

## Клинические случаи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Кузенкова Л.М.<sup>1</sup>, Лялина А.А.<sup>1</sup>, Зырянова О.И.<sup>1</sup>, Ярош М.А.<sup>2</sup>, Канивец И.В.<sup>1,3</sup>, Савостьянов К.В.<sup>1</sup>

### Клинический случай расстройства развития нервной системы с непроизвольными движениями из спектра GNAO1-ассоциированных заболеваний

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Нефтеюганская окружная клиническая больница имени В.И. Яцкевича, 628307, Нефтеюганск, Россия;

<sup>3</sup>Медико-генетический центр «Геномед», 107014, Москва, Россия

Расстройство развития нервной системы с непроизвольными движениями (NEDIM) (OMIM 617493) – это редкое двигательное нарушение у детей из спектра GNAO1-ассоциированных двигательных расстройств. При NEDIM нарушения движения проявляются в раннем детском возрасте, прогрессируют и приводят к инвалидности. Заболевание обусловлено патогенными гетерозиготными вариантами в гене *GNAO1* и имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Эпидемиология NEDIM в настоящий момент не установлена. Клинические симптомы обширны: от тяжёлых двигательных и когнитивных нарушений с самоповреждающим поведением и судорогами до мягкого фенотипа нарушений движения без умственной отсталости и судорог. У части пациентов развивается эпилепсия. Гиперкинетический синдром у большинства детей представлен хореей, атетозом, дистонией и баллизмом, поражающими мышцы тела, конечностей и лица. По данным МРТ у некоторых пациентов визуализируется постепенно прогрессирующая атрофия вещества головного мозга. В настоящий момент заболевание не имеет разработанных патогенетических методов терапии. Лечение симптоматическое, включает различные схемы медикаментозной терапии для снижения тяжести двигательных нарушений и судорог. Также важна организация питания пациента и профилактика вторичных осложнений нарушений движения. В зарубежных источниках описан опыт применения топирамата и тетерабеназина, а также глубокой стимуляции головного мозга (DBS), демонстрирующие хороший эффект в виде значительного ослабления частоты дистонических бурь и тяжести двигательных нарушений. В статье приведен клинический случай диагностики и лечения ребёнка с данным заболеванием, а также современные тенденции в терапии.

**Ключевые слова:** *NEDIM; GNAO1*;

**Соблюдение этических стандартов.** Все фотоматериалы публикуются с письменного согласия родителей ребёнка.

**Для цитирования:** Кузенкова Л.М., Лялина А.А., Зырянова О.И., Ярош М.А., Канивец И.В., Савостьянов К.В. Клинический случай расстройства развития нервной системы с непроизвольными движениями из спектра GNAO1-ассоциированных заболеваний. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(4): 178–184.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-4-178-184>

**Для корреспонденции:** Лялина Анастасия Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней у детей Медико-генетического центра ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ, 109507, Москва. E-mail: lialina.aa@nczd.ru

#### Участие авторов:

Кузенкова Л.М. концепция, написание текста, редактирование;  
Лялина А.А. написание текста, редактирование;  
Зырянова О.И. написание текста, редактирование;  
Ярош М.А. написание текста, редактирование;  
Савостьянов К.В. редактирование, молекулярно-генетическое исследование;  
Канивец И.В. молекулярно-генетическое исследование;  
все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.11.2022

Принята к печати 02.12.2022

Опубликована 15.01.2023.

Lyudmila M. Kuzenkova<sup>1</sup>, Anastasiya A. Lyalina<sup>1</sup>, Olga I. Zyryanova<sup>1</sup>, Mariya A. Yarosh<sup>2</sup>, Ilya V. Kanivets<sup>1,3</sup>, Kirill V. Savostyanov<sup>1</sup>

### A clinical case of a developmental disorder of the nervous system with involuntary movements associated with the spectrum of GNAO1-associated diseases

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Russian Federation;

<sup>2</sup>V.I. Yatskiv Nefteyugansk District Clinical Hospital, Russian Federation;

<sup>3</sup>Medical genetic center «Genomed», 107014, Russian Federation

Nervous Developmental Disorder with Involuntary Movements (NEDIM) (OMIM 617493) is a rare movement disorder in children on the spectrum of GNAO1-associated movement disorders. With NEDIM, movement disorders appear in early childhood, progress and lead to disability.

The disease is caused by pathogenic heterozygous variants in the GNAO1 gene and has an autosomal dominant mode of inheritance. The epidemiology of NEDIM has not yet been established. Clinical symptoms are extensive, ranging from severe motor and cognitive impairment with self-injurious behaviour and seizures to a mild phenotype of movement disorders without mental retardation and seizures. Some patients develop epilepsy. Hyperkinetic syndrome in most children is manifested with chorea, athetosis, dystonia, and ballism, affecting the muscles of the body, limbs and face. According to MRI, in some patients, gradually progressive atrophy of the brain substance is visualized. Currently, the disease has no developed pathogenetic methods of therapy. Treatment is symptomatic, including various drug regimens to reduce the severity of movement disorders and seizures. Management of nutrition of the patient and the prevention of secondary complications of movement disorders are also important. In foreign sources there is described the experience of using topiramate and tetrabenazine, as well as deep brain stimulation (DBS), which demonstrate a good effect in the form of a significant reduction in the frequency of dystonic storms and the severity of motor disorders. The article presents a clinical case of diagnosis and treatment of a child with this disease, and also current trends in therapy.

**Keywords:** *NEDIM; GNAO1; involuntary movements; hyperkinesis; chorea; ballism*

**Compliance with ethical standards.** All photographs are published with the written consent of the child's parents.

**For citation:** Kuzenkova L.M., Lyalina A.A., Zyryanova O.I., Yarosh M.A., Kanivets I.V., Savostyanov K.V. A clinical case of a disorder of the nervous system with involuntary movements associated with the spectrum of GNAO1-associated diseases. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2022; 3(4): 178-184. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-4-178-184> (In Russian)

**For correspondence:** Lyalina A.A., junior research assistant of the Laboratory of rare hereditary diseases in children of the medical genetic Center, Scientific center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences), 109507, Moscow, Russian Federation. E-mail: lialina.aa@nczd.ru

**Contributions:**

Kuzenkova L.M. concept, writing, editing the text;  
Lyalina A.A. writing, editing the text;  
Zyryanova O.I. writing, editing the text;  
Yarosh M.A. writing, editing the text;  
Savostyanov K.V. editing the text, molecular genetic examination;  
Kanivets I.V. the molecular genetic examination.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: November 11, 2022

Accepted: December 2, 2022

Published: January 15, 2023

## Введение

Расстройство развития нервной системы с непривычными движениями (NEDIM; OMIM 617493) — это редкое наследственное нарушение движения, характеризующееся задержкой темпов психомоторного развития и появлением в детском возрасте генерализованных непривычных движений. Гиперкинетический синдром у большинства пациентов представлен хореей, атетозом, дистонией и баллизмом, вовлекающими мышцы тела, конечностей, лица и даже языка. Степень тяжести двигательных расстройств широко варьирует, приводя к значительному ухудшению качества жизни пациентов и их семей. Большинство пациентов не сидят, не ходят, не формируют речь и имеют значительные сложности с приёмом пищи. Двигательные нарушения могут усугубляться специфическими триггерами: стрессом, болезнью или лихорадкой. У некоторых пациентов наблюдаются аномалии головного мозга, такие как церебральная атрофия или истончение мозолистого тела, а у части пациентов развиваются судороги и психические нарушения (самоповреждение, стереотипные движения) [1–3].

NEDIM относится к фенотипическому спектру заболеваний, обусловленных патогенными вариантами в гене *GNAO1*(OMIM 139311) расположенным в хромосомной области 16q13 [4]. Наиболее известным заболеванием данной группы является эпилептическая эн-

цефалопатия, ранняя детская, тип 17 (OMIM 615473), характеризующаяся полиморфными судорогами в раннем возрасте, сочетающимися с хороатетозом и другими двигательными расстройствами [5]. Клинические проявления внутри данной группы очень разнообразны и во многом пересекаются, что приводит к затруднениям при дифференциальной диагностике.

Эпидемиология NEDIM в настоящий момент не установлена. В литературе имеется описание нескольких групп пациентов с установленным изначально расстройством движения, а также пациентов с ранней детской эпилепсией с двигательными нарушениями, синдромом Отахара и хороатетозом, диагноз которым был подтверждён в результате молекулярно-генетических исследований [1, 2, 4, 6, 7]. Нуклеотидные варианты в гене *GNAO1*, выявленные среди этих пациентов без судорог, позже позволили расценить заболевание как *GNAO1*-ассоциированное двигательное расстройство [3, 4, 8].

Патофизиология двигательных нарушений и эпилепсии в данной группе заболеваний до конца не изучена. Предполагается, что нарушение модуляции или передачи трансмембранных сигнала, пресинаптические аутоингибирующие эффекты и изменения возбудимости нейронов играют ключевую роль в реализации заболевания [9, 10]. Ген *GNAO1* кодирует подкласс (Gαo) субъединицы Gα гетеротримерных гуаниновых нуклеотидсвязывающих белков и высоко экспресси-

руется в головном мозге, принимая участие в регуляции возбудимости нейронов и нейротрансмиссии. Изменения нуклеотидной последовательности в гене GNAO1, наряду с мутациями в других генах, кодирующих субъединицу G-белка (GNAL), аденилциклазу (ADCY5), циклическую нуклеотидфосфодиэстеразу (PDE10A) и связанный с G-белком рецептор (GPCR), предположительно, нарушают пути G-белок–циклический аденоzinмонофосфат, что является ключевым фактором в развитии дистонии и хореи [5, 11].

Возраст дебюта заболевания, по данным различных авторов, составляет от 0–3 мес до 8 лет (в среднем 10 мес) [4, 5]. Широкий клинический полиморфизм может включать как варианты с тяжёлыми двигательными и когнитивными нарушениями, самоповреждающим поведением и судорогами, так и более мягкий фенотип с умеренной задержкой моторного развития, сложными стереотипными движениями и лёгким когнитивным дефицитом без судорог. Более редкие клинические проявления включают микроцефалию, вегетативные проявления и прогрессирующую атрофию вещества головного мозга с истощением мозолистого тела [3]. Грязным осложнением течения заболевания является развитие «дистонических бурь» у части пациентов, приводящих к нарушению дыхания и требующих госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии [2, 6].

Согласно данным исследования Т. Schirinzi с соавт., двигательные нарушения в группе GNAO1-ассоциированных двигательных расстройств (46 пациентов в кагорте) были представлены хореей (58,7%), дистонией (65,2%) и дискинезиями (63%) [4]. Острые состояния развивались у 45,7% пациентов группы, при этом 41,3% требовали госпитализации в отделение реанимации.

Лечение является симптоматическим и включает различные схемы медикаментозной терапии, направленные на коррекцию двигательных нарушений и судорог, а также организацию питания пациента и профилактику вторичных осложнений, связанных с нарушениями движения. Описаны случаи чувствительности двигательных нарушений при NEDIM к то-пирамату [12]. Наибольшую эффективность показало применение тетрабеназина и нейролептиков [1, 13]. Однако у большинства пациентов нарушения оставались рефрактерными к проводимой терапии. Глубокая стимуляция головного мозга (DBS) показала хороший эффект в виде значительного ослабления частоты дистонических бурь и тяжести двигательных нарушений как при экстренном вмешательстве, так и в отдалённых наблюдениях [2, 14].

### Клинический случай

Девочка К., 4 года, впервые поступила в отделение психоневрологии и психосоматической патологии в октябре 2021 г. с жалобами на задержку темпов моторного и речевого развития, постоянные непроиз-

вольные хаотичные движения конечностей, открывание рта.

Из анамнеза известно, что ребёнок от 1-й беременности дихориальной диамниотической двойней (брать здоров), протекавшей на фоне анемии, угрозы прерывания на 21-й неделе в связи с истмикоцервикальной недостаточностью (наложение швов). Роды срочные, оперативные на 37-й неделе гестации (36 нед и 6 дней), методом кесарева сечения. Родилась с массой тела 2650 г, высокими баллами по шкале Апгар 8/9.

Раннее психомоторное развитие протекало с задержкой темпов формирования двигательных навыков: голову удерживает, не садится, не стоит, не ходит. Речевое развитие также с задержкой, на момент госпитализации в активном словаре только вокализации.

С 2 мес (рис. 1, а) наблюдалась неврологом по месту жительства в связи с задержкой формирования навыка удержания головы, мышечной гипотонией и нечёткостью движений. В возрасте 3–4 мес (рис. 1, б) впервые обратили внимание на размашистый характер движений рук и ног, отсутствие скоординированных движений при попытке переворота и захвата игрушки. Неоднократно проходила курсы восстановительного лечения (массаж, физиотерапия, ноотропная и витаминотерапия) с положительной динамикой, однако непроизвольные движения усиливались, существенно затрудняя уход и реабилитацию.

При обследовании по месту жительства проведены следующие исследования:

- электронейромиография стимуляционная и игольчатая амбулаторно от 18.06.2018: без патологии;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от 12.09.2018: дисгенезия мозолистого тела.

В условиях Медико-генетического центра г. Сургута 11.10.2018 обнаружена делеция экзонов 7, 8 гена *SMN2* в гетерозиготном состоянии, делеций экзонов 7, 8 гена *SMN1* не выявлено.

В 2019 г. проведена повторная МРТ головного мозга на аппарате 3 Т: структурной патологии не выявлено.

Учитывая отсутствие изменений по данным МРТ головного мозга и наличие выраженной задержки темпов моторного развития и гиперкинетического синдрома, у девочки заподозрено наследственное заболевание. Исследован кариотип: 46,XX (нормальный женский).

Проведено секвенирование генома (лаборатория «Геномед»): в гене *GNAO1* (NM\_020988.1) выявлен нуклеотидный вариант *c.736G > A* (GRCh37 chr16:56385308G > A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.E246K*, не описанный в контрольной выборке gnomAD, v2.1.1. Нуклеотидный вариант описан в литературе как причина заболевания у пациентов с NEDIM [15].

При поступлении в отделение состояние ребёнка оценивалось как тяжёлое за счёт двигательных нарушений. Физическое развитие ниже среднего, гармоничное (рост и вес 25 центиль). Стигм дизэмбриогене-



**Рис. 1. Психомоторное развитие девочки К.**

*a* — в возрасте 6 мес: удерживает голову, сидит с поддержкой, заваливается на бок, отмечается повышение мышечного тонуса в стопах, трудности в привлечении внимания; *b, в* — в возрасте 1 год 3 мес: хореоформные гиперкинезы преобладают в двигательной активности, затрудняют попытки ползания.

**Fig. 1. Psychomotor development of the girl K.**

The six-month girl (*a*) — holds her head, sits with support, falls on her side, there is an increase in muscle tone in the feet, difficulties in attracting attention. At the age of 1 year 3 months, *b* and *c* — choreoform hyperkineses predominate in motor activity, making it difficult to crawl.

за нет. Сознание не нарушено. Эмоционально реагирует на бабушку, на своё имя не откликается, простые просьбы не выполняет. Вокализации, фразовой речи нет. Положение вынужденное из-за постоянных непроизвольных движений. Мышечный тонус: диффузная мышечная гипотония, гиперкинезы (хорея, атетоз, баллизм, дистонические установки кистей рук, периодически широкое открывание рта). Физиологические рефлексы оживлены, без расширения рефлексогенных зон, симметричные. Сила мышц достаточная. Брюшные рефлексы живые. Патологических рефлексов нет. Моторные навыки: голову удерживает, переворачивается, сидит посаженная с опорой, самостоятельно не садится, не стоит, не ходит. Контроль тазовых функций не сформирован.

В течение всего времени суток у ребёнка отмечалась повышенная двигательная активность, хореоформные гиперкинезы, хореоатетоз в кистях рук с дистоническими установками, периодическое широкое открывание рта. Двигательные нарушения нарастили при целенаправленных движениях, вертикализации и беспокойстве ребёнка.

Отмечается задержка моторного и речевого развития, преобладание хореоатетоза и резких бросковых гиперкинезов при эмоциях, попытке произвольного переворота или захвата рукой, а также вертикализации. В ногах эквино-варусная установка. Пальцы кистей рук преимущественно сжаты в кулаки.

В отделении повторно проведено МРТ головного мозга: структурной патологии не обнаружено. При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга сна и бодрствования патологии не выявлено.

Начата терапия баклофеном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки с постепенной титрацией дозы. На фоне тера-

пии бабушка отмечала снижение мышечного тонуса, уменьшение амплитуды гиперкинезов, улучшение качества сна (рис. 2).

В лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру проведён семейный сегрегационный анализ выявленного нуклеотидного варианта *c.736G>A* (*chr16:56385308G>A* (GRCh37) в гене *GNAO1*). Нуклеотидный вариант подтверждён у ребёнка, тогда как у родителей не обнаружен. Это позволило расценить этот вариант в гене *GNAO1* у ребёнка как возникший *de novo* и являющийся причиной заболевания.

На основании полученных данных исследования, наличия хореоформных гиперкинезов и грубой задержки психомоторного развития, при отсутствии изменений на МРТ головного мозга и судорог ребёнку установлен следующий клинический диагноз: Расстройство развития нервной системы с непроизвольными движениями (NEDIM) (OMIM 617493)

Продолжен приём баклофена 10 мг по 2,5 мг 2 раза в сутки с рекомендациями постепенного повышения дозы. С родителями ребёнка проведена беседа о целесообразности консультации нейрохирурга с решением вопроса об имплантации DBS и введении топирамата, а также тетрабеназина (назначаемого off-label), от чего в настоящий момент решено было воздержаться в связи с возрастом ребёнка. Продолжили приём баклофена и физическую реабилитацию по месту жительства с незначительной положительной динамикой.

В катамнезе на фоне интеркуррентного инфекционного заболевания, со слов мамы и по данным предоставленных видеофрагментов (рис. 3), у ребёнка развилось острое ухудшение состояния в виде появления



**Рис. 2. Девочка К. в возрасте 4 лет на фоне терапии баклофеном и систематической физической реабилитации.**  
**Fig. 2. The four year girl on the background of baclofen therapy and systematic physical rehabilitation.**



**Рис. 3. Девочка К. в возрасте 4,5 года в период криза.**  
**Fig. 3. The four and a half year girl K during a period of crisis.**

постоянных, изнуряющих насильственных бросковых движений конечностями (баллизма), не прекращающихся на протяжении суток. Ребёнок не мог уснуть, отмечалось выраженное потоотделение. Данное состояние не изменялось при приёме баклофена и самостоятельно прекратилось при снижении температуры тела.

В двигательном развитии на фоне проводимых реабилитационных мероприятий отмечался постепенный медленный набор навыков: хорошо удерживает голову, сидит посаженная с опорой, выполняет упражнения. Вместе с тем нарастают амплитуда и тяжесть гиперкинезов, повышается мышечный тонус, что существенно затрудняет развитие ребёнка.

## Обсуждение

Описанный клинический случай редкого двигательного нарушения с дебютом в раннем детском возрасте демонстрирует необходимость популяризации знаний о таких наблюдениях среди широкого круга специалистов, а также об эффективности молекулярно-генетической диагностики с использованием технологии высокопроизводительного секвенирования для дифференциальной диагностики наследственных заболеваний, имеющих пересекающийся полиморфизм клинической симптоматики [16–18]. Медикаментозная терапия препаратами, относящимися к группе противосудорожных (топирамат), ней-



Рис. 4. Девочка К. в возрасте 5 лет.

Fig. 4. The five-year girl K.

ролептиками и тетрабеназином не является стандартной в детском возрасте. Приём миорелаксанта баклофена показал незначительное улучшение при начале терапии, однако в длительном наблюдении существенной динамики уже не наблюдалось. Отсроченное решение об имплантации DBS ребёнку обусловлено малым количеством имеющихся описаний и низкой осведомлённостью населения и специалистов о механизме и положительных исходах данного метода лечения у детей с NEDIM в России.

### Заключение

NEDIM — редкое инвалидизирующее расстройство движения с дебютом в детском возрасте, приводящее к снижению качества жизни ребёнка и семьи. Популяризация знаний о группе заболеваний, связанных с мутациями в гене *GNAO1*, позволит своевременно выявлять, лечить и предотвращать угрожающие жизни осложнения. Своевременное начало медикаментозного и оперативного (DBS) лечения позволит существенно улучшить качество жизни пациентов и их семей.

### ЛИТЕРАТУРА

- Ananth A.L., Robichaux-Viehoever A., Kim Y.M., Hanson-Kahn A., Cox R., Enns G.M., et al. Clinical course of six children with *GNAO1* mutations causing a severe and distinctive movement disorder. *Pediatr. Neurol.* 2016; 59: 81–4. <https://doi.org/10.1016/j.pediatr.neurol.2016.02.018>
- Kulkarni N., Tang S., Bhardwaj R., Bernes S., Grebe T.A. Progressive movement disorder in brothers carrying a *GNAO1* mutation responsive to deep brain stimulation. *J. Child. Neurol.* 2016; 31(2): 211–4. <https://doi.org/10.1177/0883073815587945>
- Saitsu H., Fukai R., Ben-Zeev B., Sakai Y., Mimaki M., Okamoto N., et al. Phenotypic spectrum of *GNAO1* variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. *Europ. J. Hum. Genet.* 2016; 24(1): 129–34. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.92>
- Schirinzi T., Garone G., Travaglini L., Vasco G., Galosi S., Rios L., et al. Phenomenology and clinical course of movement disorder in *GNAO1* variants: Results from an analytical review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 61: 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.019>
- Гусева М.В. Эпилептическая энцефалопатия 17 типа у ребенка раннего возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(5): 281–2.
- Danti F.R., Galosi S., Romani M., Montomoli M., Carss K.J., Raymond F.L., et al. *GNAO1* encephalopathy: broadening the phenotype and evaluating treatment and outcome. *Neurol. Genet.* 2017; 3(2): e143. <https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000000143>
- Menke L.A., Engelen M., Alders M., Odekerken V.J.J., Baas F., Cobben J.M. Recurrent *GNAO1* mutations associated with developmental delay and a movement disorder. *J. Child Neurol.* 2016; 31(14): 1598–601. <https://doi.org/10.1177/0883073816666474>
- Schorling D.C., Dietel T., Evers C., Hinderhofer K., Korinthenberg R., Ezzo D., et al. Expanding phenotype of de novo mutations in *GNAO1*: Four new cases and review of literature. *Neuropediatrics*. 2017; 48(5): 371–7. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603977>
- Nakamura K., Kodera H., Akita T., Shiina M., Kato M., Hoshino H., et al. De Novo mutations in *GNAO1*, encoding a Galphao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93(3): 496–505. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.07.014>
- Kelly M., Park M., Mihalek I., Rochtus A., Gramm M., Pérez-Palma E., et al. Spectrum of neurodevelopmental disease associated with the *GNAO1* guanosine triphosphate-binding region. *Epilepsia*. 2019; 60(3): 406–18. <https://doi.org/10.1111/epi.14653>

11. Feng H., Khalil S., Neubig R.R., Sidirooulos C. A mechanistic review on GNAO1-associated movement disorder. *Neurobiol. Dis.* 2018; 116: 131–41. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.005
12. Sakamoto S., Monden Y., Fukai R., Miyake N., Saito H., Miyuchi A., et al. A case of severe movement disorder with GNAO1 mutation responsive to topiramate. *Brain Dev.* 2017; 39(5): 439–43. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.11.009
13. Akasaka M., Kamei A., Tanifugi S., Asami M., Ito J., Mizuma K., et al. GNAO1 mutation-related severe involuntary movements treated with gabapentin. *Brain Dev.* 2021; 43(4): 576–9. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.12.002
14. Bulica B. Novel GNO1 mutation in monozygotic twins responsive to DBS [abstract]. *Mov. Disord.* 2020; 35(Suppl. 1): S48.
15. Axeen E., Bell E., Robichaux Viehoever A., Schreiber J.M., Sidiroopoulos C., Goodkin H.P. Results of the first GNAO1-related neurodevelopmental disorders caregiver survey. *Pediatr. Neurol.* 2021; 121: 28–32. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.005
16. Милованова А.М., Пушкин А.А., Савостыянов К.В., Зробок О.И., Ващурин Т.В., Ананьин П.В. и др. Исследование генетических причин врожденного и инфантального нефротического синдрома у российских детей. *Нефрология и диализ.* 2021; 23(1): 57–72. https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-1-57-72
17. Савостыянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., Ващакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Пушкин А.А. и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2017; 72(4): 242–53. https://doi.org/10.15690/vramn872
18. Савостыянов К.В., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Жанин И.С., Пушкин А.А., Басаргина Е.Н. и др. Клиническое применение массивного параллельного секвенирования в молекулярной диагностике наследственных болезней накопления гликогена среди детского населения России. *Российский педиатрический журнал.* 2017; 20(3): 132–9. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-3-132-139
5. Guseva M.V. Epileptic encephalopathy type 17 in a young child. *Rossiyskiy pediatriccheskiy zhurnal.* 2019; 22(5): 281–2. (in Russian)
6. Danti F.R., Galosi S., Romani M., Montomoli M., Carss K.J., Raymond F.L., et al. GNAO1 encephalopathy: broadening the phenotype and evaluating treatment and outcome. *Neurol. Genet.* 2017; 3(2): e143. https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000000143
7. Menke L.A., Engelen M., Alders M., Odekerken V.J.J., Baas F., Cobben J.M. Recurrent GNAO1 mutations associated with developmental delay and a movement disorder. *J. Child Neurol.* 2016; 31(14): 1598601. https://doi.org/10.1177/0883073816666474
8. Schorling D.C., Dietel T., Evers C., Hinderhofer K., Korinthenberg R., Ezzo D., et al. Expanding phenotype of de novo mutations in GNAO1: Four new cases and review of literature. *Neuropediatrics.* 2017; 48(5): 3717. https://doi.org/10.1055/s-0037-1603977
9. Nakamura K., Kodera H., Akita T., Shiina M., Kato M., Hoshino H., et al. De Novo mutations in GNAO1, encoding a Galphao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93(3): 496505. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.07.014
10. Kelly M., Park M., Mihalek I., Rochtus A., Gramm M., Pérez-Palma E., et al. Spectrum of neurodevelopmental disease associated with the GNAO1 guanosine triphosphate-binding region. *Epilepsia.* 2019; 60(3): 40618. https://doi.org/10.1111/epi.14653
11. Feng H., Khalil S., Neubig R.R., Sidirooulos C. A mechanistic review on GNAO1-associated movement disorder. *Neurobiol. Dis.* 2018; 116: 13141. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.005
12. Sakamoto S., Monden Y., Fukai R., Miyake N., Saito H., Miyuchi A., et al. A case of severe movement disorder with GNAO1 mutation responsive to topiramate. *Brain Dev.* 2017; 39(5): 43943. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.11.009
13. Akasaka M., Kamei A., Tanifugi S., Asami M., Ito J., Mizuma K., et al. GNAO1 mutation-related severe involuntary movements treated with gabapentin. *Brain Dev.* 2021; 43(4): 5769. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.12.002
14. Bulica B. Novel GNO1 mutation in monozygotic twins responsive to DBS [abstract]. *Mov. Disord.* 2020; 35(Suppl. 1): S48.
15. Axeen E., Bell E., Robichaux Viehoever A., Schreiber J.M., Sidiroopoulos C., Goodkin H.P. Results of the first GNAO1-related neurodevelopmental disorders caregiver survey. *Pediatr. Neurol.* 2021; 121: 2832. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.005
16. Milovanova A.M., Pushkov A.A., Savostyanov K.V., Zrobok O.I., Vashurina T.V., Ananin P.V., et al. A study of genetic causes of congenital and infantile nephrotic syndrome in children of Russian Federation. *Nefrologiya i dializ.* 2021; 23(1): 57–72. https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-1-57-72 (in Russian)
17. Savostyanov K.V., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N., Vashakmadze N.D., Zhurkova N.V., Pushkov A.A., et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2017; 72(4): 242–53. https://doi.org/10.15690/vramn872 (in Russian)
18. Savostyanov K.V., Surkov A.N., Namazova-Baranova L.S., Zhanin I.S., Pushkov A.A., Basargina E.N., et al. Clinical application of massive parallel sequencing in molecular diagnostics of hereditary diseases of glycogen accumulation in the children population of the Russian Federation. *Rossiyskiy pediatriccheskiy zhurnal.* 2017; 20(3): 132–9. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-3-132-139 (in Russian)

## REFERRENCES

1. Ananth A.L., Robichaux-Viehoever A., Kim Y.M., Hanson-Kahn A., Cox R., Enns G.M., et al. Clinical course of six children with GNAO1 mutations causing a severe and distinctive movement disorder. *Pediatr. Neurol.* 2016; 59: 814. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.02.018
2. Kulkarni N., Tang S., Bhardwaj R., Bernes S., Grebe T.A. Progressive movement disorder in brothers carrying a GNAO1 mutation responsive to deep brain stimulation. *J. Child. Neurol.* 2016; 31(2): 2114. https://doi.org/10.1177/0883073815587945
3. Saito H., Fukai R., Ben-Ze'ev B., Sakai Y., Mimaki M., Okamoto N., et al. Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. *Europ. J. Hum. Genet.* 2016; 24(1): 12934. https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.92
4. Schirinzi T., Garone G., Travaglini L., Vasco G., Galosi S., Rios L., et al. Phenomenology and clinical course of movement disorder in GNAO1 variants: Results from an analytical review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 61: 1925. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.019.
1. Ananth A.L., Robichaux-Viehoever A., Kim Y.M., Hanson-Kahn A., Cox R., Enns G.M., et al. Clinical course of six children with GNAO1 mutations causing a severe and distinctive movement disorder. *Pediatr. Neurol.* 2016; 59: 814. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.02.018
2. Kulkarni N., Tang S., Bhardwaj R., Bernes S., Grebe T.A. Progressive movement disorder in brothers carrying a GNAO1 mutation responsive to deep brain stimulation. *J. Child. Neurol.* 2016; 31(2): 2114. https://doi.org/10.1177/0883073815587945
3. Saito H., Fukai R., Ben-Ze'ev B., Sakai Y., Mimaki M., Okamoto N., et al. Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. *Europ. J. Hum. Genet.* 2016; 24(1): 12934. https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.92
4. Schirinzi T., Garone G., Travaglini L., Vasco G., Galosi S., Rios L., et al. Phenomenology and clinical course of movement disorder in GNAO1 variants: Results from an analytical review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 61: 1925. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.019.
5. Guseva M.V. Epileptic encephalopathy type 17 in a young child. *Rossiyskiy pediatriccheskiy zhurnal.* 2019; 22(5): 281–2. (in Russian)
6. Danti F.R., Galosi S., Romani M., Montomoli M., Carss K.J., Raymond F.L., et al. GNAO1 encephalopathy: broadening the phenotype and evaluating treatment and outcome. *Neurol. Genet.* 2017; 3(2): e143. https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000000143
7. Menke L.A., Engelen M., Alders M., Odekerken V.J.J., Baas F., Cobben J.M. Recurrent GNAO1 mutations associated with developmental delay and a movement disorder. *J. Child Neurol.* 2016; 31(14): 1598601. https://doi.org/10.1177/0883073816666474
8. Schorling D.C., Dietel T., Evers C., Hinderhofer K., Korinthenberg R., Ezzo D., et al. Expanding phenotype of de novo mutations in GNAO1: Four new cases and review of literature. *Neuropediatrics.* 2017; 48(5): 3717. https://doi.org/10.1055/s-0037-1603977
9. Nakamura K., Kodera H., Akita T., Shiina M., Kato M., Hoshino H., et al. De Novo mutations in GNAO1, encoding a Galphao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93(3): 496505. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.07.014
10. Kelly M., Park M., Mihalek I., Rochtus A., Gramm M., Pérez-Palma E., et al. Spectrum of neurodevelopmental disease associated with the GNAO1 guanosine triphosphate-binding region. *Epilepsia.* 2019; 60(3): 40618. https://doi.org/10.1111/epi.14653
11. Feng H., Khalil S., Neubig R.R., Sidirooulos C. A mechanistic review on GNAO1-associated movement disorder. *Neurobiol. Dis.* 2018; 116: 13141. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.005
12. Sakamoto S., Monden Y., Fukai R., Miyake N., Saito H., Miyuchi A., et al. A case of severe movement disorder with GNAO1 mutation responsive to topiramate. *Brain Dev.* 2017; 39(5): 43943. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.11.009
13. Akasaka M., Kamei A., Tanifugi S., Asami M., Ito J., Mizuma K., et al. GNAO1 mutation-related severe involuntary movements treated with gabapentin. *Brain Dev.* 2021; 43(4): 5769. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.12.002
14. Bulica B. Novel GNO1 mutation in monozygotic twins responsive to DBS [abstract]. *Mov. Disord.* 2020; 35(Suppl. 1): S48.
15. Axeen E., Bell E., Robichaux Viehoever A., Schreiber J.M., Sidiroopoulos C., Goodkin H.P. Results of the first GNAO1-related neurodevelopmental disorders caregiver survey. *Pediatr. Neurol.* 2021; 121: 2832. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.005
16. Milovanova A.M., Pushkov A.A., Savostyanov K.V., Zrobok O.I., Vashurina T.V., Ananin P.V., et al. A study of genetic causes of congenital and infantile nephrotic syndrome in children of Russian Federation. *Nefrologiya i dializ.* 2021; 23(1): 57–72. https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-1-57-72 (in Russian)
17. Savostyanov K.V., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N., Vashakmadze N.D., Zhurkova N.V., Pushkov A.A., et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2017; 72(4): 242–53. https://doi.org/10.15690/vramn872 (in Russian)
18. Savostyanov K.V., Surkov A.N., Namazova-Baranova L.S., Zhanin I.S., Pushkov A.A., Basargina E.N., et al. Clinical application of massive parallel sequencing in molecular diagnostics of hereditary diseases of glycogen accumulation in the children population of the Russian Federation. *Rossiyskiy pediatriccheskiy zhurnal.* 2017; 20(3): 132–9. https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-3-132-139 (in Russian)