

# Агенезия мозолистого тела, ассоциированная с наследственными синдромами

О.А. Милованова<sup>1,2</sup>, Т.Ю. Тараканова<sup>1</sup>, Ю.Б. Проничева<sup>1</sup>, Л.П. Катасонова<sup>2</sup>, С.Х. Биче-Оол<sup>2</sup>, Т.Э. Ворожбиева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения Правительства Москвы, Москва, Россия

*Агенезия мозолистого тела (АМТ) обнаруживается при церебральных дисгенезиях, ассоциированных с различными наследственными синдромами. Она традиционно подразделяется на тотальную (отсутствуют комиссуральные волокна) и парциальную (агенезия ростральных и каудальных отделов мозолистого тела). АМТ может встречаться изолированно или в сочетании с другими пороками развития головного мозга. Изолированные нарушения мозолистого тела клинически могут не проявляться, что значительно затрудняет своевременную диагностику данной патологии. Наличие АМТ может быть подтверждено данными различных методов нейровизуализации, включая пренатальное ультразвуковое исследование головного мозга. В настоящей статье приведены два собственных клинических наблюдения пациентов с АМТ, ассоциированной с наследственными синдромами. В одном случае имело место относительно благоприятное течение заболевания, в другом – описана тяжелая младенческая форма с летальным исходом, с представлением детальных данных аутопсии и морфологического исследования мозга. Особое внимание уделено вопросам анализа клинических фенотипов, прижизненной и постмортальной диагностике болезни.*

**Ключевые слова:** агенезия, мозолистое тело, клиническая манифестация, наследственные синдромы.

**Для цитирования:** Милованова О.А., Тараканова Т.Ю., Проничева Ю.Б. и др. Агенезия мозолистого тела, ассоциированная с наследственными синдромами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 66–71.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.9

## Aggenesis of the corpus callosum associated with hereditary syndromes

Ol'ga A. Milovanova<sup>1,2</sup>, Tat'yana Yu. Tarakanova<sup>1</sup>, Yuliya B. Pronicheva<sup>1</sup>, Lyubov' P. Katasonova<sup>2</sup>,  
Salbakay Kh. Biche-Ool<sup>2</sup>, Tat'yana E. Vorozhbieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Tushino Children's City Hospital, Moscow, Russia

*Aggenesis of the corpus callosum (ACC) is detected in patients with cerebral dysgenesis associated with various hereditary syndromes. It is conventionally subdivided into total (the absence of commissural fibers) and partial (agenesis of the rostral and caudal areas of the corpus callosum) ACC. The disorder can either be individual or associated with other developmental brain malformations. Isolated pathologies of the corpus callosum can be clinically occult, thus significantly impeding diagnosis of this pathology. ACC can be verified using various neuroimaging data, including fetal brain ultrasonography. In this study, we report two cases of patients with ACC associated with hereditary syndromes from our own clinical experience. In one case, the course of the disease was relatively favorable. The severe infantile form with fatal outcome is reported in the second case. The detailed autopsy data and results of morphological examination of the brain are presented. Special attention is paid to the issues associated with analysis of clinical phenotypes, as well as lifetime and postmortem diagnosis of the disease.*

**Keywords:** aggenesis, corpus callosum, clinical manifestation, hereditary syndromes.

**For citation:** Milovanova O.A., Tarakanova T.Yu., Pronicheva Yu.B. et al. [Aggenesis of the corpus callosum associated with hereditary syndromes]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(2): 66–71. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.9

### Введение

Мозолистое тело (МТ) является самой крупной комиссуральной спайкой мозга. Агенезия мозолистого тела (АМТ) — хорошо известная церебральная аномалия развития — представляет собой отсутствие соединения между двумя полушариями мозга. В настоящее время верифицируют

тотальную АМТ (отсутствуют комиссуральные волокна) и парциальную АМТ (агенезия ростральных и каудальных отделов МТ). В современной медицинской литературе парциальную АМТ нередко называют дисгенезией МТ, однако корректнее использовать термин «парциальная агенезия МТ» [1].

В связи с отсутствием достоверной информации о распространенности АМТ довольно сложно установить истинную частоту встречаемости наследственных синдромов (НС), сопровождающихся формированием АМТ. Диагностика затрудняется неспецифичностью клинических симптомов на ранних стадиях заболевания и наличием атипичных форм заболевания. Частота АМТ составляет 0,3–0,7% в общей популяции и 2–3% среди инвалидов с умственной отсталостью [1, 2]. АМТ может встречаться при НС с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или X-сцепленным типами наследования [3, 4]. С. Schell-Арасик и соавт. [3] описали АМТ у 29% пациентов с установленной генетической патологией. Существует большое разнообразие НС, ассоциированных с АМТ, включая формы с точковыми мутациями в редких генах [5, 6], сложные цитогенетические синдромы [7], митохондриальные болезни [8]. АМТ описана при наследственных метаболических заболеваниях [9], болезни Гентингтона [10] и других наследственных синдромах [11].

Большинство НС, ассоциированных с АМТ, являются мультисистемными. Неврологические проявления у пациентов с АМТ, обусловлены преимущественно сопутствующей церебральной патологией, случаи изолированной патологии практически бессимптомны. В случаях сочетанного поражения АМТ приблизительно в 35–40% обнаружены двигательные нарушения [12]. По мнению S. Santo [13], задержка психомоторного развития у детей раннего возраста с АМТ составляет около 25–30%. Среди пароксизмальных неврологических проявлений у детей первого года жизни доминируют младенческие судороги [14]. М. Bedeschi и соавт. [15] исследовали 63 случая АМТ в сочетании с неврологическими расстройствами (умственная отсталость различной степени и эпилепсия), среди которых у 33% пациентов был подтвержден НС.

КТ/МРТ-признаки АМТ включают: наличие межполушарной кисты, смещение вверх расширенного III желудочка и специфические изменения формы тел боковых желудочков – так называемый симптом «ухвата» [16]. Пренатальная МРТ наиболее достоверно подтверждает наличие АМТ плода [17], постнатальная МРТ обладает преимуществом в дифференциации сопутствующих врожденных церебральных аномалий развития [18].

Специфическое лечение АМТ отсутствует. При наличии у пациентов эпилептических приступов коррекция судорожной активности не отличается от таковой у пациентов с эпилепсией без АМТ [18].

Прогноз АМТ зависит от наличия или отсутствия сопутствующей церебральной патологии и связанных с ней пороков развития [12, 19]. В странах, в которых законодательство допускает прерывание беременности после 20-й нед гестации, прогноз неврологического исхода у пациентов с АМТ может играть определяющую роль в решении вопроса о продолжении или прерывании беременности.

В связи со сложностью диагностики сочетанного поражения МТ, представляется целесообразным представить описание двух пациентов, находившихся под нашим наблюдением.

### Клинические описания

**Пациент И.**, 3 года 8 мес, наблюдается с задержкой психического, речевого и моторного развития.

**Анамнез жизни и заболевания.** Мальчик родился от 3-й беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре, ОРВИ во II триместре, задержкой внутриутробного развития в III триместре. Роды у матери 2-е срочные, на 36-й неделе гестации. Оценка по шкале Апгар – 7/7 баллов, масса тела при рождении – 2050 г, длина – 47 см, окружность головы – 34,0 см. В периоде ранней адаптации состояние ребенка ближе к тяжелому за счет церебральной ишемии 1-й степени (синдром угнетения ЦНС), дыхательной недостаточности. По состоянию здоровья ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где находился в течение 1-й нед жизни, далее переведен в отделение для новорожденных (1-й мес жизни), получал нейрометаболическую и сосудистую терапию в возрастных дозировках, был выписан домой с улучшением. На первом году жизни мальчик развивался с задержкой моторного, психического и речевого развития средней степени. Получал повторные курсы восстановительного лечения (пантогам – 2 г/сут, гаммалон – 2 г/сут), общеукрепляющий массаж, ЛФК, терапию по методике Войта, физиотерапевтические мероприятия (озокеритовые аппликации и др).

**Объективно:** кожные покровы чистые, мальчик пониженного питания. Форма черепа гидроцефальная. Зубы: 8/8. Глубоко посаженные глаза, оттопыренные уши, короткая шея, крыловидные складки на шее. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, систолический шум прослушивается над всей областью сердца. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу.

**Неврологический статус.** В сознании, глазные щели равные, зрачки округлой формы средней величины, равные, альтернирующее сходящееся косоглазие, фотореакции живые, лицо симметрично, бульбарных нарушений нет. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы симметричные, средней живости. Моторные навыки: самостоятельно сидит, ползает на четвереньках, ходит самостоятельно с поддержкой за одну руку. Оценка глобальных моторных функций по шкале R. Palisano (GMFCS): 1-й уровень. Высшие мозговые функции: ребенку доступно понимание простых инструкций и ситуативных вопросов. Нарушены восприятие, интерпретация и логическая последовательность сюжетных картинок; нарушены регуляторные и динамические компоненты игровой деятельности. В речевой сфере отсутствует понимание развернутых высказываний, сложных грамматических конструкций. Собственная речь представлена отдельными простыми словами, фразовая речь не сформирована. Оценка психоречевого развития по шкале И.А. Скворцова – 70 баллов, что соответствует средней степени когнитивных расстройств.

### Данные инструментальных и лабораторных методов обследования

**Нейросонография:** в коронарной плоскости определяются широко расположенные передние рога боковых желудочков, наружный край их вогнут, полость прозрачной перегородки не визуализируется. В сагиттальной плоскости: мозолистое тело не визуализируется, отмечается веерообразное отхождение борозд. Заключение: тотальная агенезия мозолистого тела.

**Эхокардиография:** врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки).

**УЗИ внутренних органов:** аномалия формы и увеличение размеров желчного пузыря. Ротация правой почки.

**Консультация окулиста:** миопический астигматизм, поражение зрительных проводящих путей с обеих сторон.

**ЭЭГ в состоянии бодрствования в динамике:** (в возрасте 10 мес и 3 года): на фоне задержки формирования корковых ритмов типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано.

**Рентгенография коленных суставов, кистей (1 год 11 мес):** остеопороз. Костный возраст 12 мес.

**Цитогенетическое обследование (Медико-генетический научный центр):** кариотип 46XYdub (8)(p23.1p21.3). Заключение: хромосомный синдром, частичная трисомия 8p.

**Клинический диагноз:** Хромосомная болезнь (частичная трисомия 8p). Врожденный порок развития головного мозга: тотальная агенезия мозолистого тела. Детский церебральный паралич: атонически-астатическая форма. Двигательные нарушения по шкале GMFCS 1-го уровня. Общее недоразвитие речи I–II степени. Дефект межжелудочковой перегородки.

**Пациентка Е.,** 35-е сут жизни.

**Анамнез жизни и заболевания:** девочка родилась от первой беременности, протекавшей в I триместре на фоне угрозы прерывания, в III триместре выявлена задержка внутриутробного развития. Роды 1-е преждевременные, на 34–35-й неделе беременности в тазовом предлежании; оценка по шкале Апгар 5/5 баллов, масса тела при рождении – 1570 г, длина – 42 см, окружность головы – 33 см. При рождении состояние ребенка расценено как крайне тяжелое (церебральная ишемия II–III степени, синдром угнетения ЦНС, дыхательная недостаточность II–III степени, первичный иммунодефицит). По состоянию здоровья на 3-е сут жизни ребенок переведен в ОРИТ, где был подключен к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

**Объективно:** состояние тяжелое, девочка подключена к аппарату ИВЛ в режиме ВІРАР. Питание зондовое. Фенотипические особенности: полная двусторонняя расщелина верхней губы и твердого неба, крылья носа деформированы, носовой ход и хрящевая пластинка справа не сформированы, низкорасположенные ушные раковины, с двух сторон козелок и противокозелок практически не сформированы. Кожные покровы бледной окраски с сероватым оттенком, видимые слизистые чистые, влажные, бледно-розовые, язык обложен белым налетом. Мраморность конечностей, туловища, дистальный акроцианоз, тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 120–140 в мин. В легких дыхание ослабленное, проводится во все отделы. Живот умеренно увеличен в размерах, с трудом доступен пальпации. Печень: увеличена в размерах, плотной консистенции, нижний край выступает из-под реберной дуги на 3 см. Селезенка: не увеличена в размерах.

**Неврологический статус:** уровень сознания – медикаментозная седация. Менингеальных симптомов нет, глазные яблоки по средней линии, фотореакции вялые, снижена спонтанная двигательная активность, диффузная мышечная гипотония, сухожильные и периостальные рефлексы

вызываются с трудом. Безусловные рефлексы периода новорожденности не вызываются. Высшие мозговые функции по тяжести состояния оценить не представлялось возможным.

Ухудшение состояния ребенка произошло на 31-е сут жизни. Отмечалось нарастание признаков дыхательной недостаточности (акроцианоз), снижение сатурации гемоглобина кислородом до 81%, развитие отеочного (асцит) и интоксикационного (лихорадка, нарушение микроциркуляции) синдромов, появилась брадикардия.

**Посев из зева на микрофлору (13-е сут жизни):** выявлены *Klebsiela pneumoniae* 10<sup>6</sup>, *Acinetobacter aumanii* 10<sup>6</sup> – полирезистентная. **Посев крови:** выделены дрожжевые грибы рода *Candida*.

**Рентгенография органов грудной клетки (в динамике):** признаки полисегментарной пневмонии в верхней доле легкого справа.

**Нейросонография:** парциальная АМТ, перивентрикулярный отек.

**Цитогенетическое исследование:** 46XX, Del(7)(q32): терминальная делеция длинного плеча 7-й хромосомы.

**Общий анализ крови:** количество лейкоцитов уменьшилось с исходного 21×10<sup>9</sup>/л до 7,8×10<sup>9</sup>/л на 31-е сут (норма 6,5–13,8×10<sup>9</sup>/л), тромбоцитов – с 129×10<sup>9</sup>/л до 83×10<sup>9</sup>/л (норма 180–400×10<sup>9</sup>/л).

**В биохимическом анализе крови:** уровень С-реактивного белка повысился до 20 мг, гипопроteinемия с уменьшением количества альбуминов.

**Общий анализ мочи:** выявлены почкующиеся дрожжевые грибы рода *Candida*.

**Клинический диагноз:** Врожденная генерализованная инфекция бактериально-грибковой этиологии. Очаговая сливная двусторонняя пневмония гнойно-грибковой этиологии. Парциальная агенезия мозолистого тела. Врожденная двусторонняя расщелина верхней губы и твердого неба. Бронхолегочная дисплазия. Малые аномалии развития сердца. Открытое овальное окно. Гиподисплазия тимуса. Подковообразная почка. Недоношенность 34–35 недель.

Для введения пациентке лекарственных препаратов использовался сосудистый катетер, установленный в правую подключичную вену. Пациентка получала: антибиотики (цефтриаксон, меропенем, ванкомицин), инфузионную терапию (растворы глюкозы, аминовена, интралипид и др.), кортикостероиды (дексаметазон), гемостатическую терапию (переливание эритроцитарной массы, введение дицинона, гепарина), противогрибковую терапию (флюконазол) в возрастных дозировках.

Несмотря на проведение интенсивной терапии, у пациентки развились необратимые нарушения в головном мозге и нарушения витальных функций, повлекшие за собой смерть.

**Макроскопия головного мозга.** Головной мозг плохо сохраняет форму на столе, без дифференцировки на белое и се-



**Рис. 1.** Макропрепарат головного мозга пациентки Е. в возрасте 1-го месяца 3-х суток жизни, с множественными врожденными пороками развития, парциальной атрофией мозолистого тела (АМТ). Стрелкой показана парциальная АМТ (цветную версию см. на обложке)

**Fig. 1.** A gross specimen of the brain from female patient E. aged 1 month and 3 days, with multiple congenital developmental malformations and partial atrophy of the corpus callosum (ACC). Partial ACC is shown with an arrow (see color version on the cover)

рое вещество, в затылочной доле левого полушария имеется крупноочаговое субэпендимарно-паренхиматозное кровоизлияние неправильной формы, с нечеткими границами, темно-красного цвета, размером 6,5×5,8×5,6 см с перифокальным размягчением вещества головного мозга. Отмечаются мелкоочаговые и точечные кровоизлияния в мягкую мозговую оболочку в теменной области левого полушария. Мозолистое тело уменьшено в передне-заднем размере, шириной 1,5 см, толщиной 0,3–0,4 см; мозжечок правильной формы, продолговатый мозг обычного строения, сосудистые сплетения полнокровные (рис. 1).

**Органы кровообращения.** Сердце: размеры 4,8×3,2×2,7 см; эпикард и перикард тонкие, гладкие, блестящие; консистенция сердечной мышцы мягко-эластичная. Миокард синюшно-красного цвета. В полостях сердца содержится жидкая темная кровь. Толщина миокарда правого желудочка 0,3 см, левого – 0,6 см. Эндокард гладкий, блестящий, прозрачный. Эндокард правого и левого предсердий с участками перламутрового цвета. Очаговые субэпикардальные кровоизлияния в правом и левом желудочках. В обоих желудочках отмечаются поперечные идущие аномальные хордальные нити, в правом желудочке имеется частично расщепленная сосочковая мышца. Створки трехстворчатого и двустворчатого клапанов гладкие, блестящие, прозрачные. Овальное окно открыто, диаметром 0,4 см, артериальный проток закрыт. Периметр легочного ствола – 2,4 см, аорты над клапанами – 1,6 см, перед плечеголовным стволом – 1,6 см, в восходящем отделе – 1,5 см, на уровне диафрагмы – 1,3 см, брюшного отдела – 1,2 см. Магистральные сосуды с бледно-желтой интимой.

**Органы мочеполовой системы.** Имеется единственная подковообразная почка размерами 7,0×4,2×1,1 см, с наличием перешейка, соединяющего нижний полюс почки, шириной 2,0 см; поверхность дольчатая, вид на разрезе с четкой

дифференцировкой коркового и мозгового вещества, корковое вещество серовато-розового цвета, пирамиды серо-красного цвета, обращает на себя внимание ярко-желтое окрашивание сосочков пирамид. Слизистая оболочка лоханок серовато-розовая, тусклая, в просвете содержится ярко-желтая моча. Мочеточники в виде узких тяжей, сформированы с обеих сторон, диаметром 0,2–0,4 см, мочевой пузырь содержит небольшое количество ярко-желтой мочи, складчатость сохранена.

**Патологоанатомический диагноз.** Отек головного мозга. Очаговая сливная двусторонняя пневмония, двусторонний гидрогемоторакс, фибринозный плеврит, асцит. Фибринозный перитонит, острый гепатит. Множественные врожденные пороки развития. Парциальная агенезия мозолистого тела. Врожденная двусторонняя расщелина верхней губы и твердого неба. Мальформация сосудов головного мозга. Гиподисплазия тимуса (дефицит массы – 87,3%). Редукция фолликулов селезенки. Обеднение периферических лимфатических узлов. Бронхолегочная дисплазия (фиброз межальвеолярных перегородок). Малые аномалии развития сердца. Открытое овальное окно (диаметром 0,4 см). Подковообразная почка с наличием многочисленных клубочковых и канальцевых кист.

## Обсуждение

АМТ, ассоциированная с моногенными и хромосомными синдромами, сложными хромосомными aberrациями, является достаточно редкой патологией. Истинная (первичная) АМТ представляет собой врожденный порок развития мозга и формируется до 12–16-й нед гестации [13]. В обоих наших наблюдениях верифицирована истинная АМТ, связанная с хромосомными aberrациями. В первом случае выявлена частичная трисомия 8p, сочетающаяся с АМТ, во втором – парциальная моносомия (терминальная делеция) длинного плеча 7-й хромосомы, сочетающаяся с парциальной АМТ.

В описанных наблюдениях внутриутробная инфекция (цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, краснуха и др.) отсутствовала, обе беременности протекали на фоне угрозы прерывания, задержки внутриутробного развития плода. Однако уточнить неблагоприятный фактор, способствующий появлению АМТ, не удалось, что нередко отмечается и в зарубежных исследованиях. Риск врожденной инфекции в этиологии АМТ является невысоким [13]. Роды в двух наблюдениях были преждевременными; оба ребенка родились недоношенными, с внутриутробной гипотрофией I–II степени и низкой оценкой по шкале Апгар, что привело к дальнейшей задержке формирования моторных навыков и высших корковых функций.

При неврологическом обследовании в 1-м наблюдении обнаружены минимальные двигательные нарушения по шкале глобальных моторных функций, общее недоразвитие речи I–II степени, что подразумевает относительно благоприятное течение заболевания. Напротив, во 2-м наблюдении в позднем неонатальном периоде у больной девочки на фоне врожденного дефицита иммунной системы развилась генерализованная инфекция бактериально-грибковой этиологии. В дальнейшем на неблагоприятное течение заболевания, по-видимому, повлияла полиорганная недостаточность, произошел разрыв сосудистой мальформации затылочной доли левого полушария мозга, позже сформир-

ровался отек головного мозга. Тяжесть церебральной и соматической патологии оказалась несовместимой с жизнью.

В первом случае инструментальное обследование подтвердило наличие тотальной АМТ (данные нейросонографии), а при эхокардиографии был выявлен врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки); во втором наблюдении парциальная АМТ была верифицирована прижизненно и постмортально. Кроме того, во втором наблюдении постмортально дополнительно были обнаружены мальформация сосудов головного мозга, гипо/дисплазия тимуса, редукция фолликулов селезенки, обеднение периферических лимфатических узлов, бронхолегочная дисплазия, малые аномалии развития сердца (открытое овальное

окно), единственная подковообразная почка с наличием немногочисленных клубочковых и канальцевых кист.

Таким образом, яркой особенностью описанных наблюдений явилось сочетание соматической и церебральной патологии, входящей в дизэмбриогенетические синдромы, включая аномалии развития головного мозга и множественные дополнительные пороки развития (полиорганная патология). Подтверждена прямая зависимость между распространенностью врожденной патологии и тяжестью течения и прогноза заболевания.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflicts of interest.*

## Список литературы

1. Stevenson R.E., Hall J.G. Human Malformations and Related Anomalies. NY: Oxford University Press, 2006.
2. Volpe P., Paladini D., Resta M. et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 509–516. PMID: 16619387 DOI: 10.1002/uog.2774.
3. Schell-Apacic C.C., Wagner K., Bihler M. et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *Am J Med Genet.* 2008; 146A: 2501–2511. PMID: 18792984 DOI: 10.1002/ajmg.a.32476.
4. Richards L.J., Plachez C., Ren T. Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clin Genet.* 2004; 66: 276–289. PMID:15355427 DOI: 10.1111/j.1399-0004.2004.00354.x.
5. Mitchel T.N., Free S.L., Williamson K.A. et al. Polymicrogyria and absence of pineal gland due to PAX6 mutation. *Ann Neurol.* 2003; 53: 658–663. PMID: 12731001 DOI: 10.1002/ana.10576.
6. Kato M., Das S., Petras K. et al. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2004; 23(2): 147–159. PMID: 14722918 DOI: 10.1002/humu.10310.
7. Dobyns W.B. Absence makes the search grow longer. *Am J Hum Genet.* 1996; 58: 7–16. PMID: 8554070.
8. Скворцов И. А. Неврология развития: руководство для врачей. М.: Литтерра, 2008. 200 с.
9. Dobyns W.B. Agenesis of the corpus callosum and gyral malformations are frequent manifestations of non-ketotic hyperglycinemia. *Neurology.* 1989; 39: 817–820. PMID: 2786166.
10. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Устюжина М.К. и др. Агенезия мозолистого тела у пациента с хореей Гентингтона. Атмосфера. Нервные болезни. 2006; 4: 35–39.
11. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н., Никольская Н.Н. Моногенные наследственные болезни центральной нервной системы. В кн.: Наследственные болезни нервной системы. М.: Медицина, 1998: 9–104.
12. Goodyear P.W.A., Bannister C.M., Russel S. et al. Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus callosum. *Fetal Diagn Ther.* 2001; 16: 139–145. PMID: 11316928 DOI:53898.
13. Santo S., Antonio F., Homfray T. et al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40: 513–521. PMID: 23024003 DOI: 10.1002/uog.12315.
14. Lacey D.J. Agenesis of the corpus callosum: clinical features in 40 children. *Am J Dis Child.* 1985; 139: 953–955. PMID: 4036933.
15. Bedeschi M.F., Bonaglia M.C., Grasso R. et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol.* 2006; 34: 186–193. PMID: 16504787 DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.008.
16. Милованова О.А., Алиханов А.А., Тамбиев И.Е., Тараканова Т.Ю. Современная диагностика агенезии мозолистого тела у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 1: 63–66. DOI: 10.17116/jnevro20171171163-66.
17. Rapp B., Perrotin F., Marret H. et al. Value of fetal cerebral magnetic resonance imaging for the prenatal diagnosis and prognosis of corpus callosum agenesis. *J Gynecol Obstet Biol. Reprod.* 2002; 31: 173–182. PMID: 12016416.
18. Милованова О.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Пороки развития мозолистого тела. Клинические и нейровизуализационные проявления. Учебное пособие. М.: Медиа Сфера, 2015. 104 с.
19. Visentin A., Pilu G., Falco P. et al. The transfrontal view: a new approach to the visualization of the fetal midline cerebral structures. *J Ultrasound Med.* 2001; 20: 329–333. PMID: 11316310.

## References

1. Stevenson R.E., Hall J.G. Human Malformations and Related Anomalies. New York: Oxford University Press, 2006.
2. Volpe P., Paladini D., Resta M. et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 509–516. PMID: 16619387 DOI: 10.1002/uog.2774.
3. Schell-Apacic C.C., Wagner K., Bihler M. et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *Am J Med Genet.* 2008; 146A: 2501–2511. PMID: 18792984 DOI: 10.1002/ajmg.a.32476.
4. Richards L.J., Plachez C., Ren T. Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clin Genet.* 2004; 66: 276–289. PMID:15355427 DOI: 10.1111/j.1399-0004.2004.00354.x.
5. Mitchel T.N., Free S.L., Williamson K.A. et al. Polymicrogyria and absence of pineal gland due to PAX6 mutation. *Ann Neurol.* 2003; 53: 658–663. PMID: 12731001 DOI: 10.1002/ana.10576.
6. Kato M., Das S., Petras K. et al. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2004; 23(2): 147–159. PMID: 14722918 DOI: 10.1002/humu.10310.
7. Dobyns W.B. Absence makes the search grow longer. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 58: 7–16. PMID: 8554070.
8. Skvortsov I.A. Nеврология razvitiya: rukovodstvo dlya vrachej. [Neurology of development: guide for doctors]. Moscow: Litterra. 2008. 200p. (In Russ.)
9. Dobyns W.B. Agenesis of the corpus callosum and gyral malformations are frequent manifestations of non-ketotic hyperglycinemia. *Neurology.* 1989; 39: 817–820. PMID: 2786166.
10. Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N., Ustyuzhina M.K. et al. [Agenesis of the corpus callosum in a patient with Huntington's chorea.] *Atmosfera. Nervnye bolezni.* 2006; 4: 35–39. (in Russ.)
11. Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D., Illarioshkin S.N., Nikolskaia N.N. [Monogenic hereditary diseases of the central nervous system] In: *Nasledstvennyye bolezni nervnoy sistemy. [Hereditary diseases of the nervous system].* Moscow: Meditsina. 1998: 9–104. (in Russ.)
12. Goodyear P.W.A., Bannister C.M., Russel S. et al. Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus callosum. *Fetal Diagn Ther.* 2001; 16: 139–145. PMID: 11316928 DOI:53898.
13. Santo S., Antonio F., Homfray T. et al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40: 513–521. PMID: 23024003 DOI: 10.1002/uog.12315.
14. Lacey D.J. Agenesis of the corpus callosum: clinical features in 40 children. *Am J Dis Child.* 1985; 139: 953–955. PMID: 4036933.
15. Bedeschi M.F., Bonaglia M.C., Grasso R. et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol.* 2006; 34: 186–193. PMID: 16504787 DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.008.
16. Milovanova O.A., Alikhanov A.A., Tambiev I.E. et al. [Modern diagnostics of agenesis of corpus callosum in children]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova.* 2017; 1: 63–66 DOI: 10.17116/jnevro20171171163-66 (in Russ.)
17. Rapp B., Perrotin F., Marret H. et al. Value of fetal cerebral magnetic resonance imaging for the prenatal diagnosis and prognosis of corpus callosum agenesis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2002; 31: 173–182. PMID: 12016416.
18. Milovanova O.A., Kononov R.N., Illarioshkin S.N. Poroki razvitiya mozolistogo tela. *Klinicheskie i neyrovizualizatsionnye proyavleniya. [Malformations of the corpus callosum. Clinical and neuroimaging features].* Moscow: Media Sfera, 2015. 104p. (in Russ.)
19. Visentin A., Pilu G., Falco P. et al. The transfrontal view: a new approach to the visualization of the fetal midline cerebral structures. *J Ultrasound Med.* 2001; 20(4): 329–33. PMID: 11316310.

**Информация об авторах:** Милованова Ольга Андреевна – д.м.н., проф. кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. E-mail: milovanova\_olga@yahoo.com;  
Тараканова Т.Ю. – врач-невролог, асп. каф. неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия;  
Проницева Ю.Б. – врач-невролог, асп. каф. неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия;  
Катасонова Л.П. – к.м.н., врач высш. кат., зав. патологоанатомическим отделением ДКГБ им. З.А. Башляевой, Москва, Россия;  
Биче-Оол С.Х. – патологоанатом, ДКГБ им. З.А. Башляевой, Москва, Россия;  
Ворожбиева Т.Э. – патологоанатом ДКГБ им. З.А. Башляевой, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Ol'ga A. Milovanova, D.Sci. (Med.), Prof., Department of Child Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia. 123995, Russia, Moscow ul. Barrikadnaya, d.2/1, e-mail: milovanova\_olga@yahoo.com;  
Tat'yana Y. Tarakanova, neurologist, PhD Student, Department of Child Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;  
Yuliya B. Pronicheva, neurologist, PhD Student, Department of Child Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;  
Lyubov' P. Katasonova, PhD, Head of the Pathology Department, Tushino Children's City Hospital, Moscow, Russia;  
Salbakay Kh. Biche-Ool, pathologist, Tushino Children's City Hospital, Moscow, Russia;  
Tat'yana E. Vorozhbieva, pathologist, Tushino Children's City Hospital, Moscow, Russia.