hum Genet*. 2009 Jul;17(7):911–8. doi: 10.1038/ejhg.2008.213. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19050731; PMCID: PMC2986498
17. NIH, National Library of Medicine, Medlineplus, DCX gene, 2018 Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/dcx/#conditions>
18. Koenig M, Dobyns WB, Di Donato N. Lissencephaly: Update on diagnostics and clinical management. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 Nov;35:147–152. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.09.013. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34731701
19. Herbst SM, Proepper CR, Geis T, Borggraefe I, Hahn A, Debus O, Haeussler M, von Gersdorff G, Kurlmann G, Ensslen M, Beaud N, Budde J, Gilbert M, Heimring R, Morgner R, Philippi H, Ross S, Strobl-Wildemann G, Muelleder K, Vosschulte P, Morris-Rosendahl DJ, Schuierer G, Hehr U. LIS1-associated classic lissencephaly: A retrospective, multicenter survey of the epileptogenic phenotype and response to antiepileptic drugs. *Brain Dev*. 2016 Apr;38(4):399–406. doi: 10.1016/j.braindev.2015.10.001. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26494205
20. Kolbjør S, Martin DA, Pettersson M, Dahlin M, Anderlid BM. Lissencephaly in an epilepsy cohort: Molecular, radiological and clinical aspects. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 Jan;30:71–81. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.12.011. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33453472

Сведения об авторах:

Рахымжанова Диана Валиханкызы – резидент 2 года кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: rakhymzhanova.diana@bk.ru,

Омарова Айнура Айбековна – резидент 2 года кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: kulusheva.97@mail.ru,

Бауыржанкызы Акнур – резидент 2 года кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, abmed95@mail.ru

Шарметова Камила Канаткызы – резидент 2 года кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: sharmetova.k@gmail.com,

Айткулова Айттолкын Сериккызы – резидент 2 года кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: aitolkin_96@mail.ru,

Куандык Махаббат Сагындыккызы – резидент 2 года кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: dzm_kz@mail.ru,

Идрисова Жаннат Рустемовна – доктор мед. наук, профессор кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: idrissova.zhannat@yandex.kz.